

# Токсикокинетика

# Токсикокинетика—

раздел токсикологии, в рамках которого изучаются закономерности резорбции ксенобиотиков в организм, их распределения, биотрансформации и экскреции.

Токсикокинетические характеристики веществ изучаются экспериментально на лабораторных животных и уточняются в условиях клиники.

Возможности науки по изучению токсикокинетики веществ возрастают по мере расширения знаний об организме и совершенствования методов химико-аналитического определения ксенобиотиков в биологических средах.



резорбция

распределение

биотрансформация

экскреция

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

Распределение - транспорт вещества кровью и поступление его в ткани, его кумуляция и депонирование.

Элиминация - совокупность процессов, приводящих к снижению содержания токсиканта в организме.

Она включает процессы биотрансформации ксенобиотика и его экскреции (выведения).

# Процессы переноса веществ в организме

## Растворение –

накопление вещества в жидкой фазе (растворителе).

## Конвекция –

механическое перемешивание среды, приводящее к выравниванию концентрации растворенного ксенобиотика.

## Диффузия –

перемещение вещества по градиенту концентрации в следствие хаотического движения молекул (1 мкм –  $10^{-2}$ с, 1 мм-100с).

## Фильтрация –

движение вещества с растворителем через поры мембран под действием гидростатического давления.

## Осмоз –

перемещение растворителя через мембрану, непроницаемую для растворенного вещества, под действием осмотического давления в сторону большей концентрации вещества.

## Активный транспорт –

движение вещества против градиента концентрации с затратой энергии клетки.

## Цитоз –

транспорт высокомолекулярных соединений (белков) через мембраны: эндоцитоз, экзоцитоз.

# Токсикокинетика вещества определяется:

- ★ - свойствами токсиканта
- ★ - свойствами организма

## Свойства веществ, определяющие их токсикокинетiku

-агрегатное состояние

- коэффициент распределения в системе «масло/вода»

- размер молекулы

- константа диссоциации;

диссоциировавшие молекулы (ионы) плохо проникают через ионные каналы и не проникают через липидные барьеры

- химические свойства

# Свойства организма, влияющие на токсикокинетику



## Свойства компартментов:

- соотношение воды и жира в клетках, тканях и органах; биологические структуры могут содержать либо много липидов (биологические мембраны, жировая ткань, мозг), либо много воды (мышечная, соединительная ткань);
- наличие молекул, активно связывающих токсикант; например, белки костной ткани активно связывают двухвалентные металлы (кальций, свинец, стронций).



# Свойства барьеров

- их толщина и суммарная площадь
- наличие и размеры пор
- наличие или отсутствие механизмов активного или облегченного транспорта химических веществ.

Орган	Площадь, (м <sup>2</sup> )
Кожа	1,2 – 2
Полость рта	0,02
Желудок	0,1 - 0,2
Тонкий кишечник	100
Толстый кишечник	0,5 - 1,0
Прямая кишка	0,04 - 0,07
Полость носа	0,01
Легкие	70 - 140

# Характеристика биологических барьеров

Тип барьера	Проницаемость для веществ	Примеры
1. Липидная мембрана (пор нет)	Липофильные, Неионизированные молекулы	Слизистые полости рта, эпителий почечных канальцев, эпителий кожи, гематоэнцефалический барьер
2. Липидная мембрана с порами малого диаметра (0,3 - 0,8 нм)	Липофильные, Неионизированные и Низкомолекулярные гидрофильные молекулы (до 200 Д)	Эпителий тонкой и толстой кишки
3. Липидная мембрана с порами средних размеров (0,8 - 4 нм)	Липофильные, Неионизированные и Гидрофильные молекулы (до 1000 Д)	Слизистые оболочки глаз, носоглотки, мочевого пузыря
4. Липидная мембрана с порами большого диаметра (4 - 10нм)	Липофильные, Неионизированные и Гидрофильные молекулы (до 4000 Д)	Печеночные капилляры, желчные капилляры, альвеолярно-капиллярный барьер, капилляры кожи, мышц
5. Пористая мембрана (фенестры до 100нм)	Липофильные, Неионизированные и Гидрофильные молекулы (до 50000 Д)	Гломерулярный аппарат почек



## Резорбция

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

Действие вещества, развивающееся за его резорбцией, называется **резорбтивным (системным)**.

