**Лекція 3 ТОКСИКОКІНЕТИКА**

**3.1. Надходження отрут в організм**

Процеси надходження в організм, розподілу і перетворення, яким піддаються отруйні і шкідливі речовини в організмі, протікають у часі. Вивченням тимчасових залежностей протікання цих процесів в організмі займається токсикокінетика. Ми використовуємо термін «токсикокінетика», що склався історично, хоча більш вірним слід вважати термін «хемобіокінетіка», оскільки він відображає кінетичні процеси перетворення хімічних речовин в біологічних об'єктах.

**Хемобіокінетіка** - область токсикології, що вивчає процеси проходження ксенобіотиків через організм, включаючи їх надходження, розподіл, метаболізм і виведення.

З позицій токсикокінетикі організм являє собою складну гетерогенну систему, що складається з великого числа спільно функціонуючих складових (кров, тканини, позаклітинна і внутрішньоклітинна рідини, внутрішньоклітинний вміст з різними властивостями), розділених біологічними бар'єрами. Кінетика ксенобіотиків в організмі - це по суті подолання ними біологічних бар'єрів і їх розподіл в організмі. Конкретні характеристики токсикокінетики визначаються як властивостями самої речовини, так і структурно-функціональними особливостями організму.

Найважливішими характеристиками речовини, що впливають на його токсикокінетичні параметри, є:

- Коефіцієнт розподілу, який визначає здатність ксенобіотиків накопичуватися у відповідному середовищі: ліпідорозчинні - в ліпідах, водорозчинні - в воді;

- Розмір молекули, який впливає на здатність проникати через пори біологічних мембран;

- Константа дисоціації молекул, яка визначає кількість іонів, здатних проникати через біологічні бар'єри;

- Хімічні властивості, що визначають спорідненість токсиканту з хімічними і біохімічними елементами клітин, тканин і органів.

Властивостями організму, що впливають на токсикокінетику ксенобіотиків, є: співвідношення води і ліпідів в клітинах, тканинах органу; наявність молекул, які активно зв'язують токсикант; проникність біологічних бар'єрів і т.д.

**Надходження ОР через дихальні шляхи.** Динаміка надходження речовини в організм через легені визначається насамперед його агрегатним станом (газ, пил, туман, дим).

Надходження ОР через дихальну систему відноситься до найбільш швидкого шляху проникнення ксенобіотиків в організм. Це пояснюється дуже великою поверхнею легеневих альвеол (100-120 м2) і непереривним током крові по легеневих капілярах. Надходження в організм летких з'єднань (газів і парів), наприклад фтористого і хлористого воднів, ацетону, ацетальдегіду та інших, відбувається частково вже у верхніх дихальних шляхах і трахеї. У легенях перехід таких речовин через клітинні мембрани здійснюється за законом простої дифузії.

При вдиханні отрути в постійній концентрації вміст її в крові спочатку швидко наростає, а потім встановлюється приблизно на одному рівні. Вміст отрути в венознїї крові поступово вирівнюється з його концентрацією в артеріальній крові. Коли організм насичується отрутою, її поглинання істотно сповільнюється. Швидкість і час затримки надходження в організм газів і парів визначаються їх фізико-хімічними властивостями.

Значення коефіцієнта розчинності парів ксенобіотика в крові істотно позначається на його кількості, що надходить у кров з повітря, а також на швидкості, з якою встановлюється рівновага між вмістом його в повітрі і в крові. Так, речовини з високим коефіцієнтом розчинності у водному середовищі (спирт, ацетон) тривало переходять з повітря в кров, з'єднання з низьким коефіцієнтом розчинності (вуглеводні) швидко досягають рівноважної концентрації між кров'ю і повітрям.

