

*С.Ж.Асфендияров атындағы
ҚазҰМУ
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 әсері 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 концентрацияда 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;

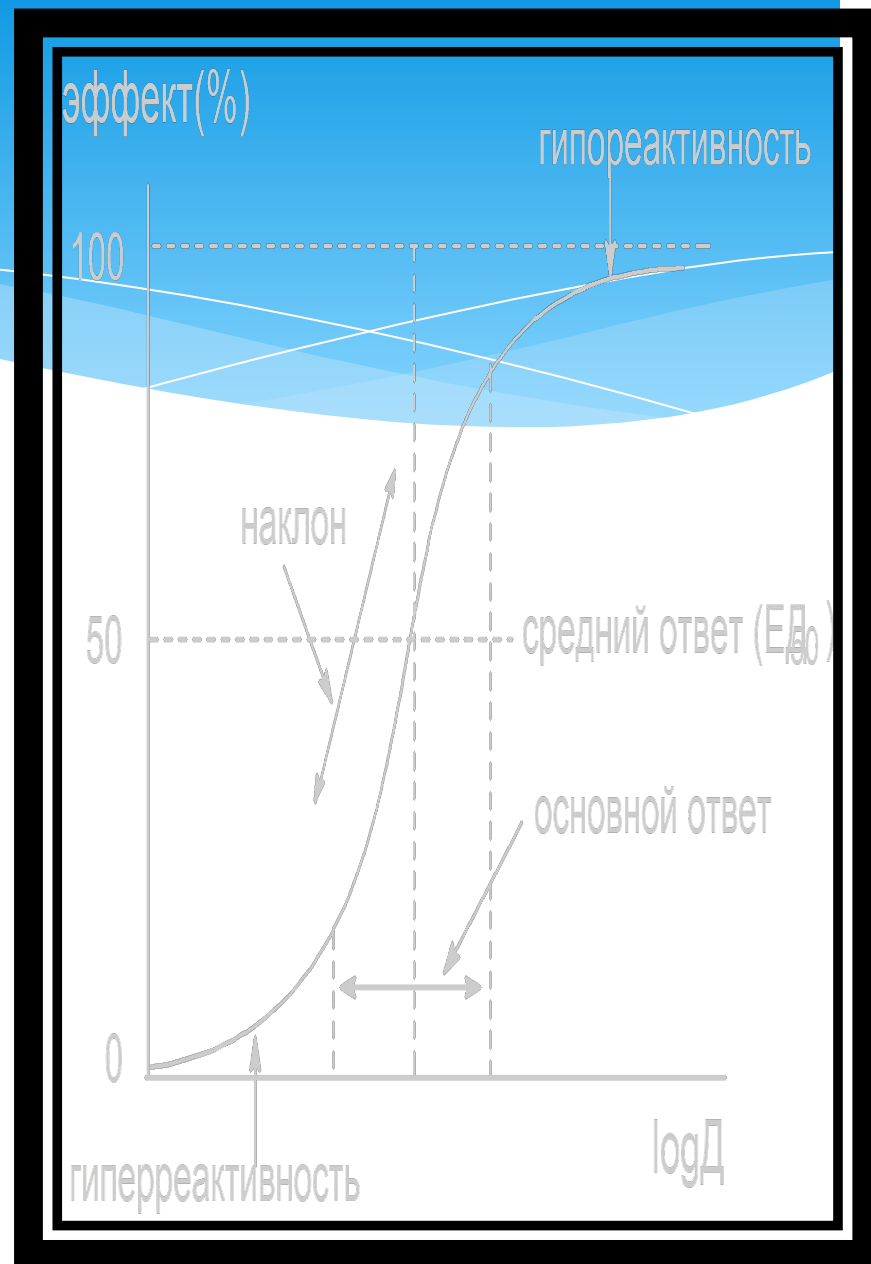


- Табалдырықтық: токсиканттың бастапқы әсерінің көріністерін тудыратын дозамен - Lim D (Lim C) сипатталады.

