

5. Токсикокинетика – специфични особености при постъпване (различни входни врати), резорбция, разпределение, екскреция на токсичните вещества

Доц. д-р М. Мичева дм

5.1.



5.2.

Токсикокинетика

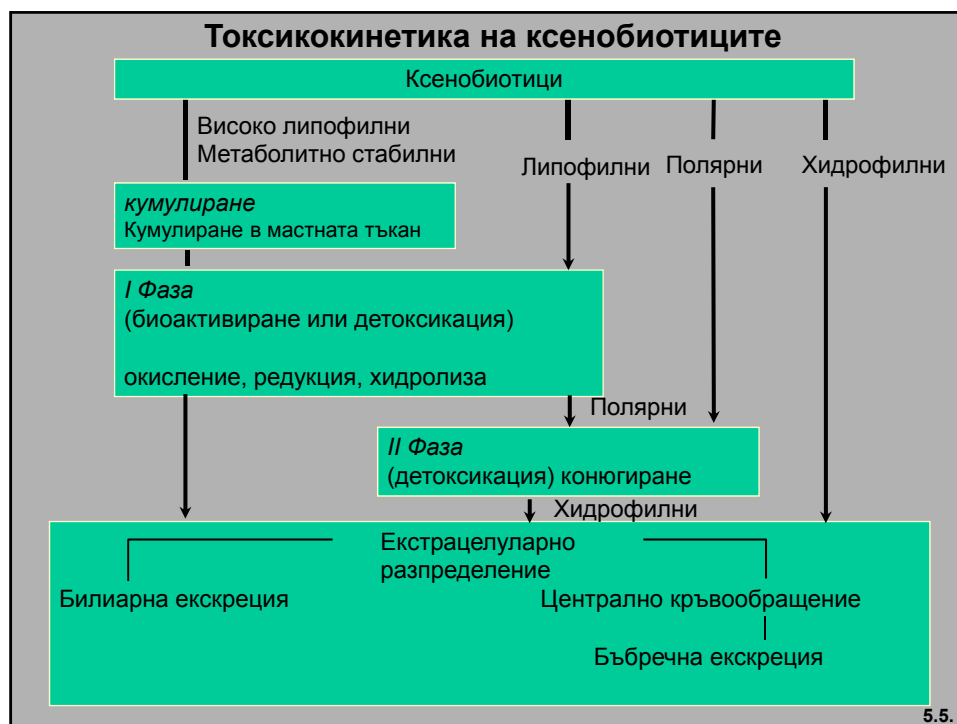
е специфичен термин, свързан с проучвания върху кинетиката на токсикантите (токсичните вещества)

5.3.

Три фази на токсично действие



5.4.



Предмет на токсикокинетиката

- Изучава движението във времето на токсичното вещество в организма
- Как токсичното вещество преминава през организма?
- Какво се случва с веществото в организма?

Как организмът се справя с токсичното вещество?

- **Токсикокинетиката на определеното вещество, включваща неговата биологична активност, определя и тежестта на токсичността му.**

5.7.

Специфични аспекти ТК

- **Продължителност и концентрация на веществото на входната врата**
- **Скоростта на резорбция и количеството на резорбираното вещество**
- **Разпределение в организма и концентрация на специфичното място на действие**
- **Степен на биотрансформация и природа на съответните метаболити**

5.8.

- **Способността на веществото и /или неговите метаболити да преминават клетъчните мембрани и да взаимодействат с различните субклетъчни структури**
- **Способността на веществото и/или неговите метаболити да преминават специфични клетъчни бариери**
- **Количеството и продължителността на депониране на веществото и/или неговите метаболити в различните тъкани на организма**
- **Скоростта и мястото на екскреция**

5.9.

Нива на токсикокинетиката

Токсикокинетиката включва процеси на:

- **Резорбция – Веществото навлиза в организма. При ГИТ и инхалаторен път, веществото е резорбирано, след преминаването на клетъчните бариери.**
- **Разпределение – Веществото се движи от входната врата към други области на организма**
- **Биотрансформация – Организмът променя (трансформира) веществото в нови продукти (метаболити) - виж. теми 7 - 15.**
- **Екскреция – Веществото или неговите метаболити напускат организма**

Процесите са взаимно свързани и зависими

5.10.

Как кинетиката повлиява токсичността?

- Ниво резорбция
 - много токсични вещества, със слаба степен на резорбция, могат да бъдат по-слабо токсични ОТ
 - вещества, с висока степен на резорбция и ниска ТОКСИЧНОСТ
- Ниво биотрансформация
 - Две вещества с еднаква степен на токсичност и на резорбция, могат да бъдат в различна степен опасни:
 - веществото, което се биотрансформира до токсични метаболити (биоактивира се) е в по-висока степен ТОКСИЧНО ОТ
 - веществото, което се биотрансформира до не токсични метаболити

5.11.

РЕЗОРБЦИЯ

5.12.

Параметри, улесняващи резорбцията и допринасящи за ефекта на токсичните вещества

- **Липидоразтворимост**
- **Молекули с малък размер**
- **Нейонизирани молекули**

5.13.

Основни пътища на експозиция

- **ГИТ – Основен път на експозиция, чрез поглъщане на: токсични вещества, храна, вода, лекарства**
- **Респираторен тракт – Основен път на експозиция на замърсители, налични във въздушната среда, вкл. лекарства (назални, орални аерозоли, инхалирани вещества**
- **Кожа – Важен път за локална експозиция на замърсители в околната среда, вкл. при инцидентни ситуации и БОВ, както и фармацевтични продукти (лекарства и козметика), прилагани локално**

5.14.

