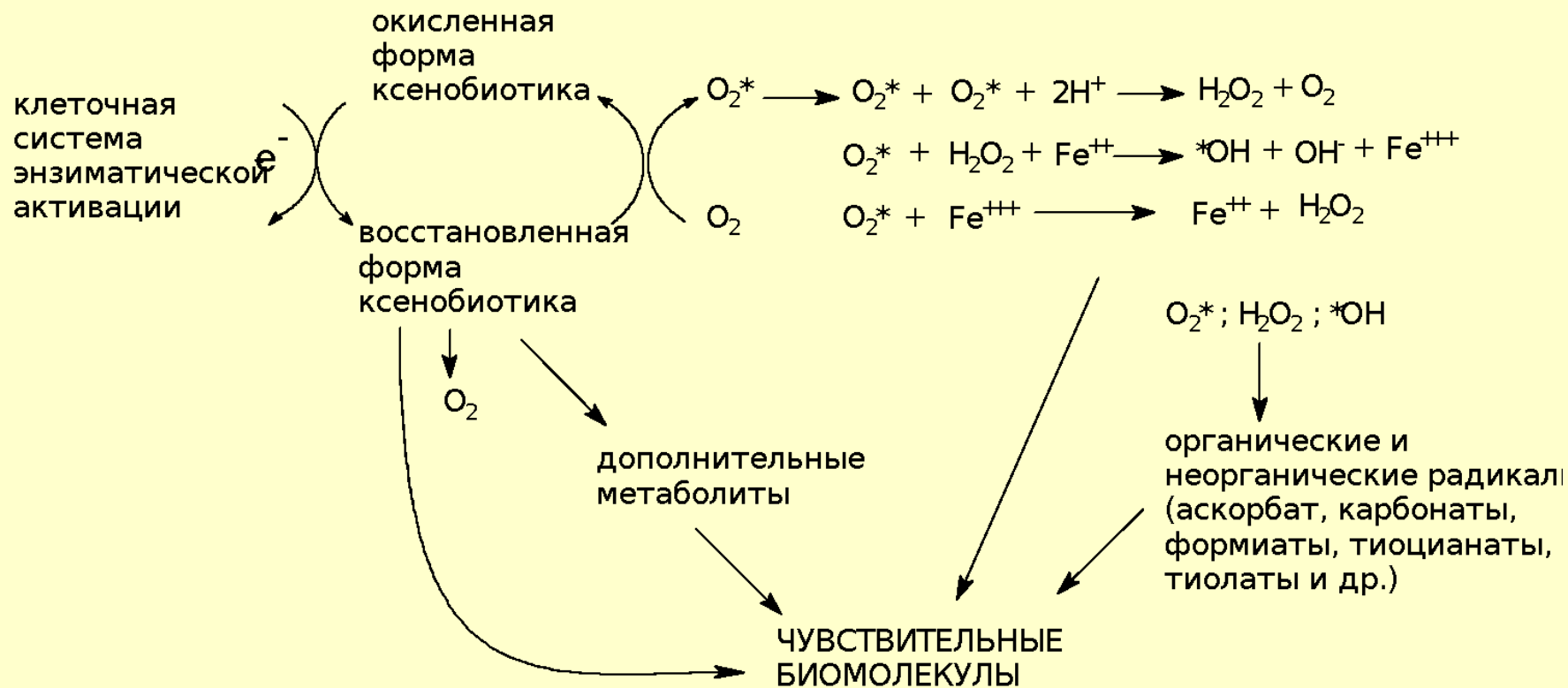


# Биотрансформация ксенобиотиков (ядов) в организме

# ФАЗЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ (ЯДОВ) В ОРГАНИЗМЕ

1. Биотрансформация ксенобиотиков (ядов) с помощью микросомальных монооксигеназ (образование соединений, содержащих реактивные группы OH, NH<sub>2</sub>, COOH, SH).
2. Реакции конъюгации – глюкуронидная, глутатионовая, сульфатная, с аминокислотами, метилирование, ацетилирование.
3. Система антиоксидантной защиты.

# Окислительно-восстановительный цикл трансформации ксенобиотиков, сопровождающийся активацией свободно-радикальных процессов в клетке



$O_2^*$  - супероксидный анион;  $OH^*$  - гидроксильный радикал

# ЭФФЕКТЫ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

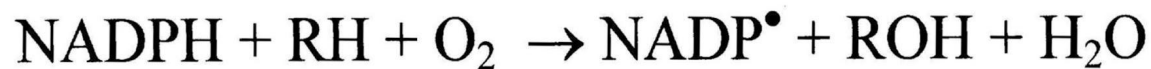
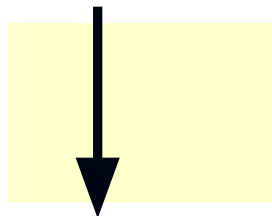
- Связывание с белками
- Связывание с ДНК и РНК
- Окисление SH-групп
- Истощение коэнзимов
- Перекисное окисление липидов (ПОЛ)

## Микросомальное окисление ксенобиотиков (ядов)

Система микросомальных монооксигеназ

Цитохромы P-450, P-448 ...

