

ӘСКЕРИ КАФЕДРА

Әскери токсикология, радиобиология, ЯҚ және
ХҚ-дан медициналық қорғаныс

№ 3 ТАҚЫРЫП.
" ТОКСИКОМЕТРИЯ ЖӘНЕ
ТОКСИКОКИНЕТИКА".

Токсикометрия мен токсикокинетиканың негізгі түсініктері.

- **Токсикометрия.**
- Улылық – химиялық заттардың өлшеуге болатын қасиеті.
- Улылықты өлшеу – заттың түрлі токсикалық процесстер формаларын тудыратын заттың МӨЛШЕРІН білдіреді. Зат токсикалық процессті неғұрлым аз мөлшерде тудырса, соғұрлым улы болады.
- **Заттың улылығын бағалайтын токсикологияның бөлімін – «токсикометрия» деп атайды.** теориялық және тәжірибелік токсикометрияны ажыратады.

- ***Теориялық токсиметрия*** – химиялық заттардың улылығын сапалық бағалау әдістерін жасайтын және жетілдіретін токсикология бөлімі.
- ***Тәжірибелік токсикометрия*** – түрлі заттардың улылығының сандық сипаттамасын анықтауға бағытталған токсикологтардың күнделікті қызметі.
- Заттың улылығының сандық сипаттамасын анықтау зертханалық жануарларға эксперимент арқылы анықталып, кейін клиника жағдайында немесе популяциялық зерттеулерде (зерттеудің эпидемиологиялық түрлері) нақтыланады (адамға қолдану).

- Алғаш рет тәжірибе жүзінде жануарларға эксперимент жасау арқылы заттардың улылығын сандық анықтауды 1927 жылы J.W. Trevan ұсынған болатын.
- Токсикометриялық зерттеу нәтижесінде заттардың жағымсыз әсер тудыратын (жұмысқа қабілеттілікті бұзып, ауру немесе өлімді тудыру) токсикалық доза мөлшерін, токсикалық концентрация, токсодозалар анықталады.

- *Ағзаның ішкі ортасына түсіп, токсикалық әсерді тудыратын заттың мөлшерін **токсикалық доза (D)** деп атайды. Токсикалық доза токсиканттың салмағының ағзаның салмағына қатынасында (мг/кг) анықталады.*
- *Қоршаған орта объектісінің (су, ауа, топырақ) көлемінде орналасқан, онымен қатынасқа түскен кезде токсикалық эффект тудыратын заттың мөлшерін **токсикалық концентрация (C)** деп атайды. Токсикалық концентрация токсикант салмағының ортаның көлеміне (ауа, су) – (мг/л; г/м³) немесе ортаның салмағының (топырақ, азық-түлік) - (мг/кг) қатынасында анықталады.*

- Бу, газ немесе аэрозоль түрінде әсер ететін токсиклық затты сипаттау үшін *токсодоза* деген шама қолданады (W). Осы өлшем тек ауадағы токсикант мөлшерін (токсикалық концентрация) ғана емес, соған қоса уланған атмосферада адамның өткізген уақытын да ескереді. Токсодоза шамасын есептеу 20-ғасырда неміс химигі Габермен әскери улы заттардың улылығын анықтау үшін ұсынған болатын:

- $W = ct$, қайда

- W - токсодоза,

- c – қоршаған ауадағы заттың концентрациясы,

- t - заттың әсер еткен уақыты.

- Токсодозаны анықтау кезінде токсиканттың жоғарғы концентрациядағы аз уақытты әсері мен заттың аз концентрациясындағы ұзақ уақытты аппликациясы тең келеді. Токсикодозаның өлшем бірлігі - мг мин/м³ болып табылады. Осыдан, Габер бойынша фосгеннің токсикодозасы - 450 мг мин/м³; яғни бірдей әсерді 1 минут ішіндегі 450 концентрациядағы ингаляция мен 10 минутта 45 мг/м³ концентарцияда күтуге болады.

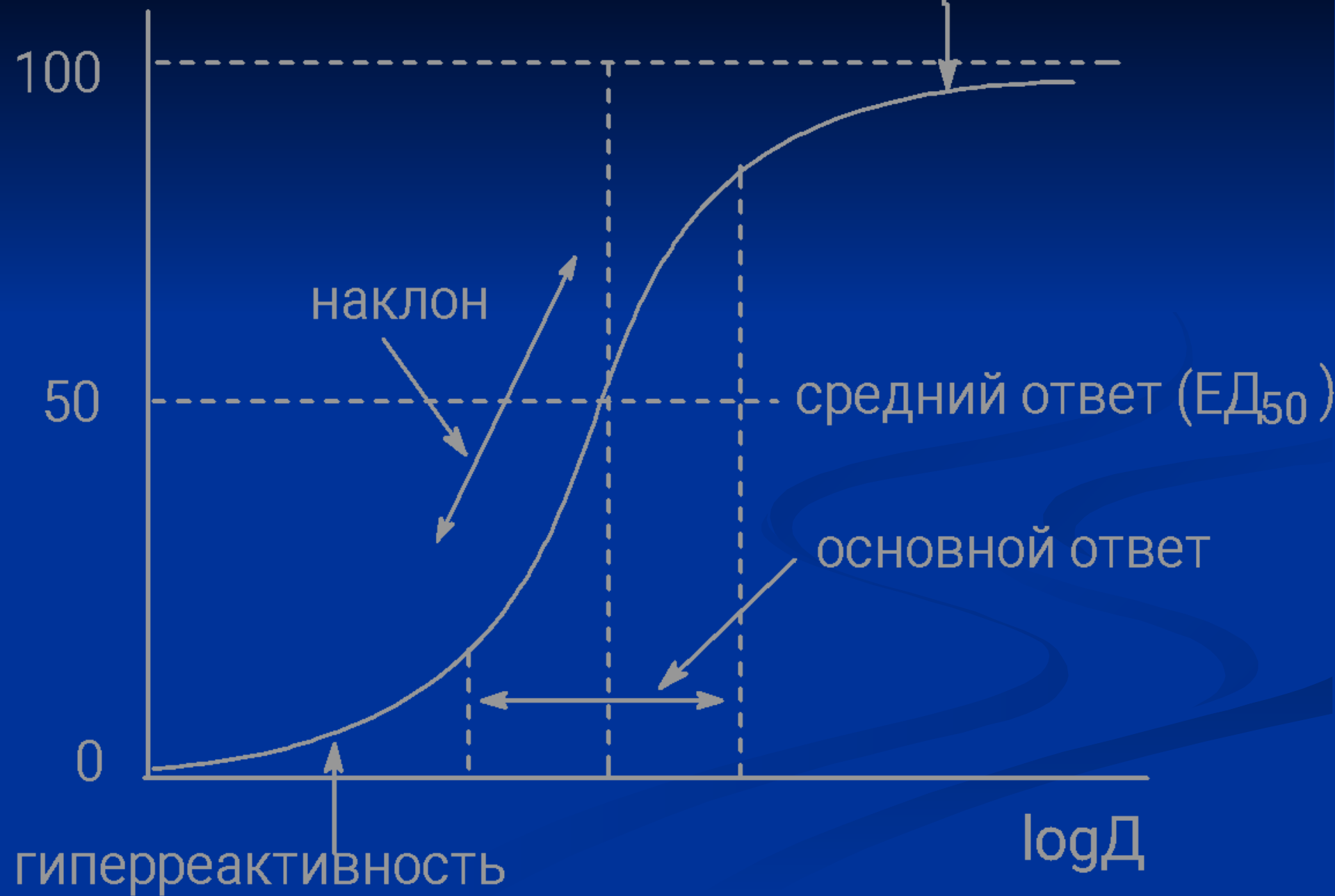
- Әскери токсикологияда токсиканттың ағзаға әсері кезінде негізінен **3 дәрежелі әсерді** бағалайды:
- -**Өлімге әкелетін**: летальды дозаның мөлшерімен сипатталады (концентрация) - LD(LC);
- - **Төзімсіз**: өмірге қабілеттіліктің (транзиторлы реакция) айтарлықтай бұзылыстарын тудыратын доза мөлшерімен (концентрация) сипатталады;
- - **Табалдырықтық**: токсиканттың бастапқы әсерінің көріністерін тудыратын дозамен - Lim D (Lim C) сипатталады.

- Өнеркәсіпте, ауыл-шаруашылығында, коммуналды токсикологияда токсикалық заттарды бағалау кезінде кей-кезде әр түрлі әсерлерді (кардиотоксикалық, гепатотоксикалық, нефротикалық, иммунотоксикалық және т.б.) тудыратын зерттелетін агенттің дозасы мен концентрациясын анықтайды. Зерттеушілермен бағаланатын кез-келген жағымсыз әсерлер тудыратын заттың дозасы (концентрация) *эффektivті доза (ED)* дап аталады.

- Тірі ағзаларға түрішілік өзгергіштік тән болғандықтан (соның ішінде токсикантқа бірдей емес сезімталдылықпен көрініс беретін), өлімге әкелетін, төзімге келмейтін, табалдырықтық дозаны сипаттау үшін тәжірибе жасау мен алынған нәтижені бағалаудың арнайы әдістерін қолданады. тәжірибеде қолданатын жануарлар тобында топшілік топтар ұйымдастыру қолданылады. Топшілік топ құрамына кіретін жануарларға бірдей дозада

- «Доза-әсер» тәуелділігін анықтаудың кең таралған әдісі болып токсикант енгізіледі, әрбір келесі топшілік топқа дозаны жоғарылатады. Топшілік топты ұйымдастыру кездейсоқ тандау арқылы жүзеге асырады. Доза жоғарылаған сайын бағаланатын әсер дамыған әрбір топшілік топ құрамындағы жануарлар мөлшері артады. Осы кездегі туындаған тәуелділік токсикантқа деген оң жауабы бар (топшілік топтағы жануарлардың жалпы мөлшерінің жартысы) жануарлар саны функция дозасы болып табылатын таралу жиілігінің кумулятивті қисығы ретінде көрінуі мүмкін (сурет 2)

эффект(%)



- **Сурет 2. Салыстырмалы ортаңғы нүктеге симметриялы, (50% жауабы) жануарлар топтарына «доза-әсер» типті қисығы. Топтың токсикантқа жауабының негізгі мағынасы ортаңғы мағына айналасында жинақталған.**

- Көптеген жағдайларда график ортаңғы нүктеге салыстырмалы симметриялық, log-қалыпты таралымның S-тәрізді қисығы болып келеді. Алынған нәтижені интерпретациялау кезінде ескеруге маңызды осы қисықтың бірқатар қасиеттерін сипаттауға болады:
- Қисықтың ортаңғы нүктесі (жауаптың 50%-да) немесе жартылай әсерлі доза (ED50) - заттың токсикалылығын есептеудің ыңғайлы әдісі. Егер әсерін бағалайтын болсақ – топтағы жануарлардың летальділігін білдіретін нүкте орташа өлімге ұшырататын доза деп ұғылады. Орташа өлімге ұшырататын доза кез-келген заттың токсикалылығын білдіретін ең нақты сандық сипаты болып табылады, өйткені сенімділік интервалы 95% минималды болып, ал бағаланатын әсер – міндетті (өлім).

- «Доза-әсер» қисығының сол жағындағы популяцияның аз бөлігі токсиканттың аз дозасына әсерін көрсетеді. Осы топ гиперсезімталдар және гипер реактивті даралар тобы. Қисықтың оң жағында орналасқан популяцияның өзге тобы токсиканттың тек ең жоғарғы дозасына әсер көрсетеді. Бұл гипосезімтал, гипореактивті немесе резистентті даралар.

- «Доза-әсер» қисығының иілуі, әсіресе ортаңғы шамалар аймағында әсер тудыратын дозаның өзгергіштігін сипаттайды. Осы шама әсер етуші доза мөлшерінің өзгеруіне байланысты токсикант әсеріне популяция реакциясының айтарлықтай өзгеруі мүмкіншілігін анықтайды. Көп мөлшерде иілуі бұл токсикант әсеріне популяцияның көп бөлігі бірдей дозалардың бір деңгейінде әсер көрсететін болса, соған қоса пология қисаюы даралардың токсикантқа деген түрлі сезімталдылығын куәландырады.

