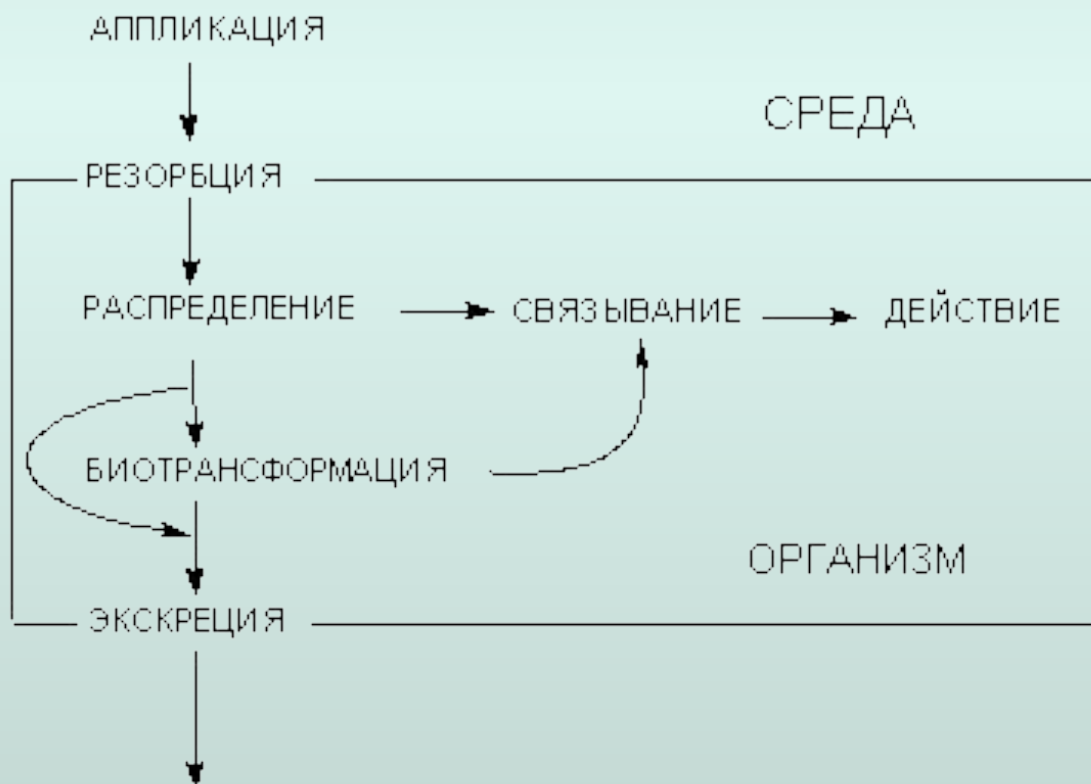


ЛЕКЦИЯ № 4.

Токсикокинетика чужеродных соединений. Общие закономерности распределения веществ в организме. Факторы, влияющие на распределение. Основные токсикокинетические параметры распределения. Математические модели, характеризующие протекание фармакокинетических процессов.

Токсикокинетика – раздел биохимической токсикологии, в рамках которого изучаются закономерности, а также качественные и количественные характеристики резорбции, распределения, биотрансформации ксенобиотиков в организме и их элиминации.



Важнейшие характеристики веществ, влияющие на его токсикокинетические параметры:

- коэффициент распределения в системе масло/вода;
- размер молекулы;
- константа диссоциации;
- химические свойства.

Свойства организма, влияющие на токсикокинетическую ксенобиотиков:

Свойства компартментов:

- соотношение воды и жира в клетках, тканях и органах;
- наличие молекул, активно связывающих токсикант.

Свойства биологических барьеров:

- толщина;
- наличие и размеры пор;
- наличие или отсутствие механизмов активного или облегченного транспорта химических веществ.

