

МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА КСЕНОБИОТИКОВ

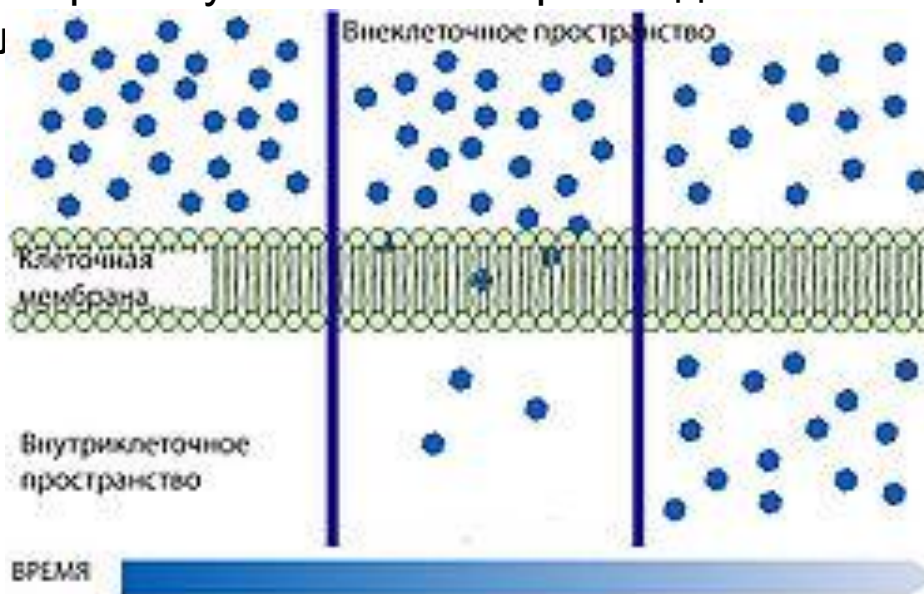
Пассивный транспорт

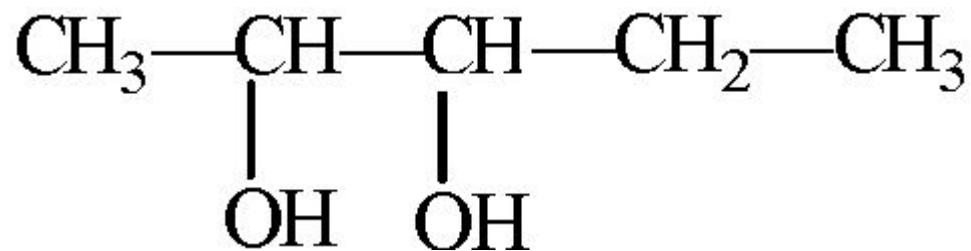
При *простой диффузии* ксенобиотики проходят через мембрану в результате случайного молекулярного движения, и величина потока линейно зависит от концентрации и коэффициента проницаемости мембраны для данного вещества.

Биологические мембраны, как известно, представляют собой мозаичную структуру, состоящую из липидов, структурных белков, белков-ферментов и других компонентов. «Сердцевина» мембраны представляет собой в основном гидрофобную область, поэтому неполярные вещества сравнительно легко проникают в клетки. Гидрофобные группы способствуют увеличению проникающей способности, полярные – ее уменьшению.

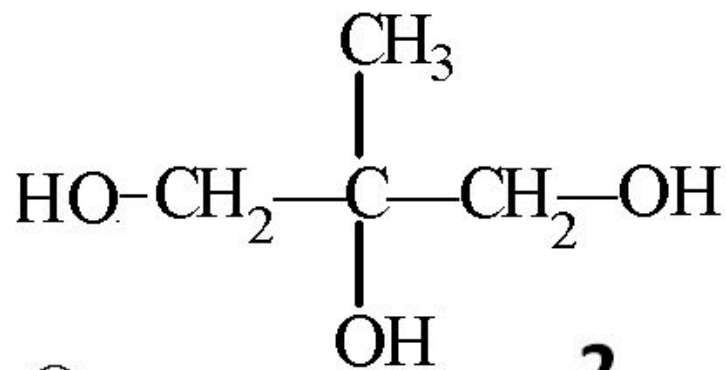
Так, например, пропиловый спирт проникает в эритроциты в 3 раза быстрее, бутиловый в 10 раз быстрее, чем этиловый. С другой стороны, проникающая способность бутанола резко уменьшается при введении в его молекулу

дополнительных по

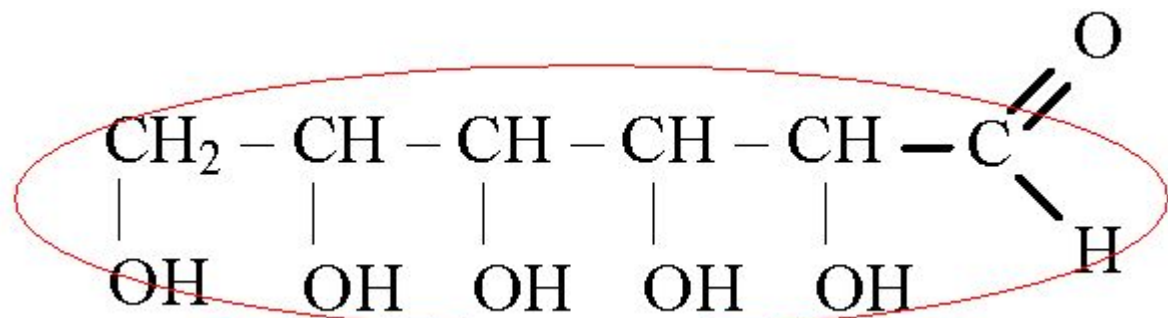




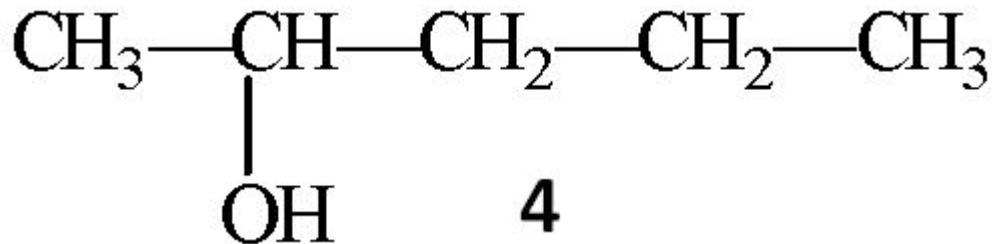
1



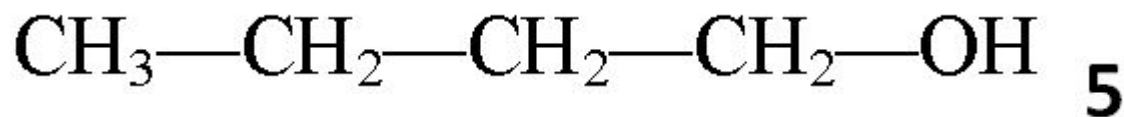
2



3



4



5

В качестве количественного параметра проникновения любого вещества в клетку вводится коэффициент проницаемости. В этом случае скорость переноса определяют с помощью уравнения:

$$\frac{1}{A} \frac{dS}{dt} = -DK_p \frac{(C^H - C^B)}{\Delta x}$$

где D – коэффициент диффузии; A – площадь поверхности; C^H , C^B – концентрация снаружи и внутри соответственно; K_p – коэффициент распределения, представляющий отношение концентрации растворенного вещества в мембране концентрации вне мембраны; Δx – расстояние, преодолеваемое соединением при прохождении через мембрану.

Коэффициент распределения K_p – это отношение концентраций какого-либо вещества, состоящего из простых молекул, в двух находящихся в равновесии несмешивающихся фазах:

$$K_p = C_2/C_1$$

где C_1 – водная фаза, C_2 – неводная фаза (масло, липид).

Коэффициент распределения некоторого вещества зависит от способности его молекул к образованию водородных связей. Кроме того, для соединений с одинаковым коэффициентом распределения в системе «липид – вода» скорость диффузии через мембрану может значительно варьировать в зависимости от пространственной структуры молекул. Чем выше липофильность вещества, тем выше коэффициент распределения.

Коэффициент распределения обычно определяют, используя в качестве липидной фазы оливковое масло, а не истинные липиды, что вводит некоторую неопределенность в величину K_p . Кроме того, молекуле, возможно, придется преодолевать путь Δx , не обязательно равный толщине мембраны, то ее путь трудно измерить непосредственно. Зависимость D от x также неизвестна ни для какой мембраны.

Поэтому $P = DK_p/\Delta x$ (коэффициент проницаемости) является единственной измеряемой величиной, характеризующей мембрану и переносимое растворенное вещество, которую легко вычислить, используя выражение

$$dS/dt = PA(C^H - C^B) ,$$

где размерность P – длина в единицу времени (т. е. скорость), см/с.

Проницаемость мембран для некоторых малых молекул оказывается более высокой, чем это можно было бы ожидать на основании данных об их растворимости в липидах. В частности, хорошо проникают через мембраны такие гидрофильные вещества, как глицерин, мочевины и др., радиус молекул которых не превышает 0,3 нм. Предполагают, что эти молекулы проходят через особые участки мембраны, так называемые «поры» (каналы). Аналогично считают, что заряженные частицы (ионы)

двигаются через ионные каналы. Через ионные каналы осуществляется не только транспорт веществ, они также непосредственно участвуют в передаче сигнала возбудимым клеткам (генерация потенциала действия). Существуют хемовозбудимые (рецепторы ацетилхолина, γ -АМК, глутамата, глицина и др.) и электровозбудимые (натриевые, калиевые, хлорные и др.) каналы.



Облегченная диффузия. Вещества, нерастворимые в липидах, с размером молекулы более 0,3–0,4 нм, не диффундируют через мембраны. Так, шестиатомные спирты с диаметром молекул 0,42 нм не проникают в большинство клеток. Однако глюкоза и некоторые другие моносахариды с такими же размерами молекул, как правило, хорошо проникают в клетку. Для объяснения высокой проницаемости клеточных мембран по отношению к сахарам, аминокислотам и некоторым другим соединениям была выдвинута концепция «переносчиков», связывающихся с транспортируемым веществом и таким образом «облегчающих» их прохождение через мембрану. Такая облегченная диффузия происходит по градиенту концентрации без затрат энергии и относится к пассиве

