

Токсикокинетика

Токсикокинетика

- ◎ Раздел токсикологии, который изучает закономерности поступления, распределения, биотрансформации и элиминации токсического вещества

Этапы взаимодействия организма с ксенобиотиком



Схема движения веществ (С) по основным отделам организма

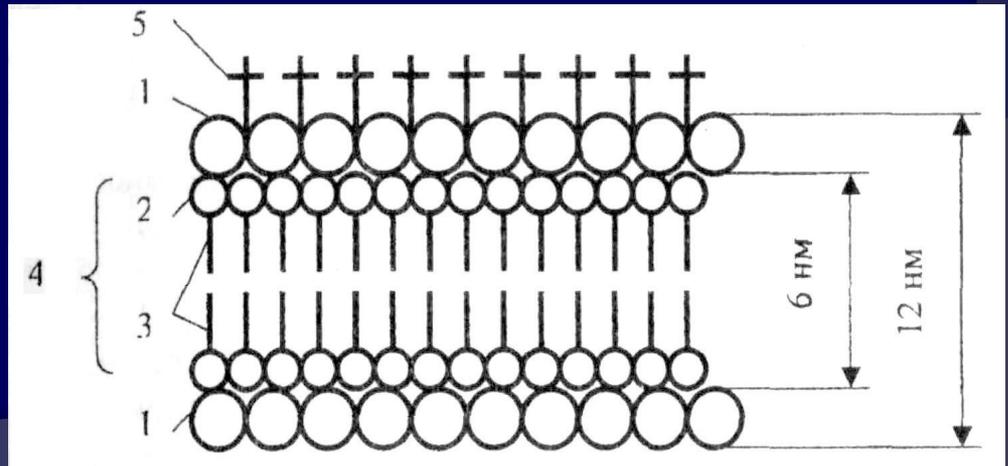
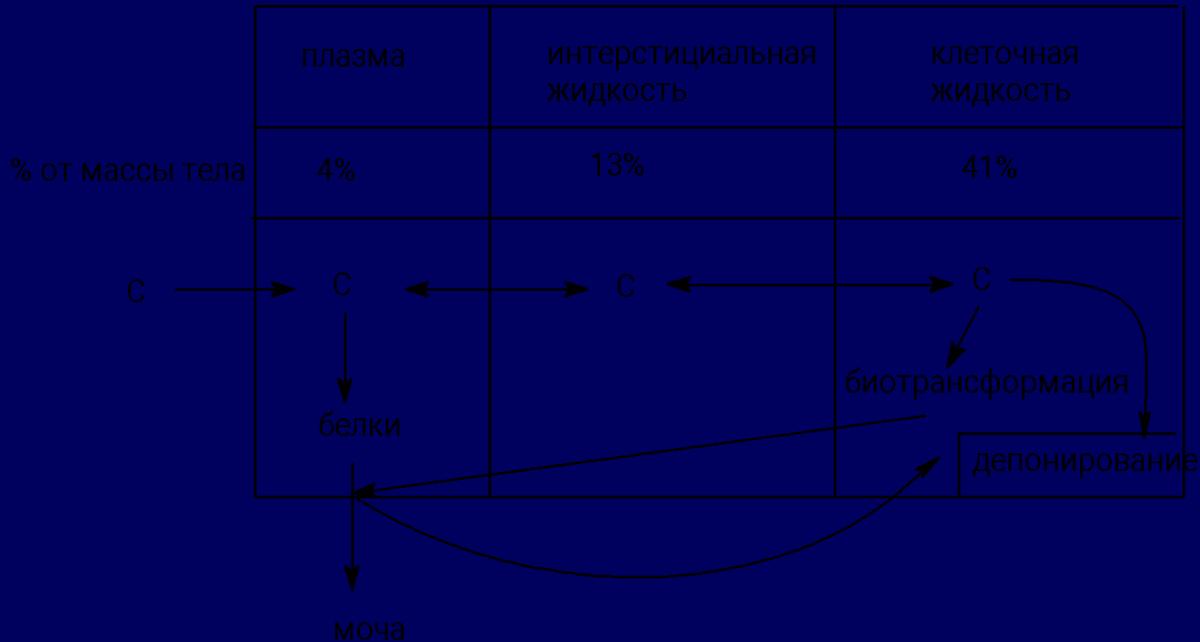