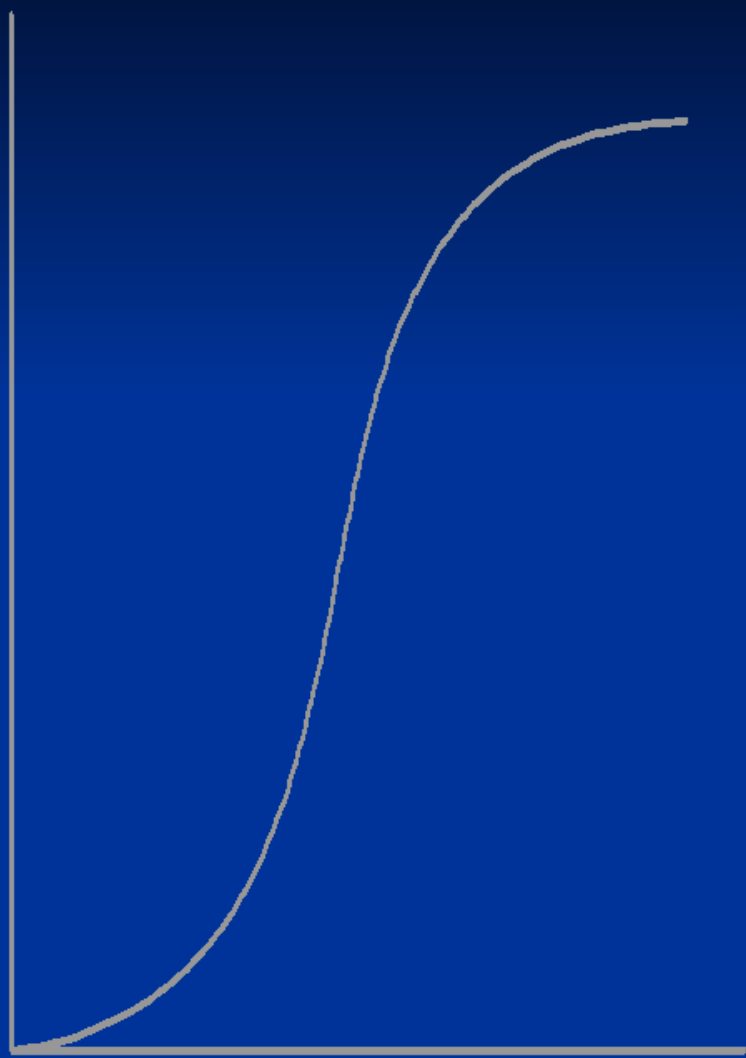
- «Доза-әсер» қисығының ыңғайлы анализі үшін жиі “log-пробит” координациясында құрылуы арқылы сызықты тәуелділікке айналады: токсикант дозасы қарсы жауабымен айқындалған логарифм - пробит (әсер даму мүмкіншілігінің шамасы) түрінде көрініс береді. Әсердің даму жиілігі мен оның даму мүмкіншілігі (пробит түрінде) арнайы таблица арқылы анықталады (сурет 3).

эффект(%)

А

пробит

Б



log D



log D

- **Сурет 3. «Доза-әсер» тәуелділігін анықтауға арналған тәжірибелік мәліметтерді қайта құру:** А) «Әсер-Доза log» тәуелділігі; Б) «Әсер пробиті - Доза log» тәуелділігі.

- Осы қайта құрылым зерттеушіге (Б) график анализіне негізделе отырып жеңіл тәжірибе нәтижесін және т.б., улылықтың сенімділік интервалының шамасын, қисықтың иілу көлемін бағалауға мүмкіндік береді: - LD(LC)50, LD(LC)16, 84 - популяцияның белгілі бір бөлігінде бағаланатын әсер тудыратын токсикалық доза мен концентрация мөлшерін анықтауға мүмкіндік береді.
- Жануарлардың түрлерінің токсиканттарға деген сезімділігі түрліше болады, кейде айтарлықтай ерекшеленеді, токсикалықты анықтауда аз дегенде жануардың 3 түріне жасайды, соның бірі – ірі (ит, мысық).
- Заттарды енгізу түріне байланысты да токсикалық әр түрлі болып келеді (кесте 2). Сондықтан, зерттеу кезінде заттарды түрлі жолдармен енгізеді.

Кесте 2.

Лабораторлы жануарларға енгізу жолының зарин мен атропиннің токсикалығына әсері

Токсикант	Жануар	Енгізу жолы	Өлімдік дозасы (мг/кг)
Зарин	Егеуқұйрық	бұлшық етке	0,17
		Ауыз арқылы	0,6
		Көктамыр ішілік	0,05
Атропин	Тышқан	Ауыз арқылы	800
		Көктамыр ішілік	90

- Заттардың аз мөлшердегі ұзақ уақытты әсері кезіндегі олардың ауру тудыру қабілетін сандық бағалау, соған қоса токсикалық процесстің арнайы формалары (тератогенез, канцерогенез және т.б.) үлкен қиындықтар туғызады. Осындай текті зерттеулер арнайы даярланған бағдарлама негізінде жүргізілетін ұзақ уақытты тәжірибелерді қажет етеді. Қазіргі кездегі токсиметрияда екі негізгі қиыншылықты соңына дейін жеңбеген еді. Біріншісі – жануарларға жасалған тәжірибелер нәтижелерін адамдарға аудару. Екіншісі – жоғары дәрежелі әсерлер кезінде алынған нәтижелерді күнделікті кезігетін ксенобиотиктердің кіші, кейде шамадан тыс кіші доза және концентрациясына таратылуы болып табылады. Осы қиындықтарды жеңу үшін тәжірибе негізінде алынған барлық мәліметтер уланғандарға клиникалық бақылау жағдайында, соған қоса улы заттармен қатынасқа түскен адамдардың деңсаулық жағдайын популяциялық зерттеу жағдайларында өзгеріп отырады.

Токсикокинетика.

- **Токсикокинетика** – ксенобиотиктердің ағзадағы резорбция, таралу, биотрансформация және элиминация заңдылықтарын зерттейтін токсикология бөлімі.
- **Сурет4. Ағзаның ксенобиотиктермен әрекеттесу кезеңдері.**

АППЛИКАЦИЯ

СРЕДА

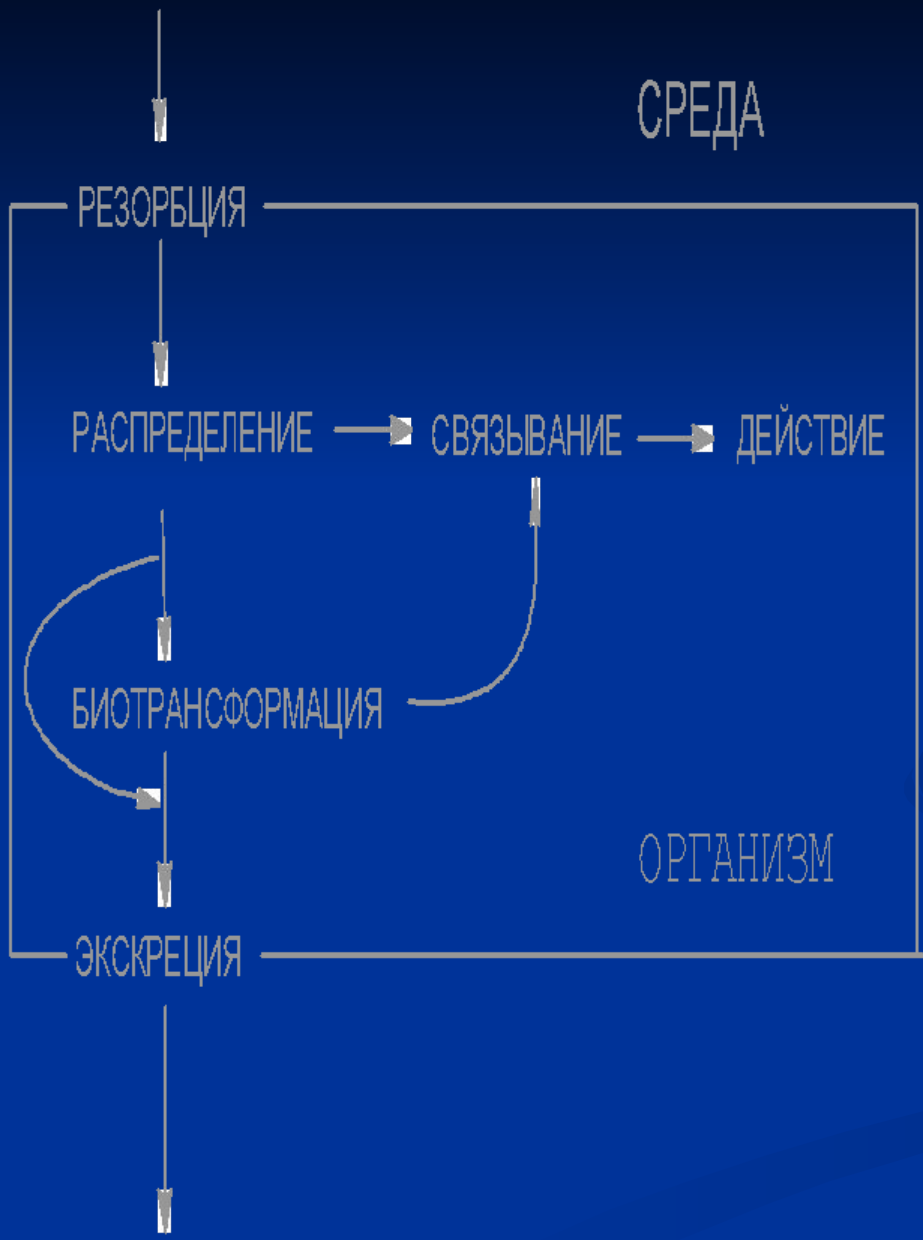
РЕЗОРБЦИЯ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ → СВЯЗЫВАНИЕ → ДЕЙСТВИЕ

