Лекция 4. **Современное представление о токсикодинамике и токсикокинетике. Общие закономерности поступления, распределения, биотрансформации и выделения токсикантов. Основные признаки нарушения деятельности систем и органов при интоксикации животных**

Лектор: профессор кафедры фармакологии, токсикологии и паразитологии Воронежского государственного аграрного университета им. К.Д. Глинки, доктор ветеринарных наук, профессор Аргунов Муаед Нурдинович

Токсикодинамика – это совокупность эффектов токсикантов и механизмы их действия.

Токсические вещества, впрочем, как и лекарственные действуют по 3 путям, других просто не существует и это определяет механизм действия:

1.Действие на специфические рецепторы, которое приводит к возникновению биохимических и физиологических изменений в организме, которые выражаются в том или ином клиническом эффекте.

2. Физико-химическое действие на мембраны клеток, изменение потоков ионов клеток нервной и мышечной систем, определяющих трансмембранный электрический потенциал.

3 Прямое химическое взаимодействие – токсические вещества могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток, что лежит в основе применения многих антидотов при интоксикациях химическими веществами, например свинца.

Токсикокинетика – процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения токсинов.

Для характеристики токсикокинетики необходимы некоторые параметры:

Константа скорости абсорбции **(Ka)** - скорость поступления в кровь.

Константа скорости элиминации **(Kel)** - скорость исчезновения из организма путем биотрансформации и выведения.

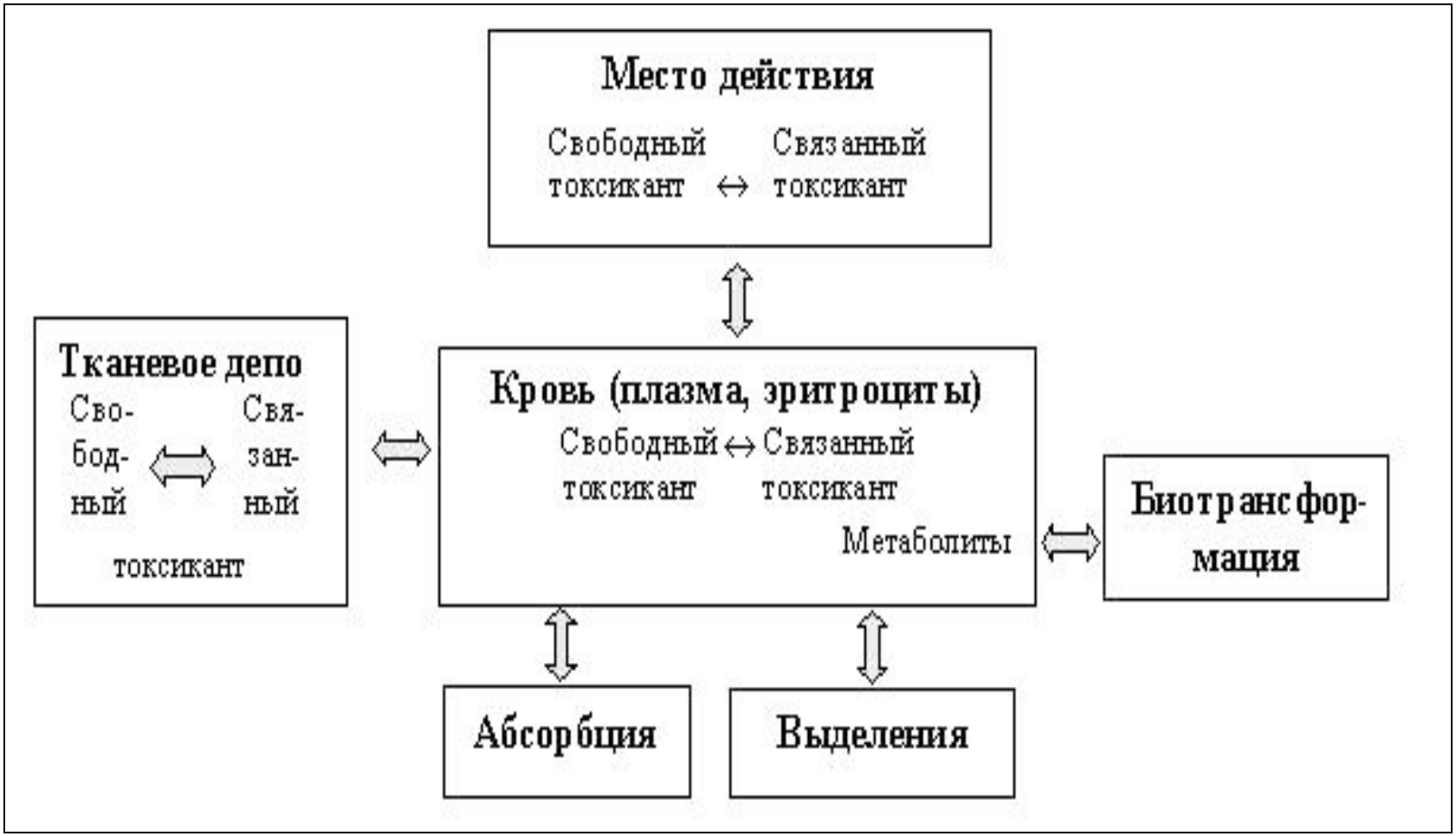
Константа скорости экскреции **(Kex)** - скорость выведения с мочой, калом, молоком, слюной и т. д.