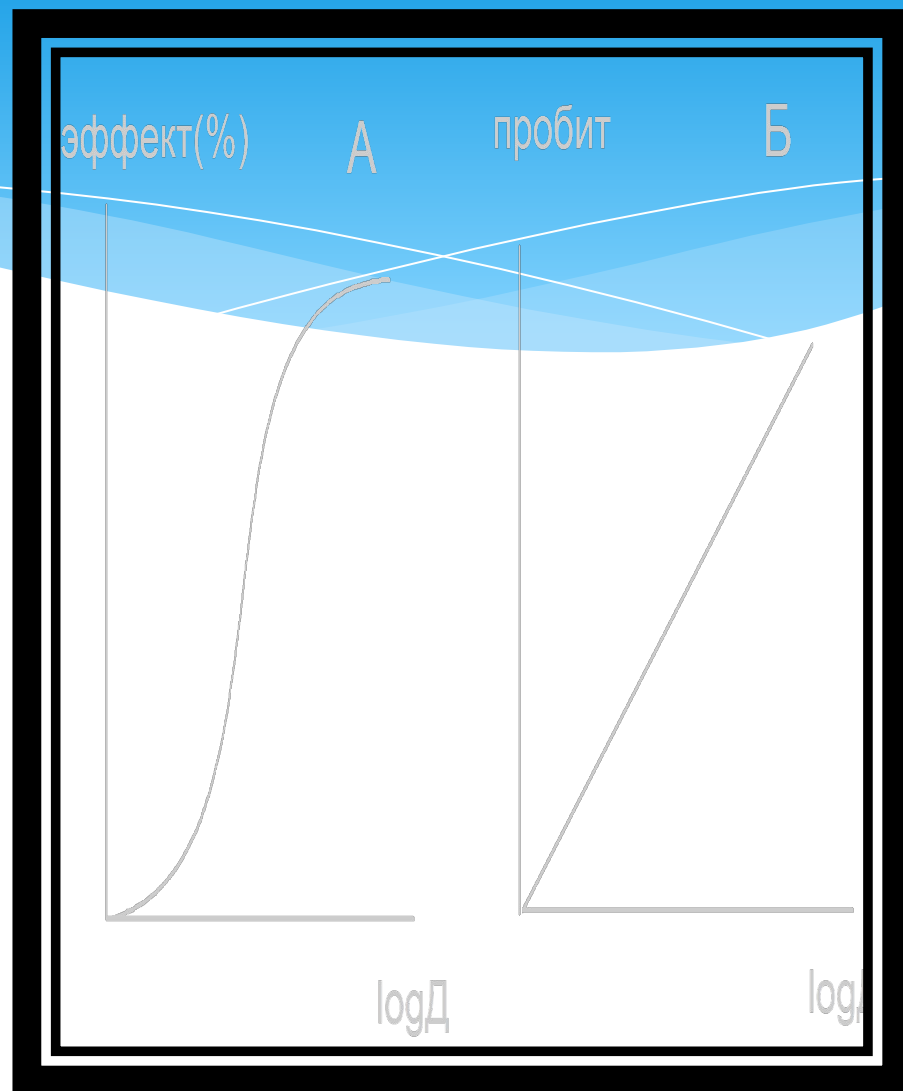
Өнеркәсіпте, ауыл-шаруашылығында, коммуналды токсикологияда токсикалық заттарды бағалау кезінде кей-кезде әр түрлі әсерлерді (кардиотоксикалық, гепатотоксикалық, нефротикалық, иммунотоксикалық және т.б.) тудыратын зерттелетін агенттің дозасы мен концентрациясын анықтайды. Зерттеушілермен бағаланатын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



* «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).