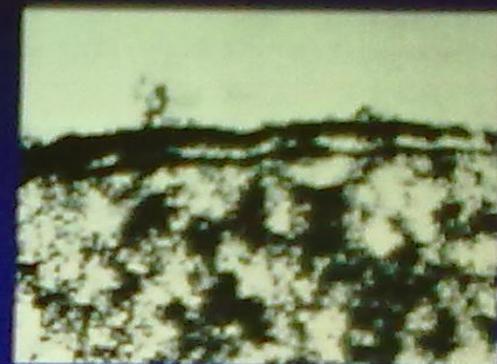
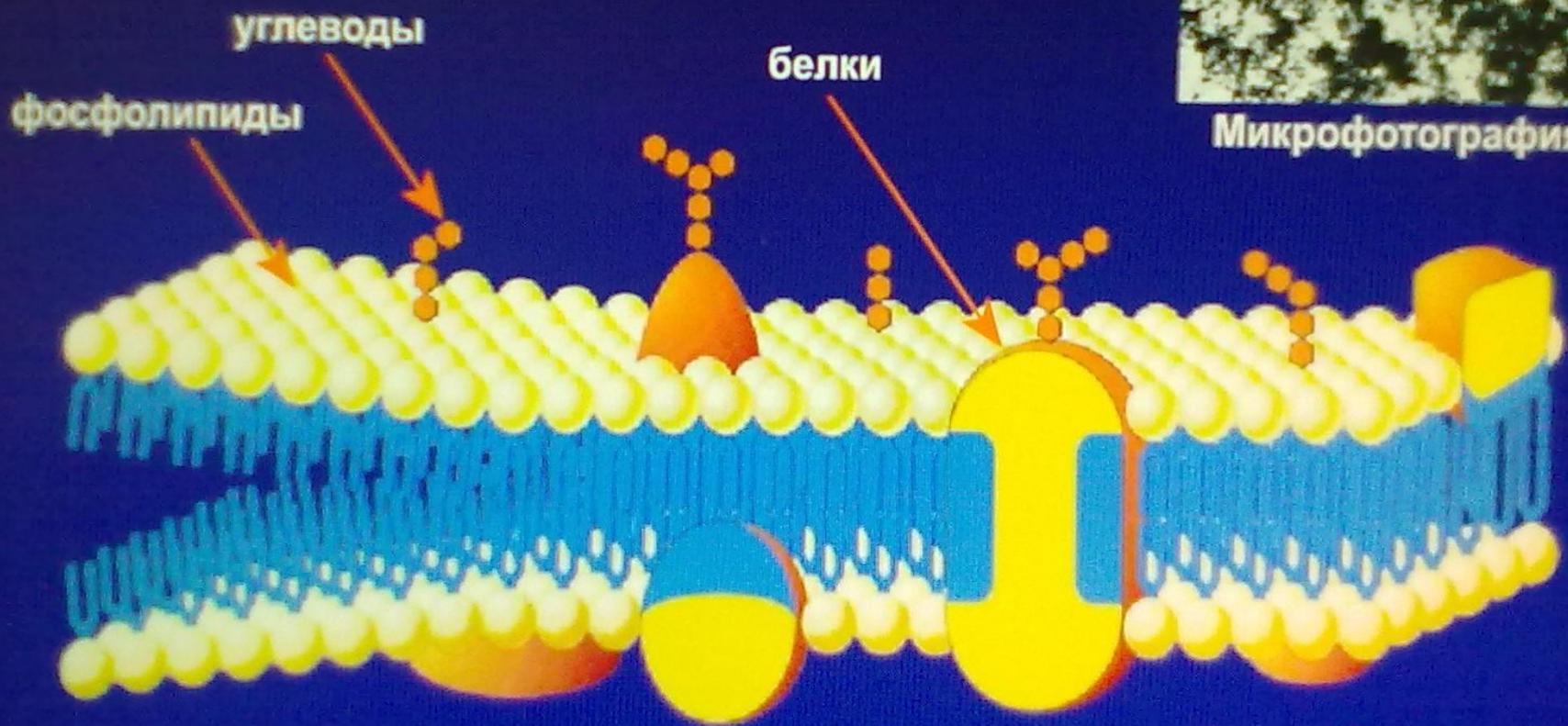
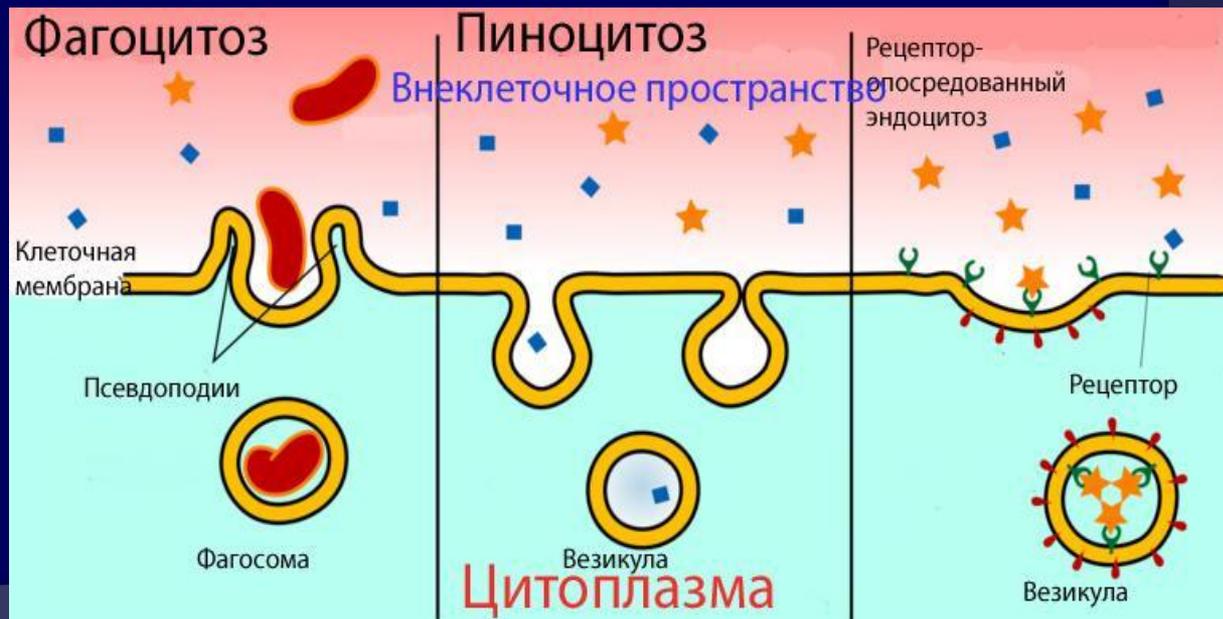
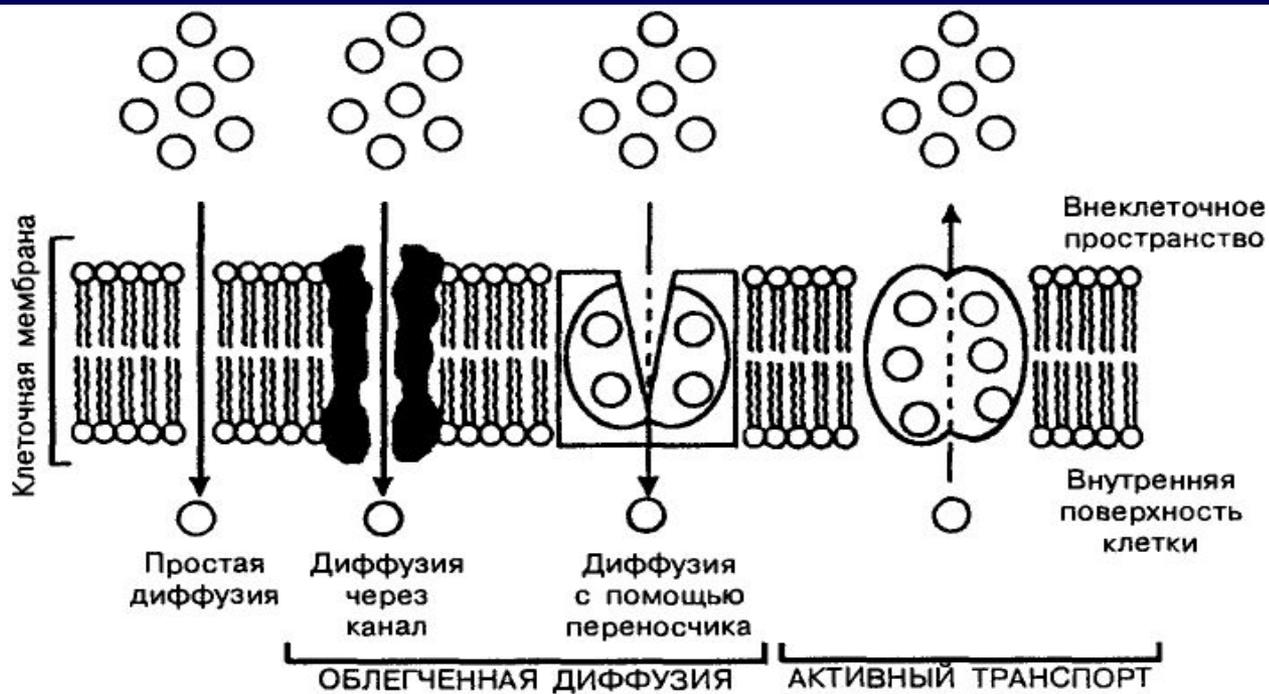


