

ЛЕКЦИЯ №3

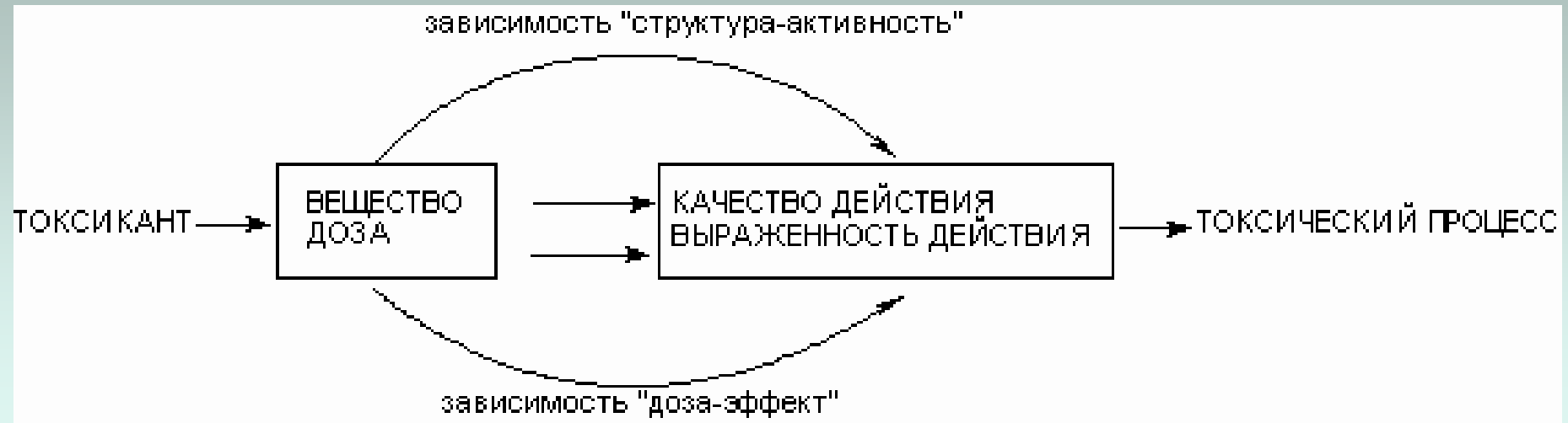
Классификация ядов. Общая характеристика токсического действия. Формирование токсического эффекта. Физико-химические характеристики токсических веществ. Применение при решении вопросов биохимической и аналитической токсикологии.

Яд – вещество, вызывающее отравление или смерть при попадании в организм.

Абсолютных ядов в природе не существует, то есть нет таких химических веществ, которые способны приводить к отравлению при любых условиях.

Интоксикация (отравление) (intoxicatio; ин- + греч. toxikon яд) - патологическое состояние, вызванное общим действием на организм токсических веществ эндогенного или экзогенного происхождения.

Отравление – это «химическая травма»



Токсическое действие химического вещества зависит от:

- его дозы (токсической);
- физических и химических свойств;
- условий применения (путь введения, наличие и качество пищи в желудке);
- состояние организма человека (пол, возраст, болезнь, вес, генетические факторы и др.)
- присутствия других веществ, вместе с которыми вводится яд в организм. При этом действие ядов может усилиться – проявляется синергизм (например, барбитураты или алкалоиды с алкоголем), или ослабляться.

Классификация веществ, вызывающих отравление.

1. Химическая классификация:

- Органические
- Неорганические
- Элементарорганические.

3. Гигиеническая классификация:

- Чрезвычайно токсичные

(DL₅₀ при введении в желудок < 15 мг/кг)

- Высокотоксичные (DL₅₀ 15 -150 мг/кг)
- Умереннотоксичные (DL₅₀ 151 -5000 мг/кг)
- Малотоксичные (DL₅₀ > 5000 мг/кг)

2. Практическая классификация:

- Промышленные яды: органические растворители (дихлорэтан, четыреххлористый углерод), топливо(пропан, бутан), красители (анилин, индофеноловые соединения), хладоагенты (фреоны), химические реагенты (метанол, уксусный ангидрид), пластификаторы (диметилфталат).
- Пестициды –инсектициды, зооциды, фунгициды, бактерициды и т.д.
- Лекарственные средства
- Бытовые токсиканты – пищевые добавки, средства санитарии, личной гигиены, средства ухода за одеждой, мебелью, автомобилями и др.
- Биологические растительные и животные яды
- Боевые отравляющие вещества (зарин, иприт, фосген и др.)