Други пътища на експозиция

- Инжектабилен път – Предимно лекарства
- Импланти – Лекарства, с оглед на забавено и контролирано освобождаване
- Конюнктива – Очни капки; в определени случаи е възможна и резорбция, водеща да системна токсичност
- Супозитории - Лекарства

5.15.

Експозиция/Резорбция

- При кожната, оралната и респираторната експозиция

резорбираната доза е част от експозиционната доза

- За вещества, инжектирани или инплантирани

резорбираната доза е = на експозиционната доза

5.16.

Фактори, повлияващи резорбцията

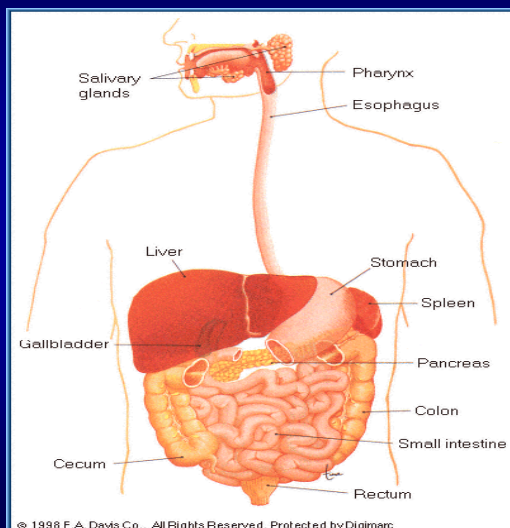
- Входна врата (път на експозиция) -анатомо-физиологични особености
Например: ДДТ (пудра) преминава
 - през кожата в по-малък %,
 - докато във висок % се резорбира през ГИТ
- Концентрация на веществото на мястото на контакт
- Химико-физични свойства на веществото
липидоразтворимост / водоразтворимост
Например: липидоразтворимите вещества се поглъщат много по-лесно от водоразтворимите

5.17.

СПЕЦИФИЧНИ ОСОБЕНОСТИ НА ВХОДНАТА ВРАТА

5.18.

Гастро-интестинален тракт



5.19.

ГИТ

- **Уста и хранопровод**
– ксенобиотиците се резорбират слабо, поради кратката експозиция.

Изключение:

никотин – бързо преминава през устната мукоза

нитроглицерин (сублингвално) – бърза резорбция, поради силната васкуларизация

Резорбционна повърхност – 0.02 м²

5.20.

- **Стомах**

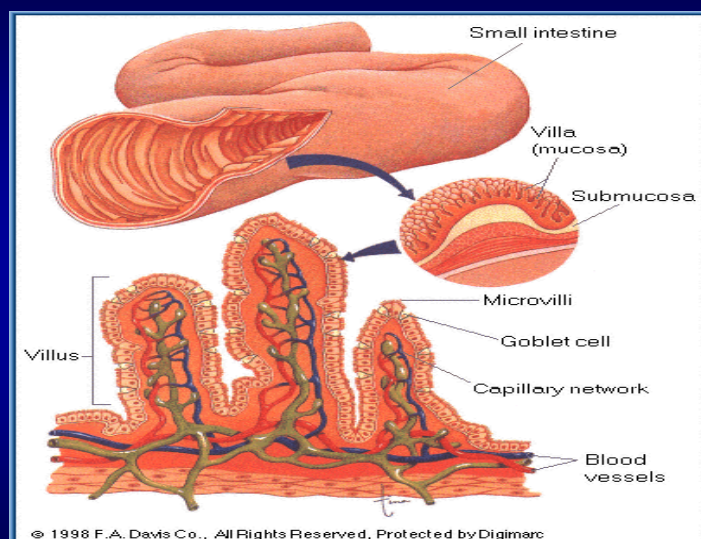
- рН (около 3), значителна резорбция на слаби органични к-ни и слаби бази

Наличието на храна – забавя резорбцията

Резорбционна повърхност: от 0.1 до 1.0 м²

5.21.

Интестинум



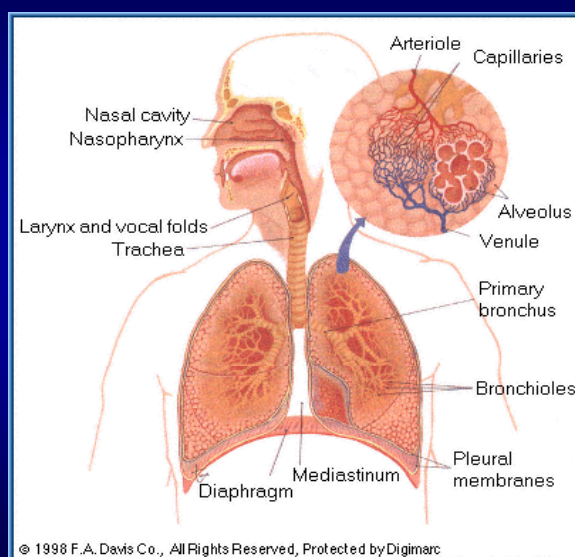
5.22.

Интестинум

- **Тънки черва – повърхност 100 м², рН 5-8 – слаби бази и слаби киселини, нейонизирани – бързо се резорбират чрез пасивна дифузия**
- **Активен транспорт - се резорбират есенциални нутриенти (глюкоза, аминок-ни, Са), силни к-ни и основи, големи молекули, токсиканти – Pb, Tl, Paraquat (хербицид)**
- **Продължителна експозиция, поради бавен пасаж**
- **Микробиална флора, ензими (амини - нитрозамини канцерогени)**

5.23.