При надходженні в організм через дихальні шляхи аерозолів (сумішей частинок різного розміру - пилу, диму, туману) частинки осідають по ходу дихальних шляхів. На затримку аерозолю в дихальних шляхах впливають розмір і форма частинок, їх заряд і т.д. Відносно великі частинки осідають зазвичай в місцях, де повітряні потоки змінюють направлення, наприклад, при ударі частки об стінку верхніх дихальних шляхів. Ступінь затримки частинок в певних областях дихальної системи залежить від їх розміру . У процесі самоочищення дихальних шляхів частки, що осіли на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, разом зі слизом рухаються вгору і частково видаляються з організму. Однак у випадку розчинних у воді токсичних аерозолів резорбція отрути (здатність викликати токсичний ефект) може відбуватися по всій довжині дихальних шляхів.

**Надходження отрут через шлунково-кишковий тракт (ШКТ).** Деякі речовини можуть всмоктуватися у кров внаслідок дифузії вже з порожнини рота через слизову оболонку. При цьому виключається вплив шлунково-кишкових соків і затримується процес метаболізму отрути в печінці, що в деяких випадках може посилити токсичну дію сполуки, яка потрапила в організм. З порожнини рота всмоктуються всі ліпідорозчинні з'єднання, феноли, ціаніди та ін. При всмоктуванні з шлунку кисле середовище шлункового соку може або сприяти резорбції, або зменшувати її. Отруйні речовини можуть сорбуватися харчовими масами, розбавлятися ними, в результаті чого зіткнення отрути зі слизовою шлунка буде ускладнене. В цьому випадку процес резорбції сповільнюється і збільшується час токсикогенної фази. В основному всмоктування ОР з ШКТ відбувається в тонкому кишечнику.

Сильні кислоти і основи, потрапляючи в організм через шлунково-кишковий тракт, можуть надавати припікаючу і некротичну дії на слизову оболонку. Сильні основи можуть частково або навіть повністю нейтралізуватися шлунковим соком, що мають кислу реакцію. У загальному випадку кислоти і основи всмоктуються повільно, утворюючи, мабуть, комплекси з кишковим слизом. Метали всмоктуються головним чином у верхньому відділі тонкого кишечника: хром, марганець, цезій - в клубовій кишці; залізо, мідь, ртуть, сурма - в худій. Лужні метали резорбуються швидко і повністю в силу хорошої розчинності їх сполук та транспорту через клітинні мембрани.

**Надходження отрут через шкіру**. Шкіра має три чітко виражених шари: епідерміс (верхній шар), дерму (власне шкіру) і підшкірну жирову клітковину. Поверхня шкіри людини досягає 2 м2. З позицій токсикокінетика особливий інтерес представляє поверхневий роговий шар епідермісу, що перешкоджає резорбції багатьох чужорідних речовин.

Надходження хімічних речовин через шкіру може відбуватися або безпосередньо через епідерміс, або через волосяні фолікули і сальні залози, або через устя вивідних проток потових залоз. Шкіра - не просто пасивний бар'єр, що відокремлює організм від навколишнього середовища. В епідермальному шарі здійснюється і метаболізм деяких ксенобіотиків, хоча загальна активність процесів невелика (2-6% метаболічної активності печінки).

Потенційну небезпеку інтоксикації при проникненні через шкіру представляють гази і ліпідорозчинні речовини. Найбільш небезпечні ароматичні нітро- і аміносполуки, фосфорорганічні інсектициди (ФОІ), деякі хлоровані вуглеводні і металоорганічні з'єднання.

Пошкодження шкіри в значній мірі сприяє проникненню токсичних речовин у кров. Швидкість проникнення отрут через неушкоджену шкіру прямо пропорційна їх розчинності в ліпідах, а подальший їх перехід в кров залежить від здатності речовини розчинятися у водному середовищі. Це відноситься не тільки до рідин і твердих тіл, але й до газів. Останні можуть дифундувати через інертну мембрану. Таким чином долають бар'єр, наприклад, НСN, СO2, Н2S та інші гази і пари.

Проходженню через шкіру іонів важких металів сприяє утворення ними солей з жирними кислотами підшкірного жирового шару.