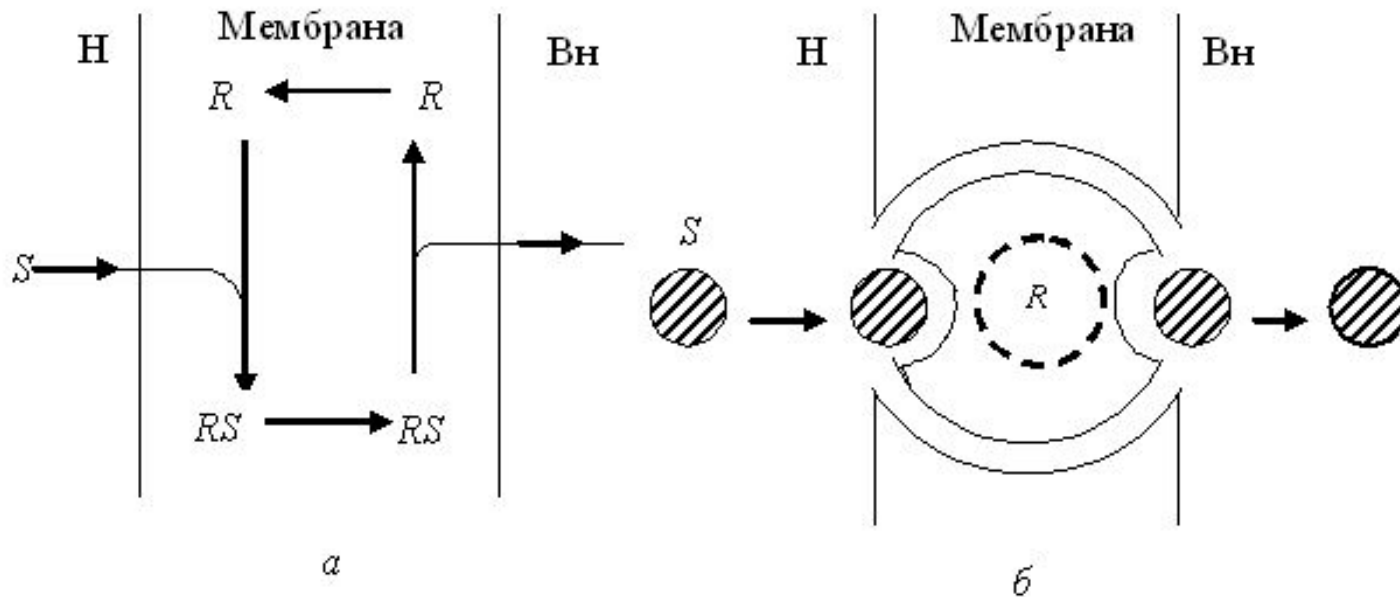


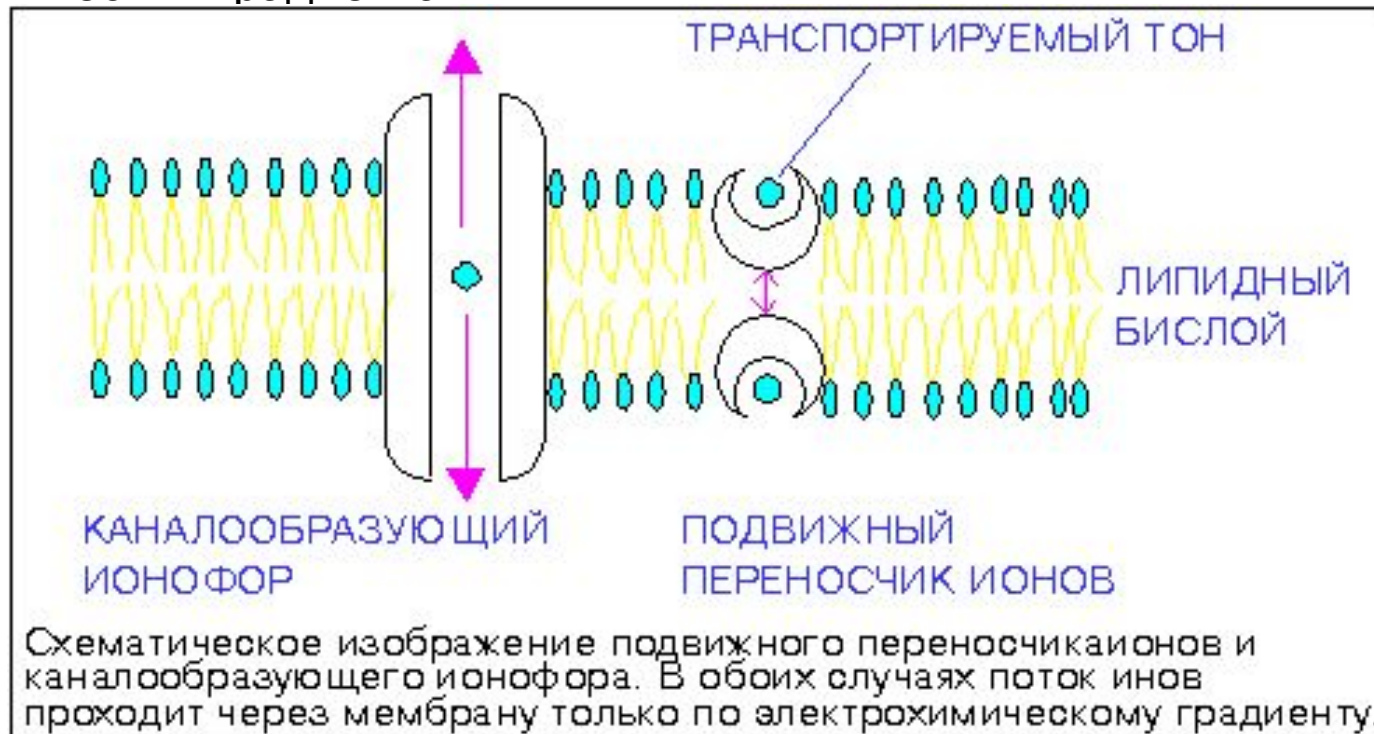
Схема транспорта веществ с участием подвижного (а) и фиксированного (б) переносчиков

Можно отметить ряд характерных отличий между облегченной и простой диффузией.

1. При простой диффузии поток вещества пропорционален внешней концентрации и все время возрастает с увеличением последней. При облегченной диффузии кривая, описывающая поток веществ через мембрану, стремится к насыщению при концентрациях, обеспечивающих связывание всех молекул переносчика.
2. Наличие специфических переносчиков, взаимодействующих с веществами определенного строения, обуславливает резко выраженную зависимость проникающей способности вещества от его химической структуры и, в частности, от пространственной конфигурации его молекул.
3. Облегченная диффузия, в отличие от простой, может ингибироваться некоторыми соединениями (иногда в весьма малых концентрациях), которые блокируют переносчик.

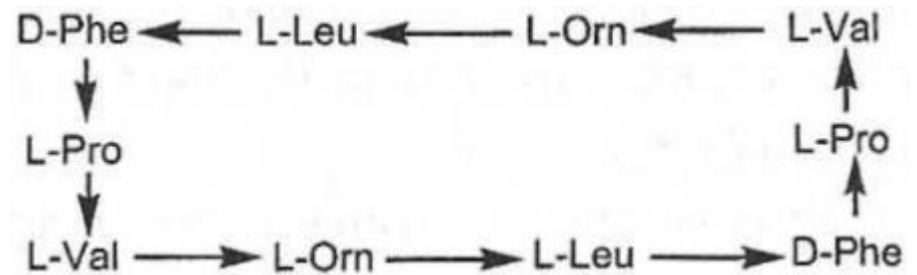
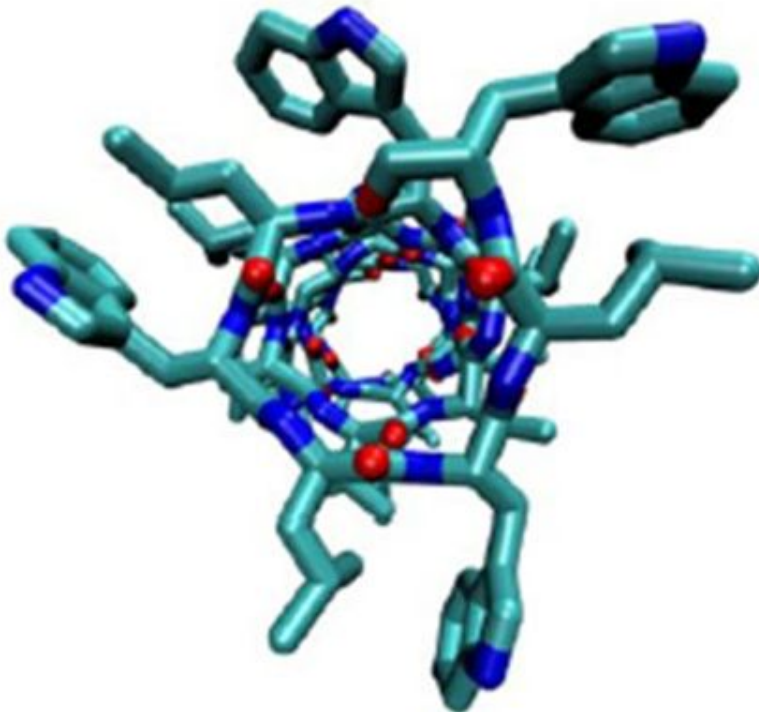
Для регуляции переноса веществ используются ионофоры – это небольшие гидрофобные молекулы, которые растворяются в липидных бислоях и повышают их проницаемость для ионов. Большинство ионофоров синтезируется микроорганизмами (вероятно, в качестве биологического оружия против своих конкурентов); некоторые из них используются как антибиотики.

Существуют два класса ионофоров – подвижные переносчики ионов и каналобразующие ионофоры. Ионофоры обоих типов действуют, экранируя заряд транспортируемого иона так, чтобы последний мог пройти гидрофобную внутреннюю область липидного бислоя. Поскольку ионофоры не связаны ни с каким источником энергии, они лишь позволяют ионам двигаться по электрохимическим градиентам.

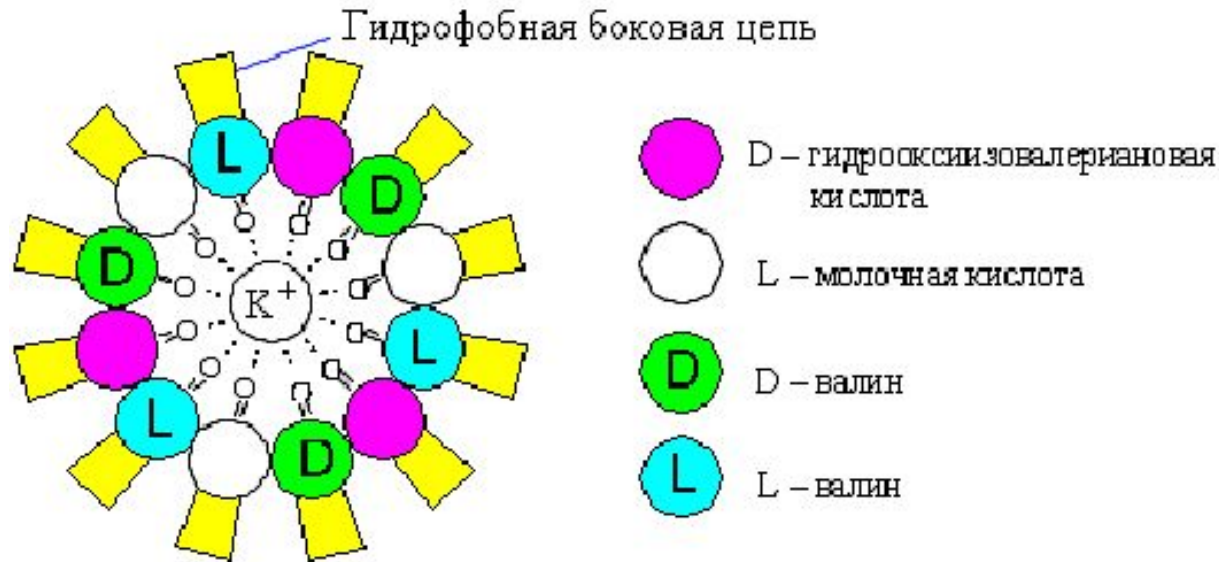


Примером каналообразующего ионофора является грамицидин А. Он представляет собой линейный пептид, состоящий из 15 аминокислот; все они имеют гидрофобные боковые цепи. Вероятно, в бислое две молекулы грамицидина объединяются и образуют трансмембранный канал, позволяющий моновалентным катионам передвигаться по электрохимическим градиентам. При наличии большого электрохимического градиента грамицидин А может пропустить $2 \cdot 10^7$ катионов в расчете на один открытый канал за 1 с, что в 1000 раз больше, чем может перенести за это же время одна молекула подвижного

п



Подвижный переносчик (ионофор), например валиномицин, осуществляет перенос через мембраны ионов калия. Он представляет собой полимер и имеет кольцеобразную структуру. Наружная гидрофобная часть его молекулы состоит из боковых цепей валина и контактирует с углеводородной сердцевиной [липидного бислоя](#). Во внутренней полярной области как раз может поместиться один ион калия



Схематическое изображение молекулы валиномицина

Валиномицин переносит ионы калия по его [электрохимическому градиенту](#); он захватывает этот ион с одной стороны мембраны, диффундирует с ним через бислой и высвобождает его на другой стороне. Такой перенос совершается в обоих направлениях, поэтому суммарный эффект будет иметь место только в том случае, если при движении переносчика в каком-то одном направлении с ним будет связываться больше ионов калия, чем при движении в другом.