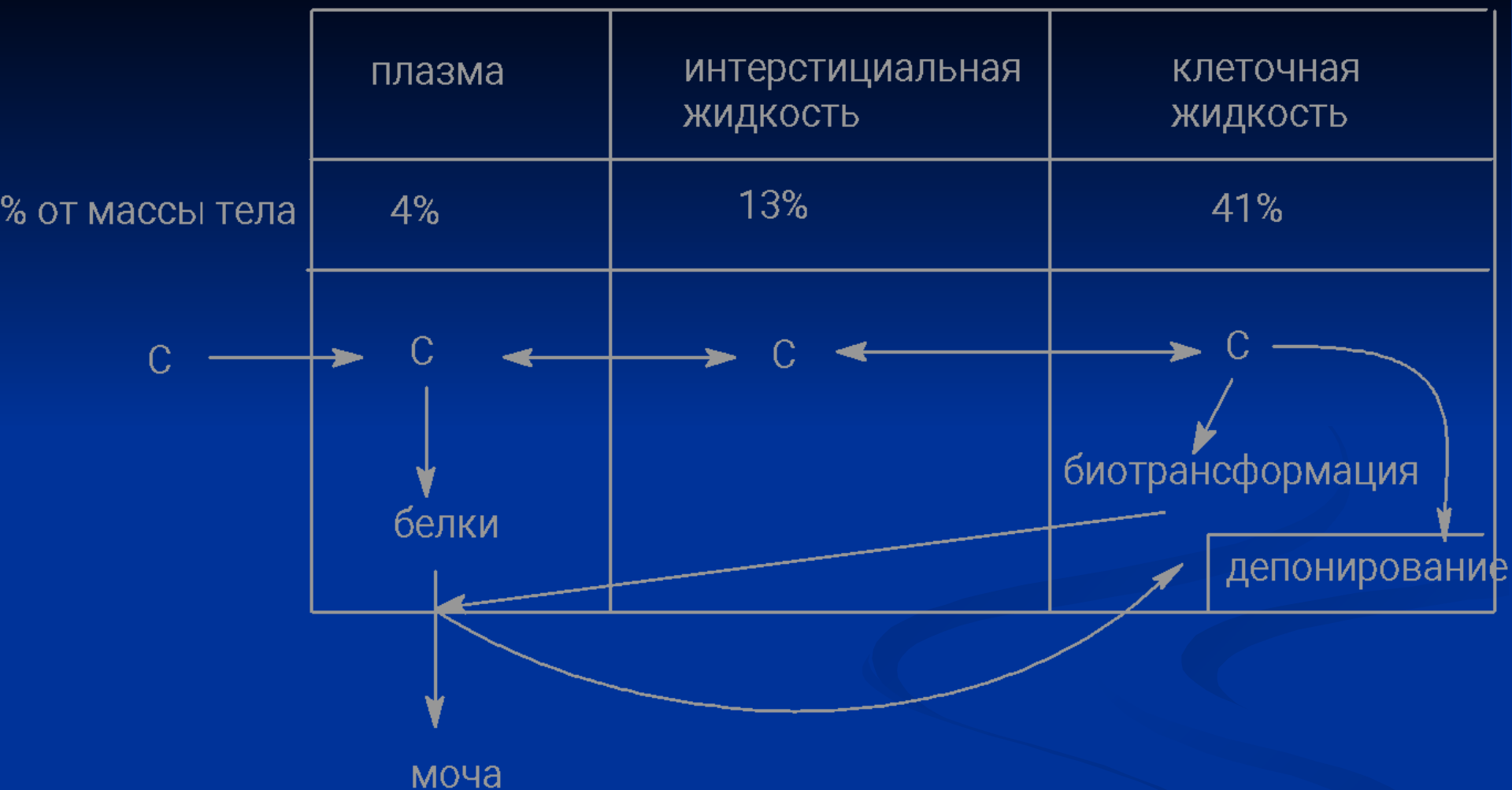
БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

ОРГАНИЗМ

ЭКСКРЕЦИЯ



- Қазіргі кездегі ғылымның түрлі заттардың токсикокинетикасын зерттеуде ағза жөніндегі білімі кеңейген сайын және биосферадағы ксенобиотиктерді анықтаудың химико-аналитикалық әдістері жетілдірілген сайын мүмкіндіктері жоғарылайды. Әрбір заттың токсикокинетикалық сипаттамасы тәжірибе жүзінде лабораториялық жануарларға зерттеледі және клиника жағдайында нақтыланады.
- Токсикокинетика тұрғысынан ағза қасиеттері әр түрлі, бір-бірінен биологиялық тосқауылдармен бөлінген көптеген компартменттен құралған (бөлімдер: қан, ұлпа, жасушадан тыс сұйықтық, жасуша ішілік сұйықтық және т.б.) күрделі жүйе (сурет 5).



Сурет 5. Заттардың (С) ағзаның негізгі компарменттерімен қозғалысының сызбасы.

- Заттың енуі, таралуы, заттың бөлінуі кезінде оның ерітілуі, сұйық орталарда, осмоста конвекциясы, биологиялық бөгеттер арқылы фильтрациясы жүзеге асырылады.
- *Еру* – заттың сұйық фазадағы (ерітіндіде) молекулярлы немесе иондалған формадағы жинақталуы. Ағзаның ішкі ортасына енуге тек ерітілген заттардың ғана (тер, терінің майлы ерітіндісі, асқазан және ішек сөлі және т.б.) мүмкіндігі бар.

- **Конвекция** – еріген ксенобиотиктердің концентрациясын теңестіруге мүмкіндік беретін ортаның механикалық араластырылуы. Қан айналымға түскен заттар ағзада ең алдымен конвекция жолымен таралады. Өйткені капиллярлардағы қан айдау жылдамдығы ірі тамырларға қарағанда әлдеқайда төмен боп келетіндіктен (капиллярларда - 0,03 - 0,05 см/сек; қолқада - 20 см/сек), қандағы токсиканттың араластырылуы жүректе, қолқада және ірі тамырларда жүзеге асады.

■ **Диффузия** – молекулалардың ретсіз қозғалысы нәтижесінде концентрация градиенті бойынша ортадағы заттың салмағының араластырылуы. Физиологиялық маңызды диффузды процесстер өте кішкентай арақашықтықта – бірнеше микроннан бастап миллиметрге дейін жүзеге асырылады. Ол диффузия процессінің молекуланың өтетін жолының (1 мкм қашықтықтағы диффузияға 10-2 с уақыт қажет, 1 мм – 100 с, 10 мм – 10000с, яғни 3 сағат) квадратына пропорционалды өсетіндігіне байланысты болып келеді. Сондықтан диффузия арқылы ағзада, ең алдымен заттардың түрлі бөгеттерден өтуі мен жасуша ішіндегі таралуы жүзеге асады.

- **Фильтрация** – ерітіндімен бірге ерітілген заттың гидростатикалық қысымның әсерімен саңылаулы мембрана арқылы қозғалысы.
- **Осмоз** – ерітіндінің осмостық қысымның әсерінен ерітілген зат өте алмайтын мембрана арқылы ақырғының концентрациясы жоғары жаққа орын ауыстырылуы. Ерітіндінің осмостық қысымы ерітінлег заттың бөліктерінің санына пропорционалды болып келеді.
- Заттардың токсикалық сипаттамасы оның қасиеттерімен, соған қоса жасушалардың, ағзалардың және толықтай ағзаның құрылымдық-функционалдық ұйымдасу ерекшелігіне байланысты болып келеді.

Заттардың токсикокинетикасын анықтайтын маңызды қасиеттеріне жатқызылады:

- **Агрегаттық жағдайы.** Заттар қатты, сұйық, газ тәрізді жағдайда болуы мүмкін. Ксенобиотиктің биожетімділігі, яғни оның ішкі ағза орталарына ену мүмкінділігі, соған қоса ену жолдары негізінен агрегаттық жағдаймен анықталады. Содан, синил қышқылының булары ағзаға өкпе арқылы енсе, сұйық синил қышқылы ағзаға тері арқылы (шектелген мөлшерде) және асқазан-ішек жолдары арқылы енуі мүмкін, синил қышқылының тұздары да асқазан-ішек жолдары арқылы енуі мүмкін.

- «май/су» жүйесінде таралу коэффициенті. Заттың полярлы емес ерітіндідегі (соның ішінде липидтердегі) ерігіштігінің судағы ерігіштігіне қатынасымен анықталады. Бұл көрсеткіш қосылыстардың көбінесе өзіне тән орталарда жинақталу (майда еритіндер липидтерде жинақталса; суда еритіндер – қан плазмасының сулы фазасында, жасушалақ және жасушадан тыс жинақталады) және биологиялық бөгеттерден өту қабілетіне әсерін тигізеді.

- **Молекула мөлшері.** Молекула мөлшері үлкейген сайын оның диффузия жылдамдығы аз, ал фильтрация процесі соншалықты дәрежеде күрделенген болады. Сондықтан молекула мөлшері ең алдымен ксенобиотиктердің биологиялық бөгеттерден өту мүмкіншілігіне әсер етеді. Содан СО (көміртек оксиді, түтін газы) молекуласы өкпе арқылы ағзаға бірден енеді және қан мен тіндерде тез арада таралады, ал ботулотоксин молекуласы (МС 150000 артық) үшін бірнеше сағат қажет болады.

■ Молекуладағы зарядтың болуы.

Заттардың бөгеттер арқылы өтуі мен түрлі биоорталардағы еруіне әсер етеді. Зарядталған молекулалар (иондар) ион каналдары арқылы өтуі жаман, липидтік мембрана арқылы өтпейді, жасушалардың және тіндердің липидті фазасында ерімейді. Бір элементтің түрлі зарядтары бар иондары биологиялық бөгеттерді түрліше өтеді: Fe^{+2} ионы – асқазан-ішек жолдарында сіңірілсе, ал Fe^{+3} – жоқ.

- Тұздардың, әлсіз қышқылдар мен негіздердің диссоциация константасының мөлшері. Ішкі орта жағдайында токсикант молекуласының иондарға диссоциацияланған салыстырмалы бөлігін анықтайды.
- **Химиялық қасиеті.** Токсиканттың түрлі ұлпалар мен ағзалардың құрылымдық элементтерімен жақындығына әсерін тигізеді.
- Ксенобиотиктердің токсикокинетикасына әсер ететін ағзаның маңызды сипаттамасына оның компартменттері мен оларды алшақтайтын биологиялық бөгеттерінің қасиеттері жатқызылады.

Компартменттердің негізгі қасиеттеріне жатқызылады:

- **Су мен майдың қатынасы.** Биологиялық құрылымдар, тіндер, ағзалар құрамында (биологиялық мембраналар, май тіні, ми) көп мөлшерде липидтер, немесе көп мөлшерде судан құралған (бұлшық ет тіні, дәнекер тіні және т.б.). Құрамында май тіні көп болғансайын, ондағы майда еритін заттардың жинақталуы соншалықты жоғары болады. Содан, майда еритін хлорорганикалық пестицид дихлордифенилтрихлорметилметан (ДДТ) майлы жасунық(сальник) пен шажырқайда жинақталады. Липидтерде жақсы еритін фосфоорганикалық қосылыстар миға жеңіл енеді.

- Токсикантпен белсенді байланысатын молекулалардың болуы. Мысалы, құрамында цистеині көп ұлпа жасушалары (тері және оның түзілістері) сульфгидритті топтармен (сынап, талий және т.б.) берік байланыс жасайтын заттарды белсенді жинақтайды. Сүйек кемігінің ақуыздары екі валентті металдармен (стронций, қорғасын) белсенді байланысады.

- Биологиялық бөгеттер қатарына (токсикокинетика жағдайынан) құрылысы әр түрлі құрылымдар жатқызылады. Оларға жасушалық және жасушаішілік мембраналар, гистогематикалық бөгеттер (мысалы: гематоэнцефалды, плаценталы және т,б,), жамылғы тіндер (тері, шырышты қабықтар) жатқызылады. Барлық бөгеттер – липидтерге бай гидрофобты түзілістер, сондықтан оларға «май/су» (липидтерде жақсы еритін) жүйесінде таралу коэффициенті жоғары заттар жақсы өтеді. Көптеген бөгеттер құрамында «саңылаулар» - биологиялық бөгеттегі суға толған «өзектер» бар.

Бөгеттердің негізгі қасиеттері:

- қалыңдығы мен жалпы ауданы. Бөгет жіңішке болған сайын және оның бетінің ауданы үлкен болған сайын, уақыт бірлігі ішіндегі ол арқылы өтетін заттар мөлшері жоғары, яғни артады. Үшінші кестеде берілген мәліметтерге сүйене отырып жамылғы тіндермен түзілген бөгеттер ішінде бетнің аумағы үлкен болып — өкпенің альвеолярлы-капиллярлы бөгеті мен ішектің шырышты қабаты болып табылады.

Кесте 3.

Адам денесінің «сіңіруші» бетінің ауданы.