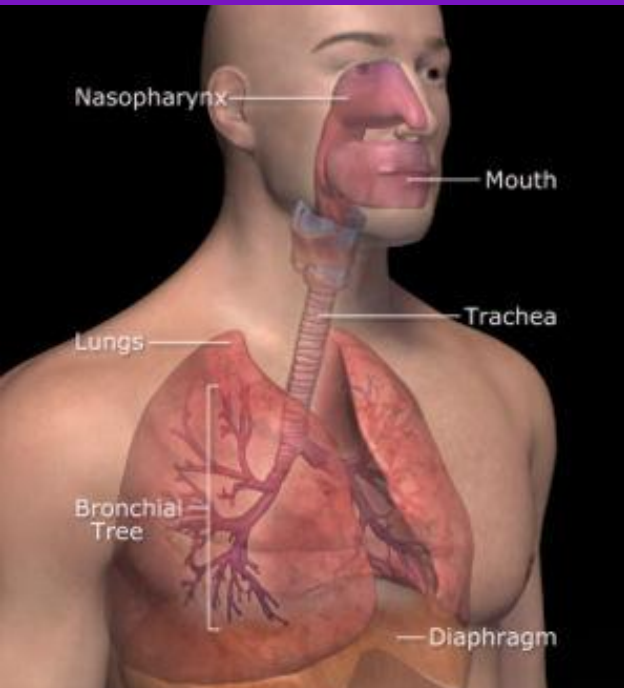
Некоторые вещества оказывают действие на месте аппликации, не проникая в кровоток (резорбция отсутствует). Такое действие называется **местным**.

Многие токсиканты способны оказывать как местное, так и резорбтивное действие.

## В резорбции токсикантов участвуют:

- ✦ **Легкие – ингаляционное воздействие;**
- ✦ **Кожа – трансдермальное воздействие;**
- ✦ **Желудочно-кишечный тракт – энтеральное воздействие.**

# Ингаляционное поступление



## Трахеобронхиальное дерево

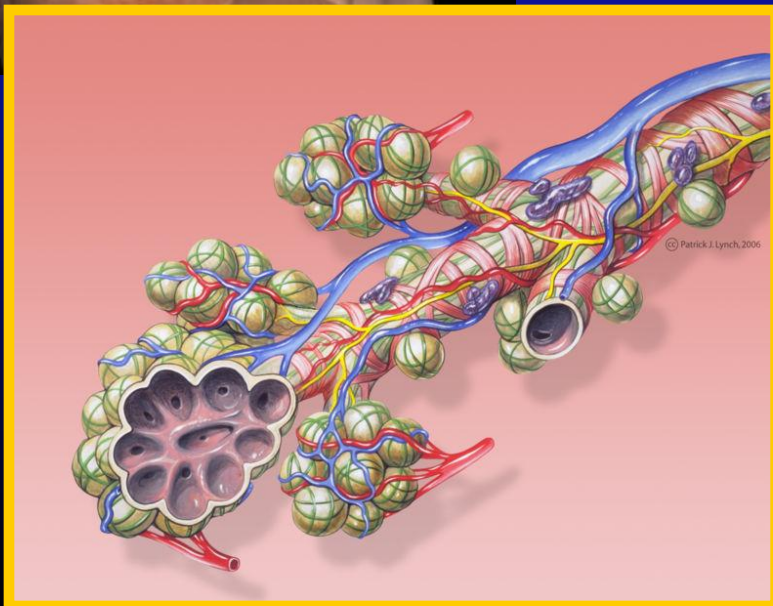
система дихотомически делящихся трубок

## Проводящая зона

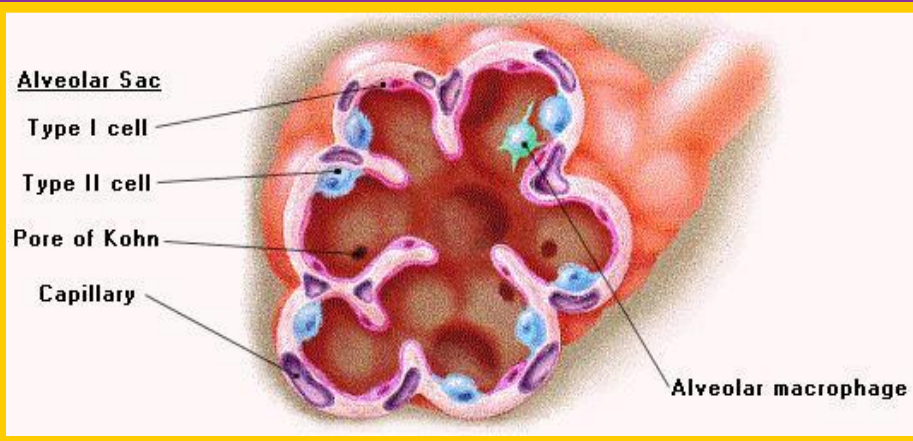
(трахея, бронхи, бронхиолы, терминальные бронхиолы)