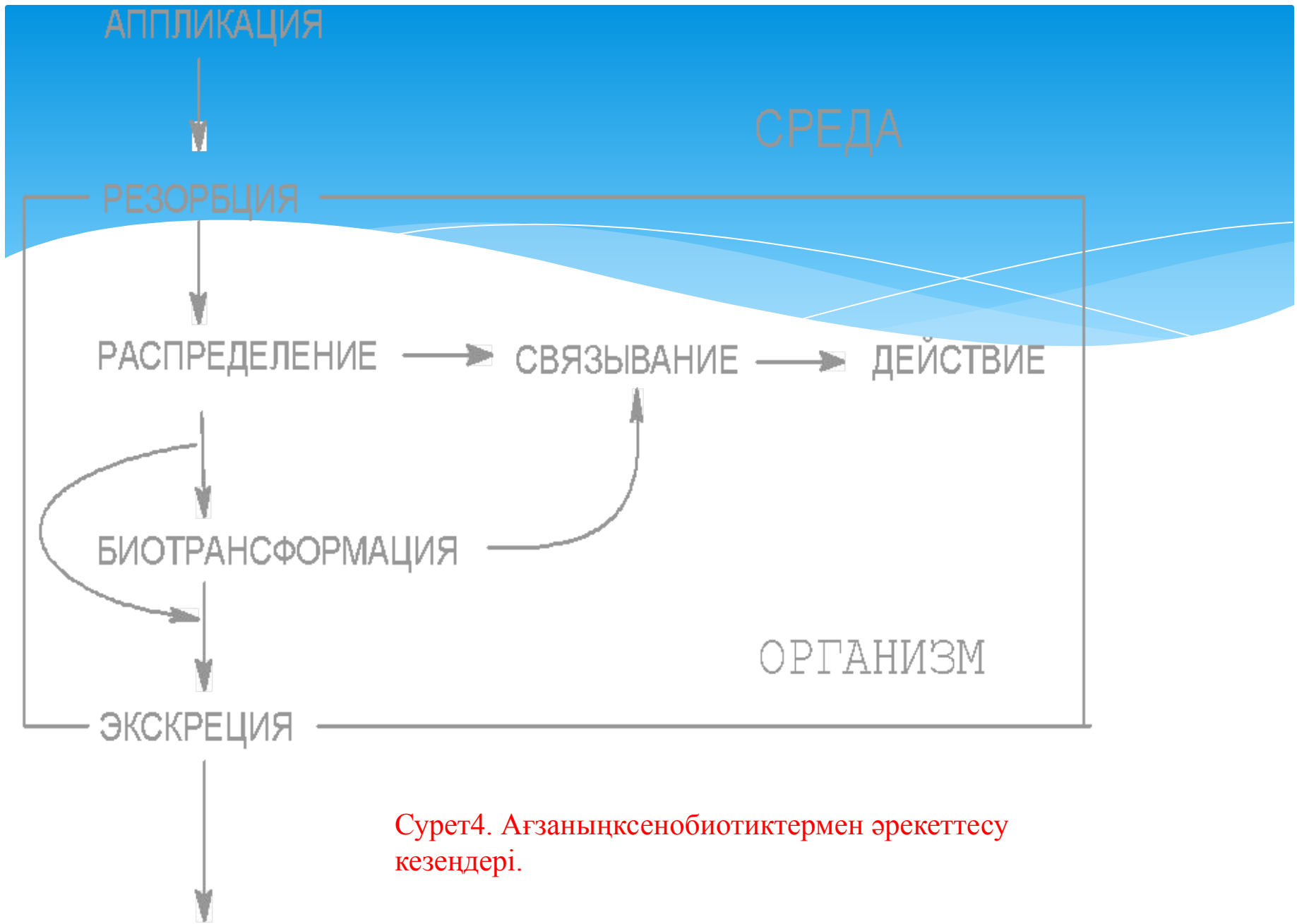
Кесте 2.

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

Токсикокинетика.