Ағза	Ауданы
Тері	1,2 - 2
Ауыз қуысы	0,02
Асқазан	0,1 - 0,2
Ащы ішек	100
Тоқ ішек	0,5 - 1,0
Тік ішек	0,04 - 0,07
Мұрын қуысы	0,01
Өкпе	70

- Алайда, жалғы тіндер мен гистогематикалық бөгеттерден бетінің жалпы аумағы бірнеше рет асып түсетін жасушадан тыс сұйықтықтан өзара ажырататын ағзаның барлық жасушаларының мембранасымен түзілген гипотетикалық интервалдық бөгет болып табылады. Сондықтан, жамылғы тіндері арқылы сіңірілетіннің барлығы белгілі бір ағзалардың жасушаларына түседі;

- - саңылаулардың болуы және оның мөлшері. Саңылаулар арқылы суда еритін қосылыстар диффундалып, фильтрацияланады. Саңылаулардың диаметрі мен жалпы ауданы түрлі биологиялық бөгеттерде әртүрлі болып келеді (табл. 4).
- - Химиялық заттардың тасымалдануының жеңілдетілген немесе белсенді механизмдерінің болуы. Липидтерде ерімейтін қосылыстар саңылаулар арқылы диффундалып, фильтрацияланады немесе белсенді тасымал механизмі арқылы бөгеттен өтеді. Заттардың биологиялық мембрана арқылы белсенді тасымалы диффузияға қарағанда өте жоғары жылдамдықпен өтеді. Ол арнайы тасымалдаушы ақуыздары арқылы жүзеге асады және ферментативті реакциялардың заңдылықтарына сүйенеді. Белсенді тасымал концентрация градиентіне қарсы кіші молекулалар мен иондардың келуін қамтамасыз етеді. Осы процессті қамтамасыз ету үшін макроэргиялық қосылыстар түрінде жинақталған энергияны (мысалы, АТФ) қажет етеді (сызба 5).

- Жоғары салмаққа ие токсиканттардың (ақуызды токсиндер) биологиялық мембрана арқылы тасымалдануы цитоздар (пиноцитоз, рецептор байланысқан эндоцитоз және т.б.) арқылы жүзеге асырылуы мүмкін. Цитоздар – жасушалық мембранамен тығыз байланысты процесстер болып табылады.

Сызба 4.

Түрлі биологиялық бөгеттердің сипаттамасы.

Бөгет түрі	Заттар үшін өткізгіштілігі	Мысал
Липидті мембрана (саңылаулар жоқ)	иондалмаған молекулалар Майда жақсы еритін	Ауыз қуысының шырышты қабаты, бүйрек өзегінің эпителиі, тері эпителиі, гематоэнцефалды бөгет
Диаметрі кіші (0,3 - 0,8 нм) саңылауы бар липидті мембрана	Майда жақсы еритін және төменгі молекулалы суда еритін молекулалар (200 Д дейін)	Ащы ішек пен тоқ ішектің эпителиі
Орташа өлшемді саңылауы бар липидті мембрана с (0,8 - 4 нм)	Липофилді аз мөлшерде гидрофилді молекулалар	Көздің шырышты қабаты мен мұрынжұтқыншақ, қуық
Ірі диаметрді саңылауы бар липидті мембрана (4 нм көп)	Молекулалық салмағы 4000 Д липофилді және гидрофилді молекулалар	Бауырлық капиллярлар, өт капиллярлары, альвеолярлы-капиллярлы бөгет, тері және бұлшық ет капиллярлары
Саңылаулы мембрана	Молекулырлы салмағы 50000 Д дейін гидрофилді молекулалар	Бүйректің гломерулярлы аппараты

Сызба 5.

Арнайы тасымалдың қасиеттері.

1. Ксенобиотиктің мембрананың сыртқы бетімен және молекула-тасымалдаушымен байланысуы
2. Арнайы тасымалдаушымен мембрана арқылы байланысқан заттың транслокациясы
3. Заттың тасымалдаушымен жасуша ішіндегі байланыстан босатылуы
4. Заттың тасымалдаушымен арнайы субстратты әсерлесуі
5. Гиперболамен сипатталатын процесстің кинетикасы (процесстің максималды жылдамдыққа ие болу - V_{max} , процесстің константы - K_m)
6. Процессті тандамалы тежейтін заттардың болуы
7. Диффузия процессіне қарағанда жылдамдықтың жоғары болуы

Сызба 6.

Цитоз арқылы заттардың тасымалы.

1. Эндоцитоздар: заттың жасушамен жұтылуы 1.1. Фагоцитоз: корпускулярлы бөлшектердің жұтылуы 1.2. Пиноцитоз: сұйықтық тамшыларын және онда еріген жасушалардың жұтылуы 1.3. Рецептормен шарттанған эндоцитоз: кейіннен бұдырлы везикул түзетін макромолекуланың жасуша мембранасындағы арнайы рецепторлармен байланысуы

2. Экзоцитоздар: жасушадан заттардың бөлінуі 2.1. Гранулокринді секреция: құрамында жасушалық заттар бар везикулдың бөлінуі 2.2. Бүршіктену: Жасушаның шеттік ажыратылуы арқылы құрамындағы затымен бірге цитоплазманың бір бөлігінің бөлінуі

3. Трансцитоз (цитопемзис): жасуша көлемі арқылы заттардың тасымалы

4. Синцитоздар 4.1. Жасушалардың бірігіп кетуі 4.2. Жасушалардың құрамында заттары бар липидті везикул арқылы бірігуі

5. Интрацитоз: Везикулдың түзілуі және олардың жасуша ішінде бірігуі

2 Сұрақ. Резорбция. Улы заттардың түсу жолдары. Таралуы.

■ Резорбция

- Резорбция – заттардың сыртқы ортадан ағзаның қан немесе лимфа ағымына ену процесі.
- Токсиканттардың резорбциясы үшін қатысатын негізгі құрылымдарға өкпе (ингаляциялық әсер), тері (трансдермальды әсер), асқазан-ішек жолдары (энтеральді әсерлер, пероральды интоксикация) жатады

.

■ Ингаляциялық енуі.

- Өкпе – ағзаға газдар мен аэрозольдердің енуінің негізгі жолы болып табылады.
- Бетінің ауданының үлкендігі мен капиллярлы ағымдағы ауамен тығыз қатынасы арқылы резорбция процесі өте жоғарлы әсерлі болып табылады.
- Тыныс алатын ауадағы газдың қанға өту жылдамдығы жоғарылаған сайын ауа-қан жүйесіндегі концентрация градиенті артады. Өкпеден шығатын ауадағы газдың құрамы тыныс алатын ауадағы парциалдық қысымына пропорционалды болып келеді. Өкпелік вентиляцияның күшейтілуі концентрация градиенті немесе парциалдық қысым градиенті (ағзадан – ағзаға, жоғары аталған шарттарға байланысты) бағытына газдар (бу)диффузиясын жоғарылатады. Газ тәрізді (бу тәрізді) токсиканттың резорбция жылдамдығы өкпе тініндегі қан айналым жоғарылаған сайын жоғарылайды.

- Қанда газдың жұтылуы олардың қандағы ерігіштігіне байланысты. Түрлі жағдайлар кезінде токсиканттың қандағы ерігіштігі азайған сайын альвеолярлы ауа-қан жүйесіндегі тепе-тендік тезірек орнатылады.
- Аэрозольдердің өкпелік резорбциясы. Аэрозольдер ауа мен сұйықтықтың (тұман) немесе қатты заттың ұсақ бөліктерінен құралатын фазалы қосылыс болып табылады. Тыныс алу жолдарындағы аэрозольдердің резорбциялану заңдылықтары газдардың (булардың) резорбциялану заңдалықтарынан ерекшеленеді.

- Тыныс алу жолдарындағы аэрозольдің резорбциясы өкпе және тыныс алу жолдарының бетінде адсорбцияланатын заттар салмағының қызметі болып табылады.
- Ірі бөлшектердің (5 мкм шамасында) адсорбциясы жоғарғы тыныс жолдарында, ал ұсақ бөлшектердікі (1 мкм шамасында) – тыныс алу жолдарының терең бөліктері мен альвеолаларда жүзеге асырылады.

- Альвеолярлы ауа мен капиллярлы ағымның арасындағы тығыз қатынастың болуы арқылы тыныс алу жолдарында ірі молекулалы заттар да (ботулотоксин және т.б.) сіңірілуі мүмкін. Тыныс алу жолдарының бетінде адсорбцияланатын аэрозоль бөлшектері мактомолекулалармен жұтылып, олармен бірге қан айналымға түсуі мүмкін.
- Газ және аэрозоль түрінде әсер ететін кейбір заттар жоғары реакциялық қабілетке ие болғандықтан өкпелік тінмен тікелей әрекеттесіп, жергілікті әсерлер тудырады (хлор, фосген және т.б.). Осындай заттар резорбцияға ұшырамай, оларға процеске тән заңдылықтар әсер етпейді.

■ Тері арқылы енуі

- Терінің морфологиясы мен биохимиясы көптеген токсиканттардың резорбциясын бөгет тудыралы. Суда еритін заттар үшін тері өте алмайтын бөгет болып табылады. Алайда липидтерде еритін заттар үшін (мысалы, зоман, фосфорилтиохолиндер, иприт, люизит, тетроэтилқорғасын және т.б.) бірқатар өткізгіштікке ие. Токсиканттың теріге енуінің екі жолы бар: трансэпителиалды (эпидермис жасушалары арқылы) және трансфолликулярлы (шаш фолликулярлары арқылы).

- Липидтерде еру қабілетінен басқа, тері арқылы заттардың резорбциясы жылдамдығына әсер етеді: агрегаттық жағдайы, дисперстілігі (аэрозольдің бөлшектерінің мөлшері), токсикант түскен тері жамылғыларының ауданы мен аймағы, тері жамылғысындағы қан айналым интенсивтілігі әсер етеді.
- Терінің қан айналымының күшеюімен жүретін механикалық зақымдалуы, мацерациясы, тітіркенуі токсиканттардың резорбциясы процессін күшейтеді. Терінің липидті қабатын бұзатын кейбір органикалық еріткіштер тері резорбциясын күшейту мүмкін.

Асқазан-ішек жолдары арқылы енуі

- Энтеральды резорбция кезінде асқазан ішек жолдарының құрамындағы сөлдерге токсиканттың минималды болса да еріткіштігін қажет етеді. Асқазан-ішек жолдарының шырышты қабатының құрылымына байланысты заттардың жылдам резорбциясына бейімделген. Асқазан ішек жолдарының тамырлық торы жақсы дамығандықтан бұндағы резорбция қан айналым факторына байланысты емес болып келеді. Резорбция заңдылықтары барлық асқазан-ішек жолдарында бірдей боп келеді.

- ерекшеліктері бар:
- бөлімдерінің құрамындағы рН бойынша ажыратылуы. Асқазан құрамындағы орта қышқыл реакцияға ие. Әлсіз қышқылдар (мысалы, барбитурат қышқылының туындылары және т.б.), негізінен бұл жерде дессоциацияланбаған күйде болады, сондықтан жеңіл сіңіріледі. Әлсіз негіздер (алкалоидтар) керісінше асқазан сөлінде ион түрінде болғандықтан, сіңірілмейді. Ішектегі рН – сілтілі, сондықтан қышқылдардың иондалған формасы және әлсіз негіздердің иондалмаған формасы басым боп келеді.
- Сіңіру бетінің ауданының әр түрлі болуы (кесте 1).
- Токсикантпен бірге қабылданған тағамның сапасы мен саны оның резорбция жылдамдығына айтарлықтай әсерін тигізеді.

Таралуы

- Заттардың қанмен тасымалдануы
- Сіңірілген зат қанға енеді және қан ағысымен ағзада таралады. Қан заттың тасымалын бос және байланысқан түрде жүзеге асырады.
- Ксенобиотиктермен альбуминдер, қан плазмасының гликопротеидтер мен липопротеидтер байланысу мүмкін. Ксенобиотиктердің ақуыздармен байланысуы негізінен әлсіз гидрофобты, сутекті және ионды байланыстардың түзілуінде жатыр. Байланысқан қосылыстар ақуыздарға тән таралу сипатына ие болады. Ақуыз-ксенобиотик мықты байланысы заттардың тіндерге өтуін қиындатады.

- Оң зарядталған ксенобиотиктер эритроциттердің теріс зарядталған мембранасында адсорбциялануы мүмкін. Липофильді заттар эритроциттердің мембранасы арқылы өтіп, гемоглобинмен әрекеттеседі. Ксенобиотиктің гемоглобинмен байланысқан фракциясы жасушадан диффундирлене алмай, кей жағдайларда ұзақ уақыт бұндай жағдайда қан айналымда жүреді.