Транспорт токсичных веществ через клеточные мембраны

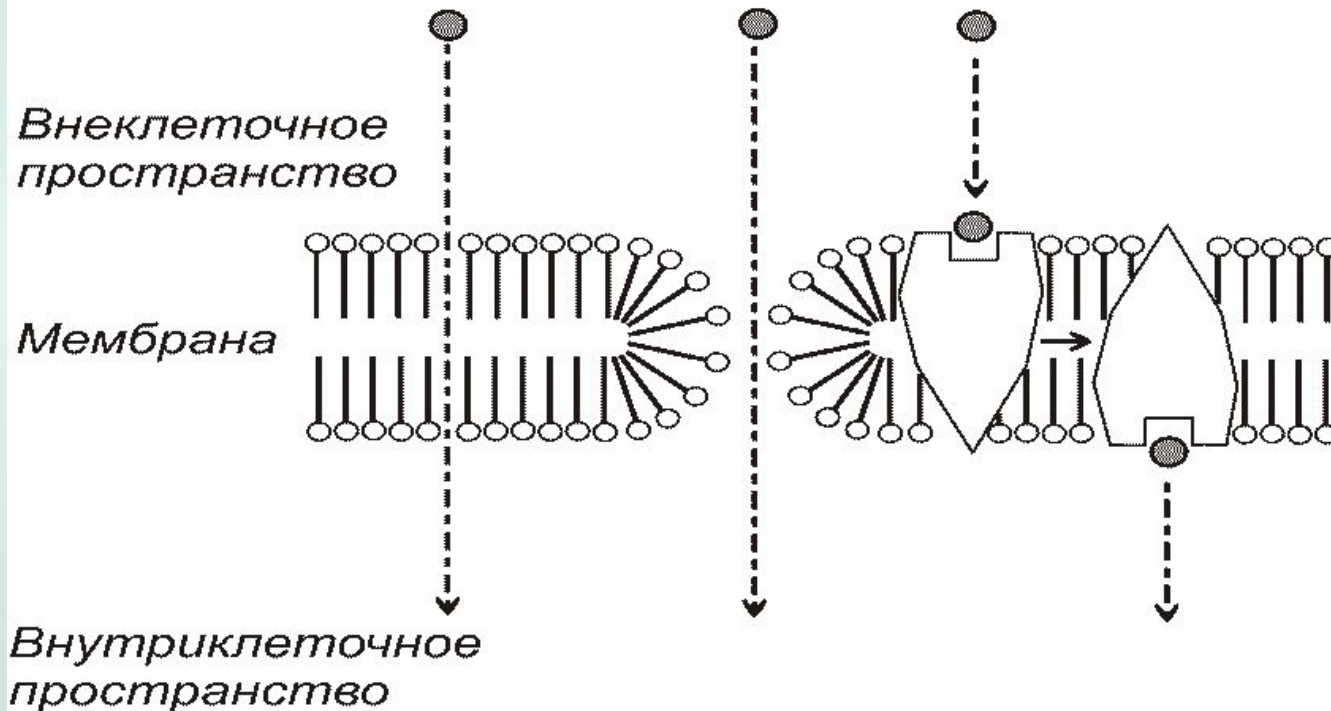
Пассивный

Специальный

Диффузия
через
липидный
бислой