Институт биоорганической химии РАН имени академиков М. М. Шемякина и Ю.

А. Овчинникова

«Скульптура изображает комплекс антибиотика валиномицина с ионом калия. Общий принцип связывания ионов металлов и их перенос через мембраны с помощью ионофоров был открыт в институте в 1963 году» — гласит надпись на постаменте.

Валиномицин представляет собой один из ценнейших инструментов для изучения ионного транспорта через биологические мембраны. Большой вклад в изучение этого ионофора внесли советские ученые. Так, химическое строение валиномицина, его конформация в средах различной полярности и принципы функционирования в качестве K^+ -специфического переносчика были установлены Ю. А. Овчинниковым и его сотрудниками. Вскоре вслед за валиномицином удалось обнаружить и другие, подобные ему вещества природного происхождения — вкуче весь этот класс соединений получил в науке название «ионофоры». Благодаря их открытию и изучению был сделан решающий шаг в познании механизмов переноса ионов сквозь биологические мембраны.



**Очинников Юрий
Анатольевич
1934-1988**



**Вадим Тихонович
Иванов
1937**

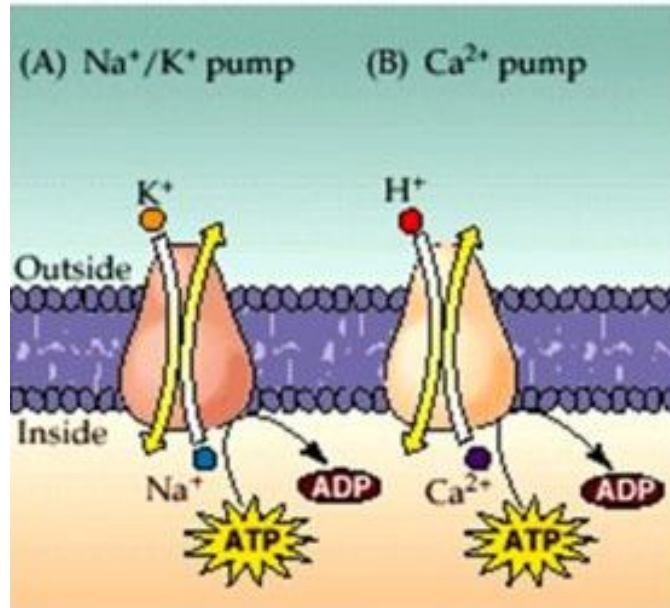
За большой вклад в эти исследования в 1978 году академик Ю. А. Овчинников и член-корреспондент АН СССР В.Т. Иванов удостоены Ленинской премии.



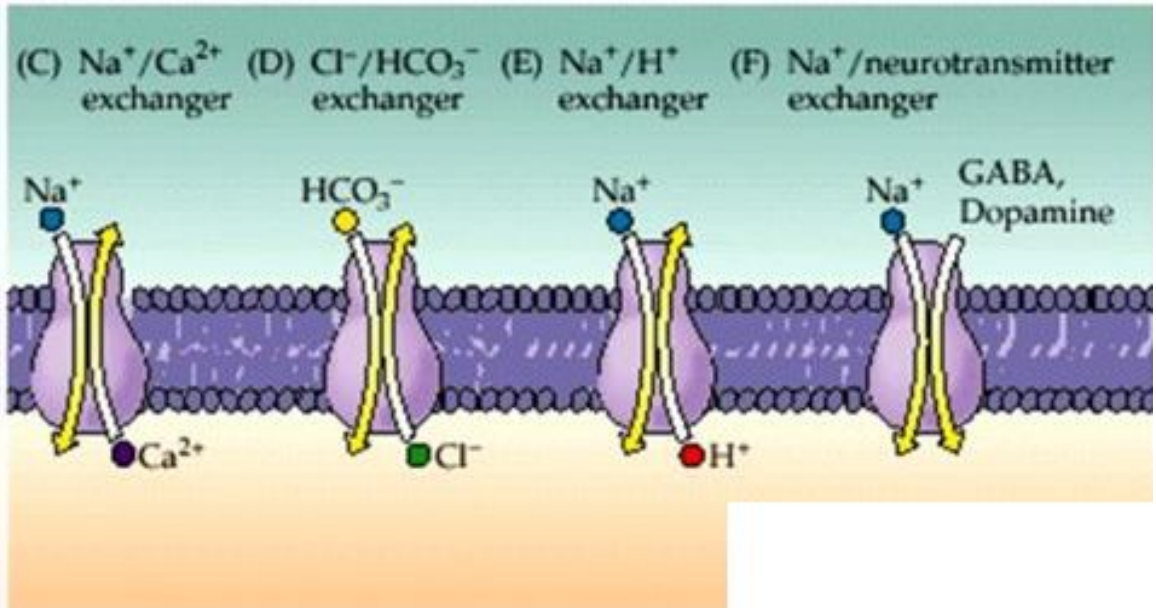
Активный транспорт

Активный транспорт веществ либо осуществляется за счет сопряжения электрохимических градиентов, либо выполняется молекулярными машинами (АТФазами). Активный перенос происходит с затратой энергии и идет против градиента электрохимического потенциала. Следует различать первичный и вторичный (или сопряженный) активный транспорт.

ATPase PUMPS



ION EXCHANGERS



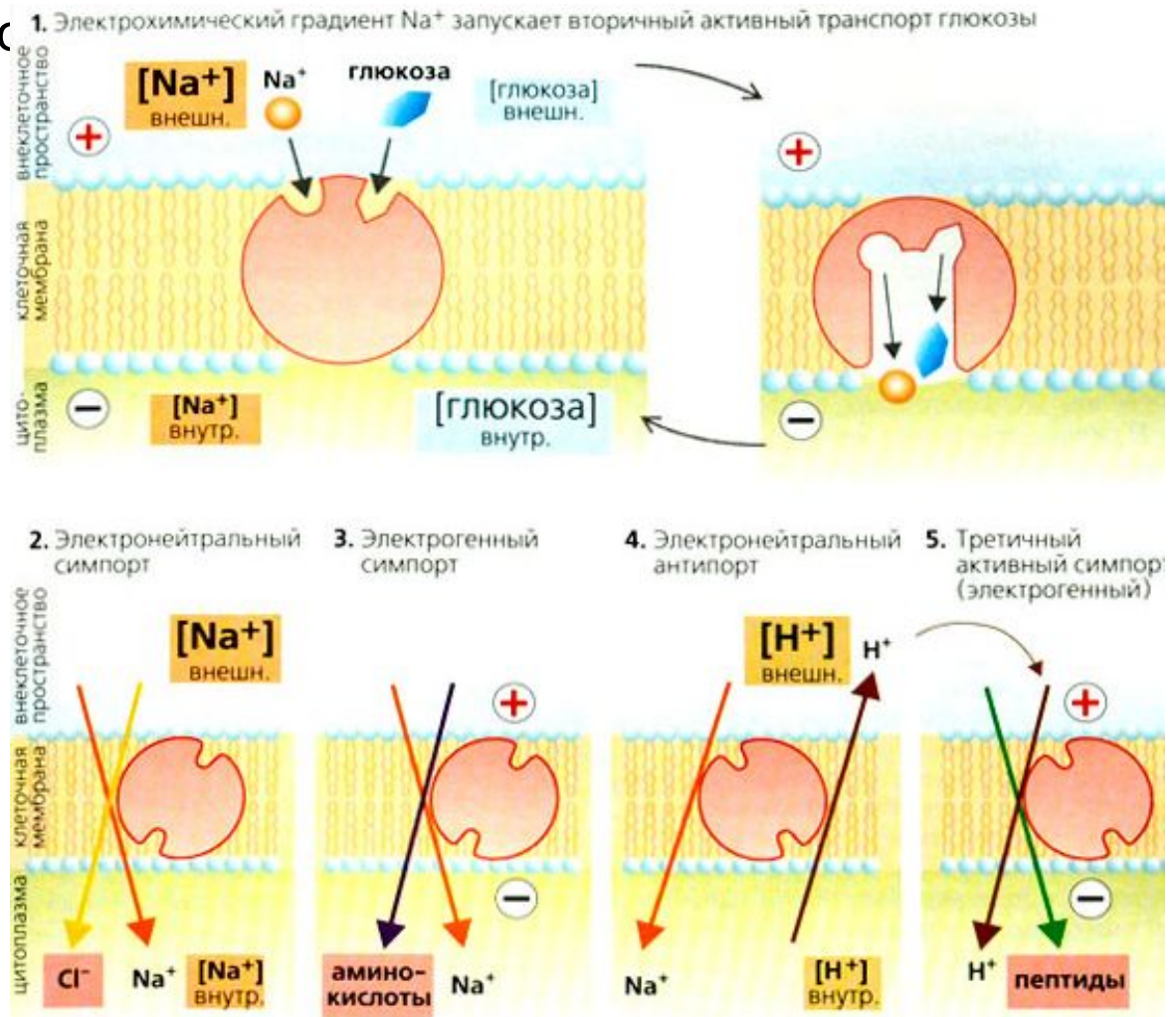
Первичный активный транспорт – трансмембранный векторный перенос веществ осуществляется непосредственно в ходе реакции энергетического преобразования в АТФазных системах или ОВЦ, т. е. используется энергия либо АТФ, либо энергия ОВ реакций. Он подразделяется на:

а) электрогенный активный транспорт – первичный активный перенос веществ через мембрану во время АТФазной или окислительно-восстановительной (ОВ) реакций, сопровождаемых генерацией электрического потенциала;

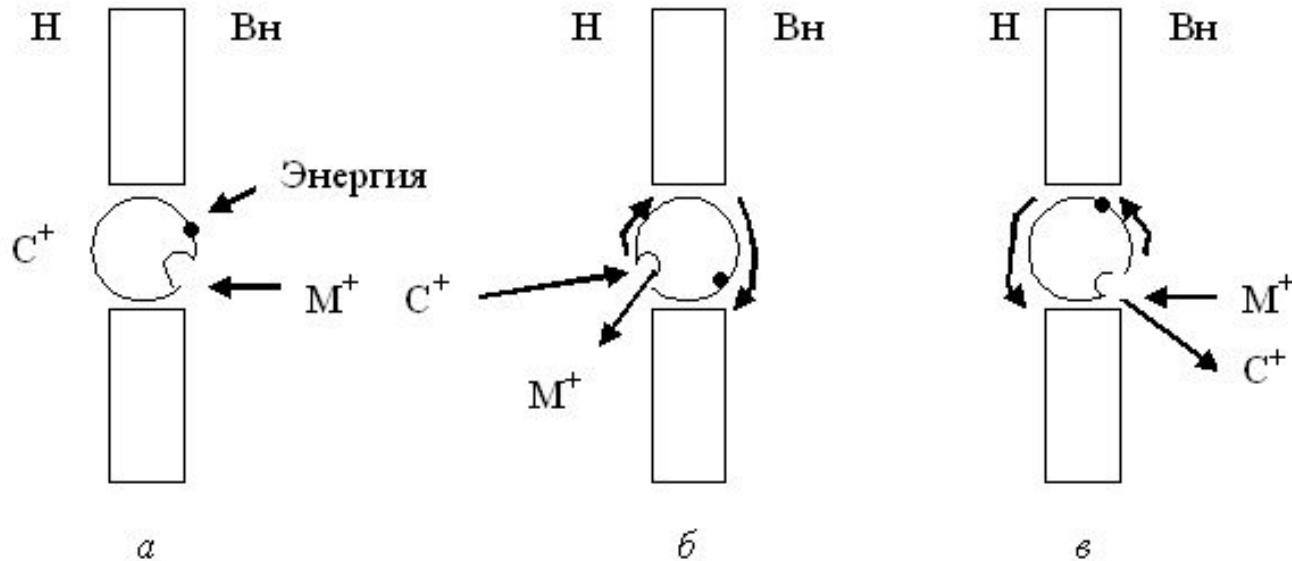
б) электронейтральный активный транспорт – первичный активный перенос веществ во время АТФазной или ОВ реакций, не сопровождающихся генерацией электрического потенциала

Вторичный активный перенос совершается, когда в качестве энергетических источников используются градиенты электрохимических потенциалов других ионов. Например, электрохимический градиент ионов H^+ для сопряженного транспорта анионов, сахаров, аминокислот и других веществ в клетку (симпорт или котранспорт) или, напротив, для вывода ионов Na^+ из клетки (антипорт).