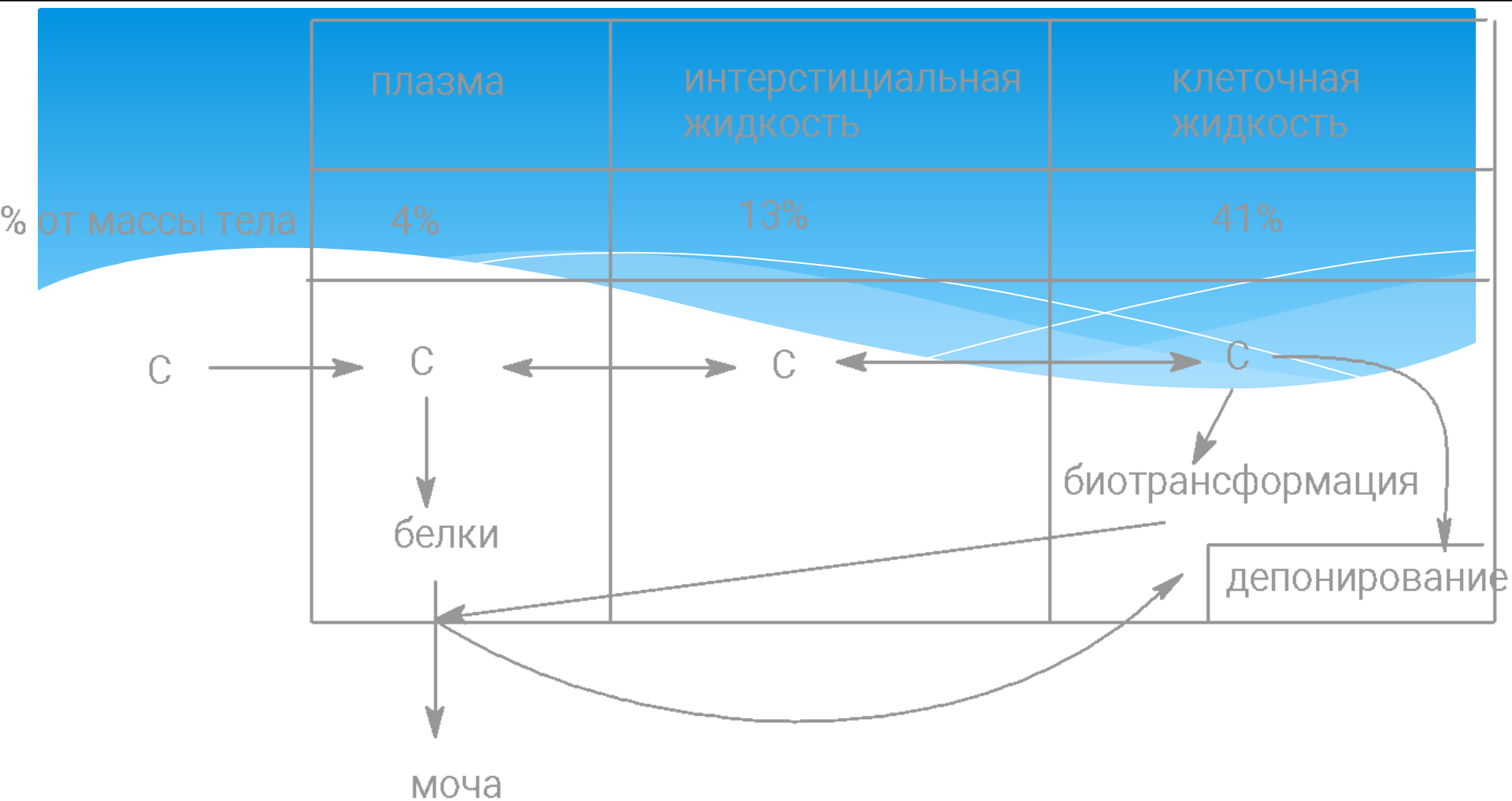
Токсикокинетика –
ксенобиотиктердің ағзадағы
резорбция, таралу,
биотрансформация және элиминация
заңдылықтарын зерттейтін
токсикология бөлімі.



Сурет4. Ағзаныңксенобиотиктермен әрекеттесу кезеңдері.

* 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 (C) 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 еруге 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 әлде-қайда 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.

- 
- * **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.

- 
- * «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 еритиндер липидтерде жинақталса; суда еритиндер – қан плазмасының сулы фазасында, жасушалар және жасушадан тыс жинақталады) және биологиялық бөгеттерден өту қабілетіне әсерін тигізеді.

- * 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.

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

Сызба 4.

Түрлі биологиялық бөгеттердің сипаттамасы.

Бөгет түрі	Заттар үшін өткізгіштілігі	Мысал
Липидті мембрана (саңылаулар жоқ)	иондалмаған молекулалар Майда жақсы еритін және төменгі молекулалы суда еритін молекулалар (200 Д дейін)	Ауыз қуысының шырышты қабаты, бүйрек өзегінің эпителиі, тері эпителиі, гематоэнцефалды бөгет
Диаметрі кіші (0,3 - 0,8 нм) саңылауы бар липидті мембрана		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	Молекулярлы 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

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.

Тері арқылы енуі

- * Терінің морфологиясы мен биохимиясы көптеген токсиканттардың резорбциясын бөгет тудырады. 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).

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.

Элиминация. Экскреция. Биотрансформация. Токсикокинетиканың сандық сипаттамасы.

* **Элиминация.**

* *Элиминация* – 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.