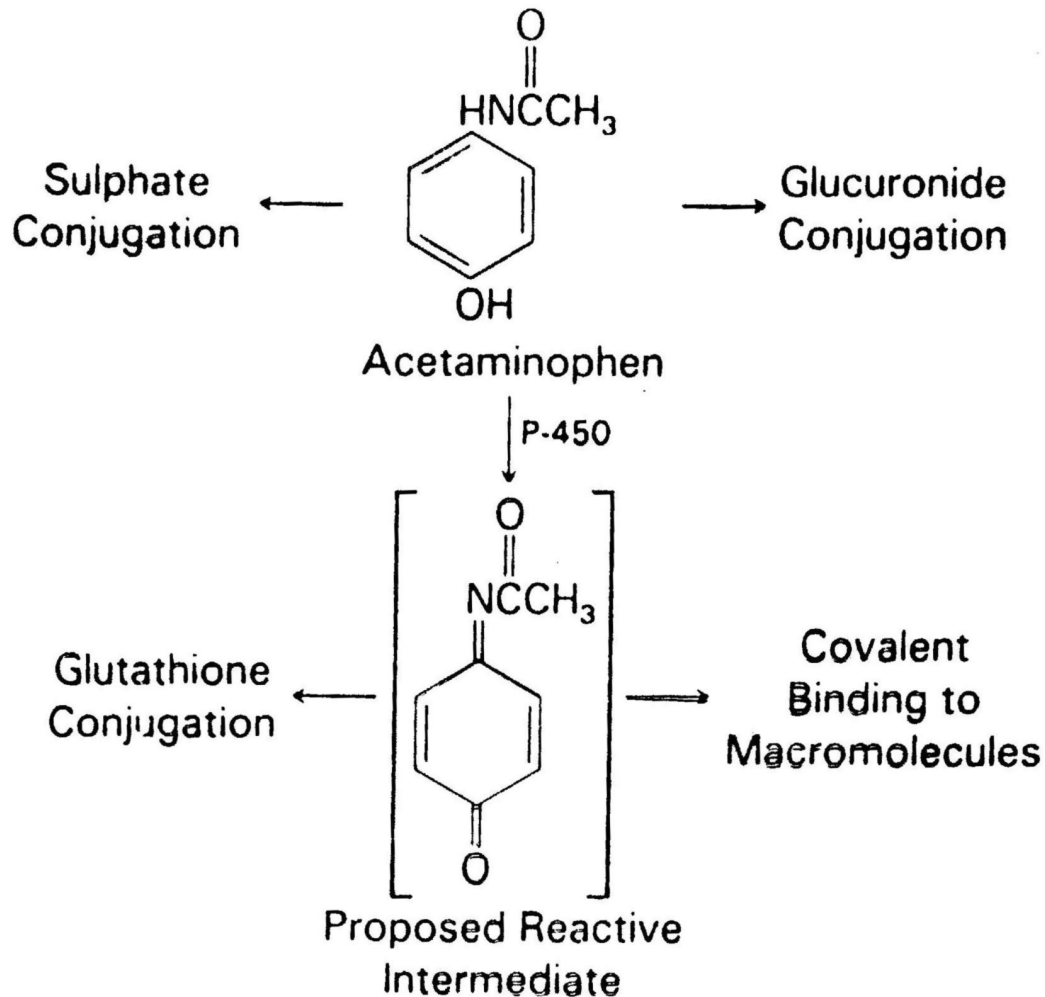
NADPH-цитохром P-450 редуктаза



# Свойства ферментов группы цитохром P450

- Низкая субстратная специфичность
- Способность к индукции под действием субстрата
- Липофильность молекулы фермента, ее погруженность в липидный слой мембраны
- Активированные метаболиты часто обладают более высокой биологической активностью
- При активации молекулы  $O_2$  могут высвобождаться свободные радикалы