Вторичный активный транспорт приводится в действие за счет энергии, запасенной в градиентах веществ, а не путем прямого гидролиза АТФ. Все они работают как котранспортные системы: одни функционируют по принципу симпорта, а другие – по принципу антипорта. В животных клетках котранспортируемым ионом обычно оказывается Na^+ .



Согласно классической модели активного переноса, растворенная молекула соединяется с носителем. По одну сторону мембраны носитель в результате химической реакции, протекающей с поглощением метаболической энергии, например в форме АТФ, видоизменяется таким образом, что приобретает сильное сродство к подлежащей переносу молекуле и присоединяет ее к себе (активация). Образовавшийся комплекс носителя с этой молекулой проходит через мембрану (переориентируется). Затем происходит вторая химическая реакция, в результате которой сродство носителя к транспортируемой молекуле уменьшается; она высвобождается и выделяется внутрь (релаксация). Затем цикл повторяется. Процессом, идущим с потреблением энергии, является модифицирование структуры носителя



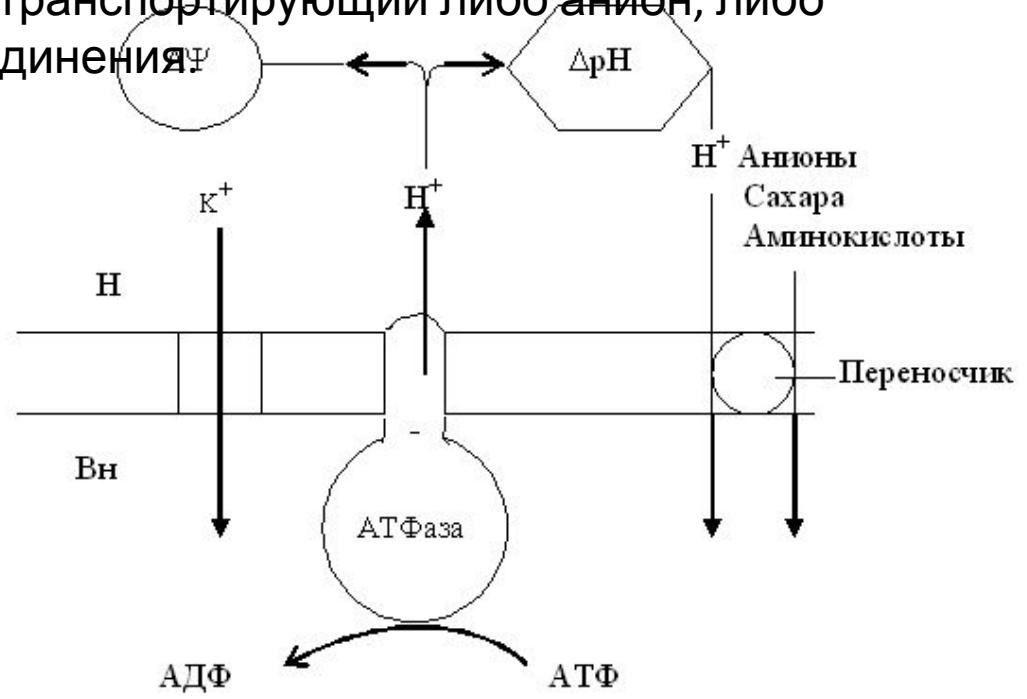
Схематическое представление функционирования электронейтрального ионного насоса:
а – активация; *б* – переориентация; *в* – релаксация

Согласно традиционной точке зрения, для каждого вещества имеется свой носитель, который модифицирует свою структуру, взаимодействуя с АТФ при участии фермента, специфичного для данного носителя. Таким образом, сколько транспортируемых веществ, столько и механизмов активного транспорта.

В настоящее время все большую популярность завоевывает точка зрения, согласно которой меняется один универсальный механизм энергообеспечения активного переноса различных соединений как заряженных, так и нейтральных – электрохимические потенциалы ионов натрия или протонов, которые образуются благодаря работе Na^+/K^+ -зависимой АТФазы (животные клетки), H^+ -АТФазы (растительные и др.). В этом случае создаются электрический и концентрационный градиенты, определяющие движение веществ.

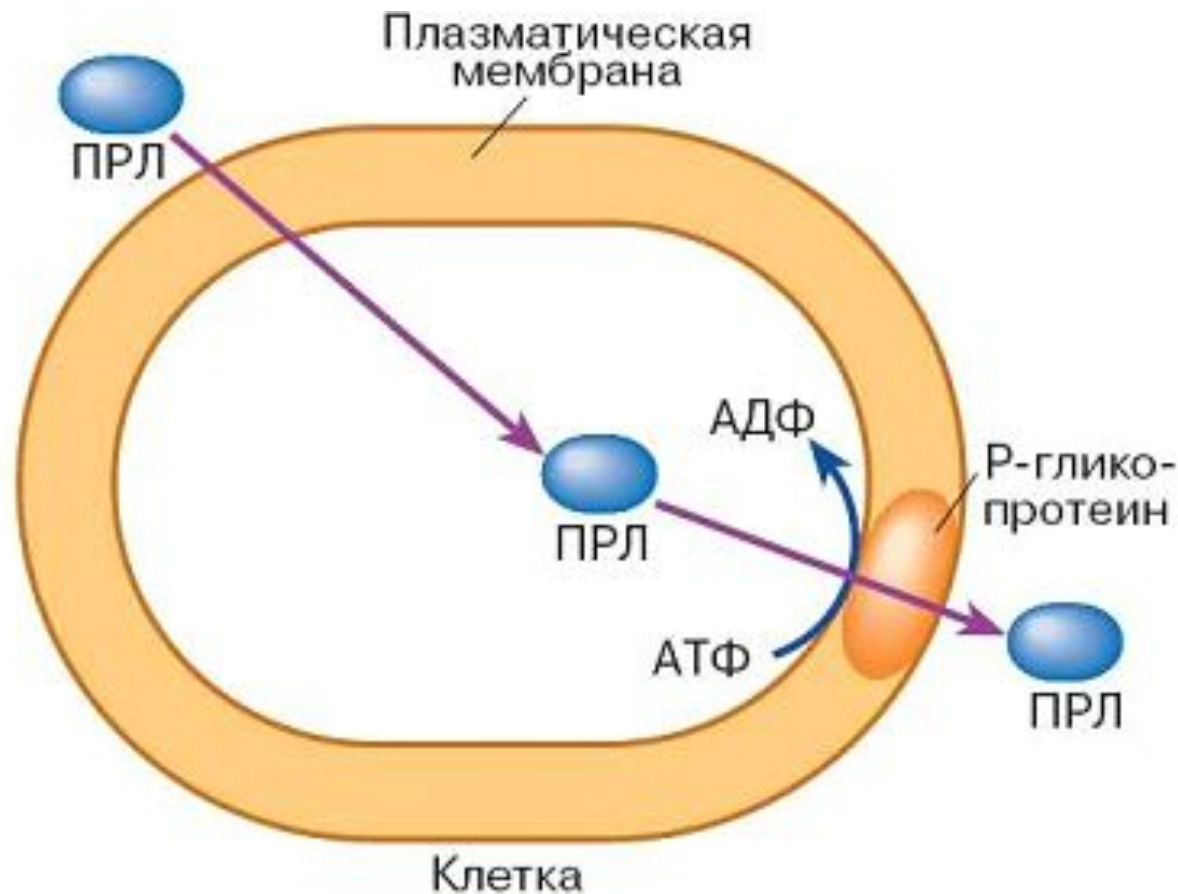
Электрохимический градиент любого вещества включает электрическую и концентрационную составляющие. В случае переноса положительно заряженной частицы наружу на мембране устанавливается более высокий по абсолютной величине потенциал $\Delta\Psi$ (внутренняя сторона заряжена отрицательно по отношению к наружной) и изменяется разность концентраций переносимого иона, в данном случае ΔpH .

Создавшаяся ситуация приводит к тому, что калий (или другой положительно заряженный катион) по градиенту электрохимического потенциала, а протон по градиенту концентрации входят в клетку. При своем движении внутрь клетки протон активирует переносчик, транспортирующий либо анион, либо аминокислоты, либо другие соединения.



Вторичный активный транспорт (на примере функционирования H^+ -АТФазной помпы)

Очень важный механизм транспорта ксенобиотиков (выведения из клетки) – функционирование Р-гликопротеина, являющегося транспортной АТФазой. Когда гидрофобное вещество, в том числе противораковое лекарство, проникает в клетку, то оно удаляется из нее Р-гликопротеином за счет энергии гидролиза АТФ. Это снижает эффективность химиотерапии рака.

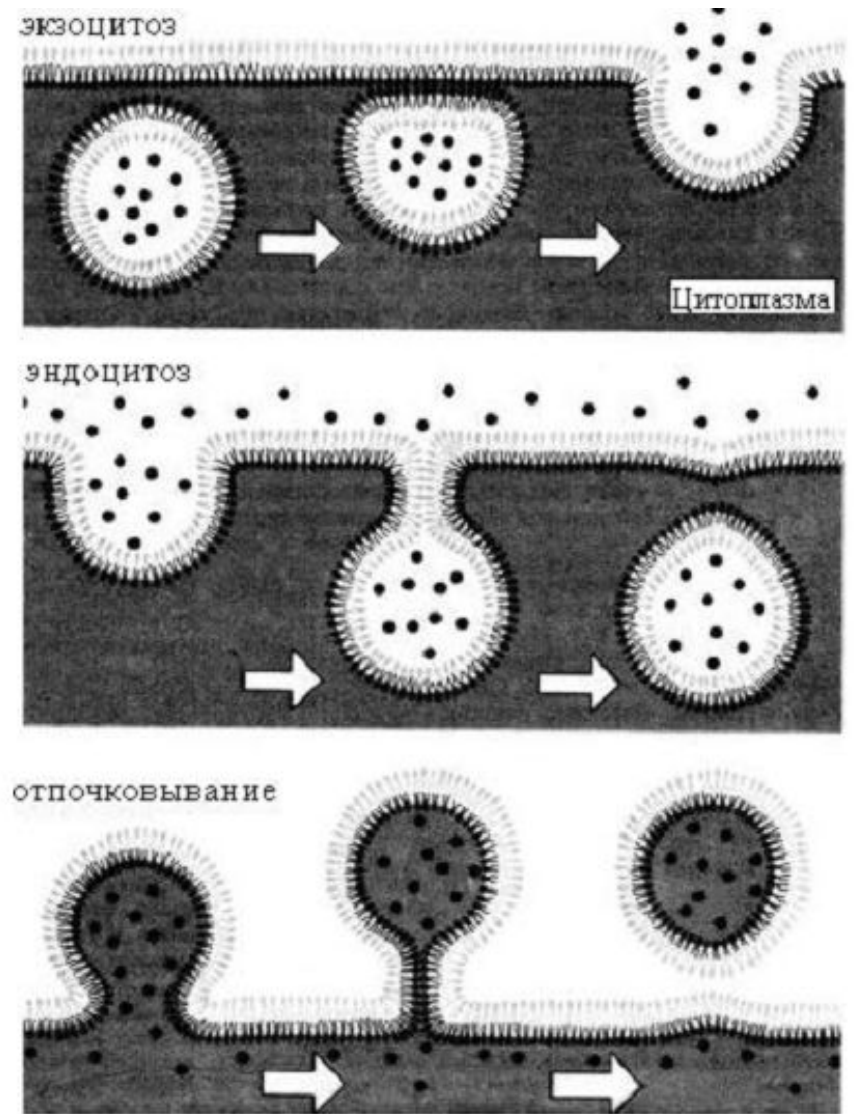


Функционирование Р-гликопротеина.
ПРЛ – противораковое лекарство (гидрофобное вещество)

Пиноцитоз и фагоцитоз

При переносе макромолекул или твердых частиц происходит инвагинация (впячивание) мембраны с последующим образованием пузырьков (везикул). Например, для того чтобы секретировать инсулин, клетки, индуцирующие этот гормон, упаковывают его во внутриклеточные пузырьки, которые сливаются с плазматической мембраной и отрываются во внеклеточное пространство, высвобождая при этом инсулин. Подобный процесс называется *экзоцитозом*.