Диффузия
через
гидрофильный
канал

Активный
транспорт
с участием белков -
переносчиков



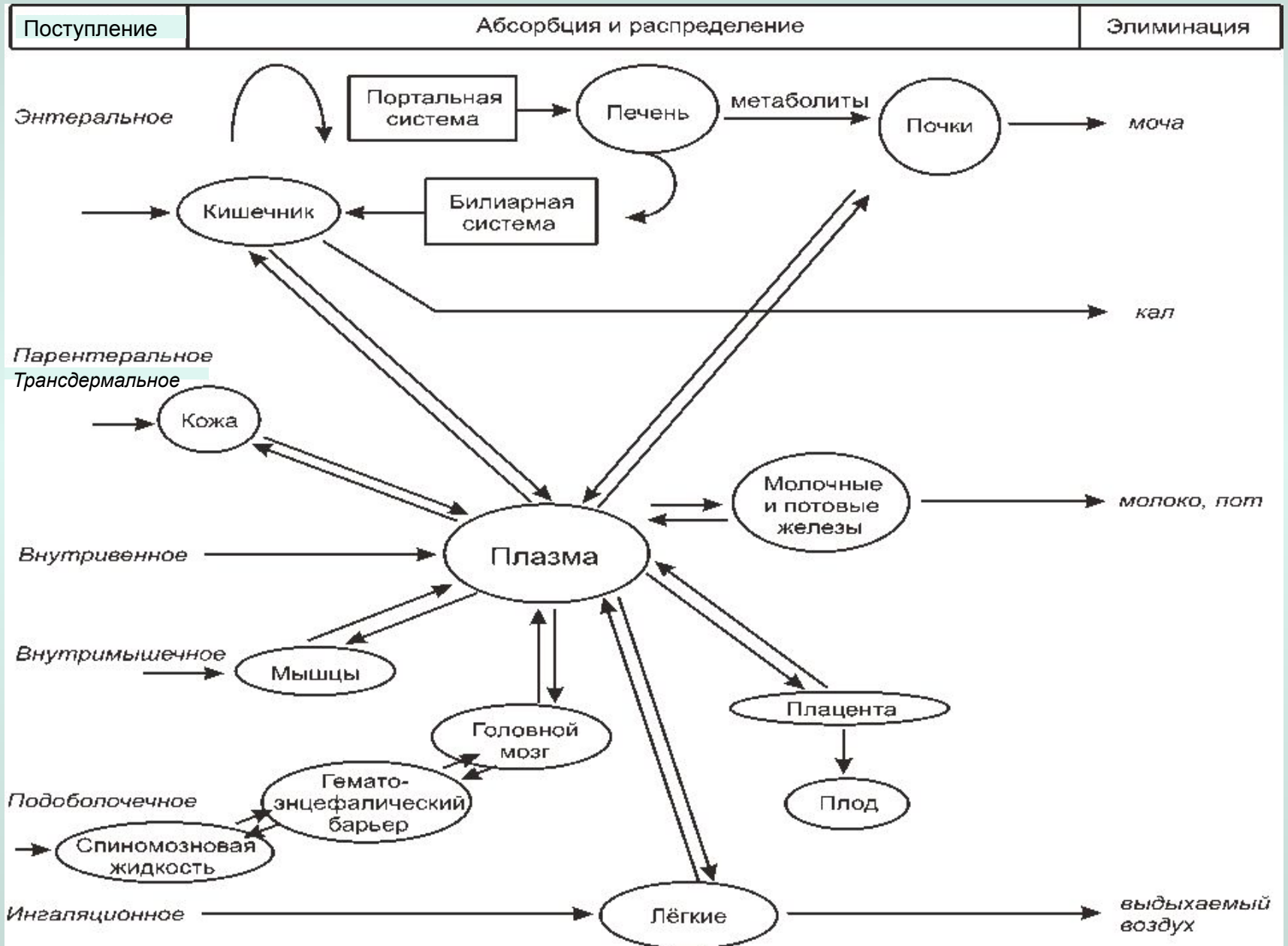
Закон Фика:

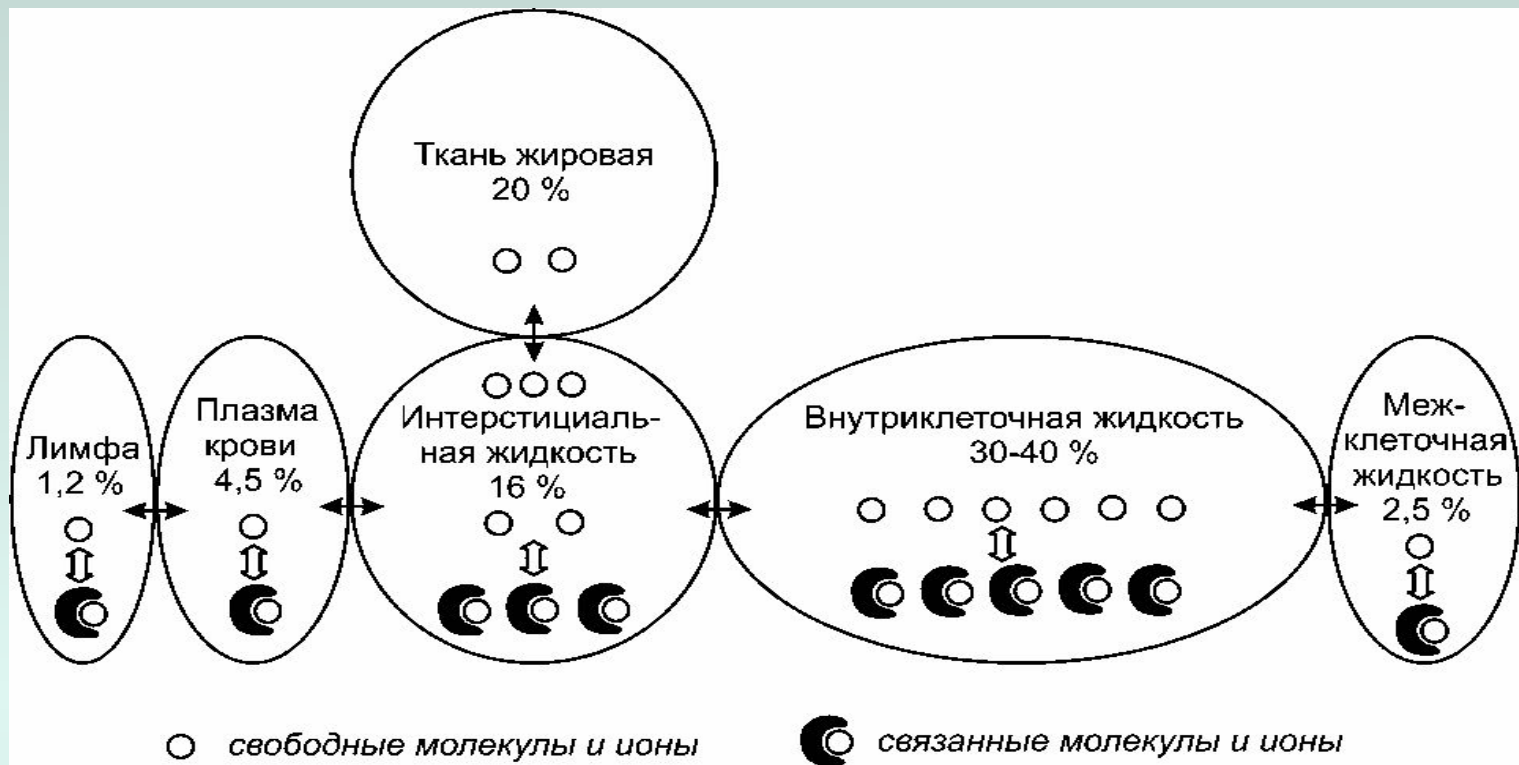
$$\frac{dn}{dt} = -DS \frac{\Delta C}{\Delta x}$$

D , (m^2/c) – коэффициент диффузии ксенобиотика;
 S , (m^2) – площадь поверхности мембраны;

$\frac{\Delta C}{\Delta x}$ (моль/ $m^3 \cdot m$) – градиент концентрации ксенобиотика по обе стороны мембраны;
 x , (м) – толщина мембраны.

Пути поступления, абсорбции, распределения и выведения токсикантов.



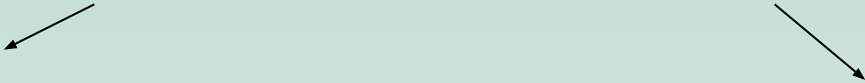


На распределение органических веществ влияют следующие факторы:

1. Индекс липорастворимости
2. Способность проникать через клеточные мембраны.
3. Сродство к макромолекулярным структурам и белкам.

Распределение неорганических веществ связано с физико-химическим взаимодействием с биологическими структурами тканей.

Барьеры при распределении ксенобиотиков.



Гематоэнцефалический

1. Эндотелиальные клетки ЦНС тесно примыкают друг другу;
2. Клетки содержат АТФ-зависимый белок переносчик;
3. Эндотелий капилляров ЦНС покрыт снаружи глиальными клетками, липидные мембраны которых играют роль дополнительной защиты;
4. Концентрация белка в межтканевой жидкости ЦНС намного меньше, чем в других клетках организма.

Плацентарный

1. Активная транспортная система
2. Биотрансформационные ферменты

Выделение ксенобиотиков из организма

Экскреция – это удаление (выведение) ксенобиотиков во внешнюю среду.

Элиминация – полное выведение токсиканта из организма, включающее биотрансформацию и экскрецию.

1. Почечная экскреция.

2. Кишечная экскреция.

3. Легочная экскреция.

