

**ОСНОВНЫЕ
ЗАКОНОМЕРНОСТИ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ОРГАНИЗМА И ХИМИЧЕСКИХ
ВЕЩЕСТВ**

Токсикология – наука о закономерностях возникновения и развития патологического процесса, вызванного токсическим действием химических веществ, поступивших в организм извне или образовавшихся в нём в процессе метаболизма

Раздел токсикологии, в рамках которого оценивается токсичность называется токсикометрия

Токсичность – способность химического вещества, поступившего в организм, наносить ему повреждение или вызывать гибель, действуя немеханическим путём.

Токсичность – величина, обратная смертельной дозе (1/DL, 1/DL50)

Количество вещества, попавшее во внутренние среды организма и вызвавшее токсический эффект, называется токсической дозой (D мг/кг)

Количество вещества в единице объёма (массы) окружающей среды (вода, воздух, почва), при контакте с которым развивается токсический эффект называется токсической концентрацией (C мг/л, г/м³, мг/кг)

Токсодоза (W) характеризует токсичность веществ, действующих в виде газа, пара или аэрозоля

$$W=Ct$$

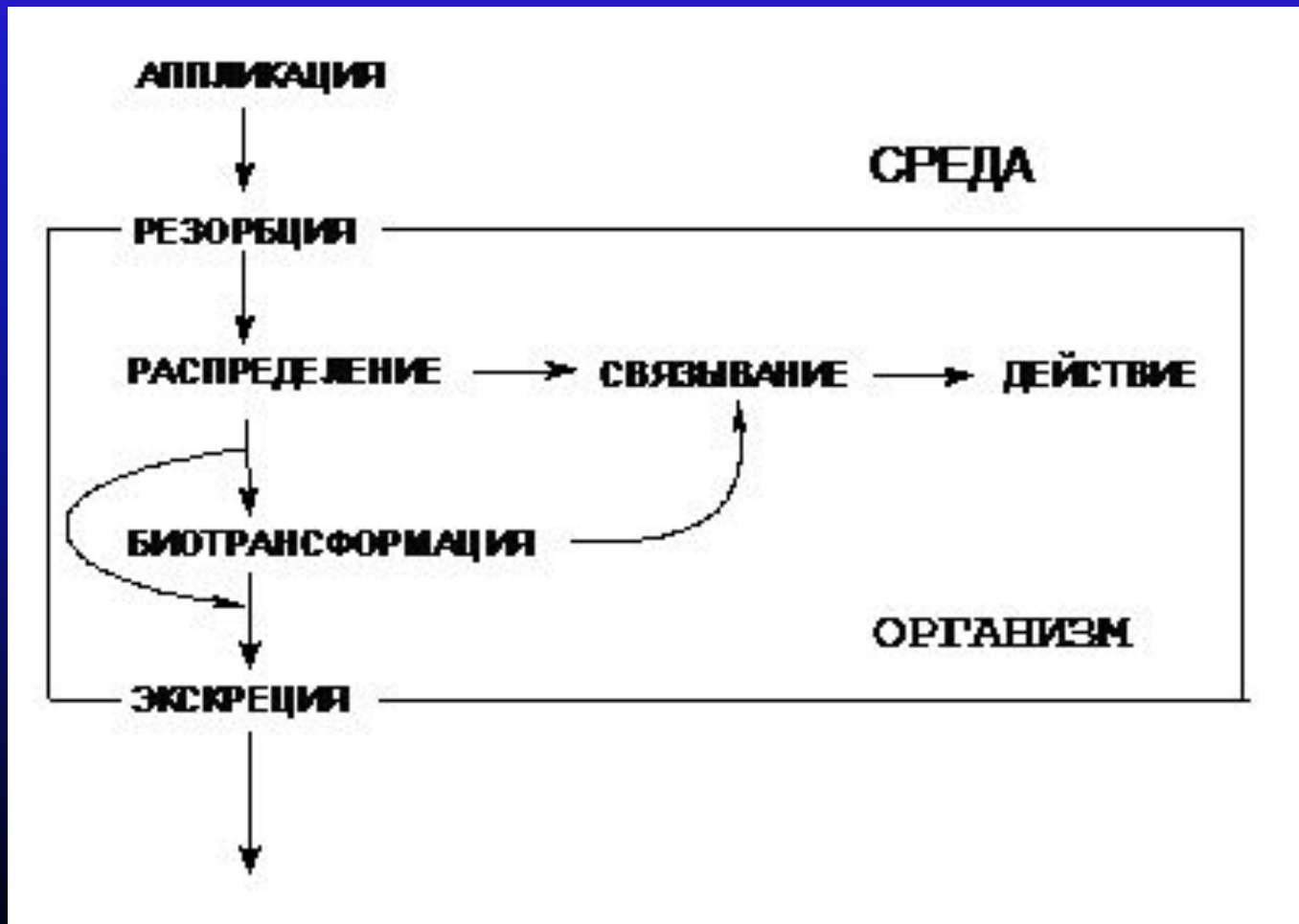
Где W – токсодоза

C – концентрация вещества в окружающем воздухе

T – время действия вещества

Токсикокинетика – раздел токсикологии, в рамках которого изучаются закономерности резорбции ксенобиотиков в организме, их распределение, биотрансформация и элиминация

Этапы взаимодействия организма с ксенобиотиком



Резорбция – процесс проникновения вещества из внешней среды в кровяное или лимфатическое русло организма

Распределение – поступление вещества с током крови в ткани и органы организма

Элиминация – совокупность процессов, приводящих к снижению токсиканта в организме. Она включает процессы экскреции (выведения) ксенобиотика из организма и его биотрансформацию (метаболическое превращение)

Количественная токсикокинетика –
раздел токсикокинетики,
разрабатывающий математические