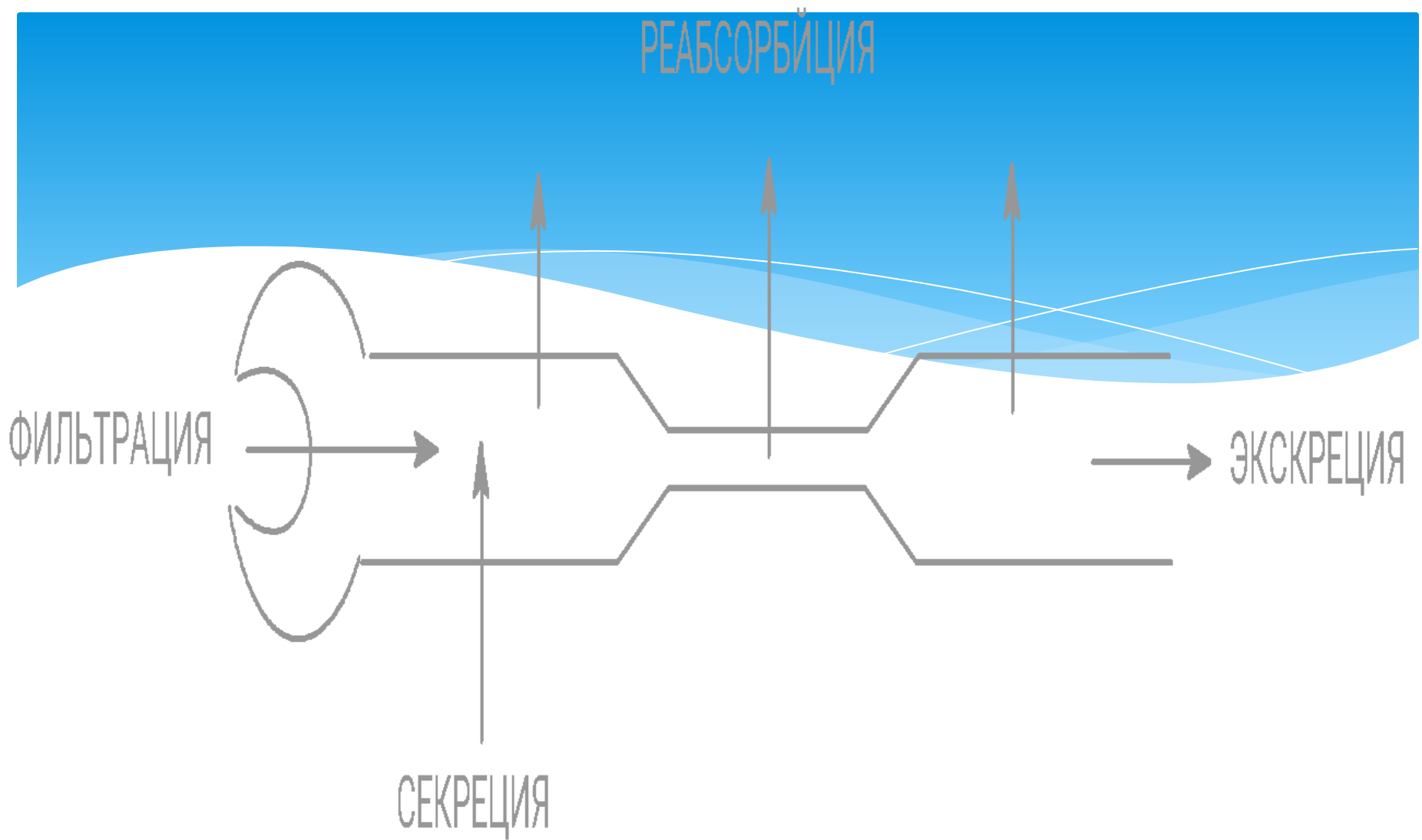
* ***Өкпелік экскреция.***

* Ұшқыш заттардың газы мен булары қан мен альвеолярлы ауа арасындағы олардың парциалдық қысым градиентіне сәйкес өкпе арқылы сыртқа бөлінеді. Газ тәріздізаттардың 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.

- * 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.

- * 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.

Ағашқы зат	Реакция өнімі	Қосылық классы	Энзимдер
хлороформ CHCl_3	фосген ClCOCl	ацилгалоген	P-450
аллиловый спирт $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	акролеин CH_2CHCHO	Қанықпаған альдегид	алкоголь дегидрогеназа
дихлорэтан $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	хлорацетальдегид ClCH_2CHO	альдегид	P-450
диметилнитрозамин $(\text{CH}_3)_2\text{NNO}$	ионметилдiazониума CH_3N_2^+	алкилдiazониум	P-450
гексан $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	гександион $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	дикетон	P-450 алкоголь дегидрогеназа
винилхлорид $\text{CH}_2=\text{CHCl}$	хлорэтиленэпоксид $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{O}$	эпоксид	P-450
бенз(а)пирен $\text{C}_{20}\text{H}_{12}$	бензпирендиолэпоксид $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{O}_2$	диол эпоксид	P-450 эпоксид гидролазапероксидаза
бензол C_6H_6	бензохинол $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$	хинол	P-450 пероксидаза
тетрахлорметан CCl_4	тетрахлорметилрадикал CCl_3^*	алкилдірадикал	P-450
раминофенол $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$	рабензохинонимин $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$	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,

Меркаптоқосылыстардың түзілуі

Ацилирлену,

Сера қышқылымен конъюгациясы,

Метилирлену,

Глутатионмен конъюгациясы,

* 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.