4. Другие способы элиминации:

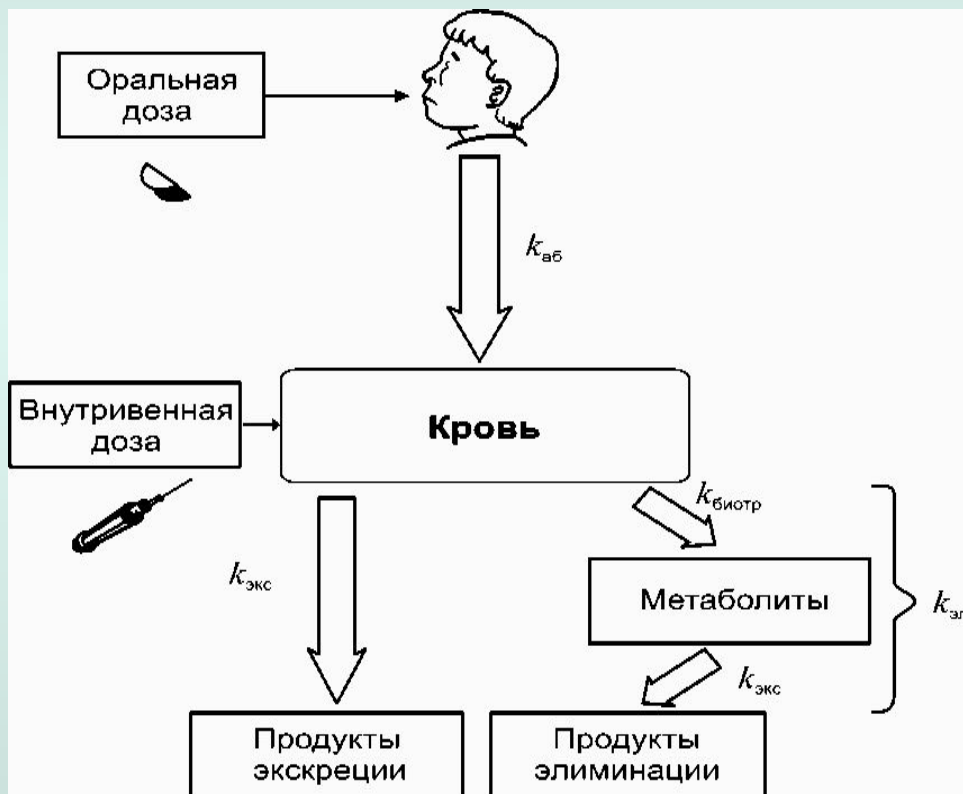
- **Молочные железы**
- **Потовые железы**
- **Слюнные железы**

Классическая токсикокинетика

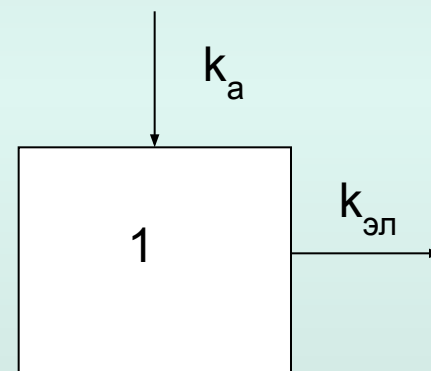
Токсиканты движутся между камерами

Камера – ограниченный в пространстве объем жидкости или ткани с одинаковой концентрацией токсиканта во всех точках ее пространства (кровь, лимфа, межтканевая жидкость).