Схема строения клеточной мембраны



Микрофотография



**Условия, влияющие
на токсикокинетику
ксенобиотиков**

**Свойства самого
вещества**

- **Агрегатное состояние**
- **Коэффициент распределения в системе “масло/вода”**
- **Размер молекулы**
- **Наличие заряда в молекуле**
- **Величина константы диссоциации**
- **Химические свойства**

**Особенности
организма**

- Соотношение воды и жира**
- Наличие молекул, активно связывающих токсикант**
- Биологические барьеры:**
 - **наличие и размеры пор;**
 - **наличие механизмов транспорта**



Энтеральный

- Особенности всасывания в различных отделах ЖКТ:
- 1. **Жирорастворимые** соединения (фенолы, цианиды) всасываются и проникают в кровь уже в полости рта.
- 2. Всасывание в ЖКТ определяется различиями pH содержимого отделов.:

Желудок (кислая среда):

- слабые кислоты в недиссоциированном состоянии - легко всасываются
- слабые основания (алкалоиды) - в форме ионов - не всасываются.

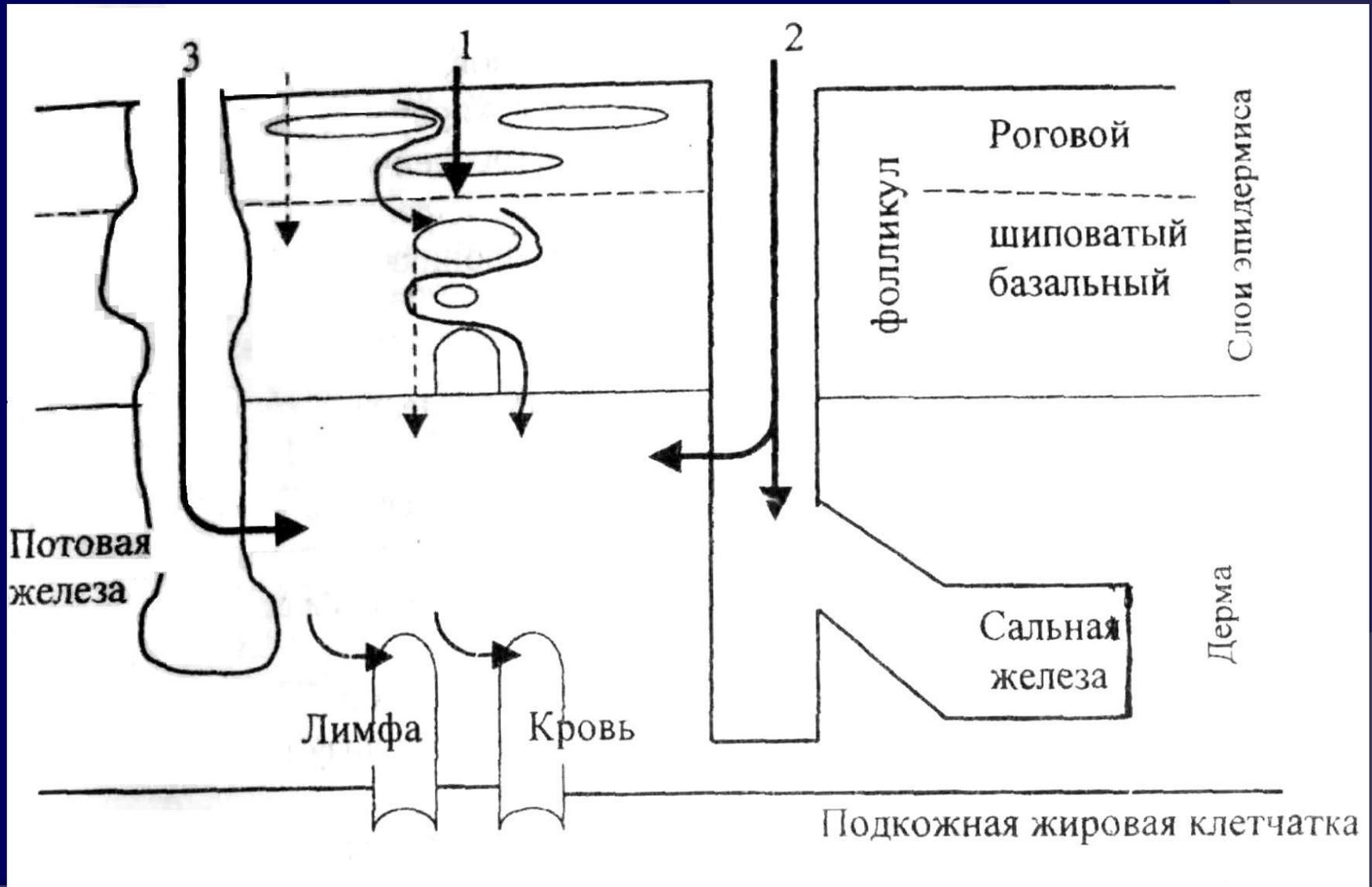
Кишечнике (щелочная среда):

- слабые кислоты - ионизированная форма - плохо всасываются
- слабые основания (алкалоиды) - неионизированная форма - легко всасываются.
- 3. Резорбция с помощью **активного транспорта** - сахара, аминокислоты, нуклеиновые основания.
- Основной участок всасывания - тонкий кишечник.

Основные закономерности поступления в организм газов (паров):

- 1. Большая площадь поверхности, тесный контакт воздуха с капиллярным руслом, высокая температура, наличие ионов – высокая скорость резорбции.
- 2. Чем выше концентрация газа в воздухе, тем выше скорость перехода газа (пара) из вдыхаемого воздуха в кровь.
- 3. Усиление легочной вентиляции увеличивает диффузию газа (пара) в направлении градиента.
- 4. Увеличением скорости кровотока в легочной ткани – увеличение скорости резорбции токсиканта.
- 5. Захват газов кровью зависит от их растворимости в крови.

Перкутанный



Перкутанный

- ◎ **Неповрежденные кожные покровы непроницаемы для токсикантов.**
- ◎ **Для водорастворимых веществ кожа непреодолимый барьер.**
- ◎ ***Способы прохождения токсиканта через кожу:***
 - ***трансэпидермальный*** (через клетки эпидермиса)
 - ▣ ***трансфолликулярный*** (через волосяные фолликулы)
 - **через выводные протоки потовых желез**

Резорбция через кожу

ЗАВИСИТ:

1. От способности растворяться в липидах.
2. От агрегатного состояния, дисперсности (размер частиц аэрозолей).
3. От площади и области кожных покровов, интенсивности кровотока в кожных покровах:
 - с увеличением площади, увеличивается количество всасываемого вещества;
 - анатомическая локализация области контакта: наибольшей способностью к резорбции обладает кожа мошонки и подмышечной впадины;
 - ▣ усиление кровотока – усиление резорбции (повреждения, мацерация кожи, раздражение);
 - ▣ - органические растворители разрушают липидный слой кожи резорбция усиливается.