# Метаболизм парацетамола (ацетаминофена)



## Прогноз комбинированного действия ксенобиотиков (ядов)

Индукторы микросомальных монооксигеназ



ослабление токсичности



усиление токсичности

Ингибиторы микросомальных монооксигеназ

\*\*\*

Индукторы микросомальных монооксигеназ



усиление токсичности



ослабление токсичности

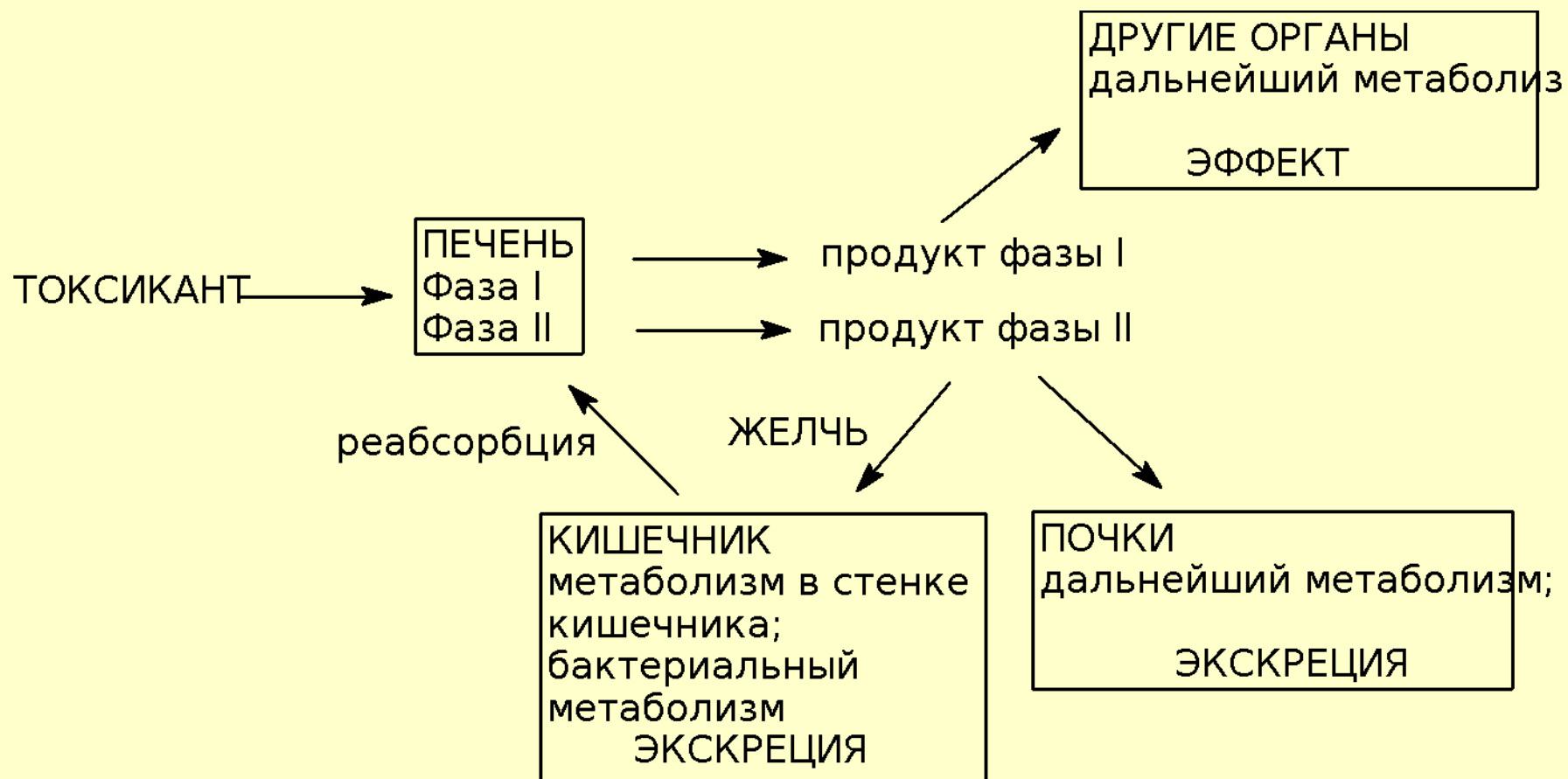
Ингибиторы микросомальных монооксигеназ



## Внутриклеточная локализация систем конъюгации

<b>Тип конъюгации</b>	<b>Локализация</b>
Глюкуронидная	Эндоплазматическая сеть (ЭПР)
Сульфатная	Цитозоль
Глутатионовая	Цитозоль, ЭПР
Аминокислотная	Митохондрии, ЭПР
Метилирование	Цитозоль, ЭПР
Ацетилирование	Цитозоль