- Тіндерге енуі
- Токсиканттардың ағзада таралу сипаты жалпы заңдылықтарымен анықталады (жоғарыда қараңыз). Процесске әсер ететін қосымша факторларға ағзалардың қан айналу интенситілігі, соған қоса капиллярлық айналымның жалпы ауданы жатқызылады (таблица 7).

Сурет 6.

Түрлі ағзалар мен тіндердің қан айналым ерекшелігі.

Сызба 7.

Иттің түрлі мүшелеріндегі капиллярлық айналымның айданы,
см²/г тін

Ми	Бүйрек	Бауыр	Өкпе	Бұлшық ет
240	350	250	250	70

- Мысалға айтсақ, ксенобиотиктердің бауырмен ұсталуы ағзаның жақсы қан айналымы, капиллярлық қан айналымның эндотелиінің жоғары дәределі өткізгіштігі жағдай жасайды. Гепатоциттердің жасушалық мембранасы құрамында да көптеген саңылаулар бар, олар жасушаларға заттардың енуін жеңілдетеді. Соған қоса, ағзада ксенобиотиктердің жинақталуына ағзадағы қан плазмасынан белсенбі жұтылу механизмдері (қышқылдардың, негіздердің белсенді тасымалы, макромолекулалардың пиноцитозы) жағдай жасайды.

- Керісінше, қаннан ОЖЖ көптеген (ең алдымен суда еритіндердің) ксенобиотиктердің енуі гематоэнцефалдық бөгеттің болуымен қиындатылған.
- Гематоэнцефалды бөгет бас миының бірқатар анатомиялық құрылымдарымен түзіледі.

■ Ең алдымен, бас миының қанайналымының эндотелиі өзге ағзалардың эндотелиінен жасушалардың бір-бірімен өте тығыз байланыстың болуымен ерекшеленеді. Бас миының капиллярлар саңылауларының әсерлі радиусы өзге тіндерге қарағанда кіші және мысалға қоянда 0,7-0,9 нм құрайды. Ірі молекулалар осы эндотелиалды бөгет арқылы өте алмайды. Суда еритін және зарядталған молекулалар эндотелиалды жасушалардың биомембранасы мен цитоплазмасы арқылы тікелей кішкентай мөлшерлі (CN-) болған жағдайда өте алады. Қалыпты жағдайда мидың эндотелиалды жасушалары пиноцитоз қабілетінен айырылған. Тек кей патологиялық жағдайда (ми гипоксиясы) тамырлар эндотелиінде пиноцитарлы вакуольдер түзіліп, сол кезде гематоэнцефалды бөгеттің өткізгіштігі жоғарылап, мидың токсиндерге деген сезімділігін жоғарылады.

- Екіншіден, ми капиллярлары астроцитарлы глиа бүртіктерімен тығыз қапталған. Астроцитарлық қабық қаннан ми тініне гидрофильді ксенобиотиктердың енуіне және өзге жасушалық элементтермен әсерлесуіне кедергі жасайды. Мидың кейбір аймақтарында, мысалға гипоталамустың ортаңғы төмпешігі, медиалды преоптикалық аумағы, мидың төртінші қарыншалық аумағында капиллярлардың астроцитарлы қабаты салыстырмалы түрде әлсіз дамыған. Осы аумақтарда ОЖЖ суда еритін және зарядталған токсиканттардың молекулаларының енуі мүмкін, бірақ аз мөлшерде.

- ГЭБ түзуіне әсер ететін ақырғы құрылымы болып капилляр эндотелиалды жасушалардың және астроциттер бүршіктері арасында орналасқан базальды мембрана болып табылады. Осы мембрана мидың өмір сүруін қамтамасыз ететін маңызды молекулалардың (оттегі, глюкоза және т.б.) тандамалы енуін қамтамасыз ететін реттелген фибриллярлы макропротеинді құрылымды болып келеді.

- Сондай ГЭБ жүйке жүйесінің (гематоневральды бөгет) перифериялық бөлімін қаптайды. ОЖЖ сияқты мында да токсиндерге жоғары өткізгіштігі бар анатомиялық құрылымдар бар. Оларға дорзальды ганглийлердің артқы түбірлері мен вегетативті ганглийлер (автономды) жатқызылады.
- Плацентарлы бөгет көптеген заттар үшін өткізгіштікке ие, соның ішінде жоғарғы молекулалы қосылыстар үшін де. Бұл жағдай ұрық үшін ана ағзасына жүктіліктің алғашқы 12 аптасында (органогенез уақыты) токсиканттардың енуі жағымсыз салдар тудыру мүмкін.

■ Кейбір ксенобиотикьердің ағзада таралуының негізгі элементіне – олардың депонирленуі жатқызылады. Депонирлену – химиялық заттардың салыстырмалы жоғары концентрацияда бін немесе бірнеше ағзаларда (тіндерде) жинақталып, ұзақ уақыт сақталуы. Кей жағдайларда депонирлену биологиялық маңызды молекула-нысаналардың зақымдалуымен бірге жүреді (токсикалық процесс түзілмейді).

- Депонирлену негізінде екі құбылыс жатыр:
- Ксенобиотиктердің биожүйенің кей компоненттерімен жоғары физико-химиялық жақындығы (биожүйенің элементтерімен химиялық әсерлесуі немесе май тінінде липофильді заттарының тандамалы жинақталуы);
- Ағза жасушаларымен токсиканттың кумуляция арқылы белсенді тандамалы жұтылуы.

- Бірқатар токсиканттар ағзада тұрақты түрде берік депорленетіндігі соншалықты, олардың ағзадан шығуы мүмкін емес болады. Мысалға, кадмийдің ағзадан жартылай элиминация уақыты 20 жылға дейін жетеді.
- Заттардың депонирлену құбылысы кумуляция процессімен байланысты. Материалды кумуляция - негізінен функционалды маңызды құрылымдар-нысаналар аймағында ағзаға ұзақ уақыт түсуі салдарынан токсиканттың біртіндеп жинақталуы салдарынан токсикалық процессті дамытады. Кумуляция құбылысы созылмалы интоксикация негізінде туындайды. (кей жағдайда функционалды кумуляция – токсикантты ұзақ уақыт енгізу салдарынан оның жағымсыз әсерлерінің көрінуі мүмкін).

Элименация. Экскреция. Биотрансформация.

Токсикокинетиканың сандық сипаттамасы.

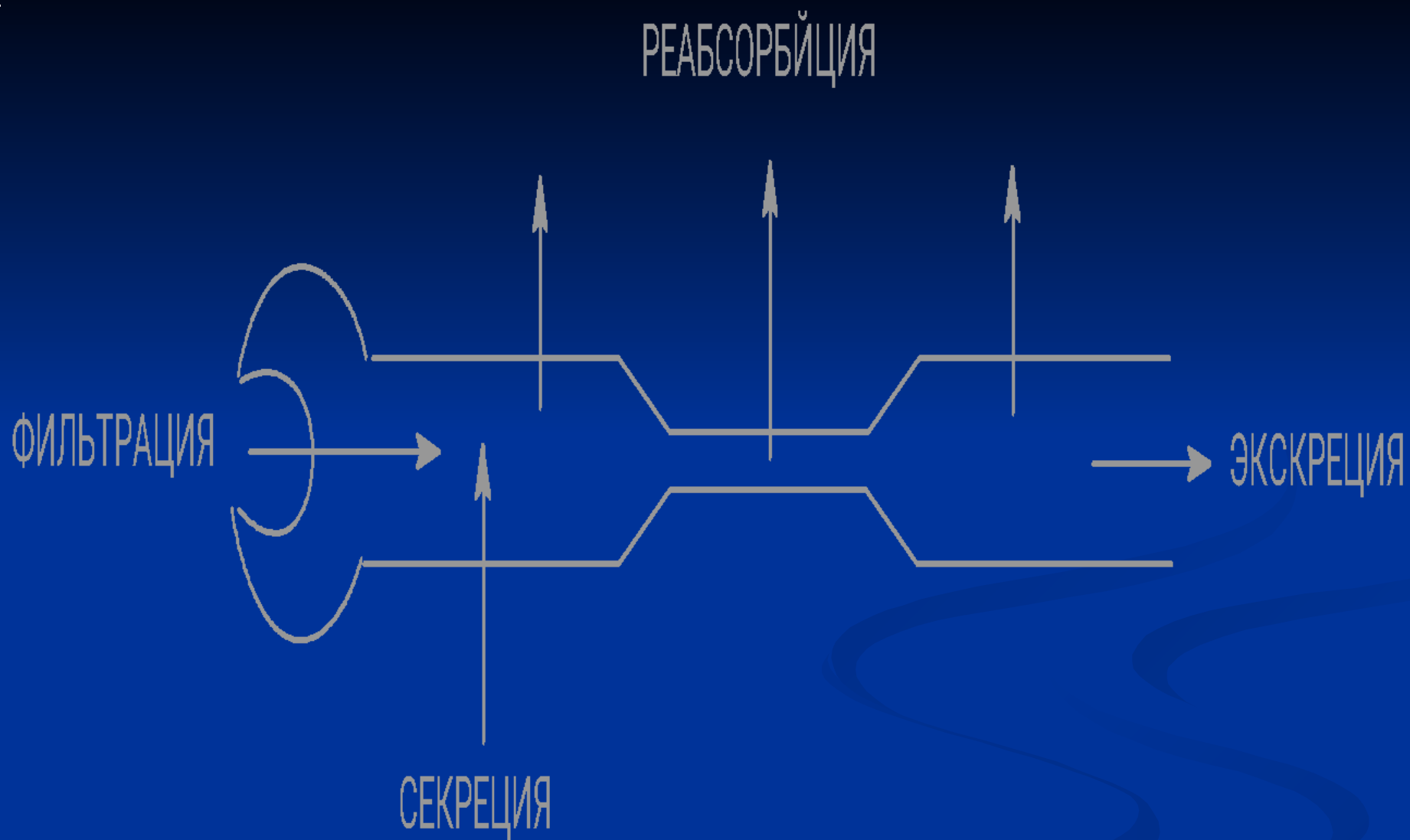
- **Элименация.**
- *Элименация* – ағзада токсиканттың мөлшерінің төмендеуіне әкелетін процесстер жиынтығын айтады. Оған ағзадан ксенобиотиктің экскрециясы (бөліп шығарылуы) және оның биотрансформациясы жатқызылады.
- *Экскреция.*
- Негізгі экскреция ағзаларына өкпе (ұшқыш қосылыстар үшін), бүйрек, бауыр, аз мөлшерде асқазан-ішек жолдарының шырышты қабаты, тері және оның түзілістері жатқызылады.

- ***Өкпелік экскреция.***
- Ұшқыш заттардың газы мен булары қан мен альвеолярлы ауа арасындағы олардың парциалдық қысым градиентіне сәйкес өкпе арқылы сыртқа бөлінеді. Газ тәрізді заттардың экскреция заңдылықтары олардың өкпе арқылы ену заңдылықтарымен толығымен сәйкес келеді.

■ *Бүйректік экскреция*

- Бүйрек – маңызды бөліп шығарушы мүше болып табылады. Бүйрек арқылы зат алмасудың өнімдері, көптеген ксенобиотиктер мен олардың метаболизмінің өнімдері бөлінеді. Бүйрек салмағы дене салмағының 0,3% шамасында құрайды, алайда қанның минуттық көлемінің 30% ол арқылы өтеді. Жақсы қан айналым нәтижесінде сыртқа бөлінуге тиісті қан құрамындағы заттар жедел ағзаға түсіп, кейін зәрмен сыртқа шығарылады.

- Оның негізінде 3 процесс жатыр (сурет 7).
- Гломерулярлы-капиллярлы бөгет арқылы фильтрация;
- Бүйрек өзегінің эпителиімен экскрециясы;
- Эпителий жасушаларымен реабсорбциясы.