Резорбция - это процесс проникновения вещества из внешней среды в кровяное или лимфатическое русло организма

СВОЙСТВА ОРГАНИЗМА:

- морфологические особенности органа, через который осуществляется резорбция;
- площадь резорбирующей поверхности;
- кровообращение органа;
- общие характеристики (пол, возраст, упитанность и т.д.)

ХАРАКТЕРИСТИКИ ТОКСИКАНТА:

- молекулярная масса;
- химическое строение;
- конформация;
- физико-химические свойства; (агрегатное состояние, растворимость, заряд)



МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ:

- свойства окружающей среды (температура, влажность воздуха и т.д.);
- форма воздействия (пар, аэрозоль, раствор);
- степень наполнения кишечника и желудка;
- состояние кожных покровов

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ:

- время контакта с веществом;
- концентрация;
- доза

Распределение

- ◎ 1. Связывание с альбуминами крови.
- ◎ 2. Белки плазмы – глобулины образуют комплексы с металлами.
- ◎ 3. Некоторые металлы и металлоиды переносятся клетками крови.
- ◎ 4. Неэлектролиты – частично растворяются в жидкой части крови, а частично проникают внутрь эритроцита, сорбируясь на молекуле гемоглобина.
- ◎ 5. Катионы адсорбируются на отрицательно заряженной мембране эритроцитов.
- ◎ 6. Проникновение в ЦНС водорастворимых веществ, ионов затруднено или даже невозможно.

Распределение

- ◎ **Объем распределения** - характеристика пространства, в котором распределяется данное токсическое вещество.
- ◎ Три главных сектора распределения ксенобиотиков:
 - внеклеточная жидкость (14 л);
 - внутриклеточная жидкость (28 л);
 - жировая ткань (объем ее варьируется).

Факторы, определяющие распределение ядов.

- ◎ Пространственный фактор определяет пути наружного поступления и распространение яда.
- ◎ Временной фактор - скорость поступления яда в организм и скорость выведения из организма.
- ◎ Концентрационный фактор – это концентрация яда в биологических средах.

Депонирование

- ◎ **Особый вид распределения ксенобиотиков в организме, проявляющийся накоплением, а затем относительным постоянством их содержания в определенном органе или ткани, в течение нескольких суток - многих лет.**

Депонирование - особый вид распределения ксенобиотиков, проявляющийся накоплением, а затем относительным постоянством в определенном органе или ткани

- ◎ **1. Активный захват клетками ксенобиотика с последующим его удержанием.**
- ◎ **2. Высокое химическое сродство вещества к определенным биомолекулам.**
- ◎ **3. Значительная растворимость ксенобиотика в липидах.**

- ◎ **Элиминация - это вся совокупность процессов, приводящих к снижению содержания токсиканта в организме. Она включает процессы экскреции (выведения) ксенобиотика из организма и его биотрансформацию.**

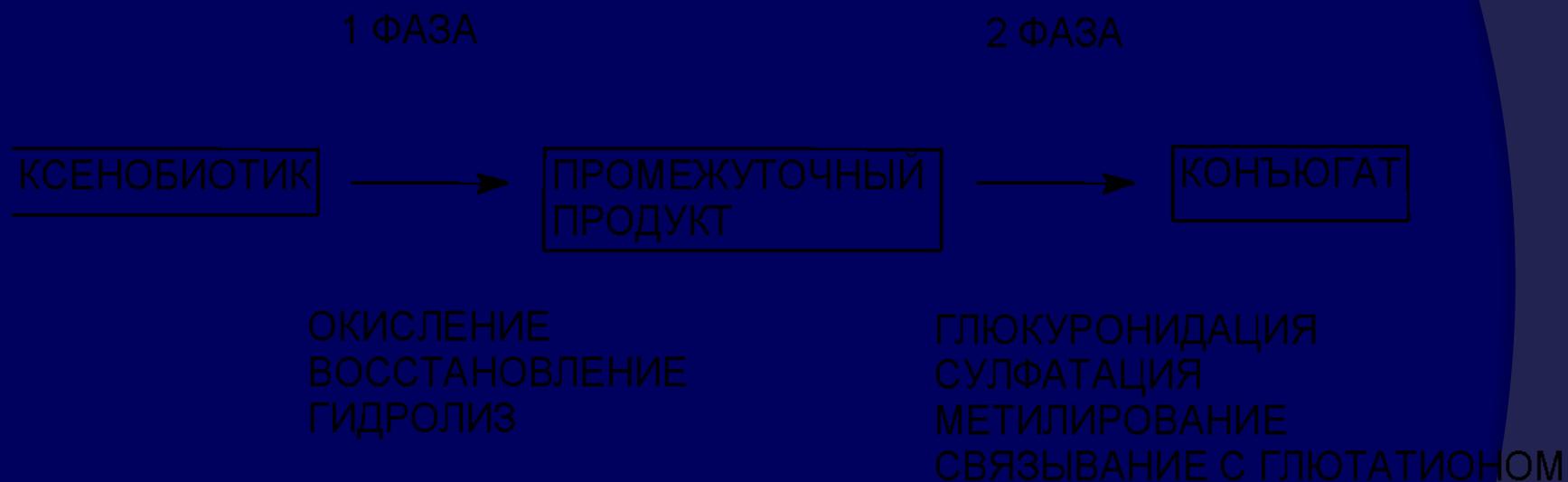
ЭЛИМИНАЦИЯ

```
graph TD; A[ЭЛИМИНАЦИЯ] --> B[Экскреция (выведение)]; A --> C[Биотрансформация]
```

**Экскреция
(выведение)**

Биотрансформация

Основной биологический смысл биотрансформации - превращение исходного токсиканта в форму, удобную для скорейшей элиминации из организма.