# Локализация этапов метаболических превращений ксенобиотиков в организме

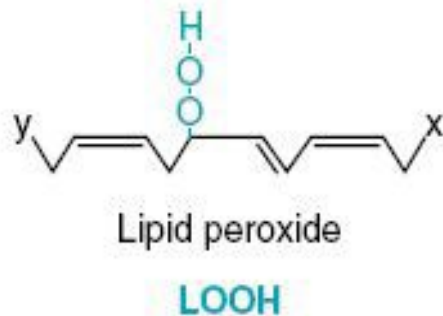
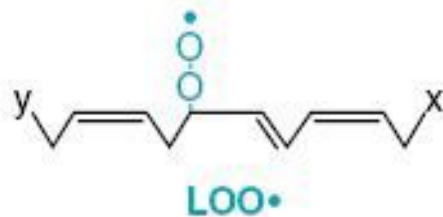
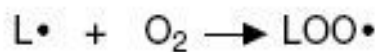


# Перекисное окисление липидов

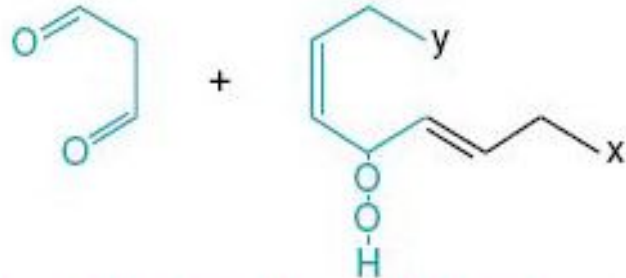
## A. Initiation



## B. Propagation



## C. Degradation

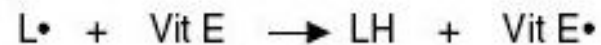


Malondialdehyde    Degraded lipid peroxide

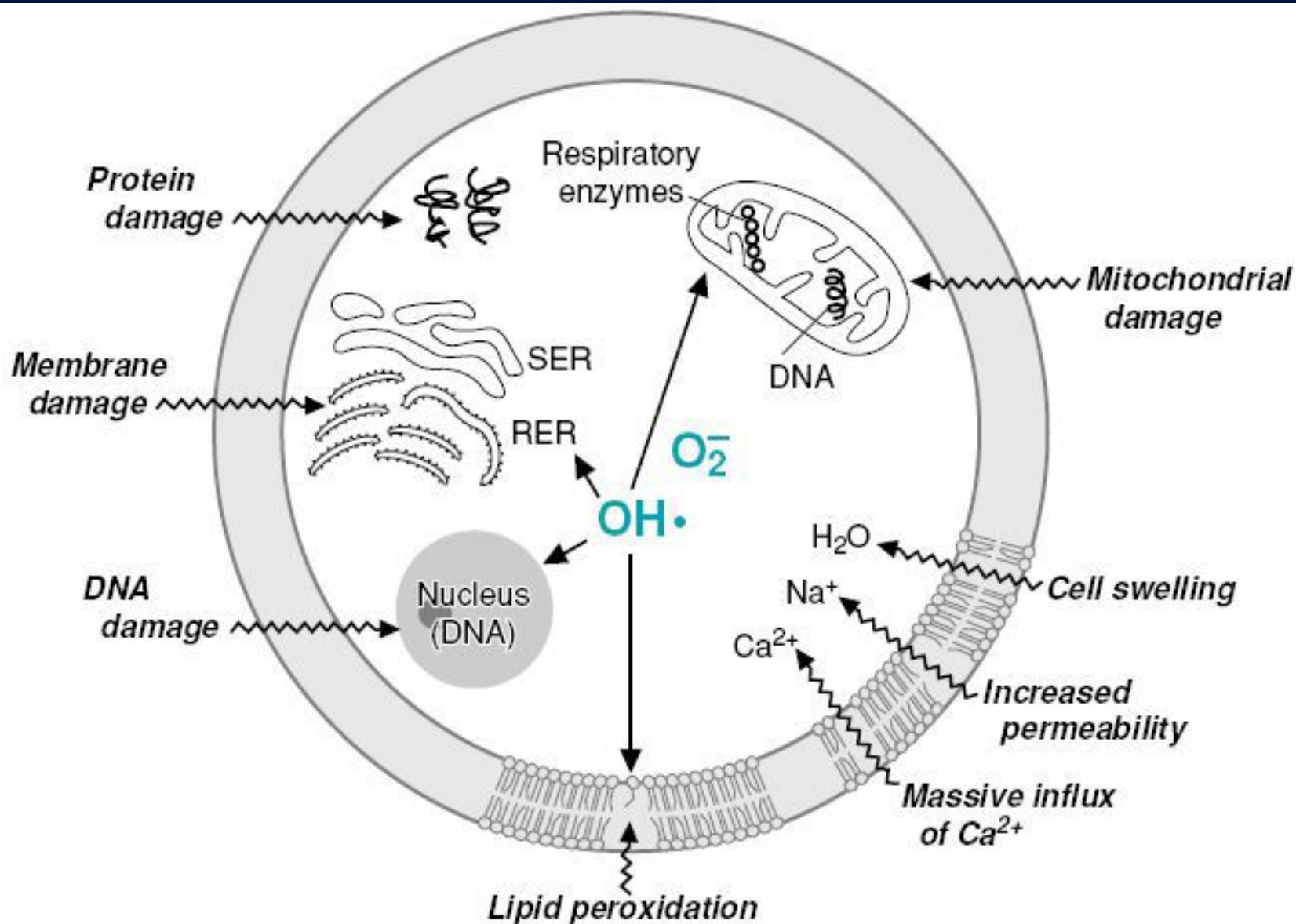
## D. Termination



or



# Эффекты свободных радикалов

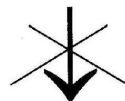


Свободные радикалы (СВ)

$O_2^{\bullet -}$ ;  $OH^{\bullet}$ ;  $NO^{\bullet}$ ;  $CCl_3^{\bullet}$



Перекисное окисление липидов клеточных мембран  
(ПОЛ)



Антиоксиданты →

Повреждение клеточных мембран



Нарушение функции (гибель) клетки

\*\*\*

## АНТИОКСИДАНТЫ

### Ферментные:

Супероксиддисмутаза (СОД)

Каталаза

Глютатионпероксидаза

### Неферментные:

Жирорастворимые:

Вит. гр. А ( $\beta$ -каротиноиды)

Вит. гр. Е ( $\alpha$ -токоферол)

Стероидные гормоны

Водорастворимые:

Глутатион

Метионин

Цистеин

N-ацетилцистеин

Аскорбиновая кислота

# Восстановление или необратимое повреждение молекул, клеток и тканей

## Нормализация

### Молекулярный уровень

Восстановление химического синтеза белков, липидов, ДНК

### Клеточный уровень

Аксональная регенерация периферических нейронов

### Тканевой уровень

Апоптоз: активное уничтожение поврежденных клеток  
Пролиферация: регенерация тканей

### Необратимое повреждение (отсутствие восстановления)

Результаты:

Некроз тканей,  
фиброз тканей,  
канцерогенез

# Исходы повреждающего действия токсикантов на клетку

Повреждение митохондрий