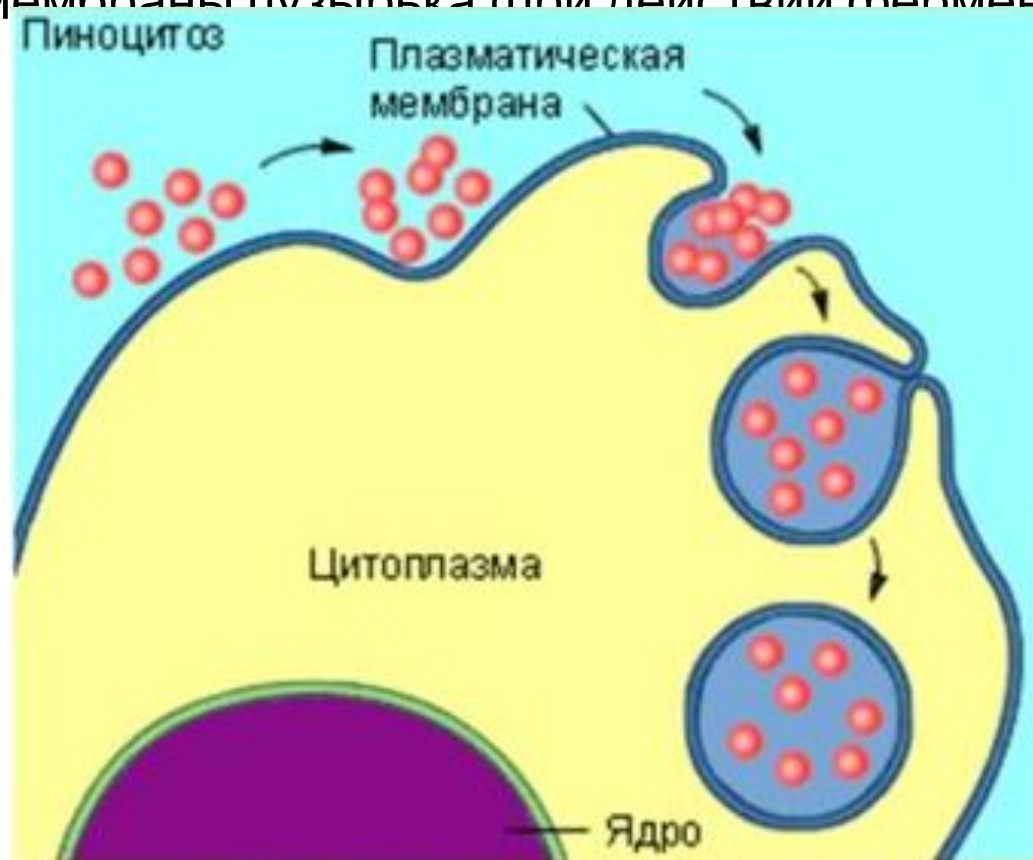
Клетки способны также поглощать макромолекулы и частицы и в обратном направлении. Этот



Транспорт макромолекул через плазматическую мембрану

Пиноцитоз подразделяется на несколько этапов:

- 1) адсорбция на мембране молекул вещества;
- 2) впячивание или выпячивание (инвагинация) мембраны, образование пиноцитозного пузырька и отрыв его от мембраны с затратой энергии АТФ;
- 3) миграция пузырька внутрь протопласта, органеллы или наружу;
- 4) растворение мембраны пузырька (при действии фермента) или просто ее разрыв.



Поступление и выведение ксенобиотиков на организменном уровне

Организм представляет собой сложную гетерогенную систему, состоящую из большого числа компартментов (отделов): кровь, ткани, внеклеточная жидкость, внутриклеточное содержимое, с различными свойствами, отделенных друг от друга биологическими барьерами. К числу барьеров относятся клеточные и внутриклеточные мембраны, гистогематические барьеры (например, гематоэнцефалический), покровные ткани (кожа, слизистые оболочки).

Находясь во внешней среде, ксенобиотики взаимодействуют с различными организмами (микроорганизмы, растения, животные). В организм человека и животных они поступают из воды, воздуха или с продуктами питания. По имеющимся оценкам из регулярно поступающих в организм токсикантов до 70 % человек получает с пищей, 20 % – из воздуха, 10 % – с водой.

Ксенобиотик, который тем или иным образом попадает в организм, чаще всего подвергается метаболическому превращению с последующим его выведением.

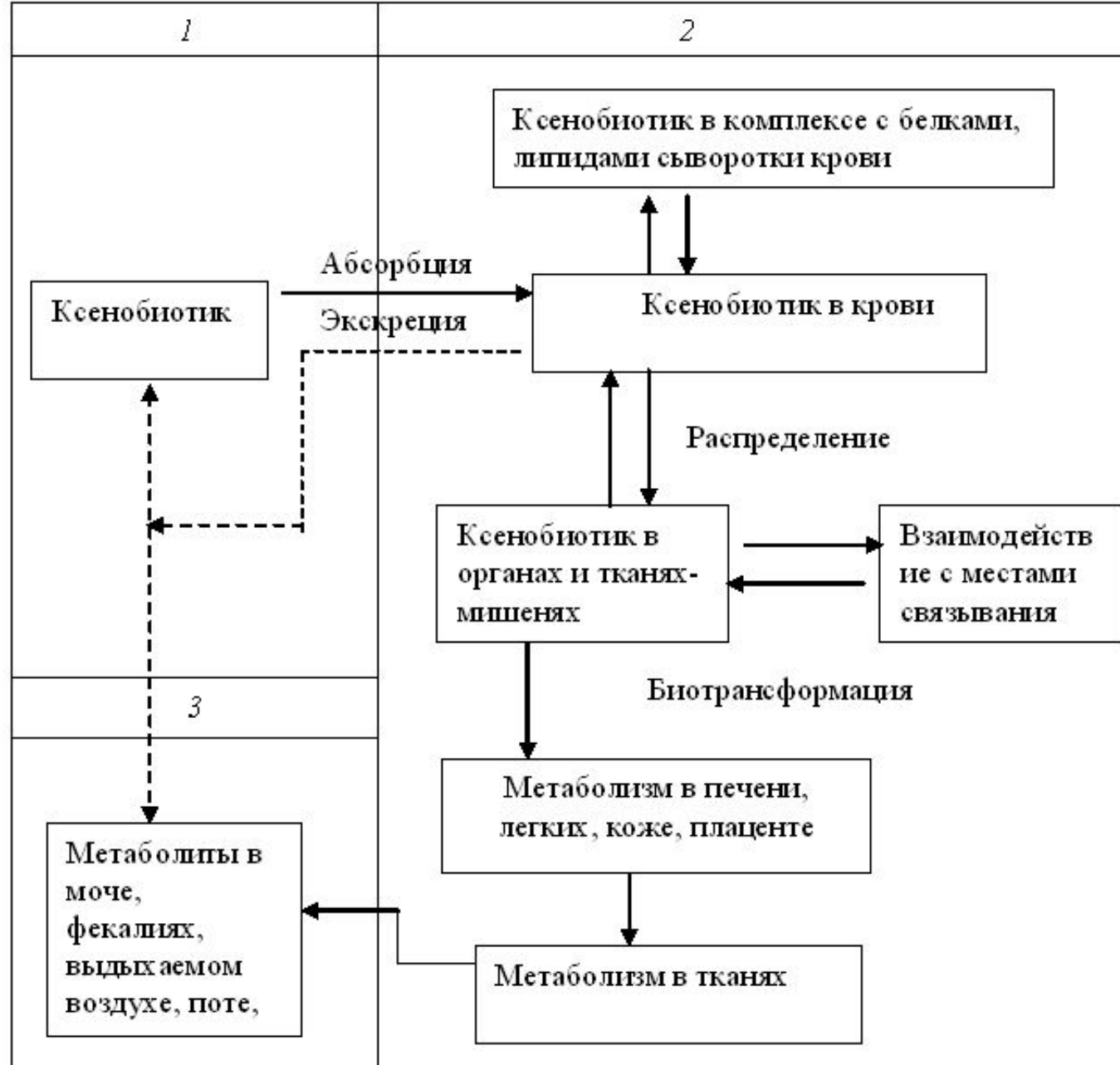


Схема поступления и превращения ксенобиотика в организме:
 превращения в пищеварительном тракте (1); в крови, органах, тканях (2);
 метаболиты во внешней среде (3)

Поступление через органы дыхания. Ингаляционным путем в организм проникают аэрозоли и газообразные вещества. Например, при проведении дезинфекции, дезинсекции, отравлении угарным газом.

Поступление через кожу. Морфология, биохимия кожи препятствуют резорбции большинства ксенобиотиков. Для водорастворимых веществ кожа представляет непреодолимый барьер. Через кожу проникают преимущественно липофильные вещества, находящиеся в жидком или газообразном состоянии при непосредственном контакте (например, для зомана, фосфорилтиохолинов, иприта, люизита, тетраэтилсвинца и т. д.). Возможны два способа прохождения ксенобиотика через кожу: трансэпидермальный (через клетки эпидермиса) и трансфолликулярный (через волосяные фолликулы).

Помимо способности растворяться в липидах, на скорость поступления веществ через кожу влияет:

- агрегатное состояние,
- дисперсность (размер частиц аэрозолей),
- площадь и область кожных покровов, на которую попадает ксенобиотик,
 - интенсивность кровотока в кожных покровах,
 - Целостность кожных покровов

Поступление через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Следующий по значимости путь поступления чужеродных веществ – всасывание из пищеварительного тракта непосредственно токсикантов или зараженных продуктов, воды. Участок всасывания (слизистая оболочка желудка, тонкой или толстой кишки) определяется физико-химическими свойствами ксенобиотика, его способностью к ионизации, взаимодействию с мембранами эпителиоцитов.

Проникновение ксенобиотиков через слизистую оболочку пищеварительного тракта наблюдается при аварийных ситуациях в результате заглатывания распыленных в воздухе токсических аэрозолей, применении отравляющих веществ, поступлении отравленной пищи и воды и т. д.

Энтеральное поступление предполагает хотя бы минимальную растворимость ксенобиотика в содержимом ЖКТ. Слизистая желудочно-кишечного тракта в силу особенностей строения приспособлена для быстрой резорбции веществ. Поскольку сосудистая сеть желудочно-кишечного тракта развита хорошо, резорбция здесь не лимитирована фактором кровоснабжения ее закономерности аналогичны во всех отделах желудочно-кишечного тракта. Таким образом, проникая через биологические мембраны в сосудистое русло, ксенобиотик далее попадает в ткани к клеточным мишеням. В случае липофильных ксенобиотиков, не являющихся аналогами метаболитов, в качестве мишени выступает сама внутриклеточная среда, т. е. плазматические и внутриклеточные мембраны, элементы хроматинового аппарата, с которыми взаимодействует ксенобиотик. Для промышленных ядов наиболее распространенный путь поступления в организм – всасывание из легких.