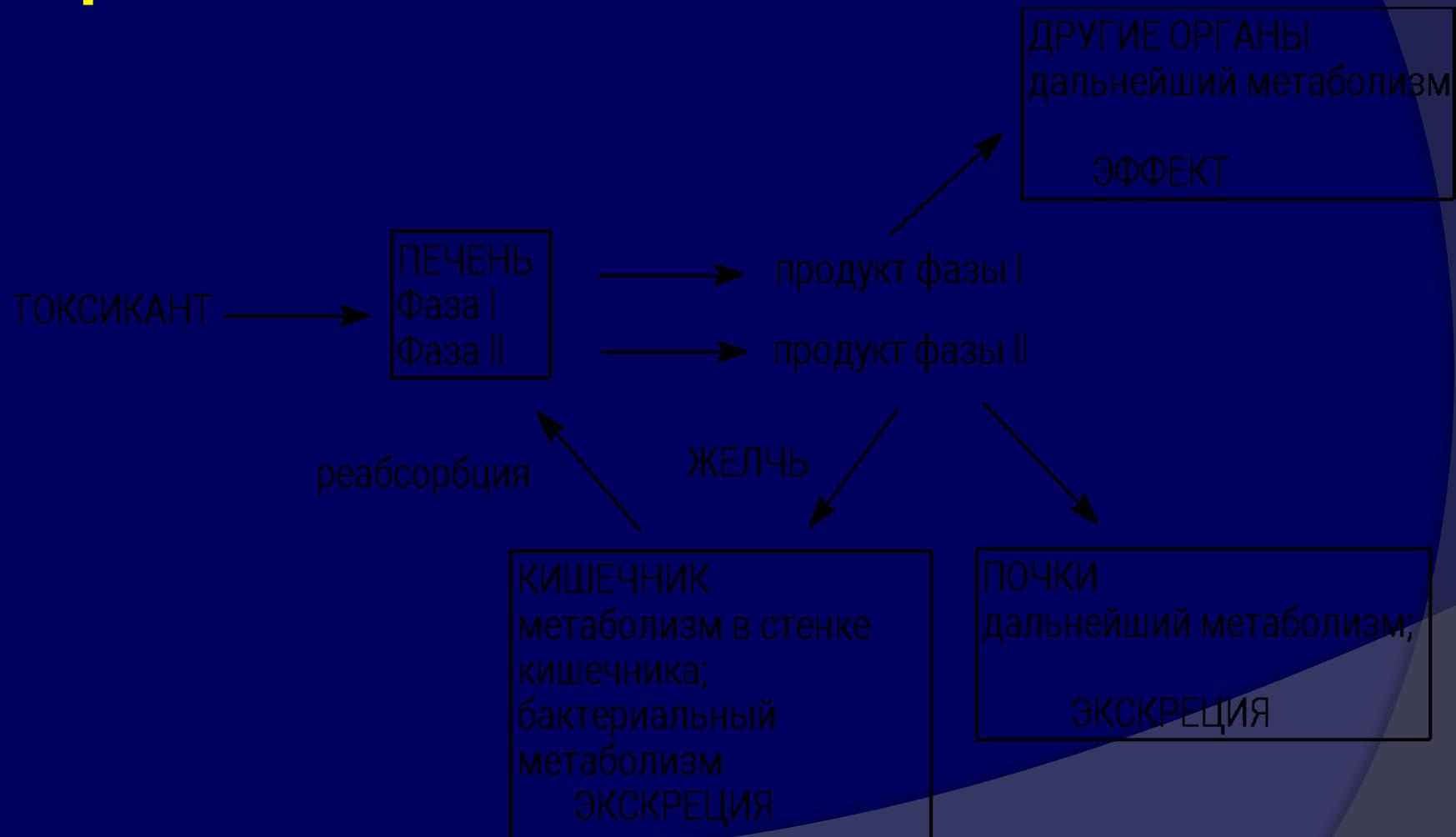
Первая фаза биотрансформации

- *Окисление*
- *Восстановление*
- *Гидролиз*
- *В ходе превращений происходит присоединение или экспрессия полярных функциональных групп,, что делает ксенобиотик реакционно-способным и более растворимым в воде*
- Цитохром Р-450 зависимые оксидазы
- Монооксигеназы
- Гидропероксидазы
- Дегидрогеназы
- Редуктазы
- Эпоксидгидраза.