4. Токсикологическая классификация:

Токсичные вещества	Особенности действия
Цианиды и синильная кислота, угарный газ, этанол, этиленгликоль	Общетоксическое действие (гипоксические судороги, отек мозга, параличи)
Летучие яды (хлорпроизводные углеводородов, уксусная кислота, арсин, пары металлической ртути)	Кожно-резорбтивное действие с общетоксическими явлениями
Фосфорорганические инсектициды (карбофос), алкалоиды (никотин)	Нервно-паралитическое действие (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи)
Наркотические и психотропные вещества	Психотропное действие (нарушение психической активности)
Оксиды азота, фосген	Удушающее действие (токсический отек легких)
Хлорпикрин (трихлорнитрометан), пары кислот и щелочей	Слезоточивое и раздражающее действие (раздражение слизистых оболочек)

5. Классификация по «избирательной токсичности»:

Характер «избирательной токсичности»	Токсичные вещества
«Сердечные яды» - Кардиотоксическое действие (нарушение ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда)	Сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, растительные яды, животные яды, соли бария и калия
«Нервные яды» - Нейротоксическое действие (нарушение психической активности, токсическая кома, параличи)	Психофармакологические средства (наркотики, транквилизаторы, снотворные), фосфорорганические соединения, угарный газ, алкоголь и его суррогаты
«Печеночные яды» - Гепатотоксическое действие (токсическая гепатопатия)	Хлорированные углеводороды, ядовитые грибы, фенолы и альдегиды
«Почечные яды» - Нефротоксическое действие (токсическая нефропатия)	Соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота
«Кровяные яды» - Гематоксическое действие (гемолиз, метгемоглобинемия)	Анилин и его производные, нитриты, мышьяковистый водород
«Желудочно-кишечные яды» - Гастроэнтеротоксическое действие (токсический гастроэнтерит)	Концентрированные кислоты и щелочи, соединения тяжелых металлов и мышьяка.

6. Классификация веществ, вызывающих отравление при ХТА.

I. Токсические вещества органической природы.

1. Группа токсикологически важных веществ, изолируемых дистилляцией («летучие яды»): синильная кислота, спирты, этиленгликоль, алкилгалогениды (хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан), формальдегид, ацетон, фенол, уксусная кислота.

2. Группа токсикологически важных веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией:

- лекарственные средства (барбитураты, алкалоиды, синтетические лекарственные вещества – 1,4-бензодиазепины, производные фенотиазина, фенилалкиламины);
- наркотические вещества (каннабиноиды, эфедрон);
- пестициды (ФОС, хлорорганические – гептахлор, гексахлорциклогексан, производные карбаминовой кислоты – севин).

II. Токсикологические вещества неорганической природы.

- 1. Группа токсикологически важных веществ, изолируемых минерализацией:** «металлические яды» - соединения Ba, Pb, Mn, As, Cu, Sb, Bi, Hg и др.
- 2. Группа токсикологически важных веществ, изолируемых экстракцией водой:** кислоты (серная, азотная, соляная), щелочи (гидроксиды натрия, калия, аммония), нитраты и нитриты.
- 3. Группа токсикологически важных веществ, требующих особых методов изолирования:** соединения фтора.
- 4. Группа веществ, не требующих особых методов изолирования:** вредные пары и газы, оксид углерода.

Доза – количество вещества, введенное или попавшее в организм (отнесенное как правило, единице массы тела человека или животного) и дающее определенный токсический эффект.

Доза токсическая - доза, вызывающая в организме патологические изменения, не приводящие к смертельному исходу. Токсические дозы занимают диапазон доз от минимальной токсической до минимальной смертельной.

Доза токсическая минимальная (MTD) - это пороговая доза в отношении эффекта, выходящего за пределы нормальных физиологических реакций.

Доза смертельная минимальная (MLD) - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель единичных, наиболее чувствительных подопытных животных; принимается за нижний предел дозы смертельной.

Доза смертельная средняя (DL₅₀) - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель 50% подопытных животных.

Доза смертельная абсолютная (DL₁₀₀) - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель не менее, чем 99% подопытных животных.

размерность мг/кг, мкг/кг, моль/кг (СИ).

Полный (общий, ненаправленный) судебно-химический анализ проводится обязательно на вещества 1,2 групп из веществ органической природы и 1 группу из веществ неорганической природы, т.е. на группы «летучих», «лекарственных» и «металлических» ядов и пестициды.

Формирование токсического эффекта включает 4 стадии:

- доставка токсиканта к органу- мишени;
- взаимодействие с эндогенными молекулами –мишенями и другими рецепторами токсичности;
- инициирование нарушений в структуре и/или функционировании клеток;
- восстановительные процессы на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях.

Биотрансформация ксенобиотика с образованием токсичных продуктов называется **метаболической активностью** или **летальным синтезом**.