**3.2. Розподіл отрут в організмі**

Після надходження в кров речовина розподіляється по всіх органах і тканинах. Розподіл - динамічний процес, в початковій стадії якого основне значення для накопичення речовини має кровопостачання тканини або органу: чим воно краще, тим вищий вміст речовини. З плином часу все більшу роль у розподілі починають грати процеси взаємодії отрут з клітинами, окремими молекулами і т.п.

Розподіл токсичних речовин в організмі залежить від трьох основних факторів: просторового, тимчасового та концентраційного, схематично представлених.

*Просторовий фактор* визначає шляхи зовнішнього надходження і розповсюдження отрути. Цей розподіл пов'язаний з кровопостачанням органів і тканин, оскільки кількість отрути, що надходить до певного органу, залежить від його об'ємного кровотоку, віднесеного до одиниці маси тканин. Найбільша кількість отрути в одиницю часу надходить зазвичай в легені, нирки, печінку, серце, мозок. При інгаляційних отруєннях основна частина отрути надходить в нирки, а при пероральних – до печінки, так як співвідношення питомого кровотоку печінка/нирки становить приблизно 1:2. Крім того, токсичний процес визначається ступенем чутливості до отрути рецепторів токсичності. Особливо небезпечні в цьому відношенні токсичні речовини, що викликають незворотні ураження клітинних структур (наприклад, при хімічних опіках тканин кислотами або лугами). Менш небезпечні оборотні ураження (наприклад, при наркозі), що викликають тільки функціональні розлади. Під *тимчасовим фактором* мається на увазі швидкість надходження отрути в організм і швидкість його виведення з організму або його нейтралізації. Цей фактор відображає зв'язок між часом дії отрути і його токсичним ефектом.

*Концентраційний фактор*, тобто концентрація отрути в біологічних середовищах, зокрема в крові, вважається основним у клінічній токсикології. Визначення цього фактора дозволяє розрізняти токсикогенну і соматогенну фази отруєння та оцінювати ефективність дезінтоксикаційної терапії. Дослідження динаміки концентраційного фактора допомагає виявити в токсикогенній фазі отруєння два основні періоди: період резорбції, що триває до моменту досягнення максимальної концентрації токсичної речовини в крові, і період елімінації від цього моменту до повного очищення крові від отрути.

Різні токсичні речовини і їх метаболіти транспортуються кров'ю в різних формах. Для багатьох чужорідних речовин характерний певний зв'язок з білками плазми, переважно альбумінами. Білки плазми мають здатність утворювати з металами комплекси. Вважається, що метали, які надійшли в організм (за винятком лужних) утворюють сполуки з білками, причому спочатку з альбумінами. Надалі можливий перерозподіл зв'язків з іншими структурами. Наприклад, транспорт заліза здійснюється β-глобуліном, а 90-96% міді циркулює в організмі у вигляді комплексу з глобулінами - церулоплазміну.

Для деяких металів і металоїдів має значення транспорт отрут клітинами крові. Наприклад, більше 90% миш'яку чи свинцю, які надійшли в організм, циркулюють в еритроцитах.

Одним з основних токсикологічних показників є обсяг розподілу, тобто характеристика простору, в якому розподіляється дана токсична речовина. Існує три головних сектора розподілення токсичних речовин в організмі: позаклітинна рідина (приблизно 14л для людини, що має масу тіла 70кг), внутрішньоклітинна рідина (28 л) і жирова тканина, обсяг якої значно варіює.

Об'єм розподілу залежить від трьох основних фізико-хімічних властивостей даної речовини: водорозчинності, ліпідорозчинності і здатності до дисоціації (іоноутворення). Водорозчинні сполуки здатні поширюватися в усьому водному секторі (позаклітинна і внутрішньоклітинна рідини) організму - близько 42 л. Ліпідорозчинні речовини накопичуються (депонуються) переважно в ліпідах.