Сурет 7. Бүйрек арқылы ксенобиотиктердің экскрециясын реттейтін механизмдер.

■ **Фильтрация:**

■ Қан плазмасы құрамындағы еріген түріндегі төменгі молекулалық заттар.

■ **Секреция:**

■ Органикалық қышқылдар, зәр қышқылы және т.б.

■ Күшті органикалық негіздер, тетраэтиламмоний, метилникотинамид және т.б.;

■ **Резорбция:**

■ Барлық майда еритін заттардың пассивті кері диффузиясы;

■ Органикалық қышқылдардың иондалмаған молекулалары;

■ Глюкоза, лактаттың, аминқышқылдардың, зәр қышқылының, электролиттерлің, судың белсенді резорбциясы.

- Бүйрек арқылы қан плазмасының 700 мл минутында ағып өтеді, оның 20% (125-130 мл) гломерулярлы-капиллярлы бөгет арқылы фильтрацияланады. Бүйрек шумақшаларында жинақталатын алғашқы несеп шынында қан сарысуынан түзілген. Фильтрацияланған сұйықтықтың 99% көбі бүйрек каналдарында реабсорбцияланады. Сонда зәрдегі еріген заттардың концентрациясы 100 есе жоғарылайды. Липидтерде жақсы еритін қосылыстар сол себептен алғашқы несептен бүйрек каналының эпителиі арқылы қайта қанға толығымен диффундалады (реабсорбция). Осындай заттардың ағзадан шығарылуы мүлде жүзеге аспайды.

- Бүйрек арқылы әлсіз қышқылдар мен негіздердің сыртқа шығарылу қабілеті негізінен алғашқы несептің рН-мен анықталады: әлсіз негіздердің бөлінуі қышқылданған зәр жағдайында күшейтіледі (негіздердің иондалған формасы басым келеді – олардың каналдардағы реабсорбциясы қиындайды); әлсіз қышқылдардың бөлінуі негізделген зәр жағдайында жоғарылайды (қышқылдардың иондалған формасы басым келеді).

- Көптеген токсиканттардың бүйрек арқылы бөлінуі белсенді секреция механизмі арқылы жүзеге асырылады. Секретирлеуші құрылымның қызметін бүйрек каналдарының эпителиі атқарады. Негіздік және қышқыл қасиеттері бар заттар үшін өзара тәуелсіз белсенді тасымалдану механизмдері бар.

- ***Бауырлық экскреция***

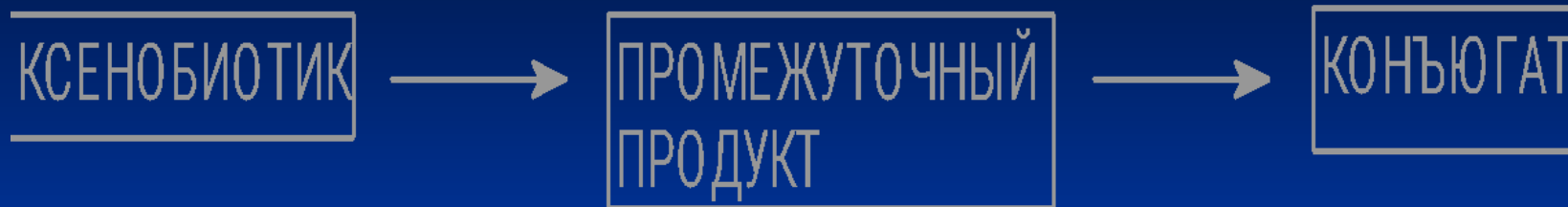
- Бауырлық экскреция – заттардың өтке қарапайым диффузиясы салдарынан, гипотлһоциттермен жүзеге асырылатын ксенобиотиктердің белсенді тасымалымен жүзеге асырылады. Белсенді транспорттың нәтижесінде өттегі заттардың концентрациялық қатынасы қан плазмасынан әлдеқайда жоғары болып келеді. Өттегі химиялық заттардың жоғары концентрациясы тамырлық ағымнан өт жолдарына осмосын қамтамасыз етеді. Бауырмен көп мөлшерде белсенді түрде молекулалық салмағы 600 далтоннан жоғары, құрамында полярлы анионды немесе катионды топтары бар тобы бар заттар шығарылады.

- Өтпен бөлінеін (липофильді заттар, немесе ішек флорасы әсерінен липофильдіге айналатын гидрофильді қосылыстар) бірқатар ксенобиотиктер ішек шырышты қабатында қайта сіңірілуі мүмкін және порталды жүйе арқылы қайта бауырда жинақталуы мүмкін. Бұл гепато-энтеральды циркуляция деп аталады.
- *Ксенобиотиктердің метаболизмі (биотрансформациясы).*
- Ағзадағы көптеген ксенобиотиктер метаболитикалық айналымға ұшырайды (биотрансформация).

- Биотрансформацияның негізгі мағынасы болып — токсиканттың негізгі формасының тез арада экскрециясына ыңғайлы формаға келтіру болып табылады. Биотрансформация — ферментативті процесс.
- Бөтен қосылыстардың метаболитикалық ауысуының 2 фазасы ажыратылады:
- I фаза — тотығу — молекуланың қалпына келтіретін немесе гидролитикалық трансформациясы;
- II фаза — синтетикалық өзгеруі.

1 ФАЗА

2 ФАЗА



ОКИСЛЕНИЕ
ВОССТАНОВЛЕНИЕ
ГИДРОЛИЗ

ГЛЮКУРОНИДАЦИЯ
СУЛФАТАЦИЯ
МЕТИЛИРОВАНИЕ
СВЯЗЫВАНИЕ С ГЛЮТАТИОНОМ

Сурет 8. Бөтен қосылыстардың метаболизмінің фазалары.

- Бірінші фазада келесі биотрансформация реакциялары жүзеге асады:
- Тотығу – молекулалардың гидроксирленуі, дикарбоксильденуі, оксидтердің түзілуі, десульфирленуі, дегалогенизирленуі, спирттер мен альдегидтерінің тотығуы;
- Қалпына келу – альдегидтердің қалпына келуі, азоқалпына келуі, нитроқалпына келуі;
- Гидролиз – эфмр, амидті қосылыстардың ыдырауы.

Сызба 8.

Метаболизмнің I фазасындағы белсенді аралық өнімдердің түзілуімен жүретін ксенобиотикердің биотрансформациясына мысалдар.

Алғашқы зат	Реакция өнімі	Қосылық классы	Энзимдер
хлороформ <chem>CHCl3</chem>	фосген <chem>ClCOCl</chem>	ацилгалоген	P-450
аллиловый спирт <chem>CH2=CHCH2OH</chem>	акролеин <chem>CH2=CHCHO</chem>	Қанықпаған альдегид	алкоголь дегидрогеназа
дихлорэтан <chem>ClCH2CH2Cl</chem>	хлорацетальдегид	альдегид	P-450
диметилнитрозамин <chem>(CH3)2NNO</chem>	ионметилдiazониума <chem>ClCH2CH2OCH2N2+</chem>	алкилдiazониум	P-450
гексан <chem>CH3(CH2)4CH3</chem>	гександион <chem>CH3C(=O)CH2C(=O)CH2CH3</chem>	дикетон	P-450 алкоголь дегидрогеназа
винилхлорид <chem>CH2=CHCl</chem>	хлорэтиленэпоксид <chem>CH2=CH(O)CH2Cl</chem>	эпоксид	P-450
бенз(а)пирен <chem>C1=CC=C2C=CC=CC2=C1</chem>	бензпирендиолэпоксид <chem>O=C1OC(=O)C2=CC=CC=C2C1</chem>	диол эпоксид	P-450 эпоксид гидролазапероксидаза
бензол <chem>c1ccccc1</chem>	бензохинол <chem>O=C1OC(=O)C2=CC=CC=C2C1</chem>	хинол	P-450 пероксидаза
тетрахлорметан <chem>CCl4</chem>	тетрахлорметил-радикал <chem>CCl3*</chem>	алкилдірадикал	P-450
раминофенол <chem>Nc1ccc(O)cc1</chem>	рабензохинонимин <chem>N=C1C(=O)C(=O)C=C1</chem>	хинонимин	пероксидаза

- Бірінші фазадағы биотрансформация процессін белсендіретін негізгі энзимдер: цитохром Р-450 аралыс қызметті тәуелді оксидаза (Р-450), аралас қызметті құрамында флогині бар монооксигеназалар (ФМО), гидропероксидазалар, алкоголь және альдегиддегидрогеназалар, флавопротеинредуктазалар, эпоксидгидраза.
- Бірінші кезеңдегі заттар метаболизмі нәтижесінде жоғары биологиялық белсенділікке ие аралық өнімдер жиі түзіледі (сызба 8).
- Бірінші фазаның көптеген энзимдері жасушаның жылтыр эндоплазмалық торында шоғырланған (микросомальды энзимдер); бір бөлігі – цитозольдің ерітілген фазасында (алкоголь-, альдегиддегидрогеназа, эстеразы). Кейбір гидролазалар қан плазмасы құрамында болады (карбоксилэстераза, арилэстераза).

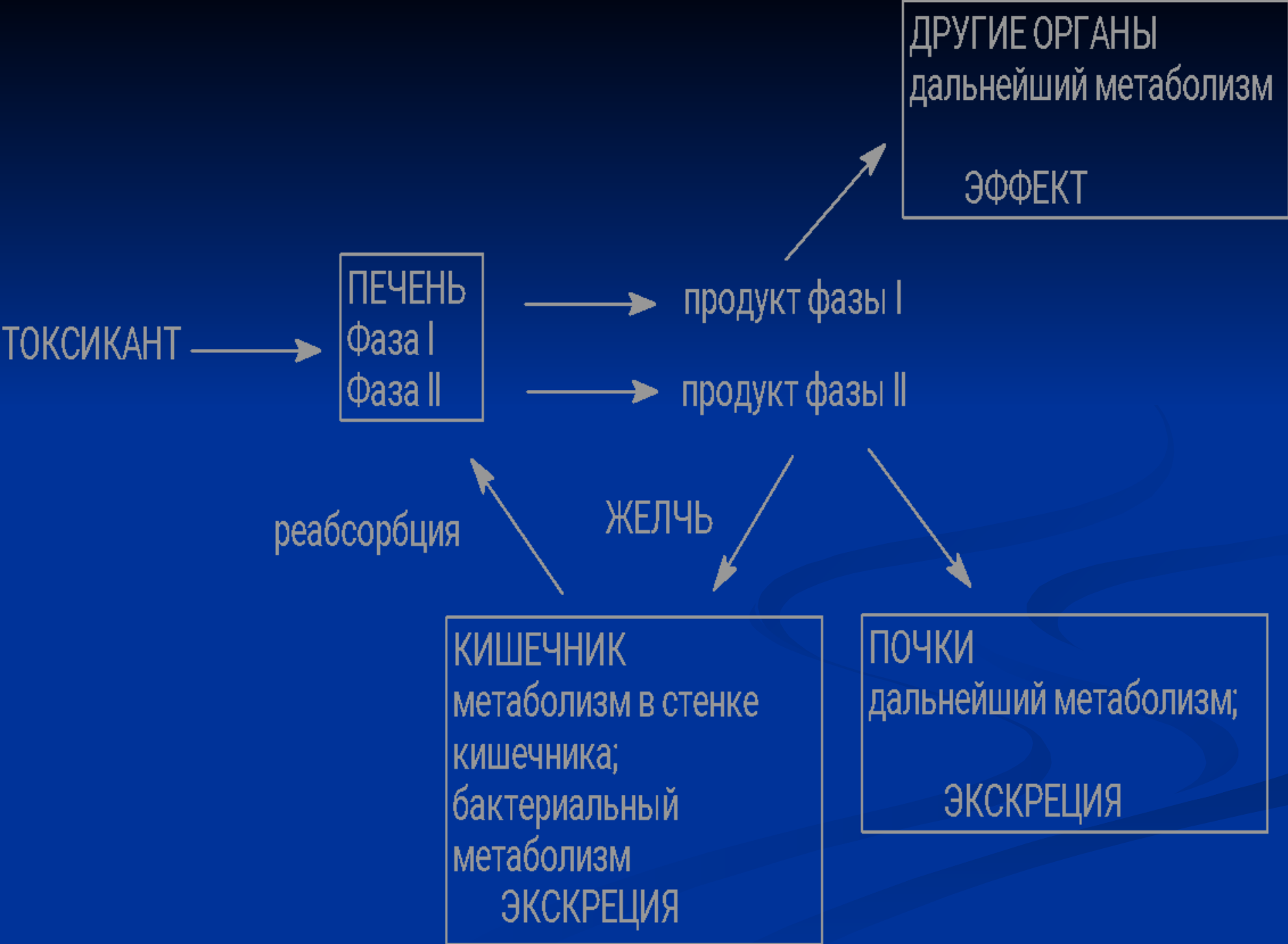
- Екінші фазада биотрасформацияның келесі реакциялары жүзеге асырылады:
- Глюкурон қышқылымен аралық өнімдерінің конъюгациясы,
- Сера қышқылымен конъюгациясы,
- Глутатионмен конъюгациясы,
- Метилирлену,
- Ацилирлену,
- Меркаптоқосылыстардың түзілуі.