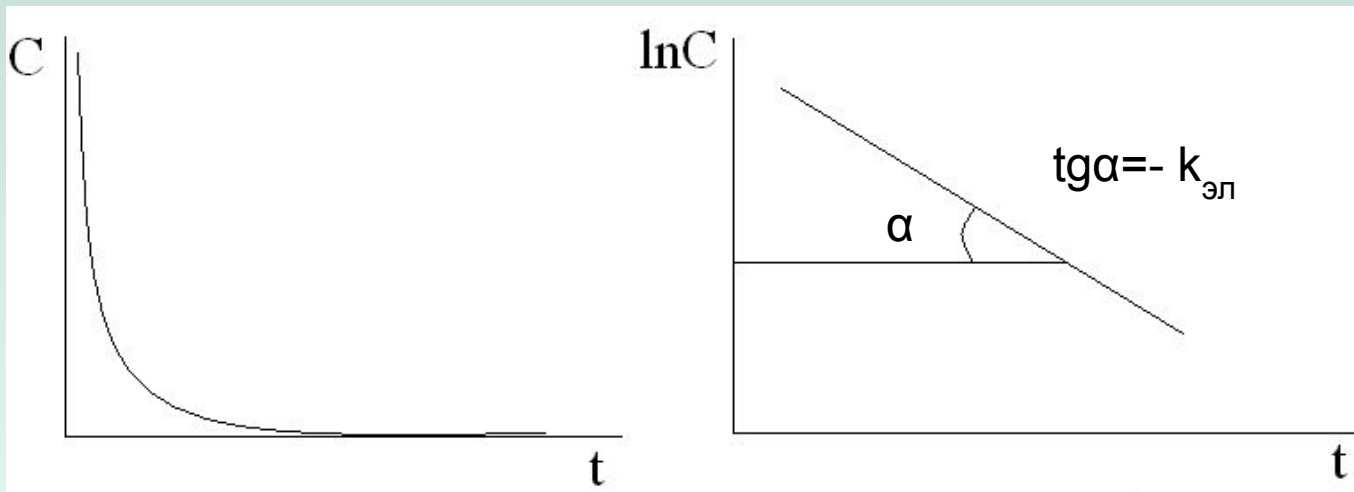
Однокамерная токсикокинетическая модель



Токсикант сразу (одномоментно) попадает в кровь



Скорость элиминации. Константа скорости элиминации. Время полуэлиминации



$$\frac{dC}{dt} = -k_{\text{эл}} C$$

$$\ln \frac{C_0}{C_t} = k_{\text{эл}} t$$

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_{\text{эл}} t}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{\text{эл}}} = \frac{0.693}{k_{\text{эл}}}$$

C_0 - исходная концентрация вещества;

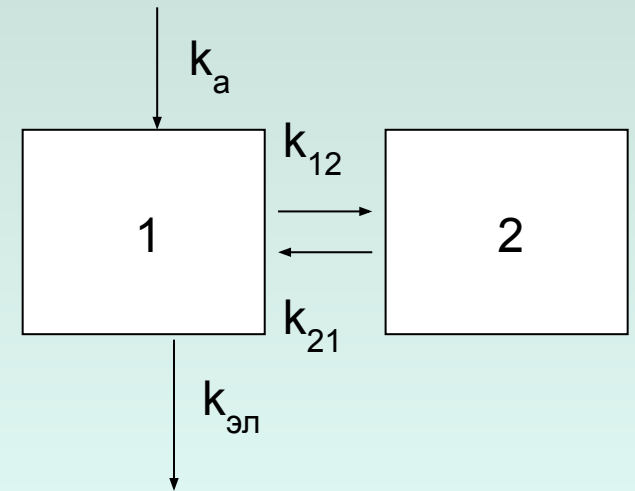
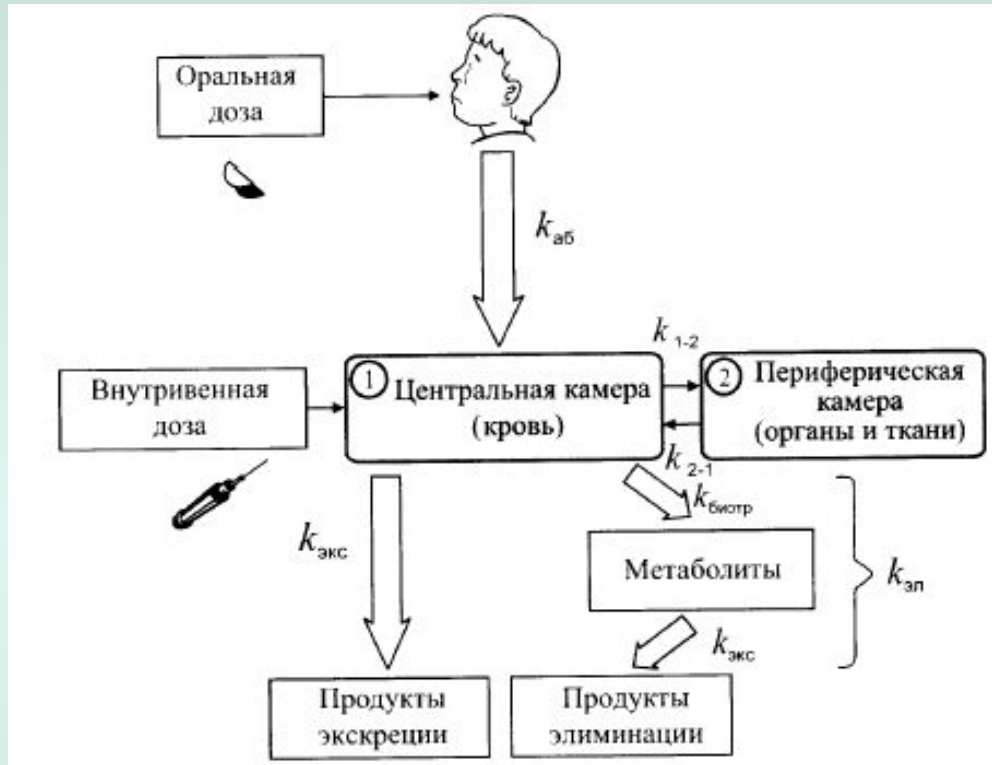
C_t - концентрация вещества в момент времени t ;