## Транзиторная и респираторная зоны

(дыхательные бронхиолы, альвеолярные ходы, альвеолярные мешочки, альвеолы)

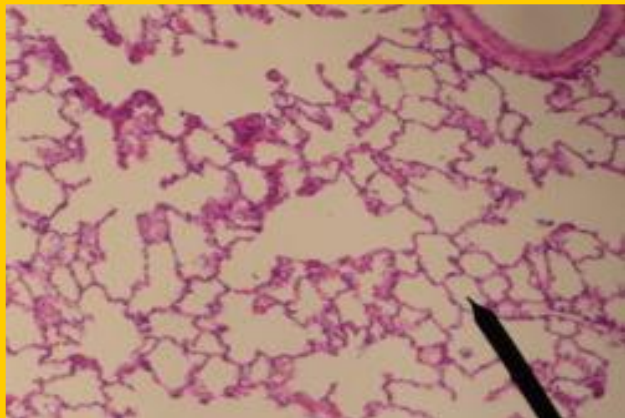


**В легких человека  
600-800 миллионов  
альвеол**



## Особенности строения альвеолярно-капиллярной мембраны

Площадь мембраны – 70 - 140 м<sup>2</sup>  
Толщина мембраны – 0,6-0,8 мкм



альвеолоциты I типа - 9%, 95% площади, газообмен;  
 альвеолоциты II типа – 15%, синтез сурфактанта, стволовые клетки;  
 эндотелиоциты – 33%, газообмен, метаболизм биологически активных веществ;  
 макрофаги – 6%  
 клетки интерстиция – 37%



**Легкие – основной путь поступления в организм газов (паров) и аэрозолей.**

**Факторы, определяющие легочную резорбцию инертных в химическом отношении газов**

- **градиент концентрации альвеолярный воздух-кровь**
- **растворимость в крови**
  
- **интенсивность дыхания**
- **интенсивность кровотока**

**Факторы, определяющие легочную резорбцию аэрозолей**

- **концентрация аэрозоля**
- **размер частиц**
- **интенсивность дыхания**

# Резорбция через кожу

**Кожа – пассивный барьер, отделяющий организм от окружающей среды. Для водорастворимых веществ кожа представляет непреодолимый барьер.**

## Пути поступления:

- трансэпидермально
- трасфолликулярно

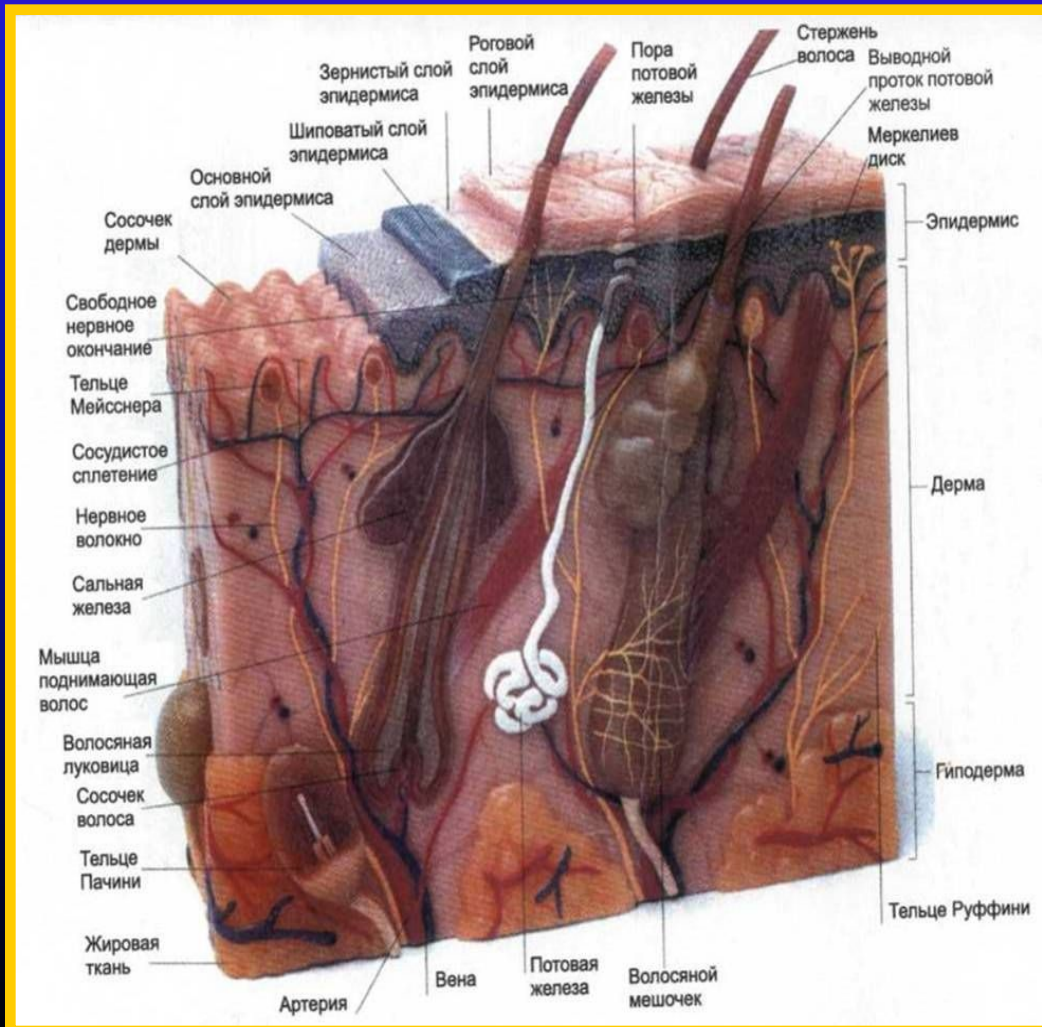
## Факторы, влияющие на резорбцию:

- липофильность
- агрегатное состояние
- дисперсность аэрозоля
- площадь контакта
- анатомическая область
- интенсивность кровотока

## Усиливают резорбцию:

**механические повреждения, мацерация, раздражение, органические растворители, разрушающие липидный слой**

**КОЖИ**





# Резорбция через желудочно-кишечный тракт

## Факторы, влияющие на скорость резорбции

- различия рН содержимого отделов ЖКТ
- неодинаковая площадь всасывающей поверхности
- количество и качество пищи, принятой вместе (до, после) с токсикантом

**Распределение** - поступление его в ткани, его транспорт веществом кровью и кумуляция и депонирование. поступление его в ткани, его кумуляция и депонирование.

### **Транспорт веществ кровью**

**осуществляется:**

- в свободной форме
- в связанной форме  
(альбумины, гликопротеиды, липопротеиды)
- адсорбированными на мембранах эритроцитов

### **Две фазы распределения**

#### **I. Динамическое распределение**

(определяется интенсивностью кровотока)

#### **II. Статическое распределение**

(определяется свойствами токсиканта и органа)

Легкие (для газов и летучих соединений);

Печень;

**Элиминация** - совокупность процессов, приводящих к снижению содержания токсиканта в организме.

Слизистая оболочка ЖКТ;  
Кожа и ее придатки

Она включает процессы:

биотрансформации ксенобиотика и его эксcreции (выведения).

## Органы эксcreции:

★ Почки;

★ Легкие (для газов и летучих соединений);

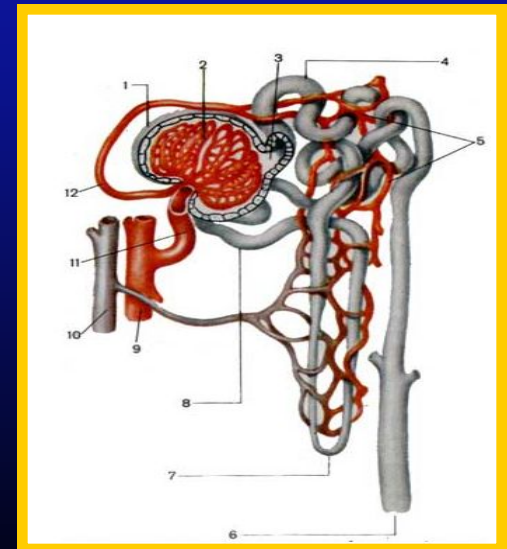
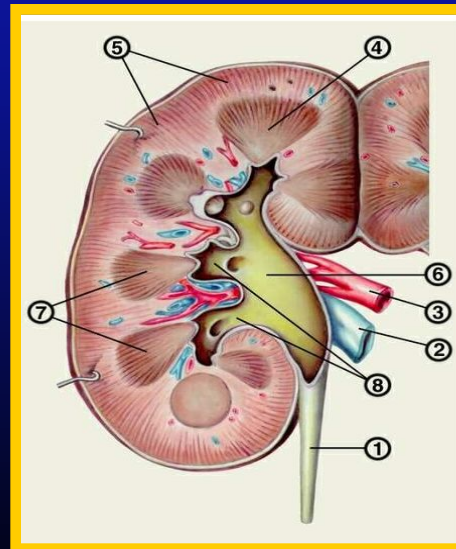
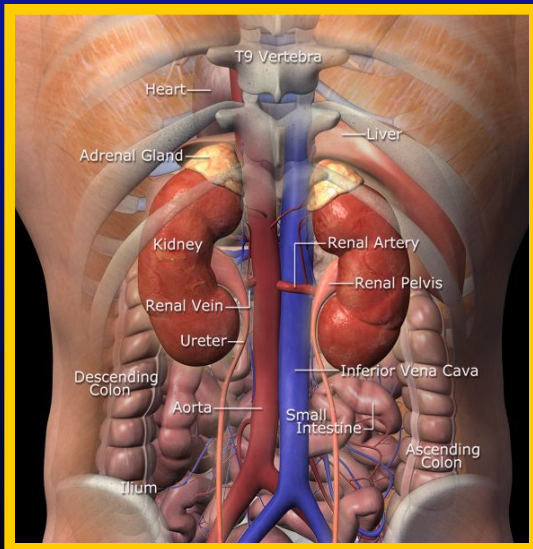
★ Печень;