- Екінші фазадағы биотрансформация процессін белсендіретін негізгі энзимдер: УДФ-глюкуронозилтрансфераза, сульфотрансфераза, ацетил-КоА-амин-N-ацетилтрансфераза, глутатион-S-трансфераза, цистеинконъюгирлеуші лиазалар.
- Ксенобиотиктердің конъюгациясының жалпы сипаттамасы 9 сызбада берілген.

- Екінші фазаның көптеген энзимдері цитозольдің ерітінді фазасында жинақталған.
- Ксенобиотиктердің метаболиздеуші негізгі ағза – бауыр болып табылады. Аз мөлшерде ксенобиотиктердің белсенді айналуы өкпе, бүйрек, ішек, тері, көкбауыр және өзге тіндерде жүреді. Кейбір заттар қанда метаболизденезі. Негізінен, ксенобиотиктің метаболитикалық айналуына бірқатар мүшелер қатысады (сурет 9).

- **Сызба 9. Ксенобиотиктердің конъюгациясының негізгі реакциясының негізгі сипаттамасы.**

Реакция	Қосылатын агент	Ксенобиотиктің қызмет етуіші тобы
А. Белсенді агенттің қосылуымен жүретін реакциялар		
Глюкурон қышқылымен конъюгация	УДФ-глюкурон қышқылы	-ОН; -COOH; NH ₂ ; -NR ₂ ; -SH; -CH
Глюкозамен конъюгация	УДФ-глюкоза	-ОН; -SH; COOH; =NH
Сулфатация	ФАФС	-ОН; -NH ₂ ; -SH
Метилирлену	S-аденозилметионин	-ОН; -NH ₂
Ацетилирлену	Ацетил КоА	-ОН; -NH ₂
Цианидтің детоксикациясы	Сульфон-сульфид	-CN-
Б. Ксенобиотиктердің белсенді формасының қатысуымен жүретін реакциялар		
Глутатионмен конъюгация	Глутатион	Ареноксидтер; эпоксидтер; галогенирденген алкилді және арилді көмірсулар
Аминқышқылдармен конъюгация	Глицин; глутамин; орнитин; таурин; цистеин	-COOH



- Сурет 9. Ксенобиотиктердің метаболитикалық айналуының этаптарының ағзадағы шоғырлануы.
- Ксенобиотиктердің биотрансформация интенсивтілігіне әсер ететін факторлар.
- Табиғи факторлар:
 - Ағза түрі, жыныс, жасы, тамақтану жағдайлары.
 - Экзогенді факторлар:
 - Ксенобиотиктерді метаболиздеуші құрылымдардың бұзылуы. Ксенобиотиктердің метаболизміне әсер етеді: гепатэктомия, адреналэктомия, кастрация.
 - Метаболизмнің индукциясын, метаболизмнің бәсекелес және бәсекелес емес ингибируін шақыруы мүмкін химиялық заттар.

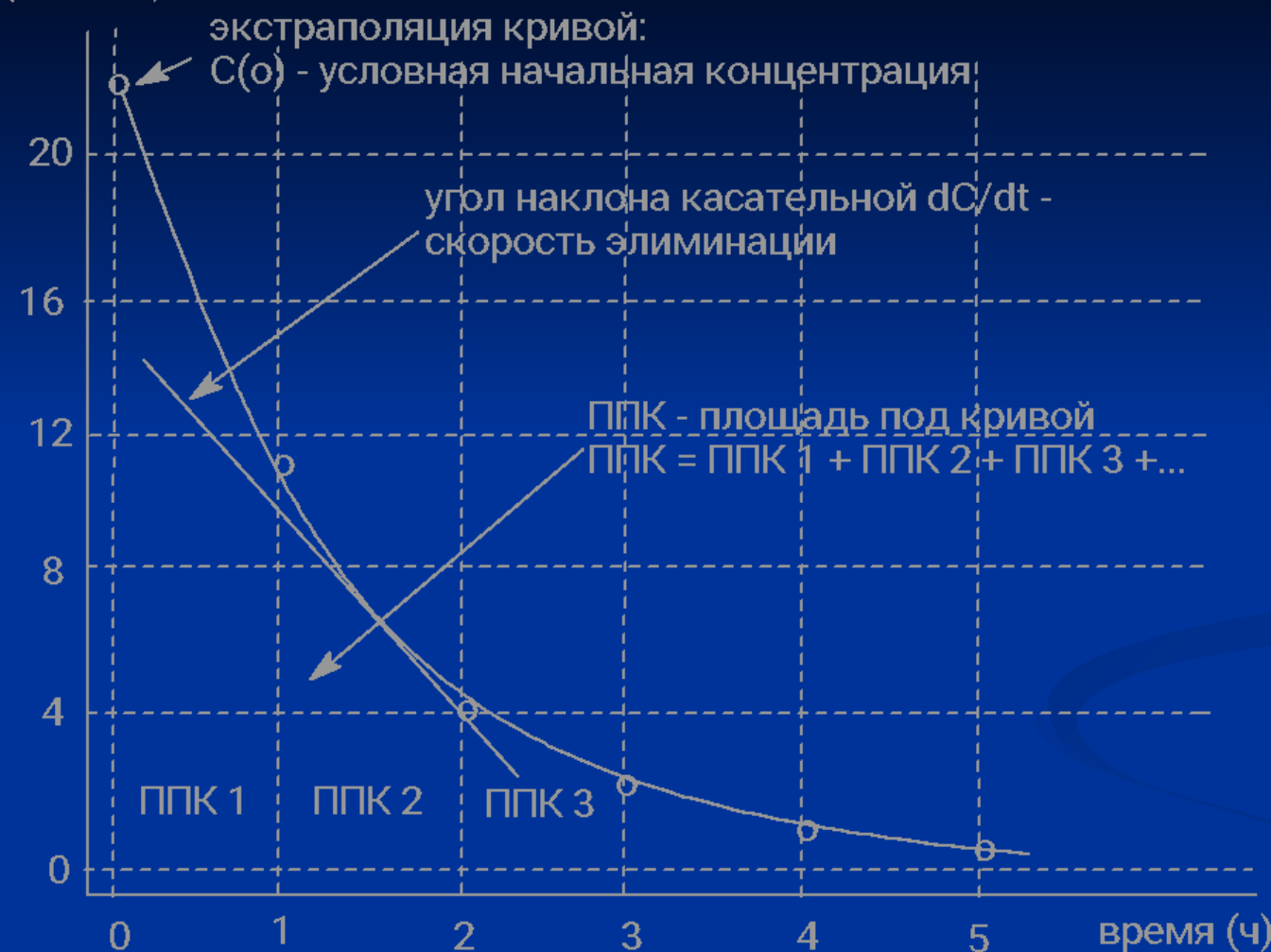
- Бөгде заттардың биотрансформациясының индукторлары қатарына жатқызылады: барбитураттар, полициклды көмірсулар, андрогенді стероидтар, анаболикалық стероидтар, глюкокортикоидтар, спиронолоктон және т.б.
- Бөгде заттардың биотрансформациясының ингибитріне жатқызылады: метирапон, пиперонилбутаксид, 7,8-бензофлаван, SKF-525, Lilly 18947 және т.б.

- Ксенобиотиктердің биотрансформациясының биологиялық салдары болуы мүмкін.
- Токсиканттардың әлсіреуі немесе толығымен биологиялық белсенділігінің жоғалтуы (ФОВ, синил қышқылы);
- Биологиялық белсенділігінің өзгеруі: негізгі заты мен оның метаболизмі өнімдері улы болып табылады, бірақ түрлі бионысаналарға әсер етеді (метанол, дихлоэтан және т.б.);
- Улылығының күшеюі немесе жаңа қасиеттерінің түзілуі (иприт, фторэтанол, бенз(а)пирен және т.б.).
- Токсиканттың оның метаболизмі кезіндегі белсенділігінің жоғарылуы биоактивация деп аталады.

- Биоактивация негізінен метаболизмнің бірінші фазасында жүзеге асады (жиі жоғары реакциялық қабілетке ие метаболизмінің аралық өнімдерінің түзілуі).
- Метаболизмнің екінші фазасында өнімнің биологиялық белсенділігі әдетте айтарлықтай төмендейді.
- Көптеген ксенобиотиктердің белгісіз метаболизм салдары қазіргі кездегі қол жетімді әдістер мен құралдар арқылы процесстің модификациясына абайлап қарауын талап етеді.

- ***Токсикокинетиканың сандық сипаттамасы.***
- Сандық токсикокинетика – Ксенобиотиктердің енуін, таралуын, элиминациясын суреттейтін математикалық моделдердің ұйымдастыратын токсикология саласы.
- Токсико-кинетикалық моделдерді ұйыдастырудың негізі болып токсикантты түрлі жолдармен енгізген уақытынан бастап алынатын заттардың қан мен тіндердегі концентрацияғы тәуелділігінің тәжірибелік графиктер болып табылады (сурет 10).