t - время после введения вещества;

$k_{\text{эл}}$ - константа скорости процесса элиминации (мин^{-1});

Двухкамерная токсикокинетическая модель

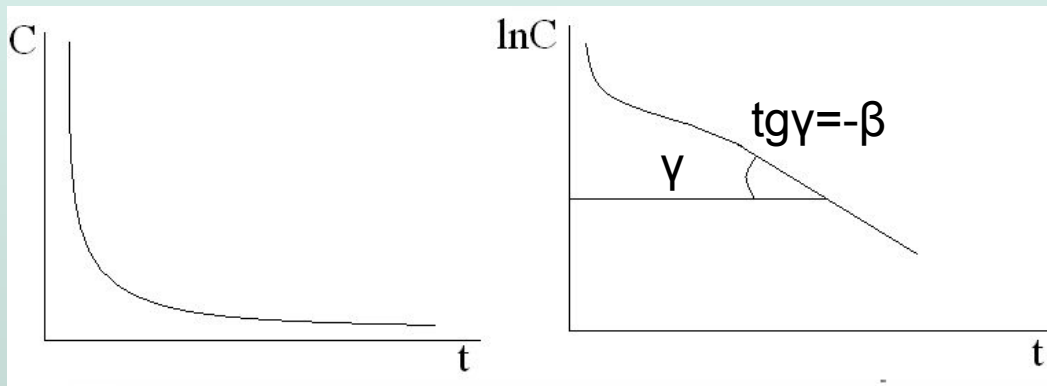
Распределение вещества между центральной и периферической камерами



$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

A и B – коэффициенты пропорциональности

α и β – константы скорости элиминации первого порядка



Объем распределения (V_d)

Постоянная величина, связывающая общее количество ксенобиотика в организме с концентрацией его в плазме крови

$$V_d = \frac{D_{B/B}}{\beta \cdot AUC \cdot C_0^\infty}$$

л или л/кг

$D_{B/B}$ – внутренняя доза или известное количество ксенобиотика в организме в начальный момент времени

β – константа скорости элиминации

AUC_0^∞ – площадь под токсикокINETической кривой

$\beta \cdot AUC_0^\infty$ – концентрация ксенобиотика в плазме крови.

Для однокамерной модели:

$$V_d = \frac{D_{B/B}}{C_0}$$

C_0 – концентрация ксенобиотика в плазме крови в начальный момент времени

Клиренс (CL)

скорость очищения крови или других сред и тканей организма от ксенобиотика в процессе его химических превращений, перераспределения в организме и/или выведения из организма.

Клиренс определяется как условный объем плазмы крови (мл), который полностью освобождается от находящегося в ней ксенобиотика в единицу времени.