Основною перешкодою для розповсюдження речовин в організмі є плазматичні мембрани клітин. Саме процес дифузії через бар'єр визначає накопичення речовини всередині клітинного об'єму, тобто перехід від розподілу в позаклітинній рідині до розподілу речовини у всьому обсязі розподілу.

Найбільш точно обсяг розподілу можна обчислити при разовому внутрішньовенному введенні речовини, так як в цьому випадку відомо його кількість, яка надійшла в кров.

На практиці частіше доводиться визначати концентрацію токсичної речовини в плазмі та загальну його дозу, яка циркулює в організмі. Для цього необхідно знати обсяг розподілу цієї отрути. При отруєнні речовиною, розподіляються тільки в позаклітинній рідині, можна швидше очистити цей сектор організму від отрути, ніж у випадку отруєння речовиною, що знаходяться в усьому обсязі розподілу. Тільки знання обсягу розподілу дозволяє зіставити швидкість виведення отрути з організму зі швидкістю зниження його концентрації в плазмі і відповісти на питання, чи надходять нові порції отрути в організм з ШКТ.

На розподіл отрути в організмі крім концентрації ОР і сили його зв'язки з білками впливають і інші фактори: фізіологічний стан організму, стать, біоритми і ін.

Проникнення ксенобіотиків всередину клітини супроводжується їх міжфазовим розподілом відповідно до коефіцієнта розподілу вода - неполярна фаза. Хімічні речовини в міру надходження в кров і лімфу розподіляються між рідкою частиною цих середовищ, а також в міжклітинній та внутрішньоклітинній рідинах. Різні лікарські та отруйні речовини здатні вибірково накопичуватися в окремих органах: адреналін - переважно в серці, йод - в щитовидній залозі, трихлоретилен - у мозку, хлороформ - в надниркових залозах, тіофос - в слинних залозах, печінці. Більшість важких металів, досягаючи клітини, фіксуються часто на клітинній мембрані, порушуючи тим самим життєздатність клітини. Метали, що надходять в організм у вигляді розчинених сполук, накопичуються переважно в кістковій тканині.

**3.3. Біотрансформація ксенобіотиків в організмі**

Чужорідні сполуки, потрапляючи в організм різними шляхами, підлягають ряду хімічних і біохімічних перетворень і виділяються у вигляді метаболітів.

Біотрансформація являє собою біохімічний процес, в ході якого речовини зазнають змін під дією різних ферментів організму. Це явище називають також метаболізмом або детоксикацією. Його біологічний сенс - перетворення хімічної речовини в форму, зручну для виведення з організму.

Метаболізм, або обмін речовин, в загальному випадку являє собою сукупність процесів перетворення певних речовин всередині клітин з моменту їх надходження до утворення кінцевих продуктів. У процесі метаболізму утворюються метаболіти - продукти проміжного і кінцевого обміну речовин.

Метаболізм ксенобіотиків проходить у дві фази:

I фаза II фаза

ксенобіотик → проміжний продукт → кон'югат.

В ході першої фази - окислювально-відновного або гідролітичного перетворення - молекула речовини збагачується полярними функціональними групами (гідроксильними, аміно-, нітрогрупами і т.д.), що робить її реакційно здатною і краще розчинною у воді. У другій фазі проходять синтетичні процеси кон'югації проміжних продуктів метаболізму з ендогенними молекулами, в результаті чого утворюються полярні сполуки, які і виводяться з організму.

Наслідком метаболізму ксенобіотика можуть стати:

- Ослаблення токсичності;

- Посилення токсичності;

- Зміна характеру токсичної дії;

- Ініціація токсичного процесу.

Протягом багатьох років перетворення ксенобіотиків в організмі розглядається тільки як позитивне явище, спрямоване на зменшення токсичності, а випадки збільшення токсичності вважалися винятком і отримали назву летальний синтез, тому термін детоксикація був цілком виправданий. Однак з плином часу накопичилася інформація про те, що підвищення токсичності в результаті біохімічного перетворення - швидше правило, ніж виняток. Тому термін біотрансформація більш універсальний і точний.