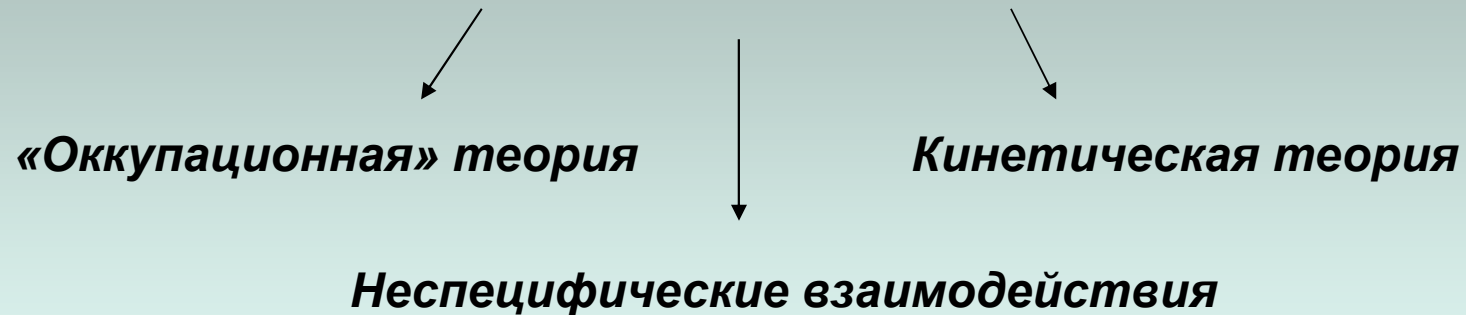
Биотрансформация, сопровождающаяся снижением содержания токсиканта в организме, называется **детоксикацией**.

Мишени для токсикантов – практически все эндогенные соединения:

1. Макромолекулы, находящиеся либо на поверхности, либо внутри отдельных типов клеток (чаще всего это внутриклеточные ферменты).
2. Нуклеиновые кислоты (особенно ДНК)
3. Белки
4. Клеточные мембраны
5. Ферменты (мишень в основном для токсического метаболита), т.к. сам фермент ответственен за синтез этого метаболита.

на молекулярном уровне токсичность – это химическое взаимодействие между токсикантом и молекулой-мишенью.

Взаимодействие химических веществ с рецепторами токсичности.

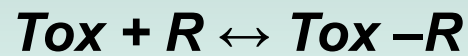


Рецептор токсичности (Пауль Эрлих 1900 г) – это химически активная группировка, в норме участвующая в метаболизме клетки, к которой способна присоединится молекула ксенобиотика.

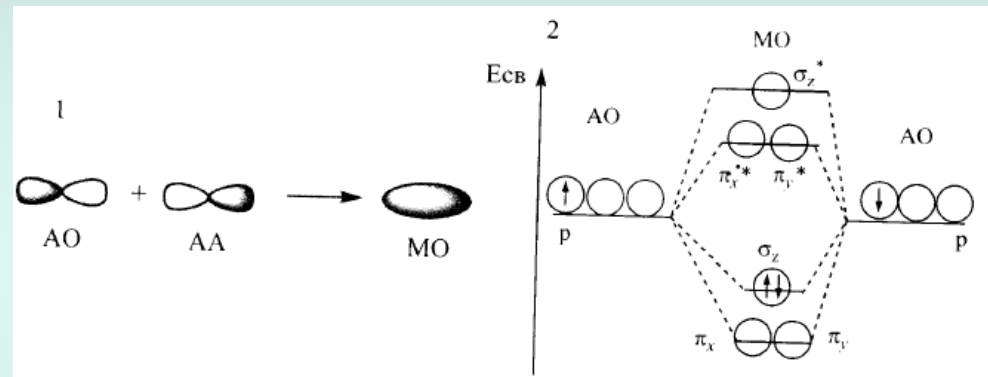
Механизм - лиганд-рецепторный

«Оккупационная» теория

**максимальный токсический эффект наблюдается при полном
заполнении рецепторов токсикантом**



$$K = \frac{[\text{Tox} - R]}{[\text{Tox}] \cdot [R]}$$



K – константа равновесия;

[Tox] – равновесная концентрация токсиканта (молекулы, иона, радикала);

[R] – равновесная концентрация рецептора (молекулярного, клеточного);

[Tox-R] – равновесная концентрация продукта взаимодействия.

Кинетическая теория

максимальный ответ на токсическое воздействие определяется скоростью и механизмом связывания токсиканта с рецептором.

Внутренняя активность токсиканта ($R/N_{зан}$) - способность давать токсический эффект (ответ организма R) при минимальном заполнении рецепторов ($N_{зан}$).