Клиренс 100 мл/мин означает, что 100 мл крови, содержащий ксенобиотик, полностью очищается от него в течении 1 мин.

$$CL = \frac{D_{B/B}}{AU C_0^\infty}$$

Для однокамерной модели: $CL = V_d \cdot k_{эл}$

Для двухкамерной модели: $CL = V_d \cdot \beta$

$$CL_{общ} = CL_{п} + CL_{печ} + CL_{киш} + CL_{лег} \dots$$

$$t_{1/2} = \ln 2 V_d / CL$$

Биодоступность (F)

степень абсорбции (всасывания) ксенобиотика в кровь при внесосудистом введении относительно внутреннего введения.

F изменяется от 0 до 1

$$F = \frac{AUC_{вн}}{D_{вн}} \cdot \frac{D_{в/в}}{AUC_{в/в}}$$

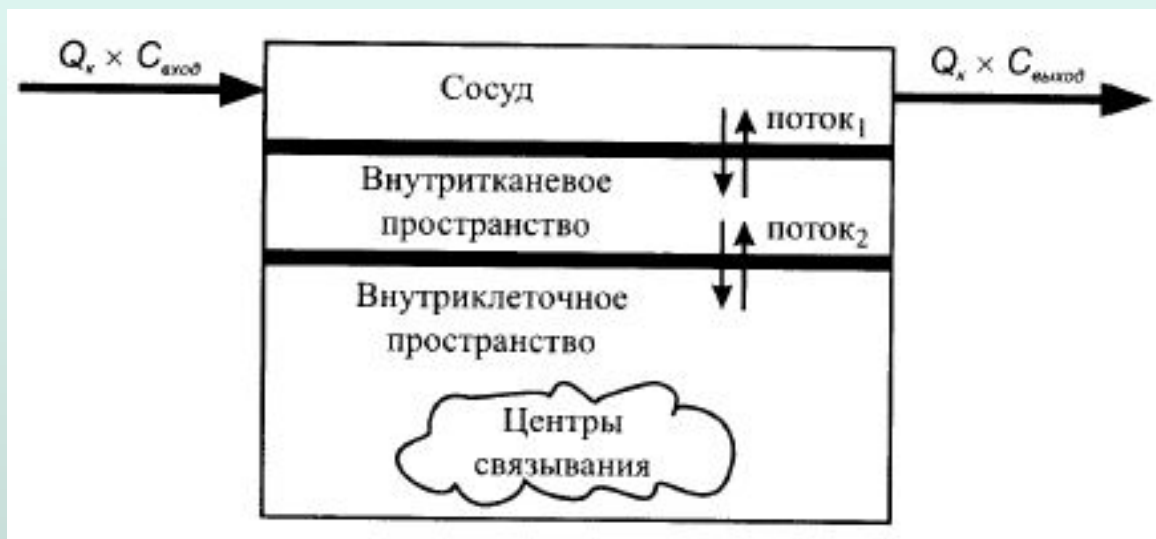
$AUC_{вн}$ и $AUC_{в/в}$, $D_{вн}$ $D_{в/в}$ – площади под токсokinетической кривой и дозы при внесосудистом и внутривенном поступлении ксенобиотика.

Физиологическая токсикокинетика

учитывает анатомно-физиологические особенности органов и тканей у различных биологических видов (объем, масса органа, кровоток через органы, связывание с белками, интенсивность и характер метаболизма в органах и т.д.)

Организм – набор уравнений массопереноса между отдельными органами и тканями.

Камера – специфически-функциональная или анатомическая часть органа, включающая отдельный кровеносный сосуд с окружающей его тканью.



Камера в физиологической токсикокинетической модели.

Параметры системы для создания физиологических моделей:

1. **Анатомические параметры** используют для физического описания камер (объем камеры, мл или л);
2. **Физиологические параметры** включают скорость кровотока, интенсивность газообмена и скорость выведения (мл/мин, л/ч);
3. **Термодинамические параметры** связывают общую концентрацию ксенобиотика в тканях с концентрацией свободного ксенобиотика;
4. **Транспортный параметр** включает пассивную диффузию, активный транспорт с использованием переносчиков, облегченную диффузию или комбинацию этих процессов.



Камера с перфузионными ограничениями (ограниченным кровотоком)

Скорость захвата ксенобиотика тканью ограничена скоростью, с которой кровь, содержащая ксенобиотик, поступает в ткань.



Модели с диффузионным контролем

Поступление в камеру ограничено проницаемостью клеточной мембраны и общей поверхностью мембраны (модель с ограниченной диффузией)