концентрация
в плазме
(мкг/мл)



уровни действия
концентраций

токсическая

"полезная"

условно
действующая

недействующая

Сурет 10. Қан плазмасындағы венаішілік енгізгеннен бастап заттың концентрациясының тәуелділігі

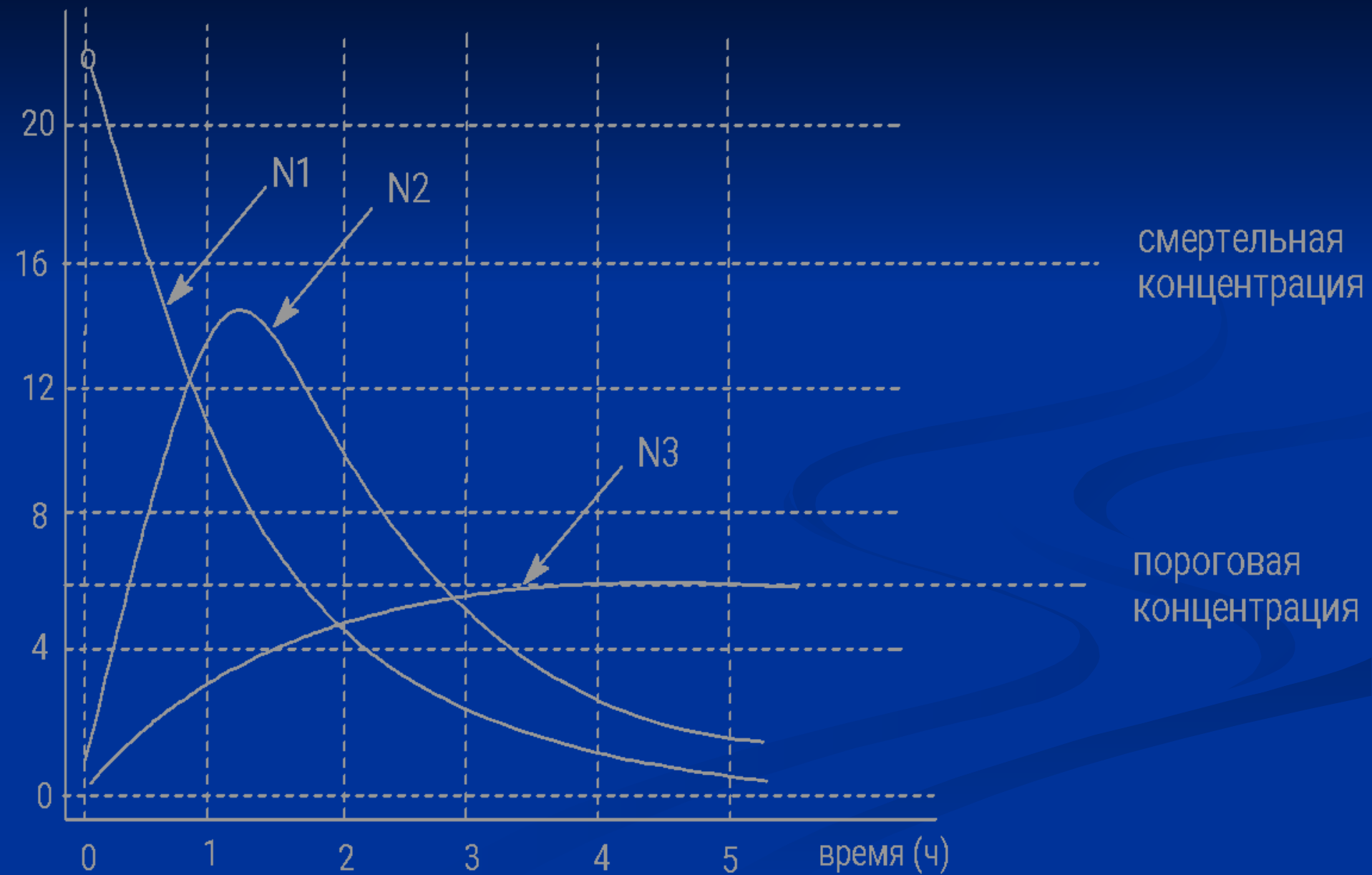
- Анализ үшін негізгі мәліметі болып табылады:
- Заттың енгізілген мөлшері (D – мг);
- Енгізгеннен кейін (D) түрлі уақыта анықталған қандағы концентрациясы (C -мг/мл);
- Енгізген кейінгі уақыт (T -мин).
- Алынған мәліметтерге сүйене отырып қисық астындағы координат осімен шектелген және «қандағы концентрация-уақыт» тәуелділік қисығының аумағы есептеледі.

- Қан плазмасындағы заттың концентрациясының уақытқа тәуелділігін зерттеу токсикокинетиканың жиі қолданылатын сипаттамасын анықтауға мүкіндік береді:
- Резорбция квотасы, QR
- Таралу көлемі, VD
- Жартылай элиминация кезеңі, $t_{1/2}$
- Жалпы клиренс, Cl

■ Резорбция квотасы (биожетімділігі). Заттың ағзаға түрлі жолдармен енуі қабілеттерінің сандық сипаттамасы болып «заттың резорбциясы квотасы ЗРК» шамасы болып табылады. ЗРК сіңірілген заттың белгілі бір жолмен апплицирленген жалпы санына қатынасын көрсетеді. ЗРК координатада диаграмманың құру арқылы есептелуі мүмкін: «уақыт – қандағы токсикант коонцентрациясы». Осындай диаграмма (ППК) қисығының астындағы аумағы сіңірілген токсикан мөлшерімен анықталады. Егер ППК венаішілік токсиканттың енгізілуі ППКiv аппликацияның басқа әдісіндегі ППКd мөлшерімен қатынасындағы $QR = \text{ППКd} / \text{ППКiv}$ коэффициент мағынасы токсиканттың зерттелушіге енгізілетін әдісі үшін резорбцияның квота мөлшерін анықтайды. QR мағынасы 1-ге жақындаған сайын зерттелетін әдіс арқылы заттың сіңірілуі жақсарады.

- Мәліметтер анализі кезінде биожетімділік мөлшері токсиканттың ағзаға әсерін толығымен ашпайды. ПҚК түрлі әсер ету кезінде бірдей болуы мүмкін, алайда жету жылдамдығының әртүрлілігі мен қосылыстардың элиминация уақыты бір заттың әртүрлі әсерлерін тудыру мүмкін. Мысалы 11 суретте берілгін.
- Суретте берілген мәліметтерге сүйене отырып заттың асөзан-ішек долы арқылы сіңірілуіне қарамастан, өлімділік әсер тек венаішілік Д дозасында ұнқабылдағанда ғана жүзеге асырылады.
- Таралу көлемі. Заттың таралуынаң абсолютті көлемі (V_D) ағзаның ішкі ортасының белгілі көлемінің жиынтығы оның концентрациясы қан плазмасындағы концентрациясымен бірдеп етіп таралуы болып табылад.

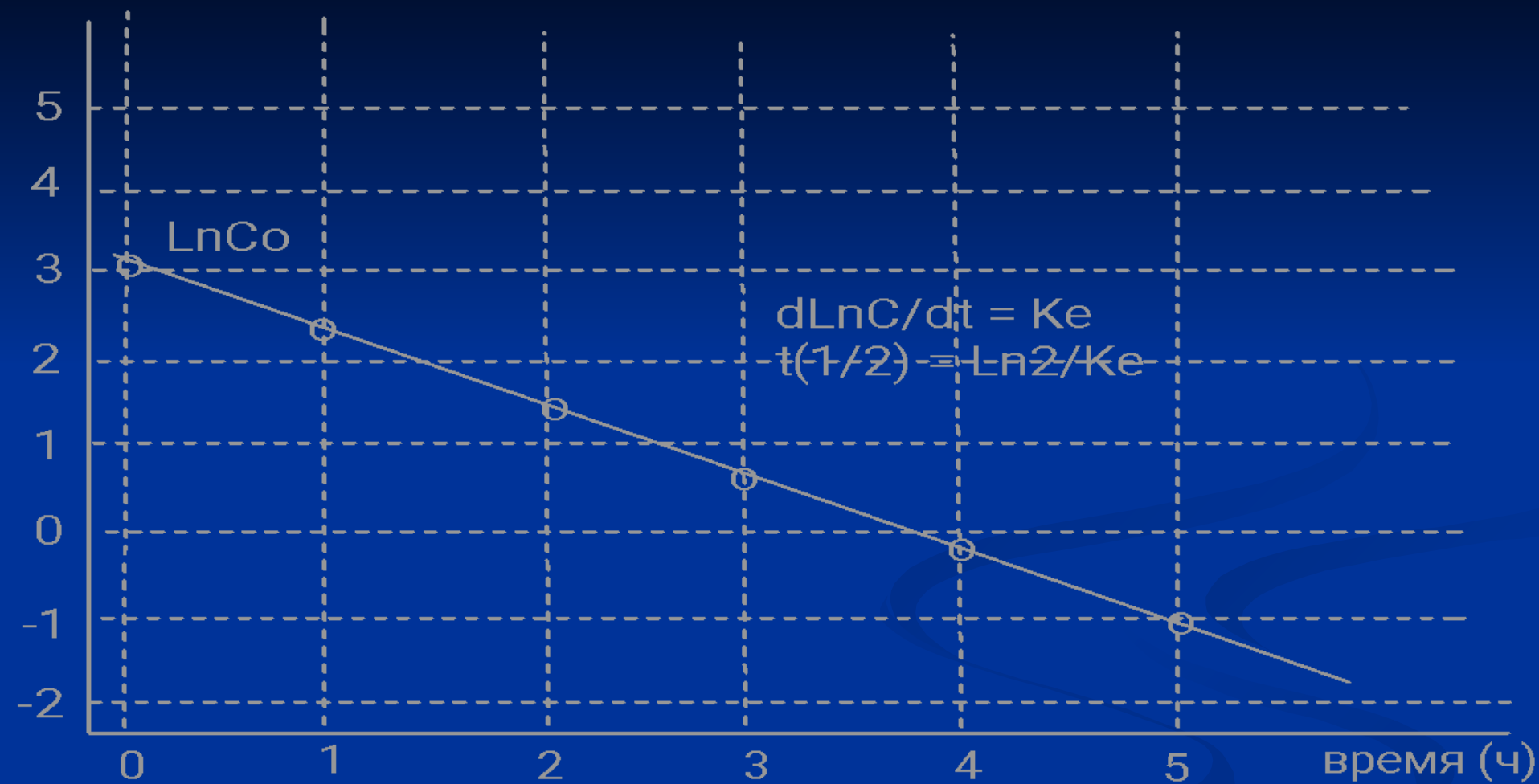
концентрация
в плазме
(мкг/мл)



- Зертханалық жануардағы қан плазмадағы А концентрациялық заттың қисығының өсуі.
- Түрлі әдістермен енгізілген зат Д:
- N1 – венаішілік енгізілуі
- N2 – асқазан-ішек жолдар арқылы енуі
- N3 – ионды-алмасулық қосылыс түрінде асқазан-ішек жолдары арқылы енгізілуі.
- VD – енгізілген токсикант мөлшерінің (Д) оның қан плазмасындағы шамасына қатынасы.
- $VD = D/C$
- Таралу көлемін есептеу ағзаның дене салмағын өлшеуді ескерту ерек(М):
- $VR = VD / M$ – дене салмағынан процент түріндегі суреті ғой

- Қан плазмасындағы тарайтын заттар үшін V_R жасушадан тыс сұйықтықта таралатын қан плазмасының көлеміне – қан плазмасының көлемі мен жасушадан
- тыс сұйықтық қосындысына тең. Ағза тіндерімен белсенді байланысатын заттар үшін таралудың салыстырмалы көлемі 100% болуы мүмкін.
- Жартылай элиминация кезеңі – токсиканттың енгізілген мөлшерінің жартысының элиминациялануына кезкен уақытты атайды. Осы кезең заттардың құрылымы мен ксенобиотиктерді метаболлизирлеуші және экскрециялаушы мүшелердің функционалды жағдайына тәуелді. Көп жағдайларда элиминация 1-ші деңгейдегі кинетикалық теңдеуге сәйкес келеді, яғни «концентрация – уақыт» тәуелділігі тәжірибелік сипатта өтеді (сурет 10). «ln Координация – уақыт» координациясындағы тәуелділік көрінісі оны тік қылып өзгертуге мүмкіндік береді (сурет 12).

Ln концентрации в плазме



Сурет 12. Қан плазмасындағы заттар концентрациясының вена ішілік енгізу уақытына жартылай логарифмдік жүйедегі тәуелділік.

- Қисықтың ($\ln C/t$) иілу бұрышының мөлшері элиминация жылдамдығының константасы (K_e) деп аталады, оны біле тұра жартылай элиминация уақытын ($t_{1/2}$) тез есептеп шығаруға болады. Жартылай элиминация уақытын біліп ағзадағы заттың болу уақытын анықтау оңай: заттың вена ішілік енгізген жағдайда – ол $5t_{1/2}$ тең келеді. Осы уақыт ішінде ағзада енгізілген тлксикант мөлшерінің айтарлықтай 3% сақталады.
- Клиренс (Cl - мл/мин) - уақыт бірлігіндегі ксенобионттан толығымен босану уақыты, таралудың (шартты: қан плазмасы) абсолютті көлемінің бір бөлігі. Клиренс уақытын есептеу формуласы:
- $Cl = D/ППК$, онда
- D – енгізілген заттың дозасы (мг),
- ППК – қисық астындағы аймақ (мг мин/мл).