модели, описывающие поступление,
распределение, элиминацию
ксенобиотиков

Период полувыведения ($T_{0,5}$) –
промежуток времени (в часах, минутах),
в течении которого начальная
концентрация токсиканта в плазме
уменьшается на 50%

Токсикодинамика -

раздел токсикологии, в рамках которого изучается механизм токсического действия, закономерности развития (патогенез) и проявления различных форм токсического процесса.

Если токсикокинетика изучает все процессы, происходящие с веществом, при попадании его в организм (резорбция, распределение, метаболизм, выделение и пр.), ТО

токсикодинамика изучает все, что происходит с организмом на всех уровнях его организации, при воздействии на него токсиканта.

Механизм токсического действия -

взаимодействие на молекулярном уровне токсиканта или продуктов его превращения в организме со структурными элементами биосистем, лежащее в основе развивающегося токсического процесса.

Взаимодействие осуществляется за счет:

1. Физико-химических реакций
2. Биохимических реакций

Физико-химические реакции

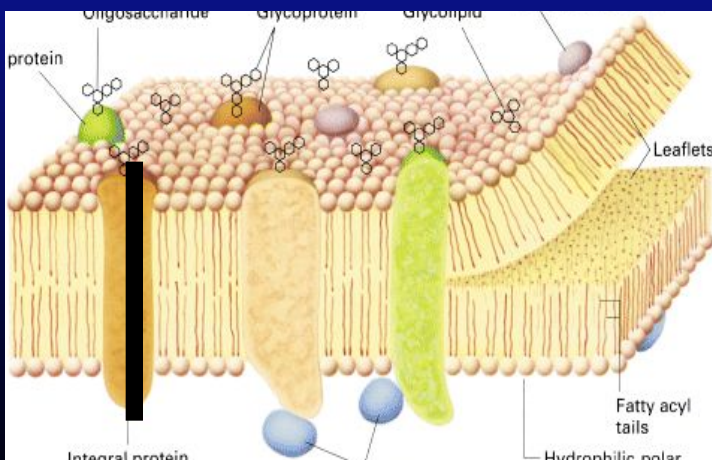
Растворение токсиканта в липидной или водной среде клеток и тканей организма приводит к изменению физико-химических свойств среды-растворителя (рН, вязкость, электропроводность, удельный объем мембран, проницаемость мембран для ионов и др.)

В липидном бислое биомембран накапливаются неполярные ксенобиотики (неэлектролиты), такие как:

**газогенированные углеводороды,
предельные углеводороды,
спирты,
эфиры и др.**

При этом изменяются свойства мембран:

- удельный объем (толщина),**
- вязкость (текучесть),**
- проницаемость мембран для ионов.**



Это приводит к модификации физиологических функций мембран. На уровне организма такое действие неэлектролитов на нервную систему проявляется наркотическим действием.

В водной фазе клетки, ткани растворяются
электролиты:

кислоты
щелочи
сильные окислители и др.