Инхалаторен път



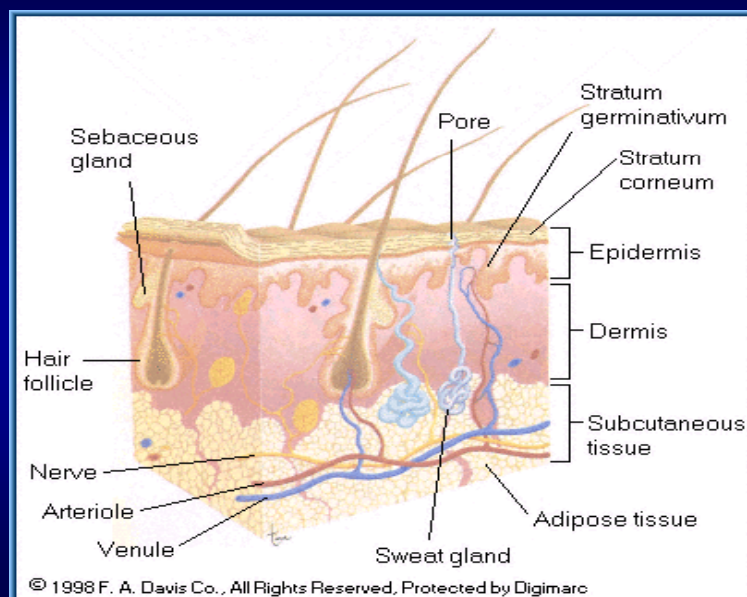
5.24.

Респираторен път

- 3 региона-назофарингеален, трахеобронхиален, пулмонарен + алвеоларен
- Важен токсикологичен път за газове, летливи разтворители и аерозоли
- алвеоларен епител – много фин с повърхност от 100 м²
- Пулмонарните капилляри с повърхност 80 м²
- Висока перфузия
- Резорбционната скорост е по-висока от тази в интестинума
- Големи частици $\geq 5\mu\text{M}$ – депо в назофаринкса
- Малките частици $\leq 1\mu\text{M}$ – преминават в алвеоларния сак

5.25.

Дермален път



© 1998 F. A. Davis Co., All Rights Reserved, Protected by Digimarc

5.26.

Дермален път

- Важни токсиканти преминават:
 - ФОС (пестициди, зарин) смъртоносни концентрации,
 - тетрахлорометан – хепатотоксичност,
 - хексан – невротоксичност
- Многослойна тъкан – трудно проницаема
- Структура – епидермис, дерма, субкутанен слой; васкуларизацията е в дълбокия слой на дермата

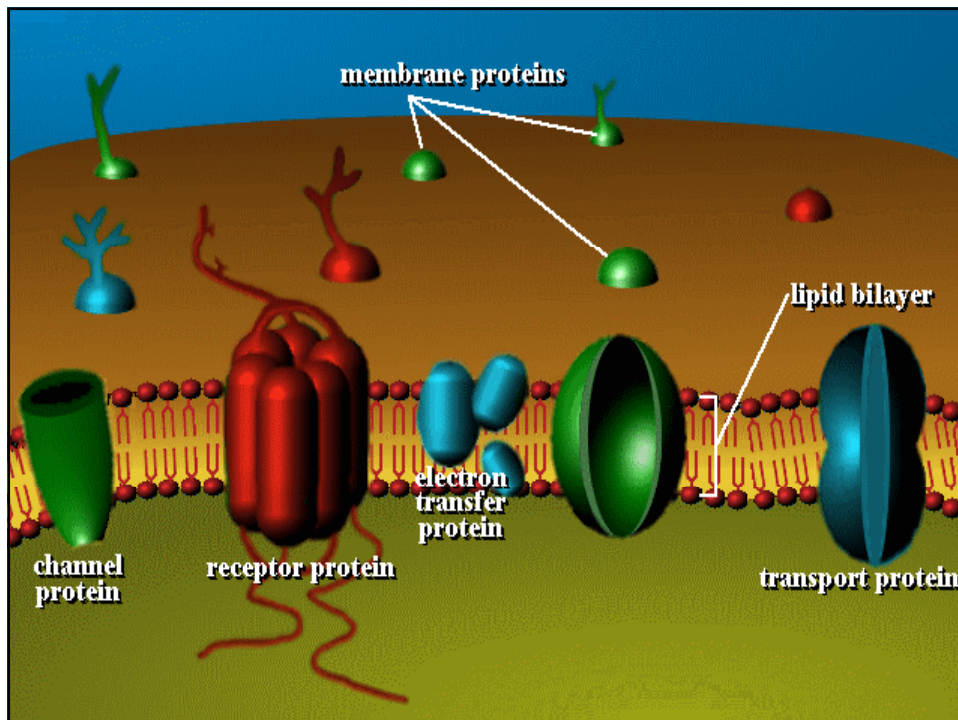
5.27.

- Епидермис – важен компонент кератин (депо), стратум корнеум
- Токсиканти, преминаващи чрез пасивна дифузия са:
 - водоразтворимите през кератиновия слой;
 - липидоразтворимите – между кератиновите филаменти
- Малка част преминават през потни, мастни жлези и космените фоликули