Классы токсикантов, взаимодействующих с рецепторами:

- антагонисты (ингибирует действие нативных субстратов (эндогенных соединений), блокируя их связывание с рецепторами),
- агонисты,
- частичные агонисты (активируют рецепторы, взаимодействуя с ними, и дают токсический эффект, равный или превышающий эффект нативного субстрата). - «**токсикомиметики**»

Математическая зависимость между ответом и дозой (концентрацией)

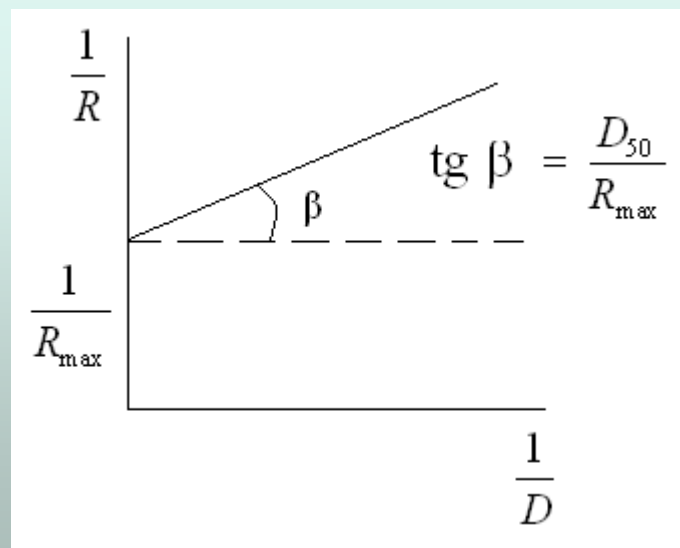
$$R = \frac{R_{\max} \cdot D}{(D + D_{50})}$$

R – ответ при дозе токсиканта D;

R_{\max} - максимально возможный ответ на воздействие;

D_{50} - доза токсиканта, вызывающая ответ, равный половине максимального.

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{R_{\max}} + \frac{D_{50}}{R_{\max}} \cdot \frac{1}{D}$$



ТОКСИЧНОСТЬ КСЕНОБИОТИКА

Физико-химические свойства
ксенобиотика

Физико-химические свойства
биологической среды

Устойчивость вещества –энергия
Гиббса

Проницаемость клеточных
мембран

Кислотно-основные свойства

Окислительно-
восстановительный потенциал

Способность к электрической
диссоциации (ионизации)

Растворимость

Липофильность

Диффузионная способность

Поверхностная активность

Адсорбционные свойства

Способность к комплексообразованию

Физико-химические характеристики токсиканта и биологической среды, влияющие на механизмы токсичности.

1. Влияние растворимости ксенобиотика в биологических средах на его токсичность.

а) Межфазные переходы $тв \leftrightarrow ж$, диаграммы рН-растворимость.

б) Межфазные равновесия $ж_1 \leftrightarrow ж_2$, коэффициент распределения.

в) Влияние кислотно-основной природы ксенобиотиков и рН биосред на межфазные равновесия $ж_1 \leftrightarrow ж_2$.

г) Влияние окислительно-восстановительного потенциала E^0 и рН среды на токсичность ксенобиотика. Диаграммы рН-потенциал для биосред и токсикантов.