При этом изменяются свойства среды:

- pH среды

При интенсивном воздействии это приводит к денатурации и разрушению макромолекул. Такие эффекты наблюдаются при местном действии сильных кислот, щелочей и окислителей в виде ХИМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ кожи и слизистых.

Основная особенность
физико-химических эффектов –

**отсутствие специфичности
в действии токсиканта**

Токсичность вещества в этом случае определяется
его физико-химическими свойствами :

- коэффициент распределения в системе
масло/вода (K_{OM});
- константа диэлектрической проницаемости;
- константа диссоциации и пр.

Биохимические реакции

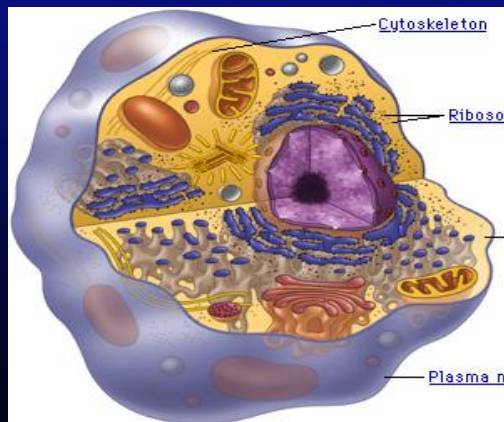
В основе токсического действия чаще лежат биохимические реакции вещества с определенными структурными элементами живой клетки.

Рецептор (биомишень) –

любой структурный компонент биосистемы с которым токсикант вступает в химическое взаимодействие:

- «Немые» рецепторы – взаимодействие с ними не приводит к формированию ответной реакции.
- «Активные» рецепторы

1913 г. – Пауль Эрлих ввел понятие «рецептор»
(нобелевский лауреат, иммунология, сальварсан)



В организме человека
~ 10^{14} клеток
(100 триллионов)

Токсичность вещества тем выше,

- чем большее значение имеет рецептор для жизнедеятельности организма;
- чем прочнее образуемая связь между рецептором и токсикантом;
- чем большее количество активных рецепторов вступило во взаимодействие с токсикантом;
- чем меньшее количество токсиканта связывается с «немыми» рецепторами.

Увеличение концентрации токсиканта в биосистеме приводит не только к увеличению числа связанных рецепторов одного типа, но и к расширению спектра типов биомишеней, с которыми он вступает во взаимодействие, и к изменению его биологической активности.

Биомишенями (рецепторами) для токсического воздействия могут быть:

1. Компоненты межклеточной жидкости и плазмы крови:

- электролиты;
- белки;
- биологически активные вещества.

2. Структурные элементы клеток:

- белки;
- нуклеиновые кислоты;
- липиды биомембран;
- селективные рецепторы нейромедиаторов, гормонов и т.д.

3. Компоненты систем регуляции клеточной активности:

- элементы системы прямого межклеточного взаимодействия;
- элементы системы гуморальной регуляции;
- элементы системы нервной регуляции;

ПУТЬ ПОСТУПЛЕНИЯ

Кожа, ЖКТ, легкие, плацента
место инъекции / укуса

ТОКСИКАНТ

Абсорбция

Реабсорбция

Токсификация

ДОСТАВКА

Пресистемная
элиминация

Экскреция

Детоксикация

КОНЕЧНЫЙ ТОКСИКАНТ

МОЛЕКУЛЫ - МИШЕНИ

(белки, липиды, нуклеиновые кислоты
макромолекулярные комплексы)

Взаимодействие токсиканта с молекулой мишенью



Виды связей, формирующиеся между токсикантами и молекулами-мишенями организма



Вид связи	Энергия связи (кДж/моль)
Ковалентная	40-600
Ионная	20
Ион-дипольная	8-20
Водородная	4-28
Донорно-акцепторная	4-20
Диполь-дипольная	4-12
Гидрофобная	1-6
Ван-дер-Ваальса	1-4

Типы токсикантов и их источники

Исходная молекула ксенобиотика как конечный токсикант

Ионы свинца
Тетродотоксин
TCDD
Метилизоцианат
HCN
CO

Метаболиты ксенобиотиков как конечные токсиканты

Амигдалин → HCN
Флюороацетат → Флюороцитрат
Парацетамол → N-ацетил-p-бензохинонимин
CCl₄ → CCl₃OO•
Бензо-(α)-пирен (BP) → BP-эпоксиды