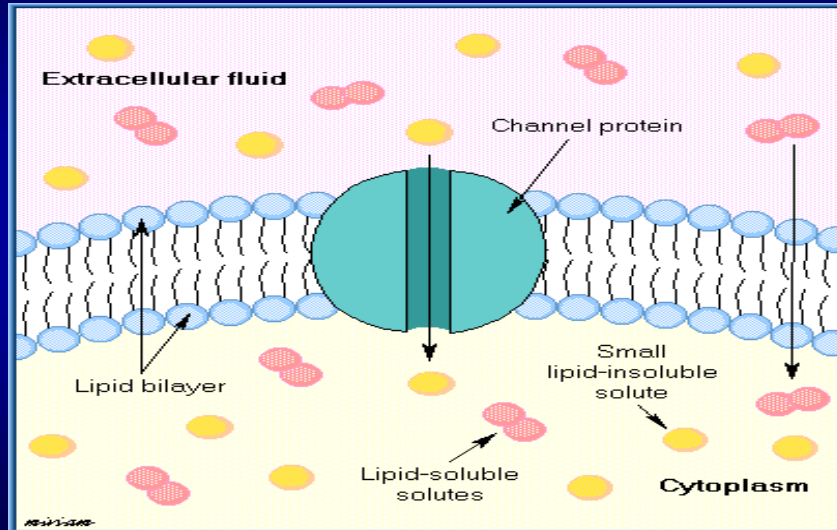
5.28.

Клетъчна мембрана

5.29.

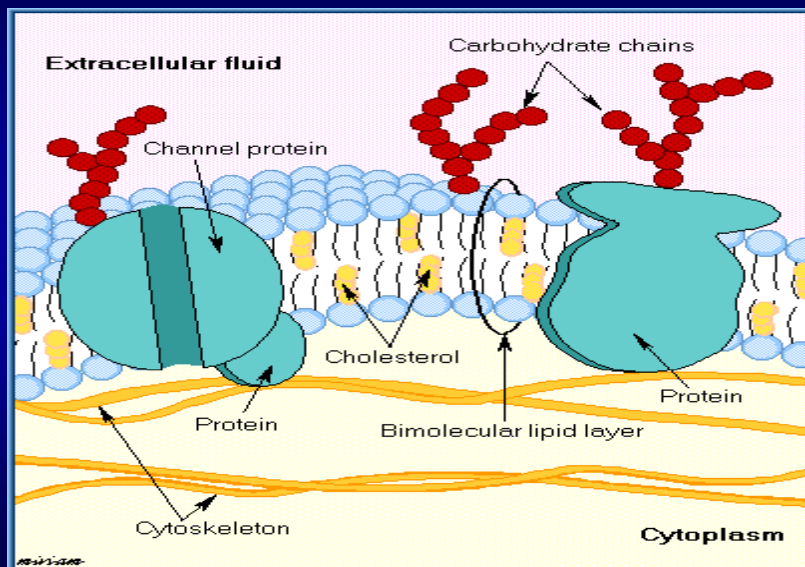


Преминаване през мембраната



5.31.

Клетъчна мембрана

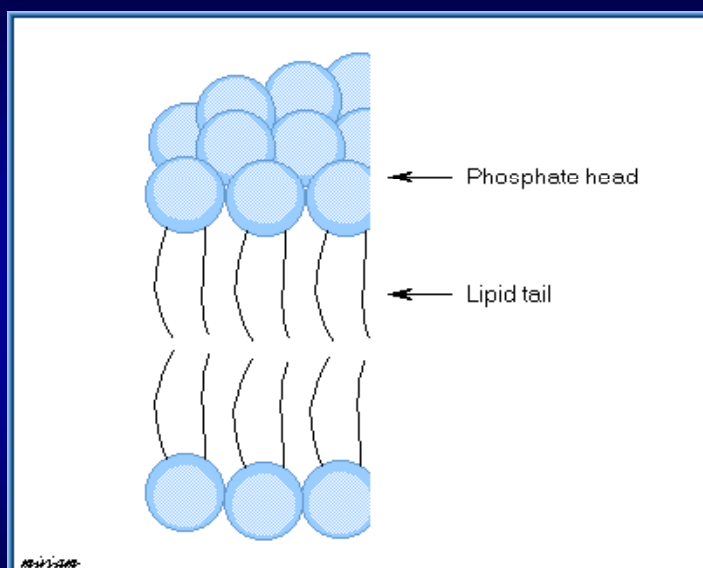


5.32.

Клетъчната мембрана съдържа:

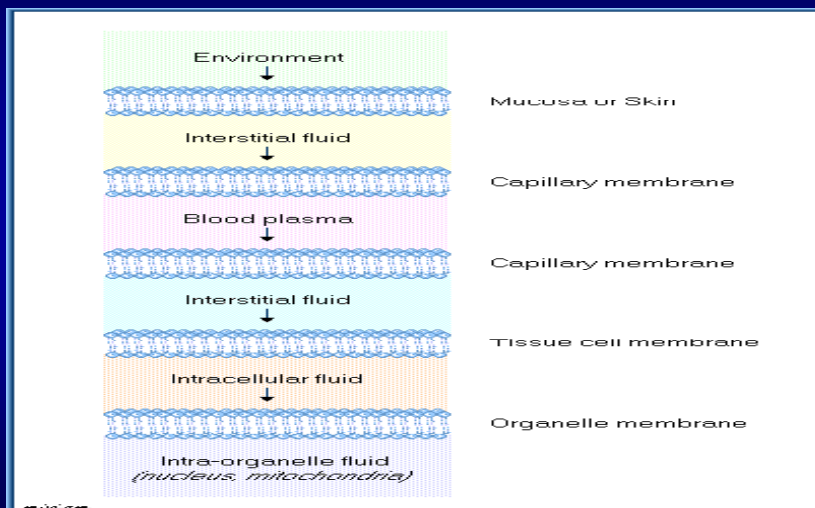
- Два слоя фосфолипидни молекули
Всяка фосфолипидна молекула съдържа:
 - фосфатна група (глава) – хидрофилна (полярна)
 - липидна група (опашка) – липофилна (неполярна)
- Клетъчната мембрана е плътно пакетирана със фосфолипидни молекули, между които са разпръснати различни протеини и холестеролови молекули
- Някои от протеините обхващат през средата цялата мембрана, образувайки канали или пори

5.33.