**2. Корреляция структуры ксенобиотика и его токсичности.
Топологические индексы.**

а) Межфазные переходы тв↔ж, диаграммы рН-растворимость

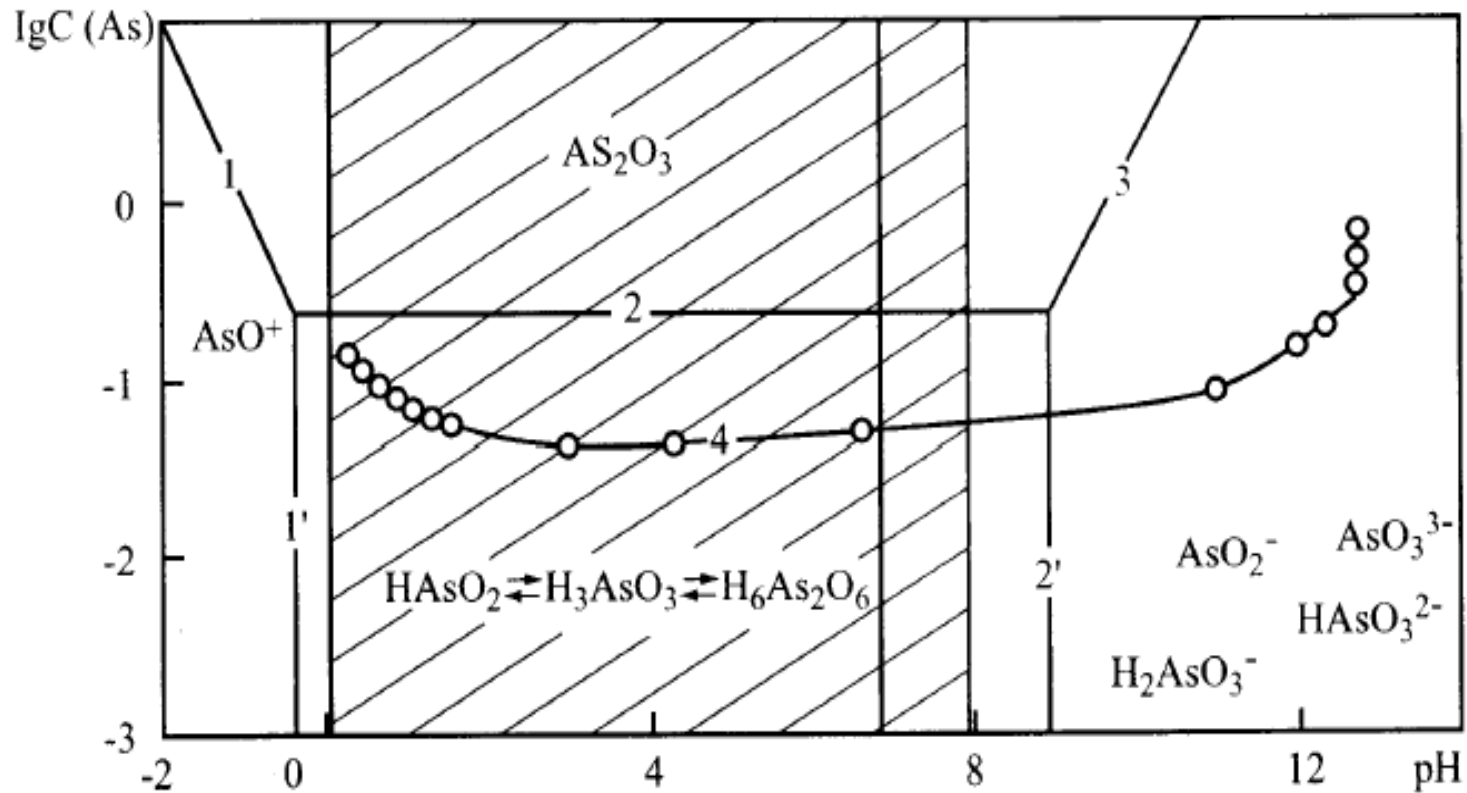


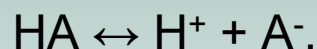
Рис. 9. Диаграмма рН — растворимость оксида мышьяка (III).

1,2,3 — расчетные и 4 — экспериментальная кривая растворимости;

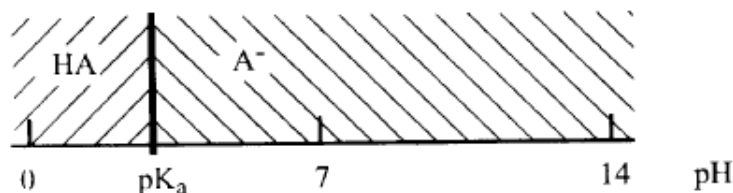
1', 2' — равновесные прямые кислотно-основной ионизации различных форм As (III).

в) Влияние кислотно-основной природы ксенобиотиков и pH биосред на межфазные равновесия $ж_1 \leftrightarrow ж_2$

для кислот:



$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{ионизированная форма}]}{[\text{неионизированная форма}]}$$



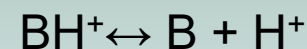
$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{pH - pK_a}$$

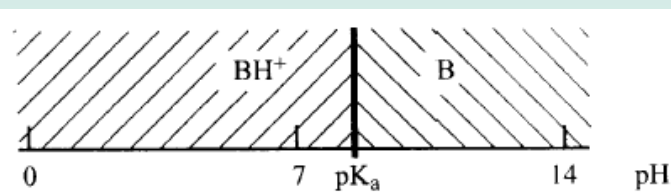
при $pH = pK_a$ $[A^-] = [HA]$.

$$\alpha = \frac{1}{10^{pK_a - pH} + 1}$$

для оснований:



$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{неионизированная форма}]}{[\text{ионизированная форма}]}$$



$$pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$\frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{pH - pK_a}$$

при $pH = pK_a$ $[BH^+] = [B]$.

$$\alpha = \frac{1}{10^{pH - pK_a} + 1}$$

$$pK_a = 14 - pK_b$$

моча (pH 4,8-7,4), плазма крови (pH 7,35-7,45) желудочный сок (pH 1,5-1,8).