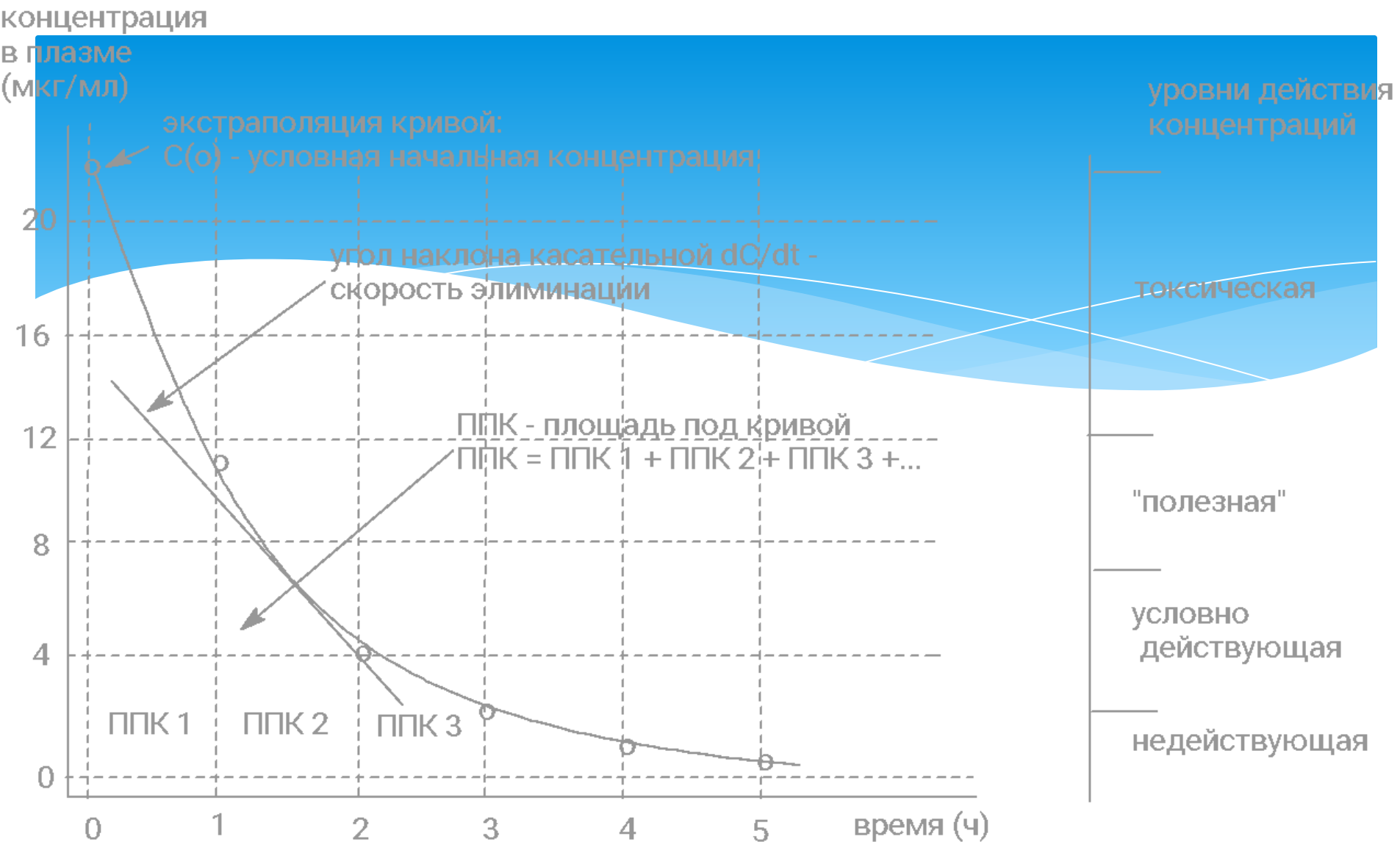
* Метаболизмнің индукциясын, метаболизмнің бәсекелес және бәсекелес емес ингибирленуін шақыруы мүмкін химиялық заттар.

- * 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).