5.34.

Преминаване през мембрани



5.35.

Трансмембранно преминаване на токсикантите чрез:

- Пасивна дифузия
- Улеснена дифузия
- Активен транспорт
- Ендоцитоза

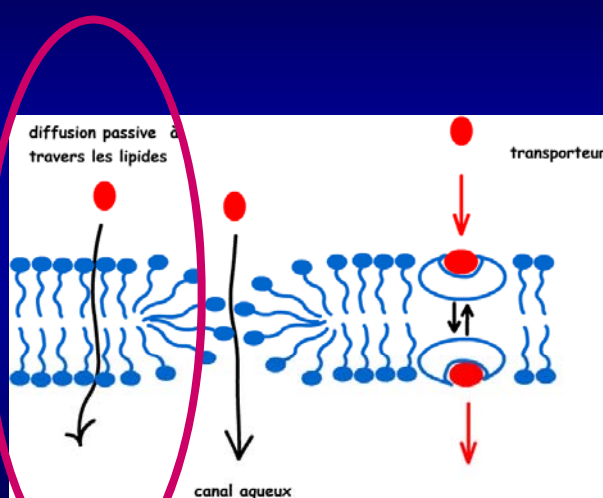
5.36.

Пасивна дифузия

- Обичаен път за повечето агенти
- Непроменени молекули могат да дифундират по посока концентрационния градиент до постигане на равновесие
- Не е субстратно специфична
- Не се насища
- Не консумира енергия
- Малки молекули < 0.4 nm (e.g. CO, N₂O, HCN) могат да преминат през порите на клетката
- Липофилните вещества могат да преминат през двуслойната липидна мембрана

5.37.

Пасивна дифузия



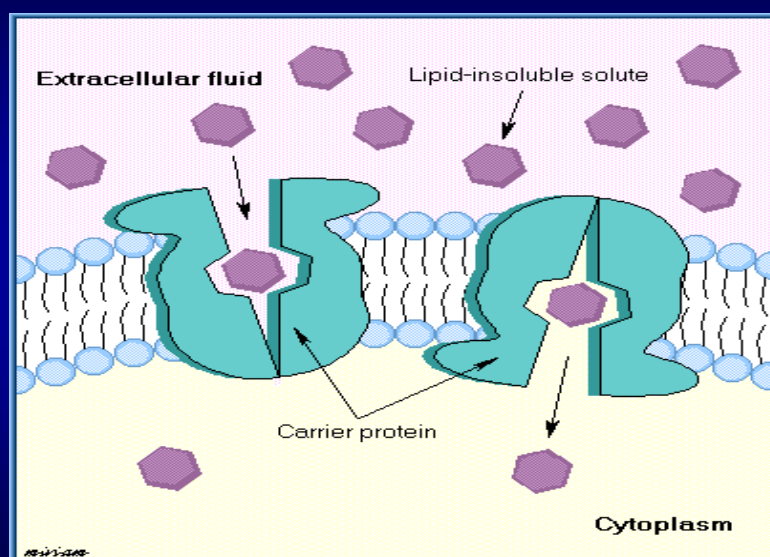
5.38.

Улеснена дифузия

- Преминаване през мембраната чрез транспортери по посока на концентрационния градиент
- Енергийно независим
- Възможно е преминаването на големи молекули, които имат затруднения при дифузията без транспорт
- Например: Калмодулин улеснява преминаването на калция; транспортът на захар и аминокиселини в еритроцити и ЦНС.

5.39.

Улеснена дифузия



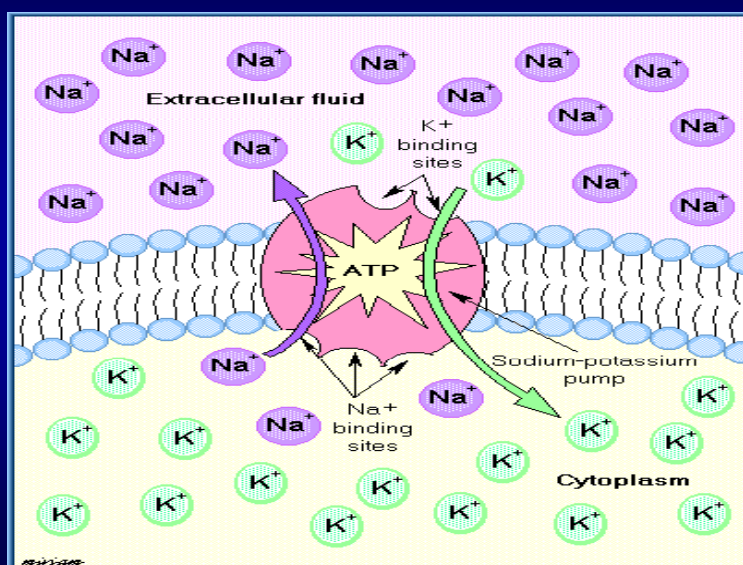
5.40.

Активен транспорт

- Срещу концентрационният градиент
- Изисква енергия (АТФ)
- Субстратно специфичен (конкурентност)
- Скоростта се определя от броя на транспортерите (насищаемост)
- Важен за транспорта на ксенобиотиците в черен дроб, бъбрек, ЦНС
- Например:
P-glicoprotein – за ксенобиотиците, вкл. лекарства
АТР-Na-K-помпа

5.41.