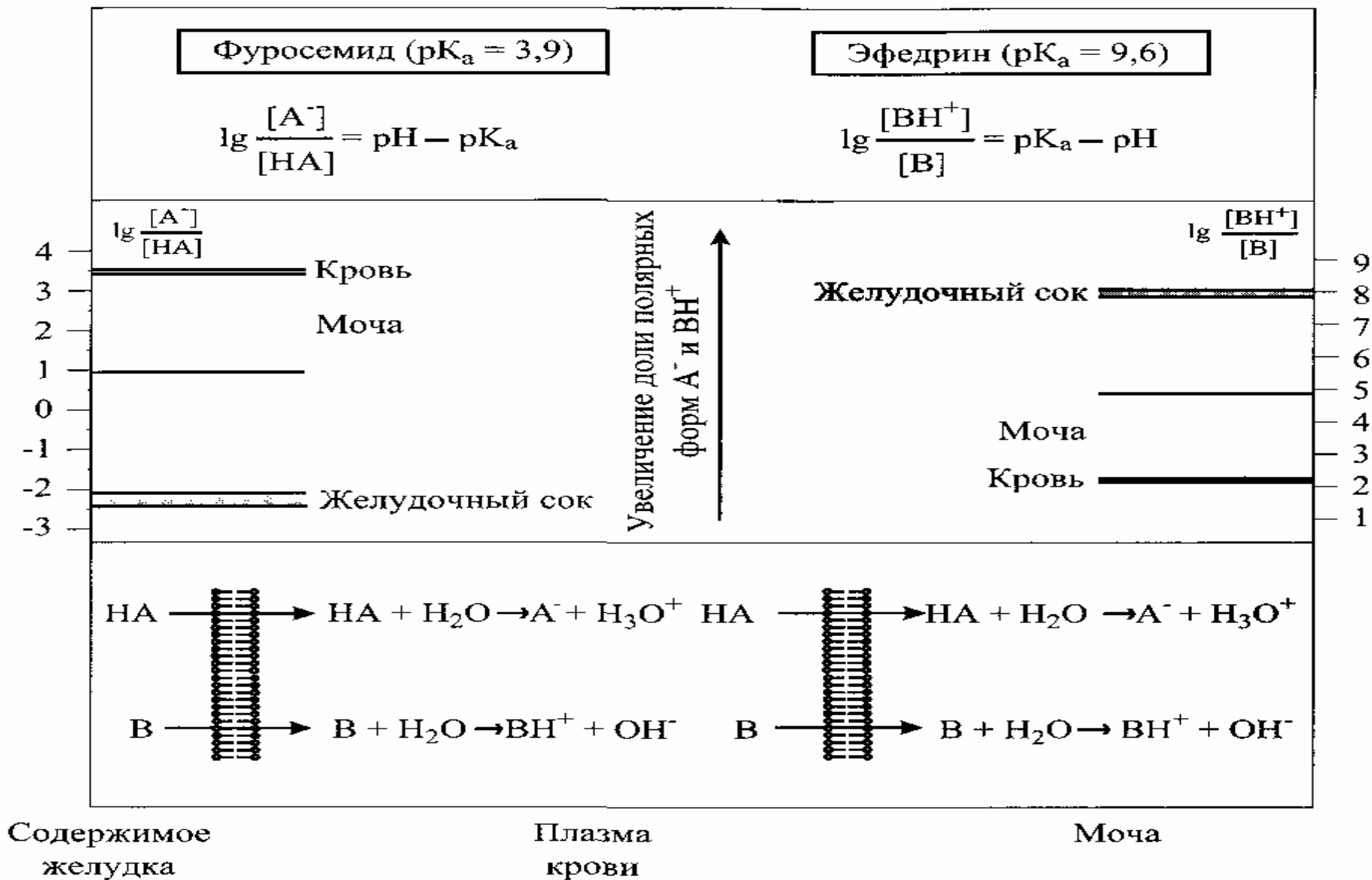
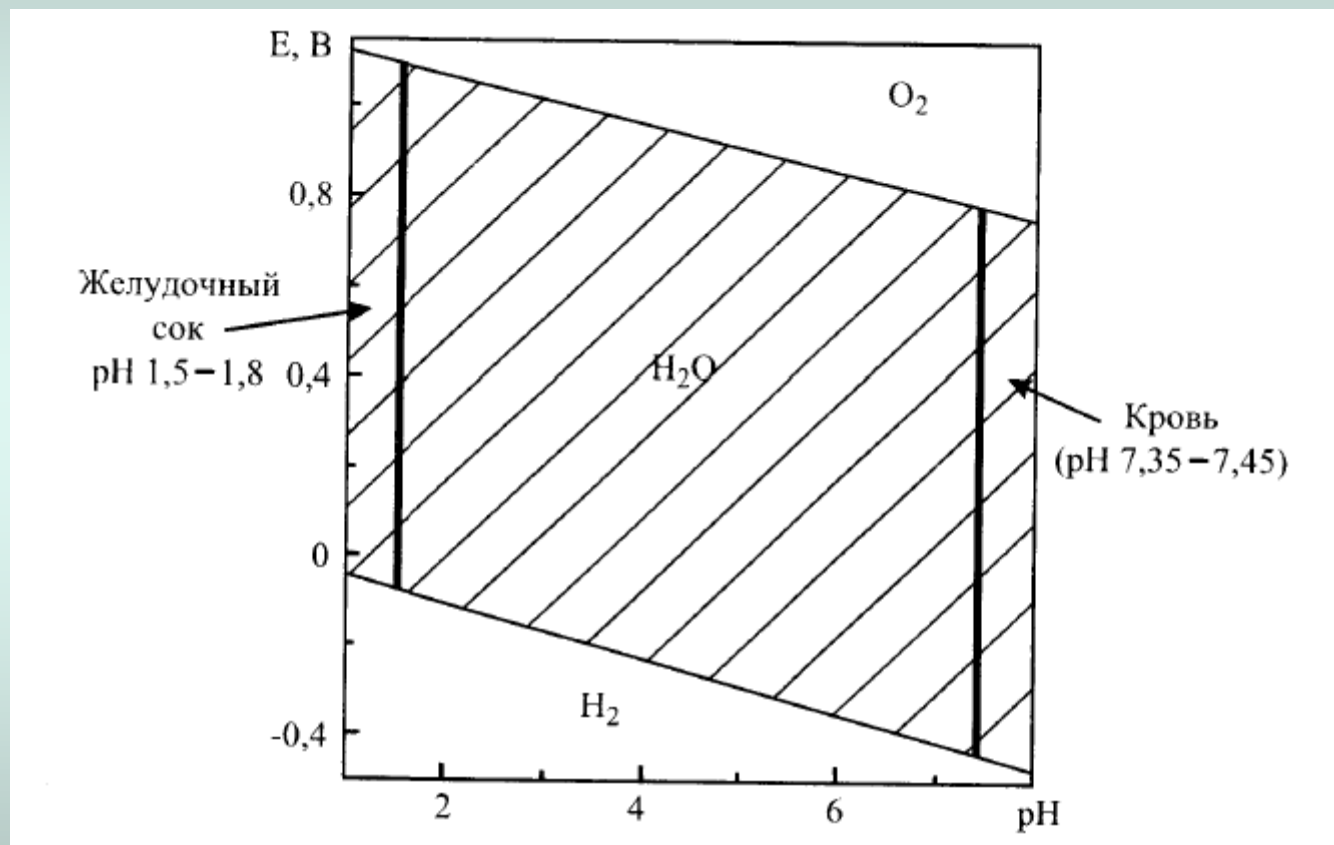