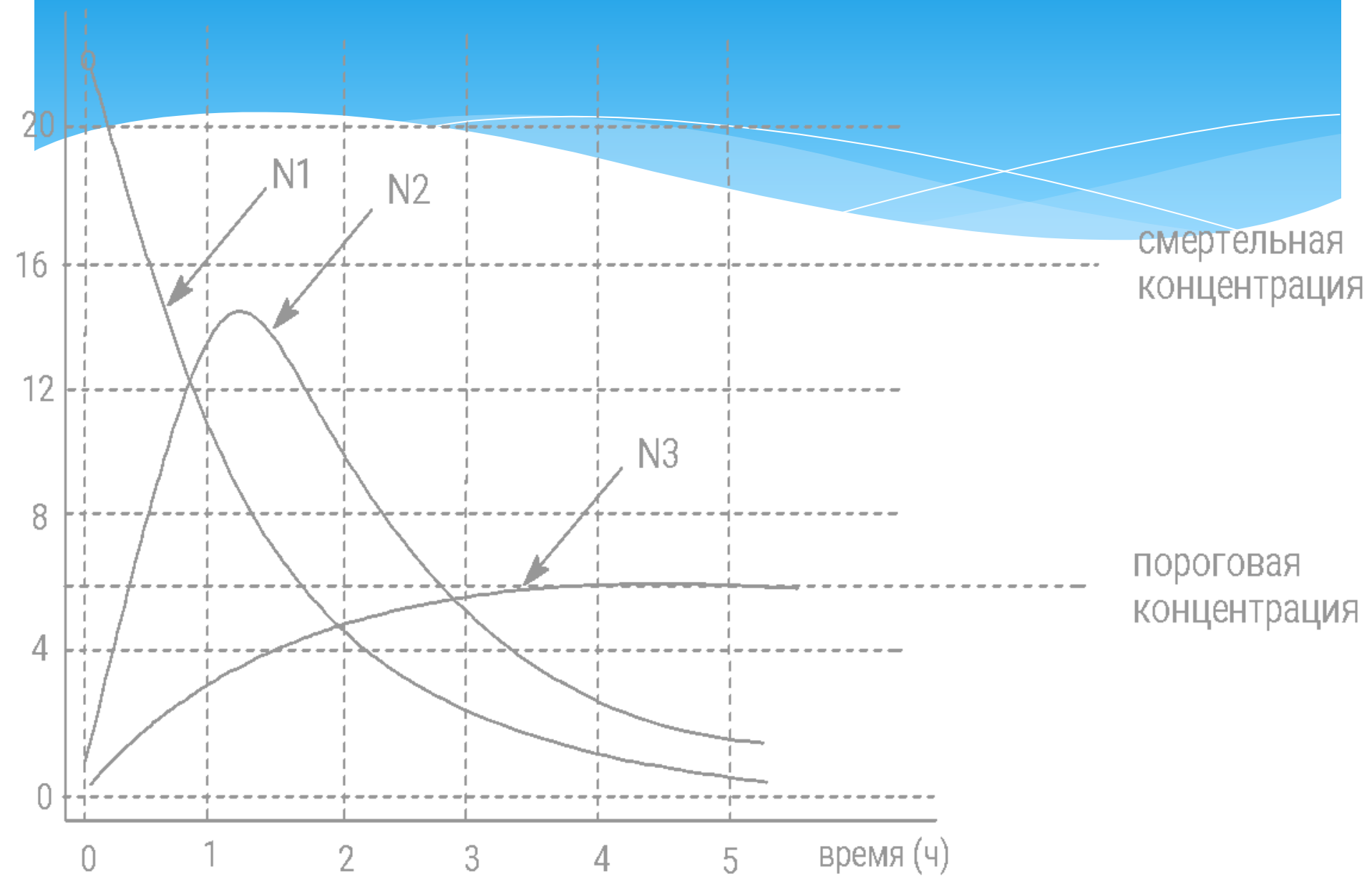


Сурет 10. Қан плазмасындағы венаішілік енгізгеннен бастап заттың концентрациясының тәуелділігі

* 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 (VD) ағзаның ішкі ортасының белгілі көлемінің жиынтығы оның концентрациясы қан плазмасындағы концентрациясымен бірдеп етіп таралуы болып табылад.