АТР - Na /K помпа



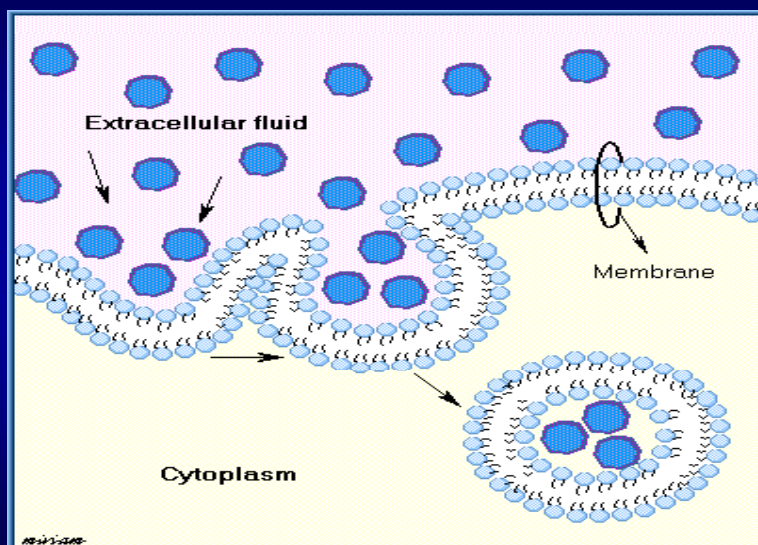
5.42.

Ендоцитоза (пиноцитоза и фагоцитоза)

- Ендоцитоза – отнася се за молекули, суспендирани в екстрацелуларната течност, които се поглъщат от външната страна на клетъчната мембрана и се освобождават от вътрешната страна на клетъчната мембрана
- Фагоцитоза – включване на големи частици, суспендирани в екстрацелуларната течност, които се прехвърлят в клетката, където се разрушават
Например: бял дроб, черен дроб (Купферови клетки)
- Пиноцитоза – включване на течни или малки частици, суспендирани в екстрацелуларната течност, които се прехвърлят в клетката, където се разрушават

5.43.

Ендоцитоза



5.44.

ТОКСИКОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА РАЗПРЕДЕЛЕНИЕТО

5.45.

- **Количеството на токсиканта, попаднал в кръвообръщението, се определя от входната врата.**
 - **Дермален път** - резорбцията през кожата води до *периферното кръвообръщение*
 - **Белодробен път** - обезпечава попадането на токсиканта в *белодробната циркулация*
 - **ГИТ път** - ГИТ резорбция води до навлизане на съединението главно в *порталното кръвообръщание, снабдяващо черния дроб.*

5.46.

В кръвообръщението част от токсиканта се свързва с плазмените протеини, в зависимост от физико-химичните си свойства.

СВЪРЗАНА И СВОБОДНА ФРАКЦИЯ

- **Свързана:**
 - неактивна
 - не преминава клетъчна мембрана
 - не проявява токсичен потенциалНапример: Каптоприл се свързва ковалентно с плазмените протеини; ДДТ се свързва с липопротеините; Си – церулоплазмин; Fe – трансферин; CO - Hb
- **Свободна:**
 - активна
 - преминава през реналните гломерули и тубули
 - проявява токсичен потенциал

Свързването с плазмените протеини – повлиява разпределението и екскрецията на токсичното вещество.

5.47.

**ВАЖНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ,
СВЪРЗАНИ С КИНЕТИКАТА НА
ТОКСИЧНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

5.48.

- **Липидоразтворимите вещества** (напр. CCl_4) са с по-ниска плазмена концентрация и по-висока тъканна, за разлика от веществата, йонизиращи се от рН в плазмата, които имат по-ниска тъканна и по-висока плазмена концентрация. Това количествено може да се оцени чрез **VD**. Например: Ако субстанцията се разпределя главно в мастната тъкан, плазмената концентрация ще бъде ниска, а **VD** ще бъде голям.

- **Плазмената концентрация (площ под кривата - AUC)** е по-информативен маркер за експозиция с токсичното вещество, в сравнение с използваната доза.

AUC при р.о. е много по-малко от i.v., поради възможен метаболизъм в ГИТ или в черния дроб – т.нар. ефект на първото преминаване ("first-pass effect").

- **време на полуелиминиране ($t_{1/2}$)** – времето, необходимо за намаляване на плазмената концентрация на веществото на половина. При дълго $t_{1/2}$ веществата кумулират.

По-продължителното време на пребиваване на токсиканта в организма, увеличава риска от токсично действие.

$t_{1/2}$ зависи от процесите на метаболизиране и елиминиране, които могат да бъдат насищаеми и дозозависими.

5.49.

ОБЕМ НА РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ (VD)

$$VD = \text{dose (mg)} / \text{plasma conc (mg/L)}$$

5.50.

Разпределение на токсиканта

- **Най-изявено** е разпределението в богато кръвоснабдените органи - сърце, черен дроб, бъбрек, бял дроб, мозък
- **Средно** в другите органи – кожа, мускули, мастни тъкани
- **Слабо** в кости, зъби, сухожилия

5.51.

Движение на токсиканта към депа и към специфични тъкани (таргетни) – място на тяхната токсичност

5.52.

Транспорт & Депониране

- **Транспорт**

- Кръв
- Лимфа

- **Депониране**

<u>Токсикант</u>	<u>Таргетен орган</u>
Pb	кости, зъби, мозък
Cd	бъбрек, кости, полови органи
ФОС, РСВ	мастна тъкан, мляко
ФОС	нервна тъкан
Афлатоксин	черен дроб

5.53.