Вторая фаза биотрансформации

- **Процессы конъюгации метаболитов с БАВ, в результате чего образуются полярные соединения, которые выводятся из организма.**
- *Биологическая активность ксенобиотика обычно существенно снижается.*
- Конъюгация с глюкуроновой кислотой
- Конъюгация с серной кислотой
- Метилирование, ацилирование
- Образование меркаптосоединений
- **Трансферазы**
- **лиазы**

Локализация этапов метаболических превращений ксенобиотиков в организме



Факторы, влияющие на биотрансформацию

- Состояние организма, состояние питания
- Пол
- Возраст
- Экзогенные факторы:
 - индукторы (усилители) метаболизма (барбитураты, полициклические углеводороды, андрогенные стероиды, анаболические стероиды, глюкокортикоиды, спиронолактон);
 - ингибиторы метаболизма (метирапон, пиперонилбутаксид, 7,8-бензофлаван);
 - вещества, повреждающие биотрансформацию (четырёххлористый углерод, тироксин, аллоксан, морфин, а также манипуляции: гепатэктомия, адреналэктомия, кастрация, голод)

Основные последствия биотрансформации реализуются, как правило, в ходе первой фазы метаболизма:

◎ **1. Ослабление токсичности.**

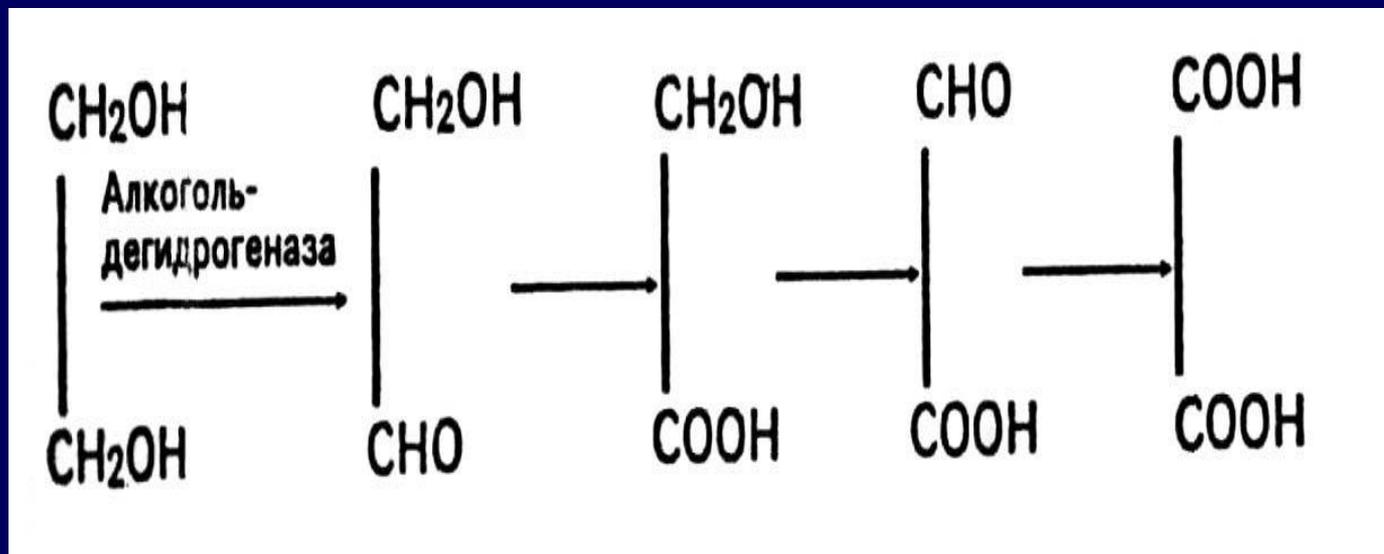
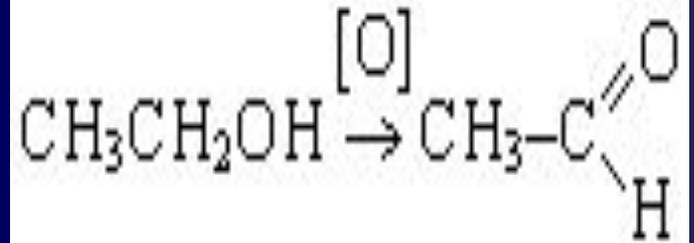
Процесс утраты токсикантом токсичности в результате биотрансформации обозначается как "метаболическая детоксикация".

◎ **2. Усиление токсичности -**

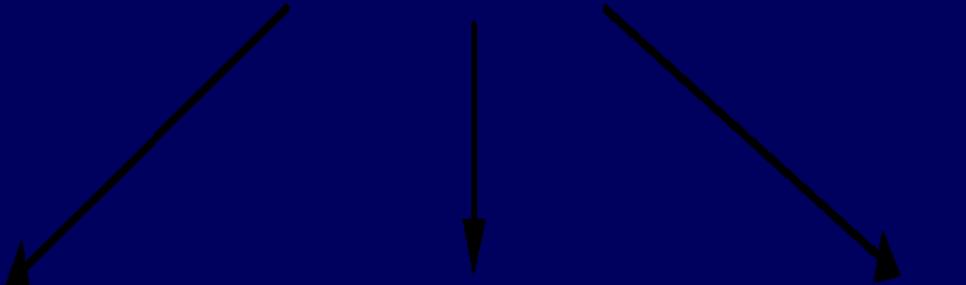
образование промежуточных продуктов метаболизма, часто обладающих высокой реакционной способностью – «летальный синтез», «биоактивация».