Реактивные формы кислорода или азота как конечные токсиканты

Перекись водорода	}	→	гидроксирадикал (HO•)
Дикват, доксорубицин, нитрофурантион			
Cr (V), Fe (II), Mn (II), Ni (II)			
Паракват	→	O ₂ ^{-•} + NO•	пероксинитрит (ONOO ⁻)

Действие токсикантов на структурные элементы клеток

Взаимодействие токсикантов с белками

Функции белков

- ферментативная
- транспортная
- структурная

Механизмы изменения активности ферментов

1. Денатурация белковой части

(SH- Hg, As, Sb, Tl, люизит – тиоловые яды;
COOH- Pb, Cd, Ni, Cu, Mn, Co;
крепкие кислоты, щелочи, окислители)

2. Ингибция (угнетение активности) энзима

- конкурентное
- неконкурентное (аллостерическое)
- необратимое (ковалентная связь, алкилирующие агенты)
- обратимое

3. Индукция (усиление активности) энзима

(индукторы микросомальных ферментов:
диоксины, барбитураты, перфтораны)

Взаимодействие токсикантов с нуклеиновыми кислотами

1. Синтез ДНК. Репликация

- изменение структуры (конформации) ДНК
- нарушение полимеризации ДНК
- нарушение синтеза нуклеотидов
- разрушение ДНК
- нарушение репарации ДНК
- нарушение механизмов регуляции синтеза ДНК

2. Синтез РНК. Транскрипция

- нарушение полимеризации РНК
- нарушение процессии РНК
- нарушение синтеза нуклеотидов
- разрушение РНК
- нарушение механизмов синтеза РНК

3. Синтез белка. Трансляция

- нарушение организации и процессии рибосом и полисом
- нарушение полимеризации аминокислот
- нарушение образования аминоацетил-tРНК
- нарушение формирования конформации белка и его третичной и четвертичной структур
- нарушение механизмов регуляции трансляции

Нарушение процессов синтеза белка и клеточного деления (цитотоксическое, иммуносупрессорное действие)

Нарушение генома (ДНК) – генотоксическое действие (канцерогенез, мутагенез, тератогенез)

Взаимодействие токсикантов с липидами мембран

- 1. Прямое действие на мембраны**
(органические растворители, детергенты, окислители, щелочи, яды с фосфолипазной активностью – яды змей и др.)
- 2. Активация перекисного окисления липидов реактивными метаболитами ксенобиотиков**
(галогенированные углеводороды, паракват, цитостатики)
- 3. Активация фосфолипаз (A₂, C, D)**
(галогенированные углеводороды, диоксин, парацетамол)



Мембранотоксическое действие
(некроз клеток, гемолиз эритроцитов, фиброз пораженных органов)