Специфични бариери

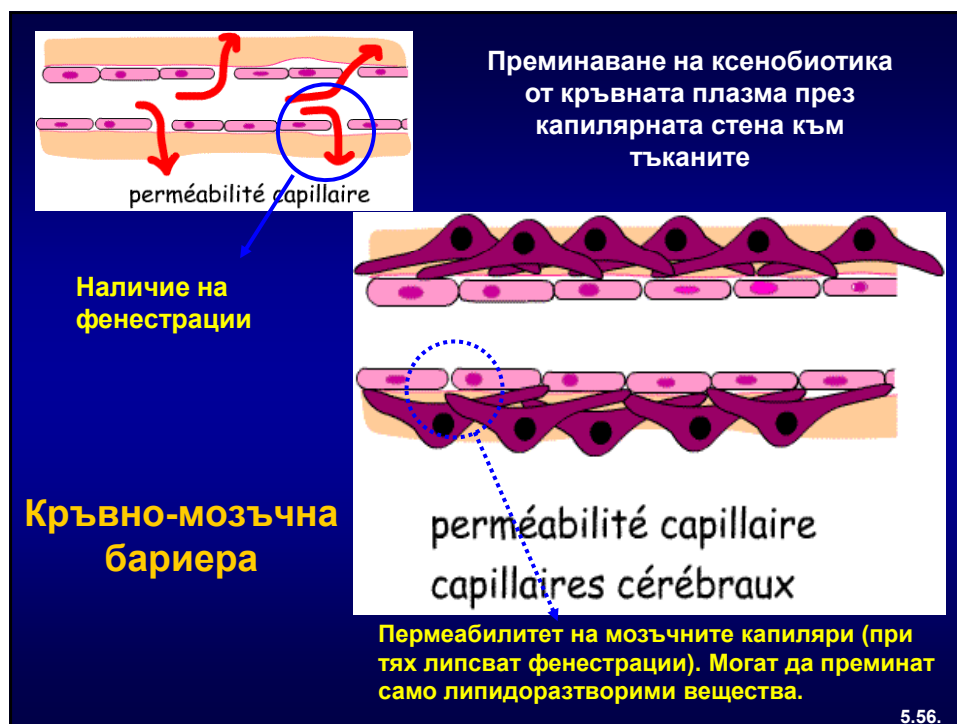
1. Кръвно-мозъчна бариера (КМБ)
2. Плацентарна бариера

5.54.

КМБ

- Навлизането на веществата в мозъка е затруднено - поради наличието на т.нар. кръвно-мозъчна бариера.
- Това затруднение се дължи на особености в структурата на мозъчните капиляри:
 - липсват *фенестрации*
 - обградени са от клетки (глиални), които не пропускат преминаването на субстанции към ЦНС, с изключение на липидоразтворимите вещества (например: тиопентал, пентобарбитал и др.)

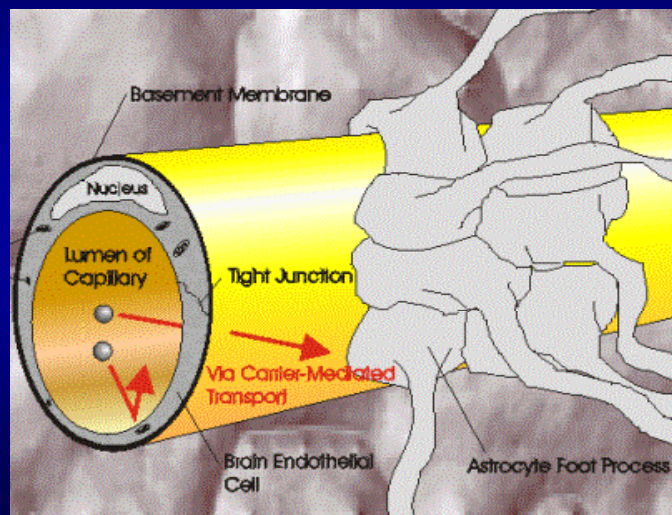
5.55.



5.56.

Кръвно-мозъчна бариера (КМБ)

Ендотелиален слой на мозъчни капилляри, обгърнати от глиални клетки, които ограничават преминаването на веществата.



5.57.

КМБ

- Несъвършена при раждането - до 2-та година
- Уязвима по време на бременност
- Отслабена по време на травма, инфекция

5.58.

Плацента

- **Слой от епителиални клетки**
Фетусът се експозира на същото ниво на веществото, каквото е и при майката



5.59.

Плацентарна мембрана

- **Обмен на хранителни и отпадни вещества**
- **По-слаба чувствителност отколкото КМБ към всички липидоразтворими вещества**
- **Фетус - уязвим**
 - недоразвита ВВВ
 - несъвършени ензими

5.60.

Плацентарна мембрана

- Токсични вещества, които преминават:
 - алкохол, тютюн, кокаин и т.н.
- Тютюнопушене ---> CO

намалено количество O_2 ---> мозъчно увреждане

5.61.

ЕЛИМИНИРАНЕ (ЕКСКРЕЦИЯ)

5.62.

Елиминиране

- Елиминирането на токсичните субстанции от организма е важен, определящ фактор за тяхната токсичност.
- Бързото елиминиране редуцира токсичността, чрез намаляване продължителността на токсичния ефект.
- Намаляването на токсичния ефект, чрез елиминиране на съединението, допринася за редуциране степента на увреждане

Елиминирането включва процеси на биотрансформация и екскреция.

5.63.

Важни пътища на екскрецията са:

- бъбрек – урина
- секреция в жлъчка
- екскреция в експирирания въздух на летливи и газообразни съединения
- секреция в ГИТ, мляко, пот и др. течности

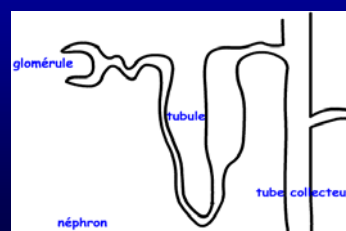
5.64.