★ Слизистая оболочка ЖКТ;

★ Кожа и ее придатки.

# Почечная экскреция

**Почки** – важнейший орган выделения, через который выводятся продукты обмена веществ, многие ксенобиотики и продукты их метаболизма.

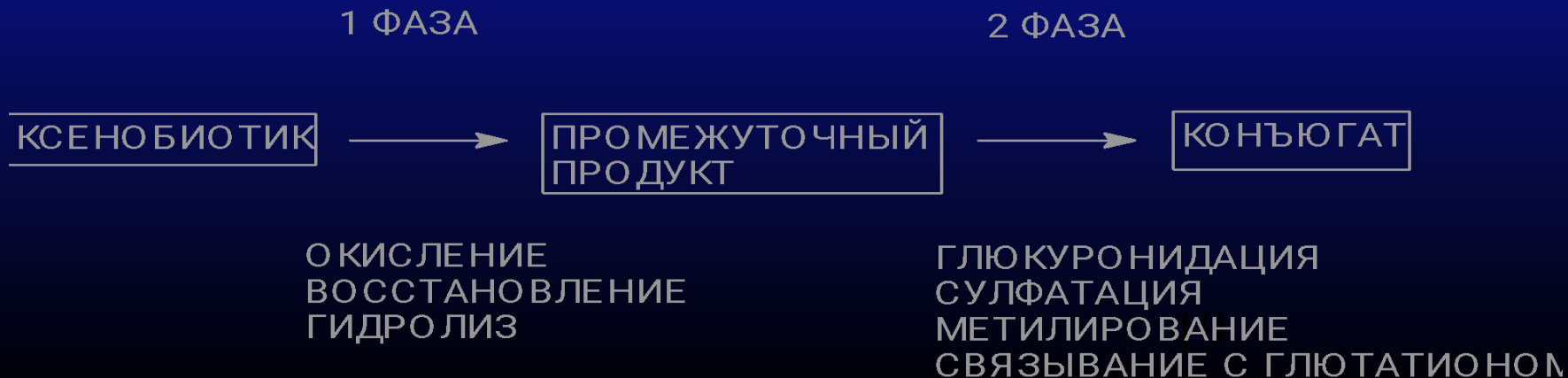


# Метаболизм ксенобиотиков-

направленный на поддержание гомеостаза организма ферментативный процесс превращения исходного токсиканта в форму (водорастворимую), удобную для скорейшей экскреции.

Выделяют 2 фазы метаболизма ксенобиотиков:

- ★ I. Фаза окислительной, восстановительной, гидролитической трансформации молекулы
- ★ II. Фаза синтетических превращений (конъюгации) (фаза истинной детоксикации)





## Основные ферменты первой фазы метаболизма ксенобиотиков

- ★ микросомальные цитохром Р-450 зависимые оксидазы смешанной функции (ОСМ)
- ★ микросомальные флавинсодержащие монооксигеназы смешанной функции (ФМО)
- ★ гидропероксидазы
- ★ цитозольные алкоголь и альдегиддегидрогеназы
- ★ флавопротеинредуктазы
- ★ эпоксидгидролазы

## Основные ферменты второй фазы метаболизма ксенобиотиков

- ★ УДФ-глюкуронозил трансфераза
- ★ сульфотрансфераза
- ★ ацетил-КоА-амин-N-ацетилтрансфераза
- ★ глутатион-S-трансфераза
- ★ цистеинконъюгирующие лиазы