концентрация
в плазме
(мкг/мл)

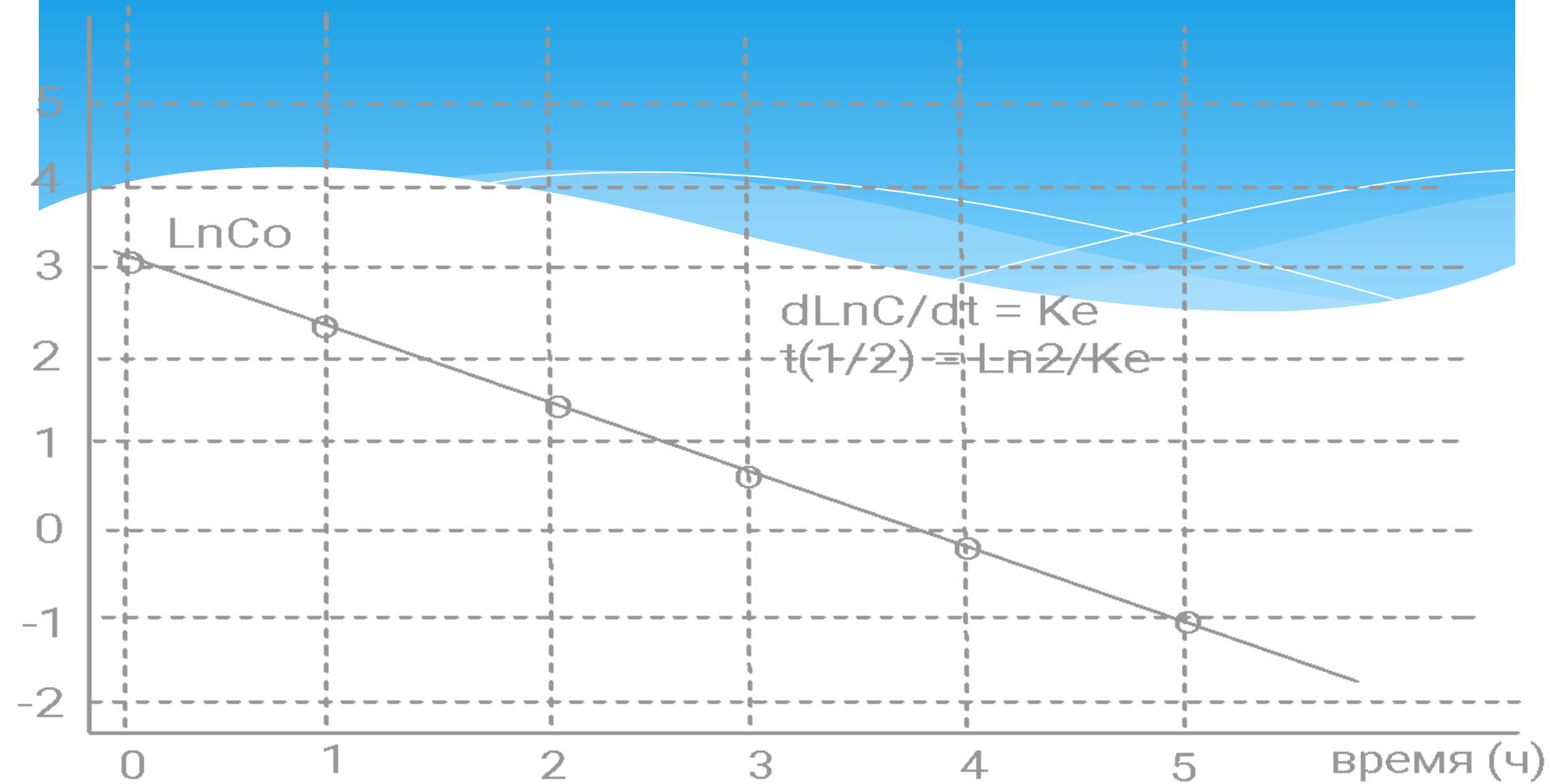


- * Зертханалық жануардағы қан плазмадағы А концентрациялық заттың қисығының өсуі.
- * Түрлі әдістермен енгізілген зат Д:
- * N1 – венаішілік енгізілуі
- * N2 – асқазан-ішек жолдар арқылы енуі
- * N3 – ионды-алмасулық қосылыс түрінде асқазан-ішек жолдары арқылы енгізілуі.
- * VD – енгізілген токсикант 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 метаболизирлеуші 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 токсикант 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:
 - * $Cl = D/PPK$, онда
 - * D – енгізілген заттың дозасы (мг),
 - * PPK – қисық астындағы аймақ (мг мин/мл).