В останні роки проведені численні експериментальні і теоретичні дослідження процесів біотрансформації, які включають біологічні експерименти in vitro («в пробірці») і in vivo («наживо») за допомогою методів сучасної аналітичної хімії (хроматографія, мас-спектрометрія та ін.). У результаті з'явилася можливість ідентифікувати продукти біохімічних перетворень, оцінювати відносну токсичність вихідних речовин і продуктів біотрансформації.

Оскільки хемобіокінетика являє собою складний багатостадійний процес взаємодії речовин з організмом, немає і не може бути універсального параметра або моделі, за допомогою яких можна було б описати всі випадки інтоксикації.

На першій стадії відбуваються абсорбція речовини і його транспорт через ліпідні біомембрани і гідрофільні фрагменти клітин до активного центру, в якому здійснюється біотрансформація речовини або його взаємодія з рецептором. На цьому етапі важливі такі показники, як гідрофобність, розчинність, обсяг і площа поверхні молекули. При цьому з'єднання піддаються метаболічним перетворенням, які протікають за типом окислення, відновлення, гідролізу, в результаті чого зявляються функціональні групи, що підвищують полярність молекули і діють як активні центри для наступної фази процесу.

На другій стадії біотрансформація речовин здійснюється під дією ферментів за допомогою реакцій кон'югації, що є реакціями синтезу, в результаті якого речовина та її метаболіти з’єднуються з ендогенними молекулами або групами. Призначення цих реакцій - утворення нетоксичних, добре розчинних у водному середовищі сполук, які набагато легше, ніж вихідні речовини, можуть залучатися до інших метаболічних перетворень і виводитися з організму.

Метаболізм багатьох ксенобіотиків супроводжується утворенням продуктів, які істотно поступаються за токсичністю вихідним речовинам. Так, роданіди, що утворюються при біоперетворенні ціанідів, в декілька сотень разів менш токсичні, ніж вихідні агенти. Процес втрати токсикантом токсичності в результаті біотрансформації називають метаболічною детоксикацією. При метаболізмі багатьох речовин утворюються більш токсичні з'єднання. Прикладом може служити поява в організмі фторуксусной кислоти при інтоксикації фторетанолом.

В ряді випадків в ході біотрансформації ксенобіотиків утворюються речовини, здатні цілком інакше діяти на організм, ніж вихідні агенти. Так, деякі спирти (наприклад, етиленгліколь), діючи цілою молекулою, викликають седативно-гіпнотичний ефект (сп'яніння, наркоз). В ході їх біоперетворення виникають альдегіди й органічні кислоти, здатні пошкоджувати, зокрема, нирки.

Більшість низькомолекулярних речовин піддаються в організмі метаболічним перетворенням з утворенням реакційноздатних проміжних продуктів. Так, сполуки, що містять в молекулі аміно-або нітрогрупу, в ході метаболізму перетворюються в гідроксиламін, активно взаємодіють з протеїнами крові та тканин. При повторному надходженні таких речовин в організм крім специфічної дії розвиваються алергічні реакції.

Процес утворення токсичних продуктів метаболізму називається токсифікацією, а продукти біотрансформації, що володіють високою токсичністю - токсичними метаболітами. У багатьох випадках токсичні метаболіти є нестабільними продуктами, які піддаються подальшим перетворенням і викликають пошкодження біосистем на молекулярному рівні.

Біоактивація далеко не завжди супроводжується пошкодженням біосубстрата, так як одночасно в організмі протікають процеси детоксикації. Інтенсивність цих процесів може бути достатньою для компенсації збитку, пов'язаного з утворенням токсичних метаболітів. Однак при введенні високих доз токсиканту захисні механізми можуть виявитися неефективними, що приведе до розвитку токсичного процесу.