# Факторы, влияющие на интенсивность биотрансформации ксенобиотиков

- ✦ **Естественные факторы:**  
вид организма, пол, возраст, состояние питания.
- ✦ **Экзогенные факторы:**
  - повреждение структур, метаболизирующих ксенобиотики (гепатэктомия, адреналэктомия);
  - химические вещества, способные вызывать индукцию (усиление) метаболизма или ингибирование метаболизма;

## Биологические последствия биотрансформации

- ✦ **ослабление или полная потеря биологической активности (токсичности);**
- ✦ **изменение биологической активности (исходное вещество и продукты его метаболизма в равной степени токсичны, но действуют на различные биомишени);**
- ✦ **усиление токсичности или появление новых свойств (токсификация, биоактивация, летальный синтез).**

## Количественные характеристики ТОКСИКОКИНЕТИКИ

- **квота резорбции (биодоступность)** – отношение всосавшегося вещества к общему количеству апплицированного тем или иным способом;
- **абсолютный объем распределения** – отношение введенного количества токсиканта к его концентрации в плазме крови;
- **клиренс** – часть абсолютного объема распределения, полностью освобождающегося от ксенобиотика в единицу времени;
- **период полуэлиминации** – время, в течение которого элиминирует половина введенного количества токсиканта.

## Токсикодинамика -

раздел токсикологии, в рамках которого изучается механизм токсического действия, закономерности развития (патогенез) и проявления различных форм токсического процесса.

**Токсикодинамика** изучает то, что происходит с организмом на всех уровнях его организации, при воздействии на него токсиканта.

## Механизм токсического действия -

взаимодействие на молекулярном уровне токсиканта или продуктов его превращения в организме со структурными элементами биосистем, лежащее в основе развивающегося токсического процесса.

## Взаимодействие осуществляется за счет:

1. Физико-химических реакций
2. Химических реакций

## Физико-химические реакции

Растворение токсиканта в липидной или водной среде клеток и тканей организма приводит к изменению физико-химических свойств среды-растворителя (рН, вязкость, электропроводность, удельный объем мембран, проницаемость мембран для ионов и др.)

# Физико-химические реакции

Растворение токсиканта в липидной или водной среде клеток и тканей организма приводит к изменению физико-химических свойств среды-растворителя ( рН, вязкость, электропроводность, удельный объем мембран, проницаемость мембран для ионов и др.).

Например:

действие неэлектролитов на нервную систему проявляется наркотическим действием; местное воздействие сильных кислот, щелочей и окислителей вызывает химические ожоги кожи и слизистых.

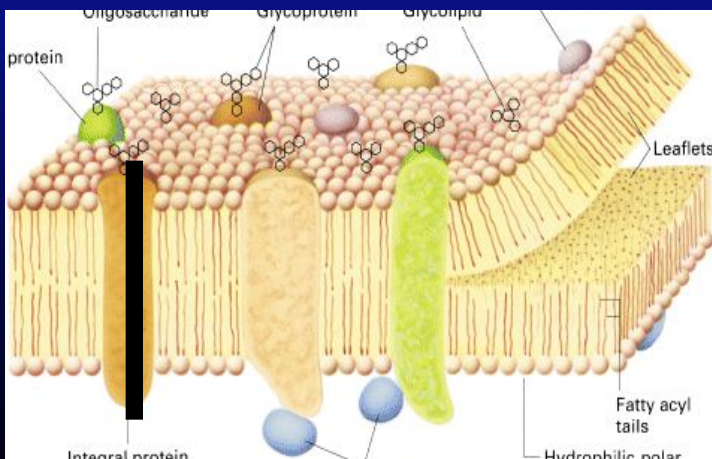


**В липидном бислое биомембран накапливаются неполярные ксенобиотики (неэлектролиты), такие как:**

**галогенизированные углеводороды,  
предельные углеводороды,  
спирты,  
эфиры и др.**

**При этом изменяются свойства мембран:**

- удельный объем (толщина),**
- вязкость (текучесть),**
- проницаемость мембран для ионов.**



**Это приводит к модификации физиологических функций мембран. На уровне организма такое действие неэлектролитов на нервную систему проявляется наркотическим действием.**

В водной фазе клетки, ткани растворяются  
электролиты:

кислоты  
щелочи  
сильные окислители и др.

При этом изменяются свойства среды:

- pH среды

При интенсивном воздействии это приводит к денатурации и разрушению макромолекул. Такие эффекты наблюдаются при местном действии сильных кислот, щелочей и окислителей в виде ХИМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ.

Основная особенность  
физико-химических эффектов –

**отсутствие специфичности** **в**  
**действии токсиканта**

Токсичность вещества в этом случае определяется  
его физико-химическими свойствами :

- коэффициент распределения в системе  
масло/вода ( $K_{OM}$ );
- константа диссоциации и пр.