◎ **3. Изменение характера токсического действия -**

Летальный синтез



Выделение:



1. Кожа и ее придатки

(металлы, лекарства)

2. Легкие

(СО, HCN, ХОС, ФОС,
алкоголь и др)

3. Почки, печень, ЖКТ

(наркотики, металлы,
лекарства и пр)

Механизмы почечной экскреции

○ Механизмы: *пассивная диффузия и активный транспорт.*

○ Концентрационный индекс К:

○
$$K = \frac{C_M}{C_P}$$

○ C_M – концентрация токсичного вещества в моче,

○ C_P – концентрация токсичного вещества в плазме.

○ $K < 1$ - преимущественная диффузия вещества из плазмы в мочу;

○ $K > 1$ - преимущественная диффузия

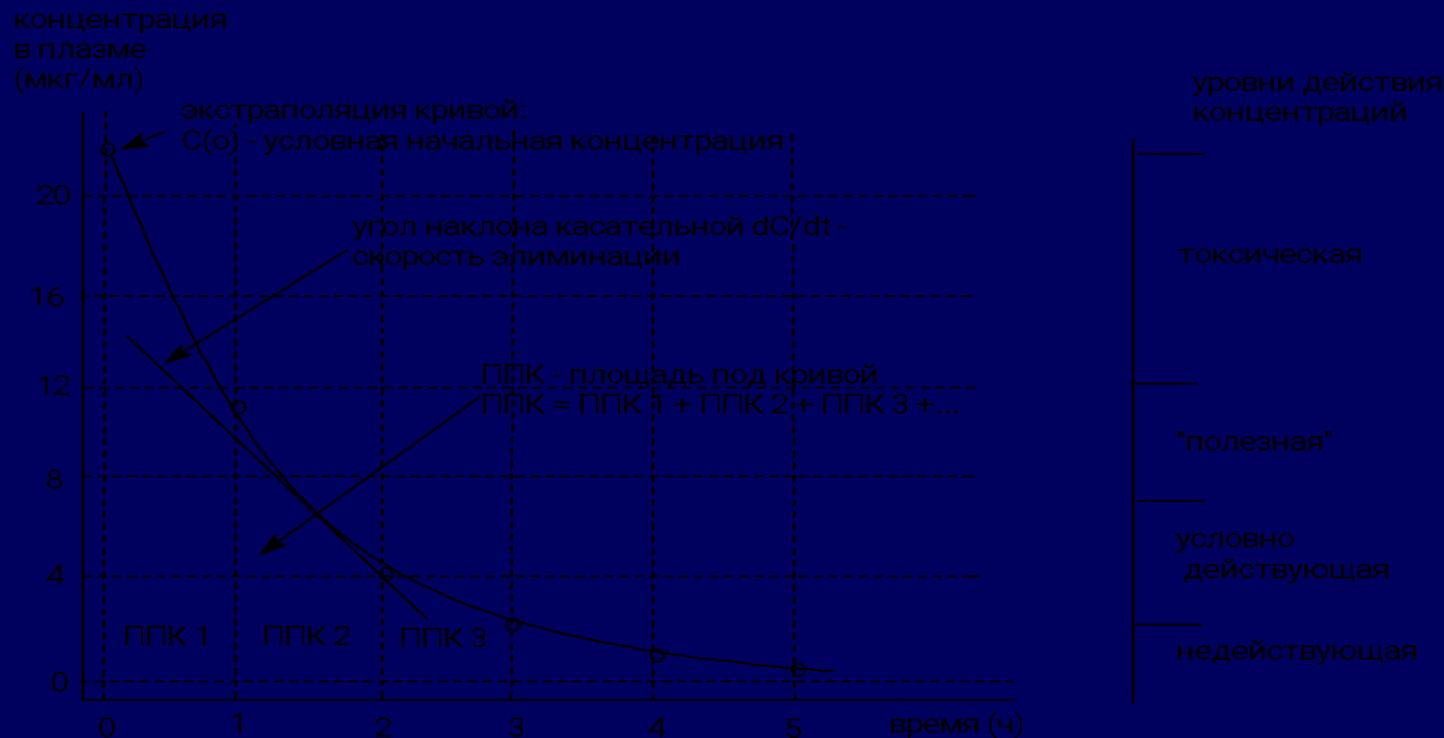
Печеночная экскреция

- **Механизмы печеночной экскреции:**
- 1. **Простая диффузия** веществ в желчь.
- 2. **Активный транспорт** ксенобиотиков, осуществляемый гепатоцитами.
- В результате этого концентрация веществ в желче выше, чем в крови. Это обеспечивает осмос воды из сосудистого русла в желчные ходы.
- Гепато-энтеральная циркуляция - липофильные ксенобиотики, выделяющихся с желчью, обратно всасываются слизистой кишечника и по системе портальной вены повторно

Количественные характеристики токсикокинетики

- ◎ **Количественная токсикокинетика** - раздел токсикологии, разрабатывающий математические модели, описывающие поступление, распределение, элиминацию ксенобиотиков.

Зависимость концентрации вещества в плазме крови от времени после внутривенного введения



Исходными данными для анализа являются:

- введенное количество вещества (D - мг);
- концентрация в крови (C - мг/мл), определенная в различное время после введения D ;
- время от начала введения (t - мин).