БЪБРЕЧНА ЕКСКРЕЦИЯ: 3 МЕХАНИЗМА

гломерулна филтрация:
Мм (PM 68000)
 гломерулен дебит

тубулна реабсорбция:
пасивна
роля на рН

тубулна секреция:
селективен транспорт
активен
насищаем
консумиращ енергия
конкурентен



5.65.

БЪБРЕЧНА ЕКСКРЕЦИЯ

През бъбрека преминава около **25%** от сърдечния дебит.

190L/24 часа (8L/1 час, 133ml/60s)

188L реабсорбция

2L урина

Бъбречната екскреция включва **3 механизма:**

- **Филтрация** – от кръвта чрез пори в гломерулите
- **Дифузия** – от кръвообръщението към тубулите
- **Активен транспорт** – към тубулната течност

5.66.

УРИННА ЕКСКРЕЦИЯ

- Най-малките молекули преминават от кръвта в гломерула към тубулния ултрафилтрат през порите на капилярите под въздействието на кръвното налягане.
- Липофилните вещества преминават чрез пасивна дифузия от кръвта по посока на концентрационния градиент до тубулите. Там те се реабсорбират чрез пасивна дифузия обратно в кръвта.
- Водоразтворимите молекули, които са йонизирани в тубулната течност, не се реабсорбират и преминават в урината.
- Някои молекули като р-аминобензоената киселина чрез активен транспорт се прехвърлят от кръвообръщението към тубулите.
- рН на урината:
 - в кисела урина - се елиминират алкални в-ва
 - в алкална урина - се елиминират кисели в-ва

5.67.

- Пасивната дифузия на съединенията към тубулите е пропорционална на концентрацията в кръвообръщението. Например: При голямо количество в кръвта, по-висока скорост на елиминиране.
- При активен транспорт или улеснена дифузия, които включват специфични транспортери, скоростта на елиминиране е постоянна и транспортните молекули могат да бъдат наситени при големи количество токсични вещества – това води до повишена токсичност.

5.68.

- Ако дозата на съединението е повишена, плазменото ниво ще се повиши.
Ако екскрецията е чрез пасивна дифузия – скоростта на екскреция ще се повиши пропорционално на плазмените концентрации.
Ако екскрецията е чрез активен транспорт – повишаването на дозата води до насищане на реналното елиминиране и токсични нива на съединението в плазмата и тъканите.

Например: Постоянното консумиране на етанол води до повишено плазмено ниво с ефекти върху ЦНС.

5.69.

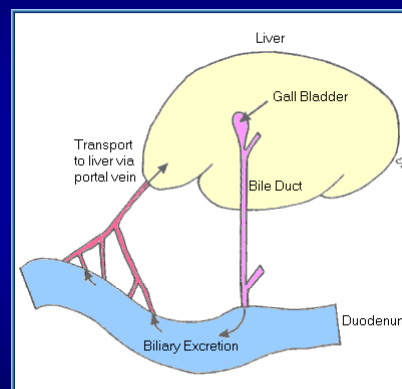
ЕКСКРЕЦИЯ ЧРЕЗ БЕЛИЯ ДРОБ - ХАРАКТЕРИСТИКИ

- Важен път за екскреция на летливи съединения, газообразни метаболити. Напр. 50-60% от дозата на бензена се елиминира чрез експирирания въздух; алкохол – балансиран с кръвната концентрация
- Чрез пасивна дифузия от кръвта към алвеолите (по посока на концентрационния градиент). Ефективен път за екскреция на липидоразтворими вещества (етерични масла).
- Дебелината на капилярите и алвеоларната мембрана позволява обмяната.
- Постоянен концентрационен градиент между кръвта и въздуха в алвеолите - бързо отстраняване на газообразните молекули от белия дроб и бързо белодробно кръвообращение. Важен фактор при ретиране на интоксикации с газове.
- Съединенията могат да бъдат метаболизирани до газообразни метаболити (CO₂)

5.70.

БИЛИАРНА ЕКСКРЕЦИЯ - ХАРАКТЕРИСТИКА

1. Повишава $t_{1/2}$ на веществото
2. Продукция на токсични метаболити в ГИТ
3. Повишава чернодробната експозиция чрез ентерохепаталния цикъл
4. При насищане води до чернодробно увреждане



Timbrel, 2000

5.71.

- Важен път на елиминиране предимно на полярни субстанции. Жлъчката се секретира от хепатоцитите в билиарните каникули, оттам в жлъчния канал, който достига интестинума – фекалии.
- Съединения с Мм около 300 (глутатионов конюгати)
- Активен, насищаем процес. Води до повишаване концентрацията на съединението и хепатотоксичност (фуроземид).
- Екскреция в интестинума – контакт с микрофлора – метаболизъм на липидоразтворими вещества – реабсорбция – отива в порталното кръвообръщение – черен дроб (ЕНТЕРОХЕПАТАЛЕН ЦИКЪЛ – възможност за повишаване на токсичността.)
- ГИТ микрофлора метаболизира съединения до по-токсични метаболити. Напр. Суcasin (глюкозид) – хидролиза – methylazoxymethanol (карциноген)

5.72.

Други пътища на елиминиране

Майчино мляко = повишена концентрация на вещества с основен характер, алкохол (концентрацията = кръвната), антибиотици, ДДТ

...пот, сълзи, семенна течност...

...стомашно съдържимо, слюнка...

5.73.