# Химические реакции

В основе токсического действия чаще лежат химические реакции вещества с определенными структурными элементами живой клетки.

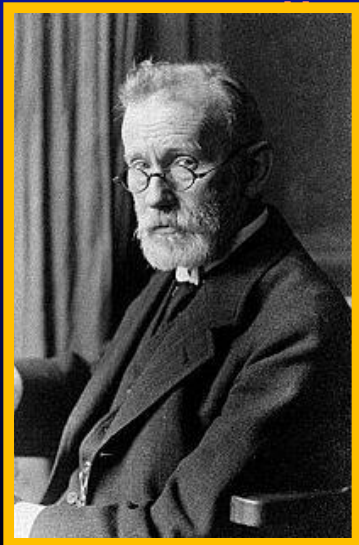
## Рецептор (биомишень) –

любой структурный компонент биосистемы с которым токсикант вступает в химическое взаимодействие:

- «Активные» рецепторы – взаимодействие с ними приводит к формированию ответной реакции.

«Пассивные» рецепторы – взаимодействие с ними не приводит к формированию ответной реакции.

– Пауль Эрлих ввел понятие «рецептор» (Нобелевский лауреат, иммунология, сальварсан)



**Сальварсан** («препарат 606» и арсфенамин) — лекарство от сифилиса, созданное **Паулем Эрлихом**. Число 606 — номер в перечне мышьяксодержащих соединений, синтезированных и испытанных Эрлихом в качестве противосифилитического средства. Препарат, активный в отношении *Treponema pallidum* — возбудителя сифилиса, был назван сальварсаном — «спасительный мышьяк». К настоящему времени сальварсан вышел из употребления.





# Токсичность вещества тем выше,

- чем большее значение имеет рецептор для жизнедеятельности организма;
- чем прочнее образуемая связь между рецептором и токсикантом;
- чем большее количество активных рецепторов вступило во взаимодействие с токсикантом;
- чем меньшее количество токсиканта связывается с «немыми» рецепторами.

Увеличение концентрации токсиканта в биосистеме приводит не только к увеличению числа связанных рецепторов одного типа, но и к расширению спектра типов биомишеней, с которыми он вступает во взаимодействие, и к изменению его биологической активности.



# Виды связей, формирующиеся между токсикантами и молекулами-мишенями организма



Вид связи	Энергия связи (кДж/моль)
Ковалентная	40-600
Ионная	20
Ион-дипольная	8-20
Водородная	4-28
Донорно-акцепторная	4-20
Диполь-дипольная	4-12
Гидрофобная	1-6
Ван-дер-Ваальса	1-4

- токсическое действие вещества выражено тем сильнее, чем большее количество “активных” рецепторов (мишеней) вступило во взаимодействие с токсикантом;**
- токсичность вещества тем выше,**
- чем меньшее его количество связывается с “немыми” рецепторами,**
  - чем эффективнее оно действует на “активные” рецепторы (мишени),**
  - чем большее значение имеет рецептор и повреждаемая биологическая система для поддержания гомеостаза целостного организма.**

# **Мишенями (рецепторами) для токсического воздействия могут быть:**

## **1. Компоненты межклеточной жидкости и плазмы крови:**

- электролиты;**
- белки;**
- биологически активные вещества.**

## **2. Структурные элементы клеток:**

- белки;**
- нуклеиновые кислоты;**
- липиды биомембран;**
- селективные рецепторы нейромедиаторов, гормонов и т.д.**

## **3. Компоненты систем регуляции клеточной активности:**

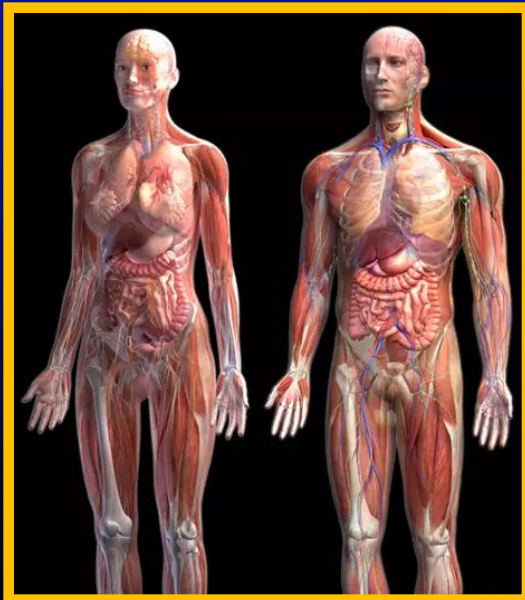
- элементы системы прямого межклеточного взаимодействия;**
- элементы системы гуморальной регуляции;**
- элементы системы нервной регуляции;**