Экскреция ксенобиотиков и их метаболитов через различные выделительные системы – заключительный этап в процессе поступления и трансформации. Экскреция осуществляется через легкие, почки, печень, кожу, кишечник, слюнные, потовые, слезные, сальные железы, а также молочные железы при лактации.

Экскреция ксенобиотиков легкими. Через легкие удаляются в основном летучие и газообразные вещества, например ингаляционные наркотики и их метаболиты, промышленные газы, а также продукты печеночной биотрансформации многих токсических веществ, в том числе хлорированных углеводородов, этанола и т. д.

Отметим, что продукты метаболических превращений ксенобиотиков могут выделяться без дальнейших изменений либо экскретироваться в виде конъюгатов.

Почечная экскреция ксенобиотиков – основной путь удаления из организма ксенобиотиков и продуктов их биотрансформации. В основе почечной экскреции лежат следующие биологические процессы: клубочковая фильтрация, канальцевая секреция, канальцевая реабсорбция.

- В клубочках почечного тельца фильтрации подвергаются вода, глюкоза, аминокислоты и ксенобиотики-неэлектролиты.
- *Канальцевая секреция* – активный процесс, осуществляемый с помощью ферментных систем мембранного транспорта преимущественно в проксимальных участках канальцев нефрона. Этим путем в мочу попадают химические вещества, являющиеся органическими кислотами или органическими основаниями.
- *Канальцевая реабсорбция* – процесс обратного всасывания метаболитов и ксенобиотиков в канальцах нефрона. Кроме реабсорбции путем активного транспорта, в проксимальных и дистальных канальцах нефрона неионизированные формы веществ подвергаются реабсорбции и экскреции путем пассивной диффузии.

Экскреция ксенобиотиков печенью. Выделение метаболитов или конъюгатов из гепатоцитов происходит главным образом через систему желчных ходов или после обратного всасывания в синусоиды – через почки.

Считается, что поверхность гепатоцитов, обращенная к желчным капиллярам, высокопроницаема для макромолекул большинства органических веществ, вследствие чего многие вещества содержатся в желчи в концентрациях, близких таковым в крови. Однако для многих полярных ксенобиотиков (метаболитов, конъюгатов) выделение в желчь из гепатоцитов осуществляется путем активного транспорта против градиента электрохимического потенциала. Интенсивность желчной экскреции зависит также от соотношений между константами связывания ксенобиотиков с белками гепатоцитов и плазмой крови.

У растений **нет** специализированных путей поступления и выведения ксенобиотиков. Поступление чужеродных веществ происходит главным образом через корни и листья. Особенности строения корня определяют пути и механизмы поступления ксенобиотиков в растения.

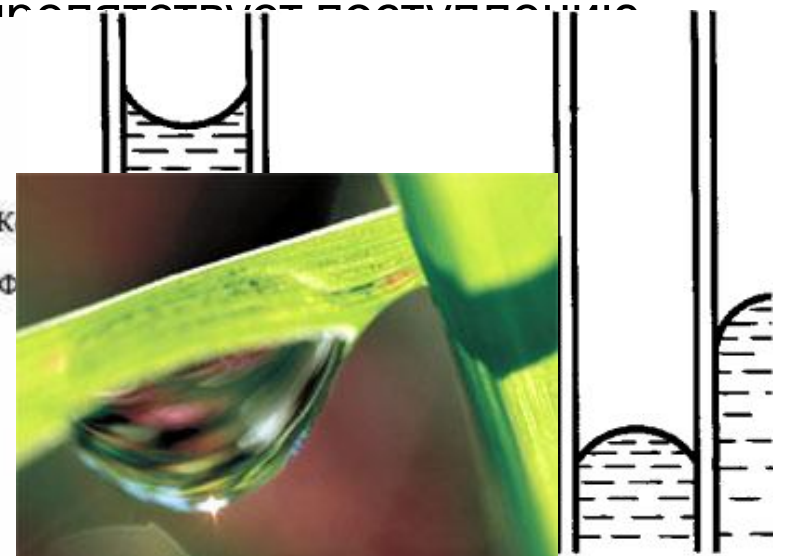
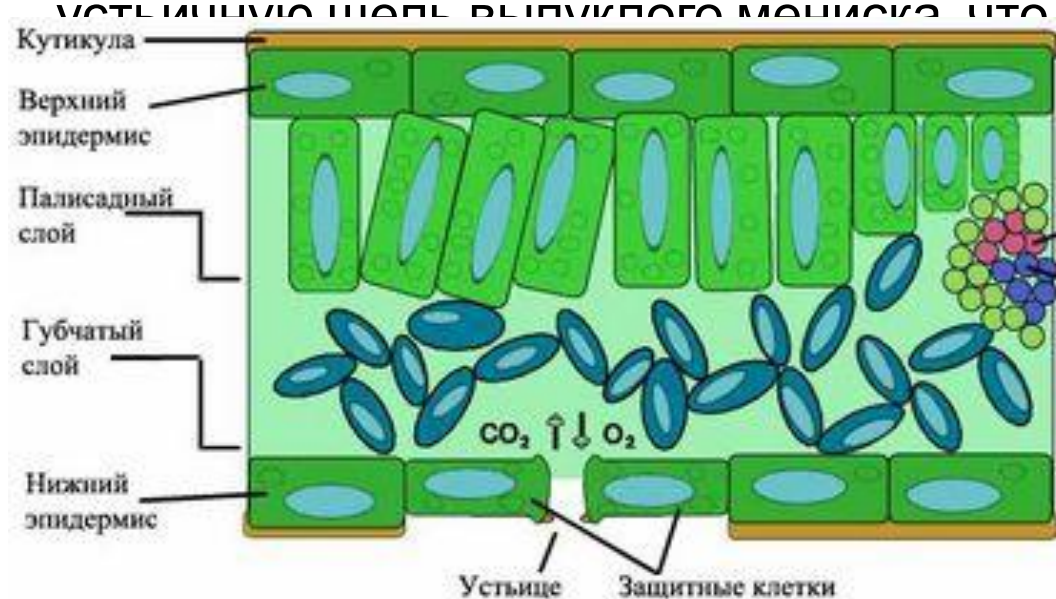
Поступление в корни органических ксенобиотиков из водных растворов, как правило, происходит в две фазы: первая фаза – это быстро протекающая диффузия в апопласт; вторая – медленное продолжительное поступление, при котором накопление ксенобиотика прямо пропорционально времени экспозиции.

В корневую систему растений поступает весьма широкий спектр гидрофильных и липофильных органических молекул ксенобиотиков (алифатические, ароматические и гидроароматические углеводороды, спирты, фенолы, амины, гетероциклические соединения и др.); причем отмечается поступление даже таких чужеродных соединений, которые обладают исключительно низкой растворимостью в воде, например полициклических углеводородов.

Весьма значительная часть ксенобиотиков поступает в растение через листья. Экзогенные соединения, содержащиеся в атмосфере или атмосферных осадках, в первую очередь контактируют с листво́й растений. Более того, обработка растений различными пестицидами, регуляторами роста и т. д. зачастую производится путем опрыскивания или опыливания, т. е. в первую очередь происходит их контакт с листьями.

Ксенобиотик проникает в ткань листа через устьица или кутикулу. Через кутикулу соединения диффундируют медленнее, чем через устьица. Однако из водных растворов поступление ксенобиотиков через устьица, по мнению ряда исследователей, неэффективно, поскольку высокое поверхностное натяжение воды приводит к образованию у входа в

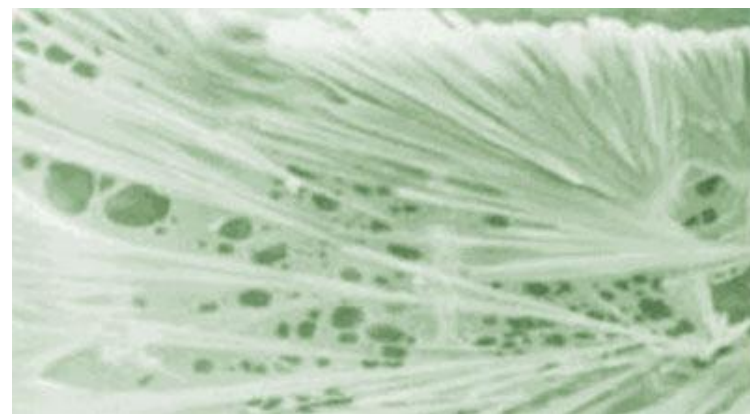
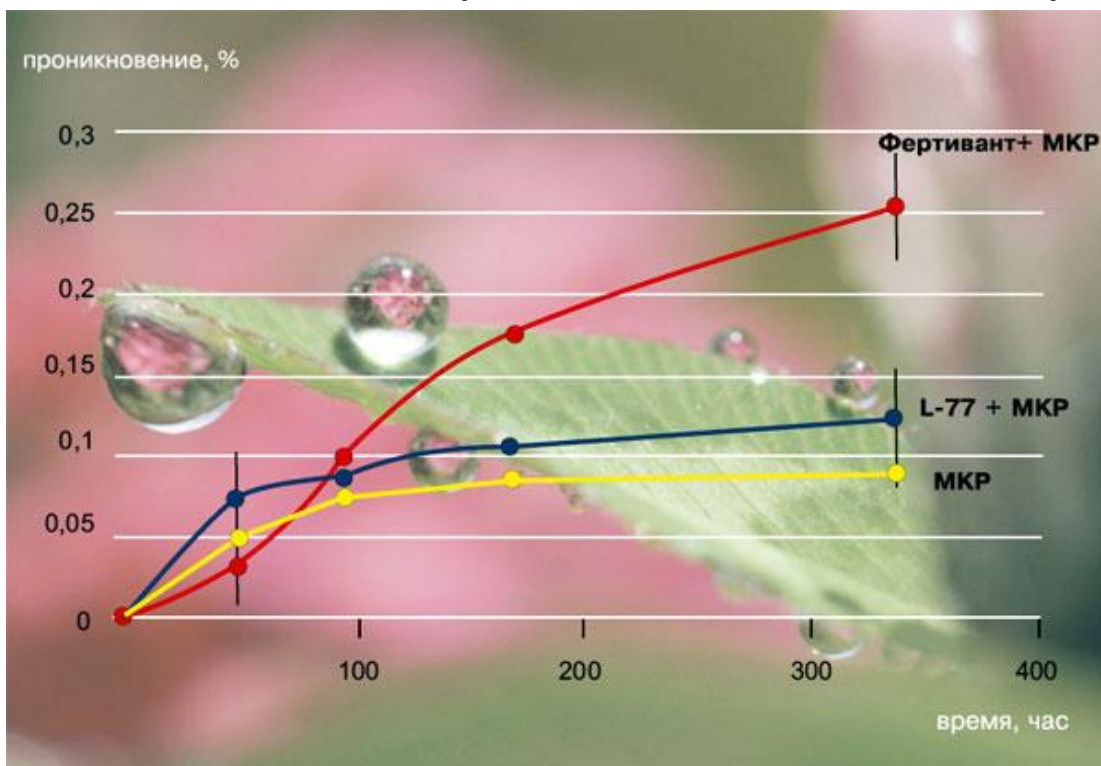
устыищную щель выпуклого мениска, что препятствует поступлению



Эпикуткулярный восковой слой - главный барьер для проникновения химических элементов в ткани растения, снижающий результативность внекорневого питания. Преодоление этого барьера возможно только с помощью вспомогательного средства, например, адьюванта.

Адьювант это - поверхностно-активное вещество увеличивающее площадь капли на поверхности листа. В институте прикладных исследований университета имени Бен-Гуриона американскими и израильскими учеными был разработан фертивант-адьювант с принципиально новым механизмом транспортировки элементов питания.

Что такое фертивант. Принцип действия: удерживает на поверхности элементы питания, раздвигая межклеточное пространство, втягивает их в



Распределение кристаллов фертиванта на листе цитрусовых

Пути поступления наночастиц в организм

Наночастицы могут проникать через органы дыхания, которые являются весьма распространенным каналом.