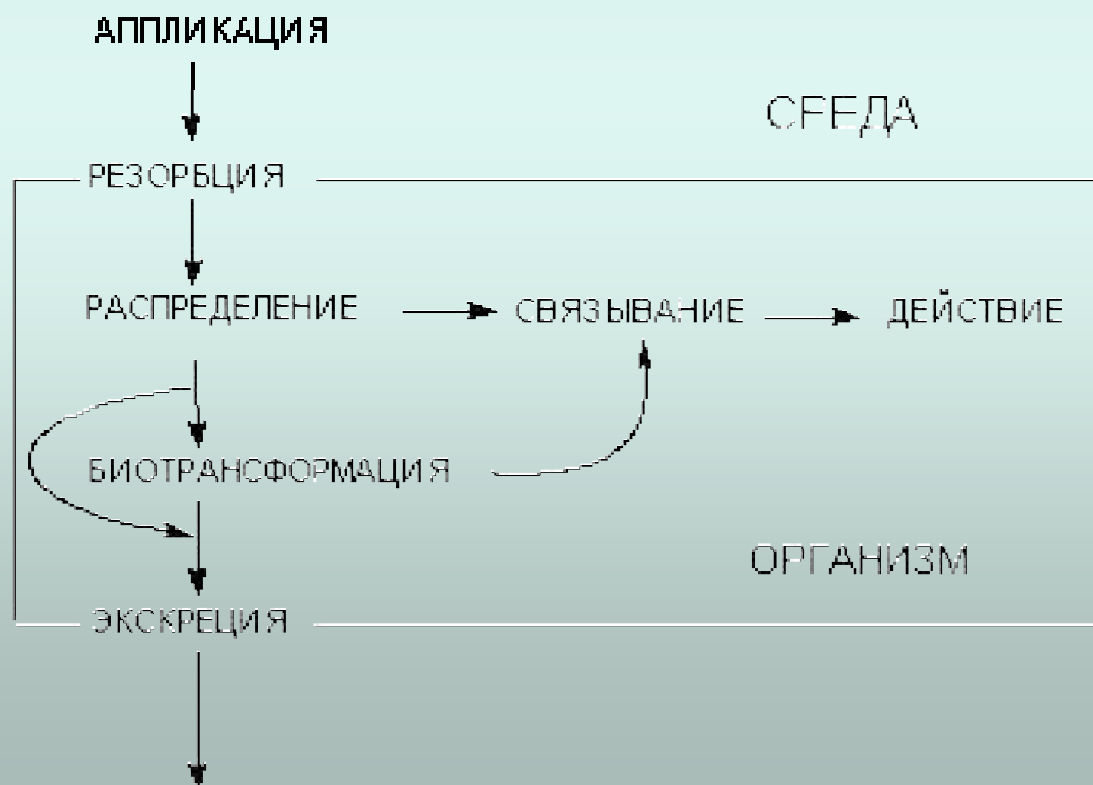
Рис. Распределение слабой кислоты (фуросемид) и слабого основания (эфедрин) между жидкими средами организма.