**3.3. Шляхи виведення ксенобіотиків та їх метаболітів з організму**

При виведенні ОР в навколишнє середовище організм використовує ті ж механізми, що і при резорбції. Тому загальні закономірності, які визначають якісні та кількісні характеристики виведення речовин з організму, не відрізняються від закономірностей, які керують резорбціею і розподілом токсикантів в організмі.

Часто провідним процесом виведення речовини з організму є не дифузія або активний транспорт, а фільтрація ксенобіотиків, і, відповідно, основне навантаження при виведенні ОР лягає на нирки. Інші органи, через які виводяться отруйні речовини, - це легені, печінка і, в значній мірі, залози кишечника та шкіри.

Виділення з організму отрут і їх метаболітів протікає двох-трьох-фазно. Це пов'язано з різною формою циркуляції і депонування речовин в різних органах і тканинах. У першу чергу, як правило, видаляються з організму сполуки, що знаходяться в незміненому стані або дуже слабо пов'язані з біологічними компонентами, потім відбувається виділення отрут, що знаходяться в більш міцно зв’язаній формі, і в останню чергу виводяться отрути з постійних «тканинних депо».

Через легені виділяються летючі ОР і летючі метаболіти нелетких речовин. Виділення починається відразу після припинення надходження речовини в організм. При цьому швидкість виділення і кількість речовини, що видаляється залежать від фізико-хімічних властивостей (коефіцієнта розчинності, розміру часток, агрегатного стану). Чим менша розчинність ОР, тим швидше вона виводиться.

Основним механізмом процесу виведення отрути через легені є дифузія ксенобіотика, що циркулює в крові, через альвеолярно-капілярний бар'єр. Чим менша розчинність ОР, тим швидше вона видаляється. Через легені з організму виводяться леткі органічні розчинники. Метаболізм деяких органічних сполук відбувається з утворенням СО2, який легко видаляється через легені. Нирки - найважливіший орган виведення ОР з організму. При цьому працюють два механізми: пасивна фільтрація і активний транспорт. Через нирки виводяться продукти обміну речовин, багато ксенобіотиків і продукти їх метаболізму. Маса нирок становить менше 0,3% маси тіла, проте через них протікає більше 25% обсягу хвилинної циркуляції крові. Завдяки доброму кровопостачанню речовини, що знаходяться в крові і підлягають виведенню, швидко переходять в орган, а потім виділяються з сечею.

Печінка виступає щодо ксенобіотиків, що потрапили в кровотік, і як орган їх виведення, і як орган їх метаболізму. Механізм виведення ксенобіотиків через нирки включає в себе як просту дифузію, так і активний транспорт.

Печінка виділяє хімічні речовини в жовч. В жовчі в тій або іншій кількості виявляються речовини, що відносяться практично до всіх класів хімічних сполук.

Виділення ксенобіотиків та їх метаболітів через шлунково-кишковий тракт (ШКТ) з екскрементами відбувається в результаті:

- Неповного всмоктування в ШКТ;

- Виділення слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту.

Летючі неелектроліти (вуглеводні, спирти, ефіри тощо) практично не виводяться через ШКТ. Для металів виведення через шлунково-кишковий тракт має більше значення, ніж для органічних сполук, а для деяких речовин цей шлях є основним.

Виведення ксенобіотиків та їх метаболітів може здійснюватися й іншими шляхами, наприклад з молоком матерів-годувальниць та секретом потових, сальних, слинних залоз. Як правило, в основі появи токсиканту в секреті залоз лежить механізм простої дифузії. З грудним молоком, наприклад, виділяються деякі неелектроліти, інсектициди, метали, які потім можуть надійти в організм дитини. Через шкіру, в основному з потом, виділяються багато органічних речовин (етиловий спирт, ацетон, фенол та ін.) У балансі виділення ОР з організму ці шляхи можуть мати значення при розвитку інтоксикації і розподілі речовини.

Виведення ксенобіотиків та продуктів їх метаболізму з організму здійснюється як природним шляхом, так і за допомогою розроблених методів підсилення і прискорення природної детоксикації.