Период полувыведения **($T_{1/2}$)** - уменьшение вдвое концентрации.

Общий клиренс **(Cl)** - скорость очищения организма. Выделяют почечный и внепочечный (прежде всего с желчью). Общий клиренс является суммой почечного и внепочечного клиренса.

Общие закономерности поступления, распределения и выделения токсикантов

Поведение в организме чужеродных соединений, может быть представлено в общем виде следующим образом:



Диффузия. Процесс проникновения жирорастворимых веществ через липидные мембраны можно рассматривать с позиций простой диффузии, выделив при этом три этапа:

1. Переход молекулы из водной фазы в гидрофобную фазу биологической мембраны;
2. Диффузия молекул в мембране;
3. Переход из липидной в водную фазу.

Этот процесс осуществляется через клеточные мембраны в направлении градиента концентрации. Скорость простой диффузии вещества, согласно закону Фика, описывается уравнением:

$$V = \frac{k * A(C_1 - C_2)}{d}$$

где V - скорость диффузии;

k - коэффициент диффузии данного вещества;

A - площадь мембраны;

(C_1 - C_2) - градиент концентрации по обе стороны мембраны;

d - толщина мембраны

Фильтрация осуществляется через липопротеиновые структуры мембран, которые имеют поры диаметром 3–4 нм. Под фильтрацией понимают процесс просачивания жидкости с растворенными в ней молекулами веществ под действием механической силы (гидростатическое, осмотическое давление) через пористые мембраны, задерживающие крупнодисперсные частицы. Размер фильтруемых частиц определяется размерами пор мембраны. Поскольку диаметр пор биологических мембран мал, в организме путем фильтрации разделяются не только грубодисперсные «частицы» (клетки крови), но и растворенные в биологических жидкостях молекулы (ультрафильтрация).

Цитоз — процесс транспорта веществ через мембраны путем образования везикул, содержащих эти вещества. На основе данных гистологических исследований выделяют несколько видов цитоза: эндоцитоз, экзоцитоз, трансцитоз, синцитоз, интрацитоз.

Активный транспорт - это процесс переноса химических веществ через биологическую мембрану против градиента концентрации. Процесс всегда сопряжен с расходованием энергии и протекает *in vivo* в одном направлении.

Резорбция (всасывание) токсикантов

Термином «резорбция» обозначают процесс проникновения вещества из окружающей среды или ограниченного объема внутренней среды организма в лимфо- и кровоток. Действие вещества, развивающееся вслед за его резорбцией, называется резорбтивным (системным).

Скорость и характер резорбции веществ определяется рядом факторов, которые можно отнести к следующим группам.

1. Факторы, обусловленные особенностями организма (морфологические особенности органа, через который происходит всасывание, площадь резорбирующей поверхности, кровоснабжение органа, пол, возраст, репродуктивный период и т. д.).
2. Факторы, обусловленные количеством (доза, концентрация) и свойствами токсиканта (химическое строение, молекулярная масса, агрегатное состояние, растворимость, константы ионизации, диссоциации и другие физико-химические свойства).
3. Факторы, обусловленные параметрами среды (температура и влажность воздуха, атмосферное давление, наличие ионизирующего и ультрафиолетового излучения, раздражающих веществ и т. д.).

Резорбция через легкие

Всасывание токсических соединений через дыхательную систему относится к наиболее быстрому пути их поступления в организм. Легкие — орган, предназначенный для осуществления обмена веществом, в частности жизненно важными газами, между организмом и окружающей средой.