Частицы аэрозолей могут быть ингалированы, если их аэродинамический диаметр меньше 10 микрон.

Частицы, размером 1 нм, не могут достигнуть легочных альвеол; они депонируются в верхних областях легких.

Частицы, размером 5 нм, депонируются относительно равномерно в носу и зеве, трахее и бронхиолах и, наконец, в альвеолах.

Более 50 % наночастиц, имеющих размеры 20 нм, скапливается в альвеолах.

Волокна – это частицы, соотношение длины которых к диаметру составляет не менее чем 3 : 1. Их проникновение в легкие также зависит от аэродинамических свойств.

Волокна маленького диаметра проникают в легкие глубже, чем более длинные ($\gg 20$ мкм), которые, в основном, застревают в более высоких отделах дыхательных путей.

Ингалированные волокна, которые персистируют в альвеолах, могут взаимодействовать с легочными эпителиальными клетками или даже проникать через альвеолярную стенку и попадать в ткань легкого.

Далее, волокна могут откладываться внутриклеточно или между клетками, составляющими альвеолярную стенку.

Использование наночастиц (оксиды титана, цинка и др.) в косметических изделиях открывает канал проникновения через кожу.

	Мицеллы ,липосомы, наноэмульсии (диаметр частиц 30-300 нм.)	Микроэмульсии (диаметр частиц > 1мкм.)
Внешний вид	Прозрачная или опалесцирующая дисперсная система	Непрозрачная молокоподобная жидкость
Стабильность	Обладают высокой коллоидной , механической и термической стабильностью	Обладают низкой коллоидной , механической и термической стабильностью
Свойства при оральном применении(БАД)	Высокая и быстрая всасываемость в желудочно-кишечном тракте без участия желчных кислот	Низкая и медленная всасываемость в желудочно-кишечном тракте с участием желчных кислот
Свойства при наружном применении	Высокая и быстрая впитываемость в кожу	Низкая и медленная впитываемость в кожу
Технологичность	Оптимальное и прямое введение в конечный продукт независимо от косметической основы. «Холодные» технологии	Сложное и часто проблематичное введение в конечный продукт.
Биодоступность	Увеличение в 5-10 раз по данным фармакокинетических исследований	

Наноматериалы, поступающие в почву, грунтовые воды и воды открытых водоемов в результате антропогенной деятельности, могут попадать в ткани несовершенных грибов и водорослей.

Наночастицы проникают через клеточные стенки и достигают плазматической мембраны. Следующий за этим эндоцитоз, а также проникновение наночастиц через ионные каналы или с помощью транспортных белков обуславливают попадание наночастиц в цитоплазму и клеточные органеллы.

Находящиеся внутри клеток наночастицы способны оказывать влияние на метаболические процессы грибов и водорослей.

Поскольку степень токсического воздействия (угнетение фотосинтетических процессов и газообмена, образование свободных радикалов) наночастиц на эти организмы определяется в основном химическим составом и поверхностной реакционной способностью наноматериалов, при контроле их содержания в этих объектах окружающей среды необходимо учитывать, прежде всего, эти параметры.

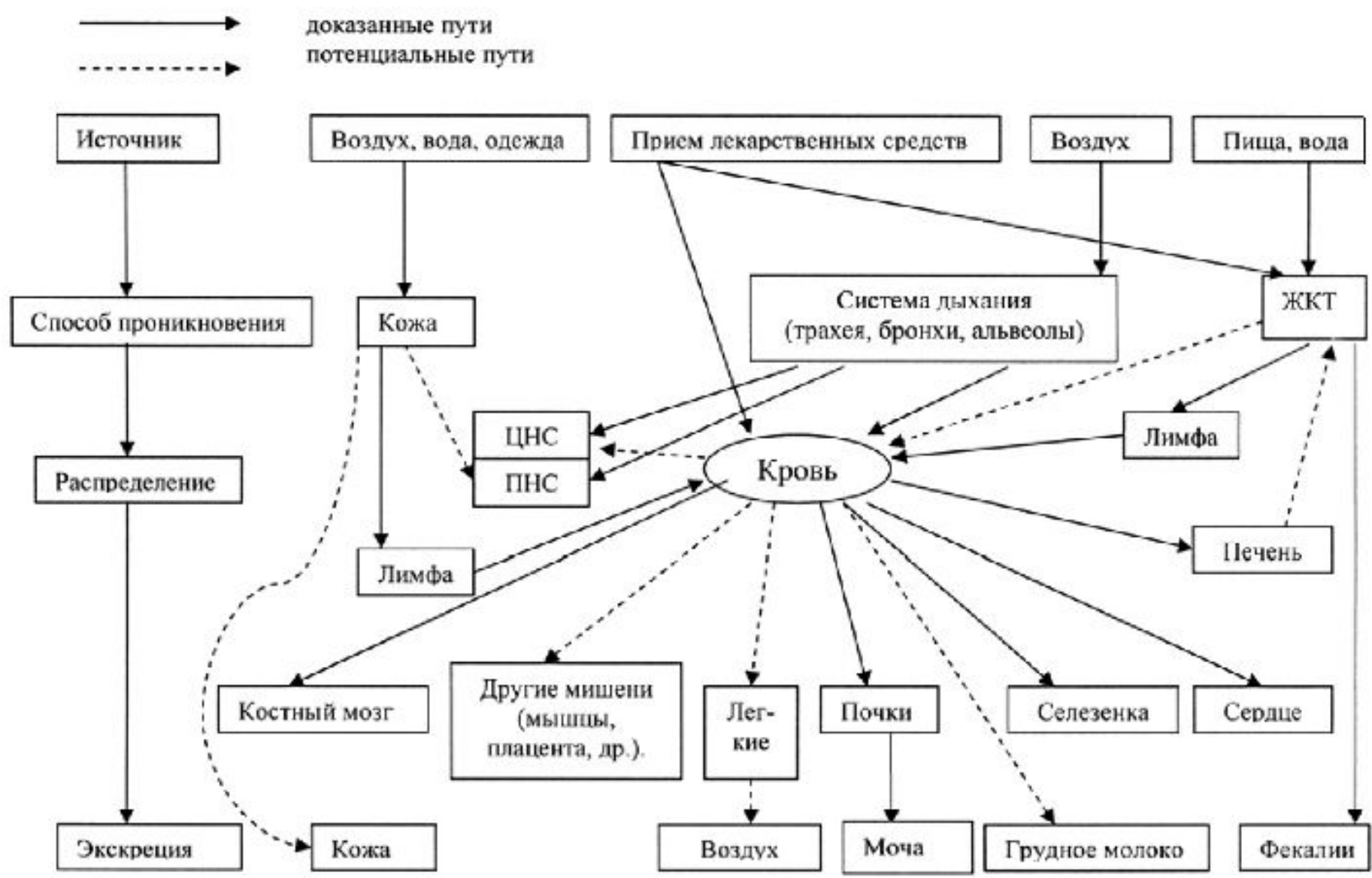
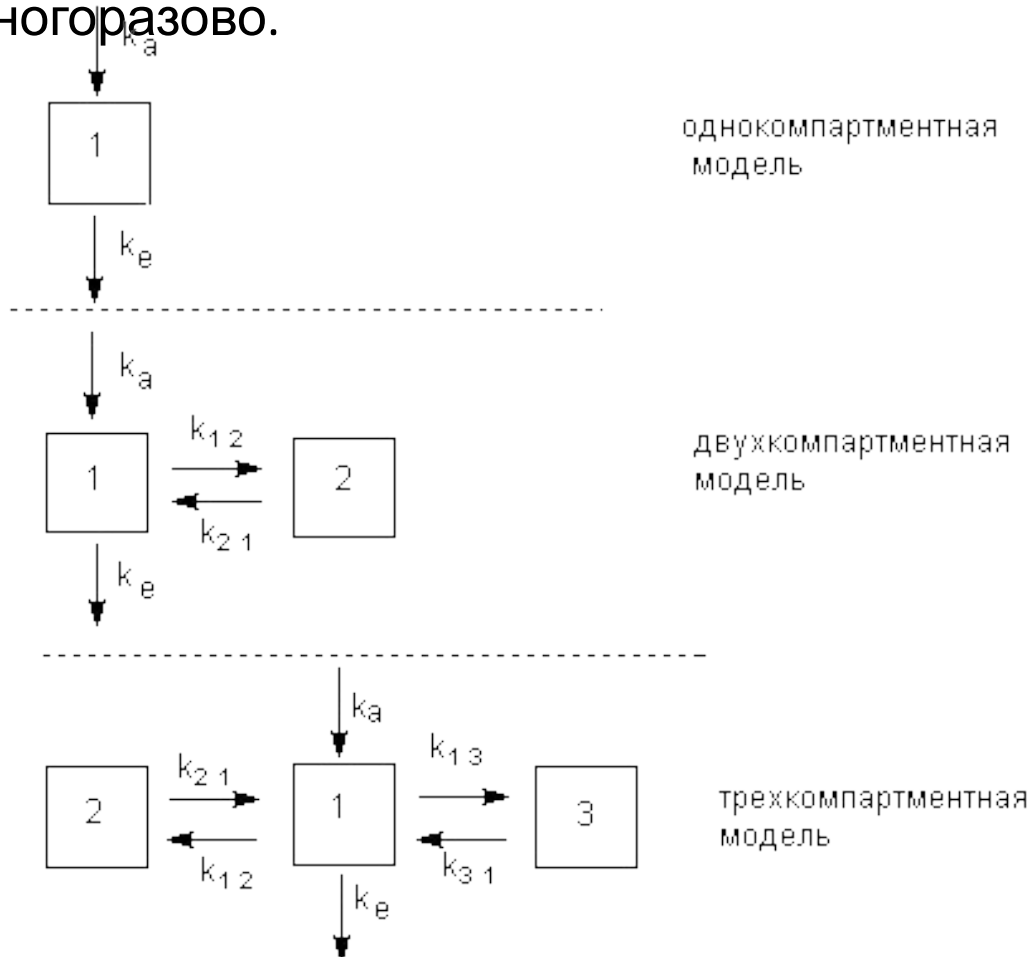


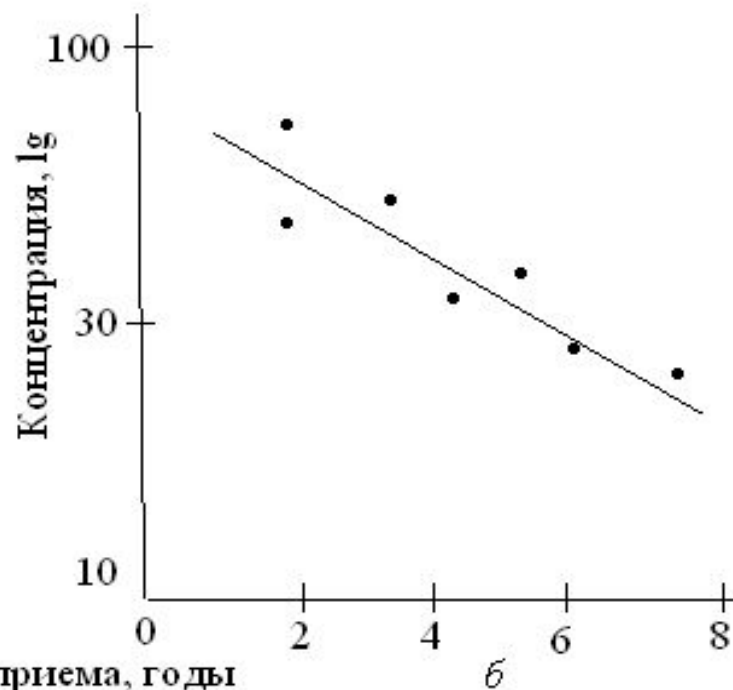
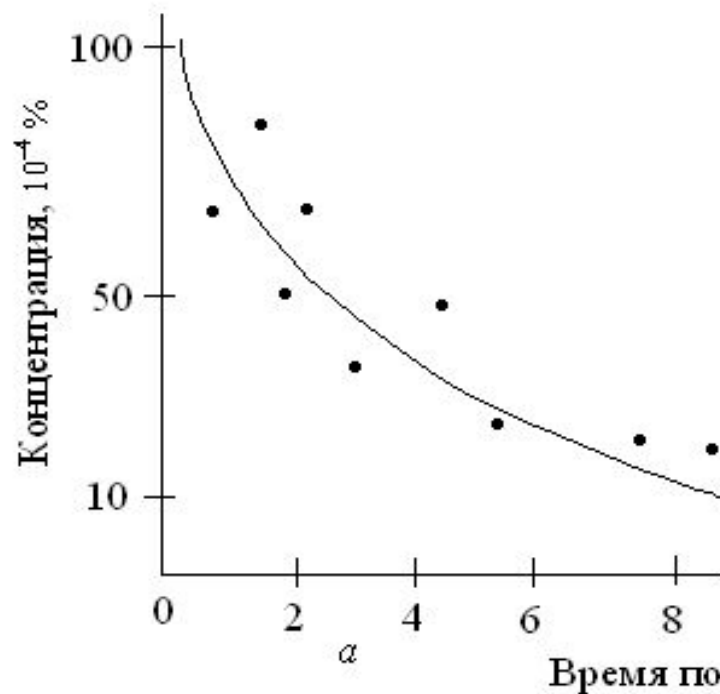
Схема путей поступления, распределения и выведения наноматериалов в организме человека