## Токсический процесс -

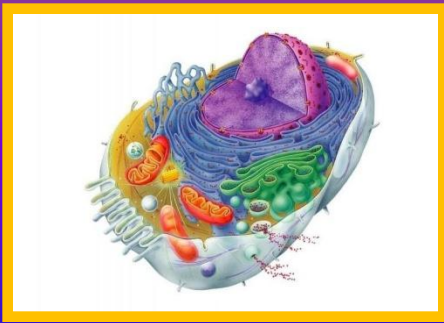
формирование и развитие реакций биосистемы на действие токсиканта, приводящее к ее повреждению (т.е. нарушению ее функций, жизнеспособности) или гибели.

## Проявления токсического процесса -

внешние признаки токсического процесса, регистрируемые на различных уровнях организации биосистемы:

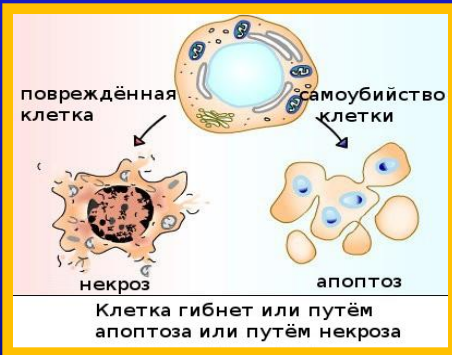


ном:  
ом;  
зменном;  
иционном.

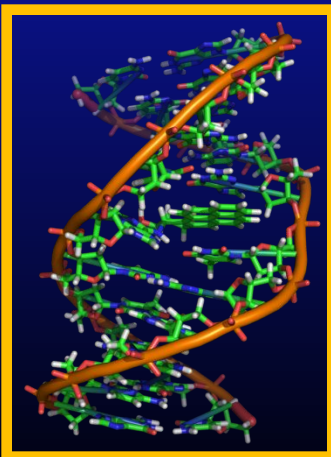


## Токсический процесс на уровне клетки (цитотоксичность) проявляется:

- обратимыми структурно-функциональными изменениями клетки (изменение формы, размера, сродства к красителям, подвижности, количества органелл и пр.);



- преждевременной гибелью клетки (некроз, апоптоз);



- мутациями (генотоксичность).

## **Общие механизмы цитотоксичности**

- **нарушение энергетического обмена;**
- **активация свободнорадикальных процессов в клетке;**
- **повреждение клеточных мембран;**
- **нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция;**
- **нарушение процессов синтеза белка и клеточного деления.**



# Развитие токсического процесса

**Повреждение биологических систем реализуется нарушением основных функций живого:**

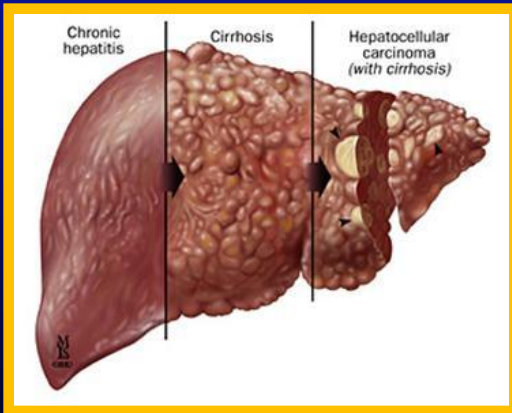
- энергетического обмена;
- пластического обмена;
- системы физиологической регенерации и размножения;
- информационного обмена;
- нервной регуляции.

Токсический процесс на уровне органа (органотоксичность) или системы проявляется –



- функциональными реакциями ( миоз, мидриаз, тахикардия, гипотония, лейкоцитоз и пр.);

- заболеваниями органа (токсический гепатит, цирроз печени, гастрит, дистрофия и др.)



- неопластическими процессами.

# Токсический процесс на уровне целостного организма проявляется –



- Интоксикации (отравления) – болезни химической этиологии (острые, подострые, хронические; легкие, средней степени, тяжелые, смертельные)

- Транзиторные токсические реакции – быстро проходящие, не угрожающие здоровью состояния, сопровождающиеся временным нарушением дееспособности (раздражение слизистых, седативно-наркотическое действие);



- Аллобиотические состояния – наступающее при воздействии химического фактора изменение реактивности организма к другим факторам: инфекционным, химическим, лучевым, психически нагрузкам (иммуносупрессия, аллергизация, фотосенсибилизация,



- Специальные токсические процессы – беспороговые эффекты (канцерогенез, тератогенез и пр.)