АТФ ↓  $\rightleftharpoons$  ↑ Ca<sup>++</sup>  $\rightleftharpoons$  ↑ Активные формы  
кислорода и азота

Сдвиг проницаемости митохондрий

аутофагия  
митохондрий

активация каспаз

истощение запасов  
АТФ

**ВЫЖИВАНИЕ КЛЕТКИ**

**АПОПТОЗ**

**НЕКРОЗ**

# АПОПТОЗ

- **Апоптоз** - тип генетически программируемой гибели клетки.
- **Апоптоз** является управляемым и высокоизбирательным процессом, требующим энергетических затрат и осуществляемым каскадом внутриклеточных протеаз (каспаз).
- **Апоптоз** морфологически выражается в фрагментации ядерного и цитоплазматического материала клеток на окружённые мембраной тельца, которые подвергаются фагоцитозу без воспалительных реакций и рубцевания.



# НЕКРОЗ

- **Некроз** – тип гибели клетки в результате воздействия на неё патогенного фактора.
- **Некроз** характеризуется увеличением клеточного объёма, набуханием органелл, разрушением клеточных и внутриклеточных мембран и высвобождением клеточного содержимого во внеклеточное пространство. Фрагменты клеточных органелл, попадая в межклеточное пространство, привлекают в очаг некроза факторы воспаления и иммунокомпетентные клетки, что сопровождается развитием воспаления, повреждением прилегающих клеток.
- При **некрозе**, в отличие от **апоптоза**, восстановление цитоархитектоники ткани не происходит.

# ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ АПОПТОЗА ОТ НЕКРОЗА

<b>Показатели</b>	<b>Апоптоз</b>	<b>Некроз</b>
Цитоплазма и клеточные органеллы	Конденсация, фрагментация	Лизис
Мембрана	Долго сохраняется	Рано разрушается
Образование апоптозных телец	Присутствует всегда	Отсутствует
Фагоцитоз апоптозных телец	Длится от нескольких минут до 1 часа	Отсутствует
Воспалительный процесс	Отсутствует	Присутствует