Резорбция газов. Переход газа из альвеолы в кровоток осуществляется посредством диффузии. При этом химические соединения переходят из газообразной среды в жидкую фазу. В связи с этим поступление вещества зависит от следующих факторов:

1) растворимости газа в крови;
2) градиента концентрации газа между альвеолярным воздухом и кровью;
3) интенсивности кровотока;
4) состояния легочной ткани.

Резорбция аэрозолей. Аэрозоль — это смесь фаз. Смесь газовой фазы и мельчайших частиц жидкости называется туманом. Смесь газовой фазы и мельчайших твердых частиц — дымом. Обычно размеры частиц в аэрозоле колеблются от 0,5 до 15 мкм и зависят от концентрации распыленного в воздухе вещества: чем выше концентрация, тем крупнее частицы. С помощью специальных устройств можно создать микродисперсные аэрозоли, размеры частиц в которых не превышают 0,5 мкм.

Задержка аэрозолей в дыхательных путях зависит главным образом от размера частиц. Частицы размером свыше 10 мкм оседают полностью в носовых ходах и носоглотке. В верхних дыхательных путях задерживается 80–90% частиц величиной до 10 мкм и только 10% частиц размерами 1–2 мкм. В альвеолярной области оседает 70–90% частиц размером 1–2 мкм и ниже. Аэрозоль с диаметром частиц менее 1 мкм плохо адсорбируется на альвеолярном эпителии и потому в большом количестве выводится с выдыхаемым воздухом.

Резорбция через желудочно-кишечный тракт

Резорбция в ротовой полости. Многие токсиканты достаточно быстро всасываются уже в ротовой полости. Эпителий полости рта не представляет собой значительной преграды на пути ксенобиотиков. В резорбции участвуют все отделы ротовой полости. Хотя площадь поверхности невелика, однако слизистая здесь хорошо снабжается кровью. Поскольку pH слюны лежит в диапазоне 6,6–6,9, т. е. незначительно отличается от pH крови, эта характеристика мало сказывается на процессе резорбции ксенобиотиков — слабых электролитов (кислот и оснований).

Резорбция в желудке. В целом ксенобиотики плохо всасываются в желудке. В основе резорбции лежит механизм простой диффузии. Специальные переносчики ксенобиотиков в слизистой ЖКТ не обнаружены. Фактором, определяющим особенности желудка как органа резорбции, является кислотность желудочного содержимого.

Для веществ — слабых кислот и слабых оснований большое значение имеет величина константы диссоциации вещества (pKa), определяющая, какая часть растворенного вещества будет находиться в ионизированной и неионизированной форме при данном значении pH среды.

Для слабых кислот кислая среда способствует превращению вещества в неионизированную форму, для слабых оснований низкие значения pH (высокие концентрации водородных ионов в среде) способствует превращению веществ в ионизированную форму.

Резорбция в кишечнике. Кишечник в силу особенностей строения является одним из основных мест всасывания химических веществ.

Перистальтика кишечника обеспечивает перемешивание содержимого, вследствие чего поддерживается высокая концентрация веществ на границе контакта гумуса с клетками слизистой оболочки. С наивысшей скоростью всасывание происходит в тонкой кишке. Сравнительно медленно происходит резорбция в толстой кишке. Этому способствует не только меньшая площадь поверхности слизистой этого отдела, но и, как правило, более низкая, в сравнении с вышележащими отделами, концентрация токсикантов в просвете кишки.

Питательные вещества (глюкоза, аминокислоты, электролиты, нуклеотиды и т. д.) резорбируются в кишечнике посредством активного транспорта. В целом резорбция веществ в кишечнике подчиняется тем же законам, что и в желудке, хотя имеются существенные особенности.

Как правило, сильные кислоты и основания не резорбируются в кишечнике.

Проникновение веществ через слизистую оболочку существенно зависит от размеров молекул. Как правило, с увеличением молекулярной массы проникновение соединений через слизистую уменьшается

Резорбция через кожу

Анатомически кожа состоит из нескольких слоев. С позиций токсикологии особый интерес представляет поверхностный роговой слой эпидермиса, препятствующий резорбции многих чужеродных веществ.

Проникновение веществ через кожу осуществляется тремя путями:

1) через эпидермис (трансэпидермальный);
2) через сальные и потовые железы (трансгландулярный);
3) через волосяные фолликулы (трансфолликулярный).

Факторы, влияющие на скорость резорбции через кожу.

1) площадь и локализация резорбирующей поверхности;
2) интенсивность кровоснабжения кожи;
3) свойства токсиканта.

Резорбция через слизистую глаз

Исследования показывают, что около 50% нанесенного на роговицу вещества удаляется в течение 30 секунд, и более 85% — в течение 3–6 мин.

Спасибо за внимание!