Одно- и многокомpartmentные системы

При описании закономерностей накопления и выведения ксенобиотика в организме можно рассматривать как отдельные органы или ткани (**однокомpartmentная система**), так как организм в целом (**многокомpartmentная система**), причем ксенобиотик может поступать однократно и многократно.



Однокомпарментная система. Разовая доза. Попадание в организм разовой дозы вещества приводит к появлению определенного количества этого вещества в тканях. В процессах метаболизма и экскреции это вещество выводится из организма с определенной скоростью. Например, была изучена скорость выведения ДДТ из организма человека. Добровольцы проглатывали определенное количество ДДТ, после чего это вещество появлялось в тканях. Концентрационная зависимость ДДТ в жировой ткани, представленная в виде функции от времени, имела экспоненциальный характер. В этом случае зависимость, представленная в полулогарифмических координатах, выражается прямой линией, наклон которой определяет константу скорости

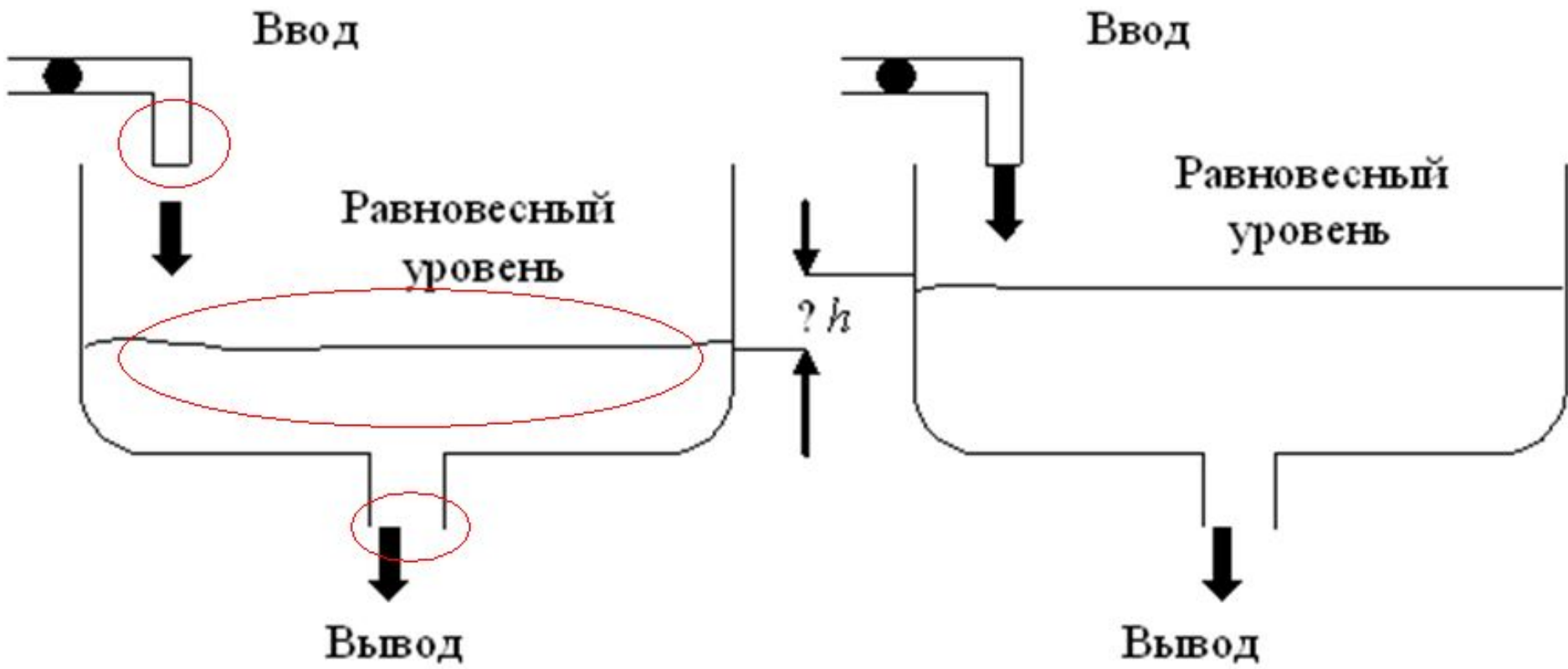


Концентрация ДДТ в жировой ткани человека при однократном его приеме

Многократное дозирование. В природной среде воздействие вещества на организм редко ограничивается разовой дозой. Если в окружающей среде вещество распределено повсеместно, организм подвергается его воздействию непрерывно. Рассмотрим, что произойдет, если организм ежедневно получает дозу в 1 г вещества, период полувыведения которого в этом организме составляет 24 ч. Для упрощения предположим, что организм поглощает все вещество и что доза вводится за короткий промежуток времени. В начальный момент (первый день) вещество в организме отсутствует. После введения дозы содержание вещества в организме составляет 1 г. На второй день, спустя 24 ч после приема первой дозы, организм содержит лишь 0,5 г вещества. Введение еще 1 г вещества повышает его общее содержание до 1,5 г. На третий день, перед введением вещества, его содержание снижается вновь наполовину, до 0,75 г, а после введения новой порции составит 1,75 г и т. д.

**Прирост содержания вещества с периодом полувыведения 24 ч
при ежедневной дозе 1 г (многократное дозирование)**

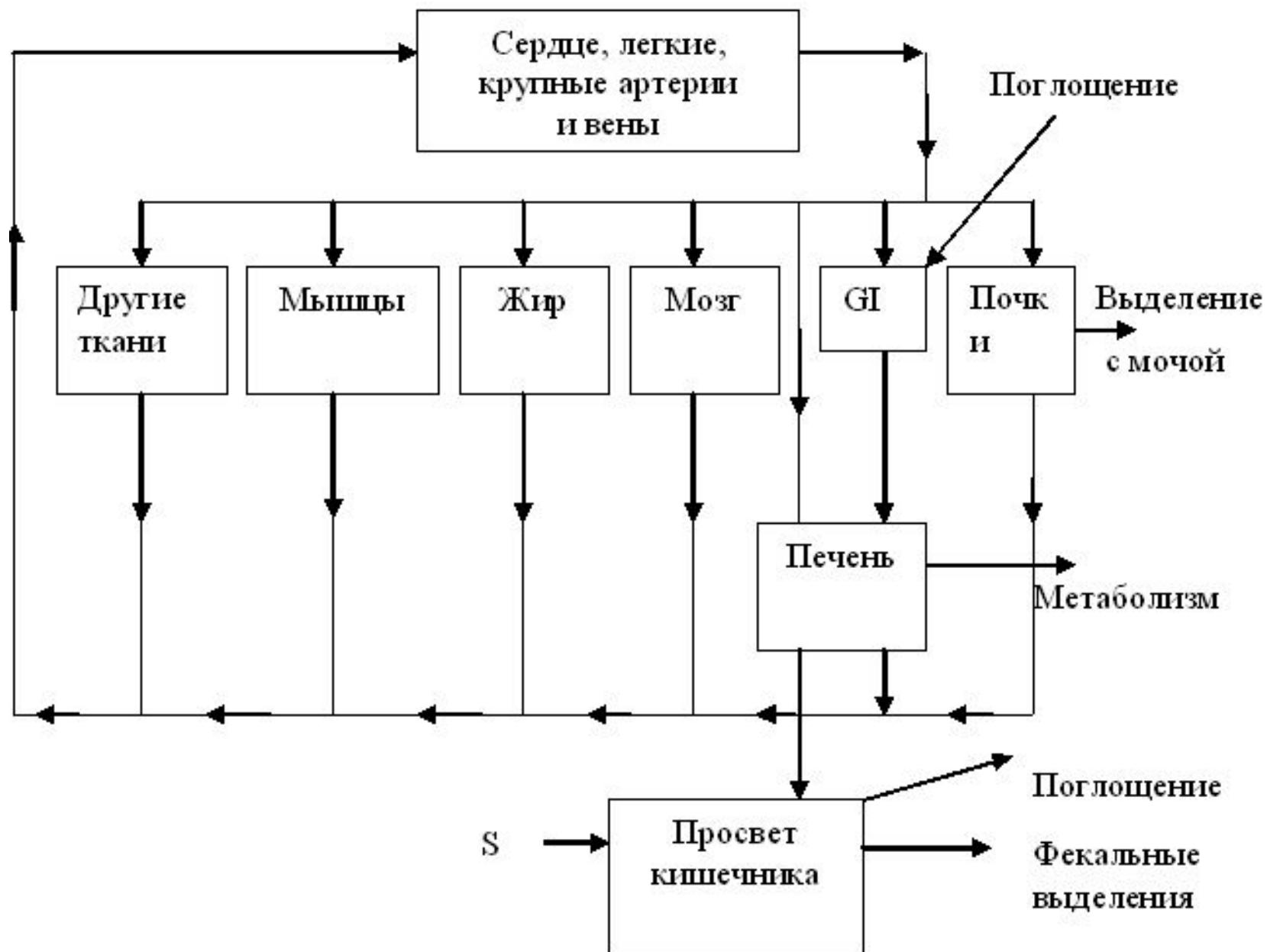
	Продолжительность процедуры, сут						
	1	2	3	4	5	6	7
Остаток	0	0,5	0,75	0,875	0,9375	0,96875	0,984375
Доза	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Общее содержание	1,0	1,5	1,75	1,875	1,9375	1,96875	1,984375
Количество в-ва, выводимого из организма	0	0,5	0,75	0,875	0,9375	0,96875	0,984375



Представление многократного дозирования в однокомпарментной системе по аналогии с действием резервуара

Многокомпартментная система.

Одноячеечную систему можно распространить на значительно более сложную систему, включающую ряд различных взаимосвязанных ячеек. Каждая ткань животного – почки, печень, сердце, мозг или жировые отложения (ткани) – рассматривается как ячейка. После того как вещество попадает в организм, оно начинает перемещаться током крови. Каждая ячейка характеризуется своим размером, содержанием жира, скоростью тока крови, коэффициентом распределения, определяющим способность вещества перемещаться из крови в ткань. Определив скорость поглощения и скорость выведения (обычно включающую скорость метаболизма в печени) вещества, а также подобрав соответствующие математические соотношения, можно с помощью ЭВМ создать модели многоячеечной системы



Схематическое изображение тока крови и распределения вещества в тканях организма как многоячеистой системы

Конец 6 серии