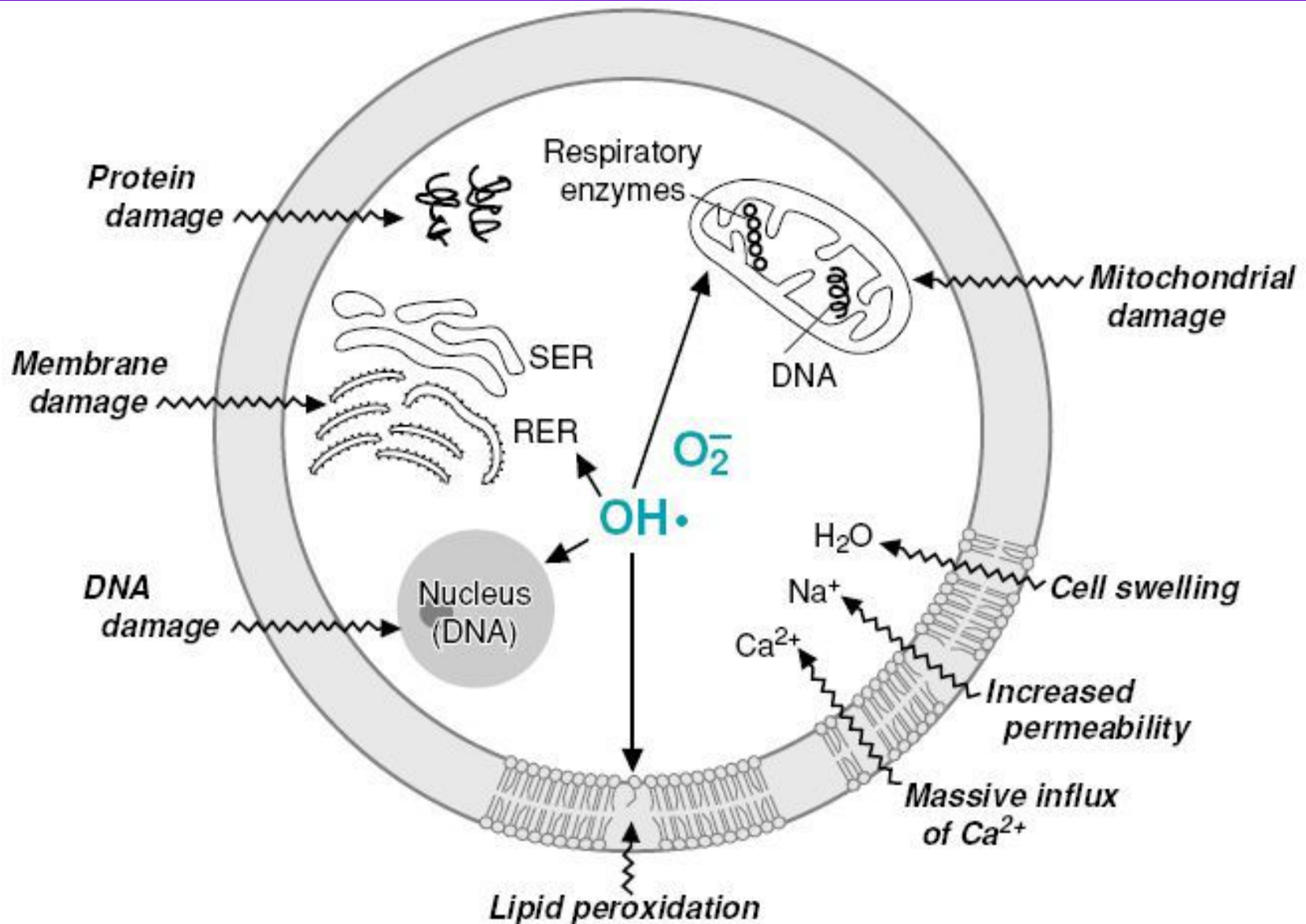
Седативно-гипнотическое действие
(нарушение проницаемости, возбудимости)

Образование медиаторов воспаления
(простагландины, тромбоксаны, простацклины) и фактора агрегации тромбоцитов (ФАТ)

ЭФФЕКТЫ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

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

Эффекты свободных радикалов

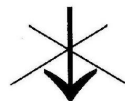


Свободные радикалы (СВ)

$O_2^{\bullet-}$; 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 (β -каротиноиды)

Вит. гр. Е (α -токоферол)

Стероидные гормоны

Водорастворимые:

Глутатион

Метионин

Цистеин

N-ацетилцистеин

Аскорбиновая кислота

Нарушение функции клетки и результирующая токсичность



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

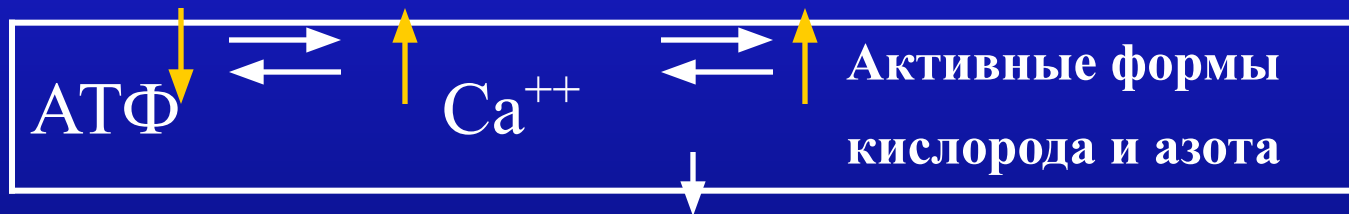
Необратимое повреждение (отсутствие восстановления)

Результаты:

Некроз тканей,
фиброз тканей,
канцерогенез

Исходы повреждающего действия ТОКСИКАНТОВ на клетку

Повреждение митохондрий



Сдвиг проницаемости митохондрий

аутофагия
митохондрий

активация каспаз

истощение запасов
АТФ

ВЫЖИВАНИЕ КЛЕТКИ

АПОПТОЗ

НЕКРОЗ