г) Влияние окислительно-восстановительного потенциала E^0 и pH среды на токсичность ксенобиотика. Диаграммы pH-потенциал для биосред и токсикантов.



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

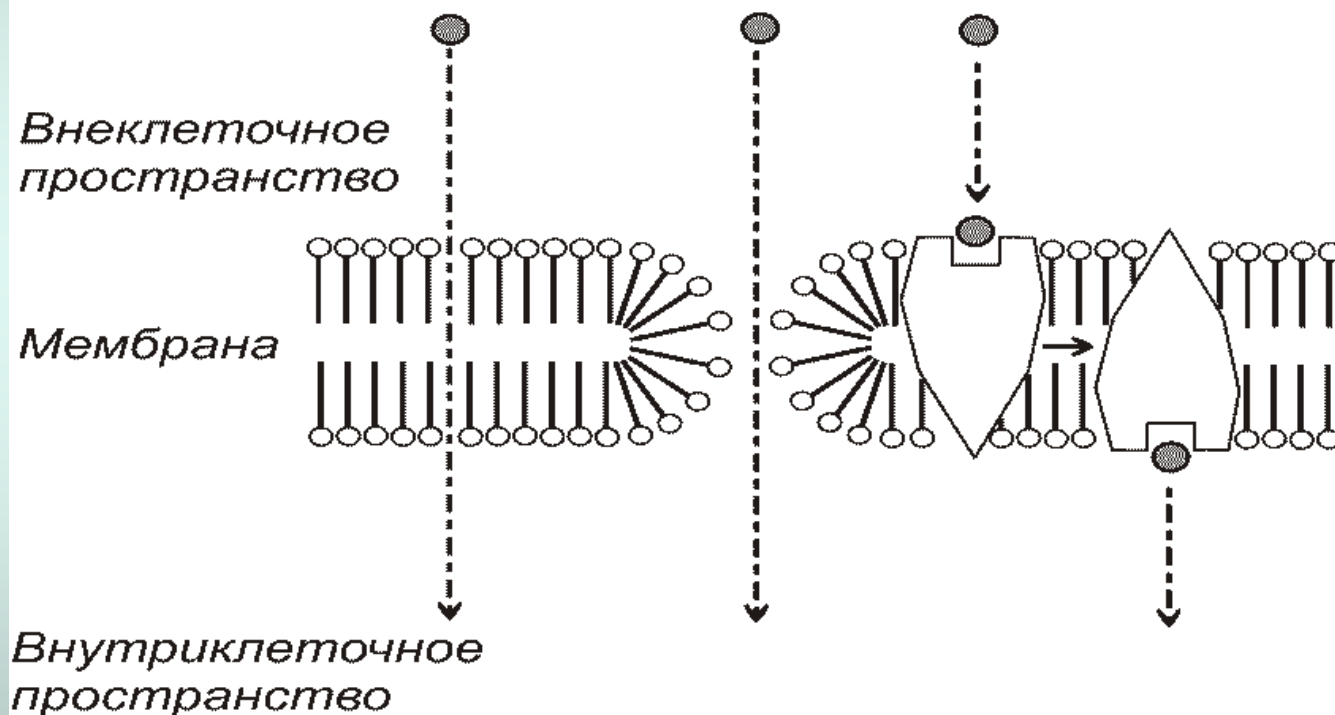
Пассивный

Специальный

Диффузия
через
липидный
бислой

Диффузия
через
гидрофильный
канал

Активный
транспорт
с участием белков -
переносчиков

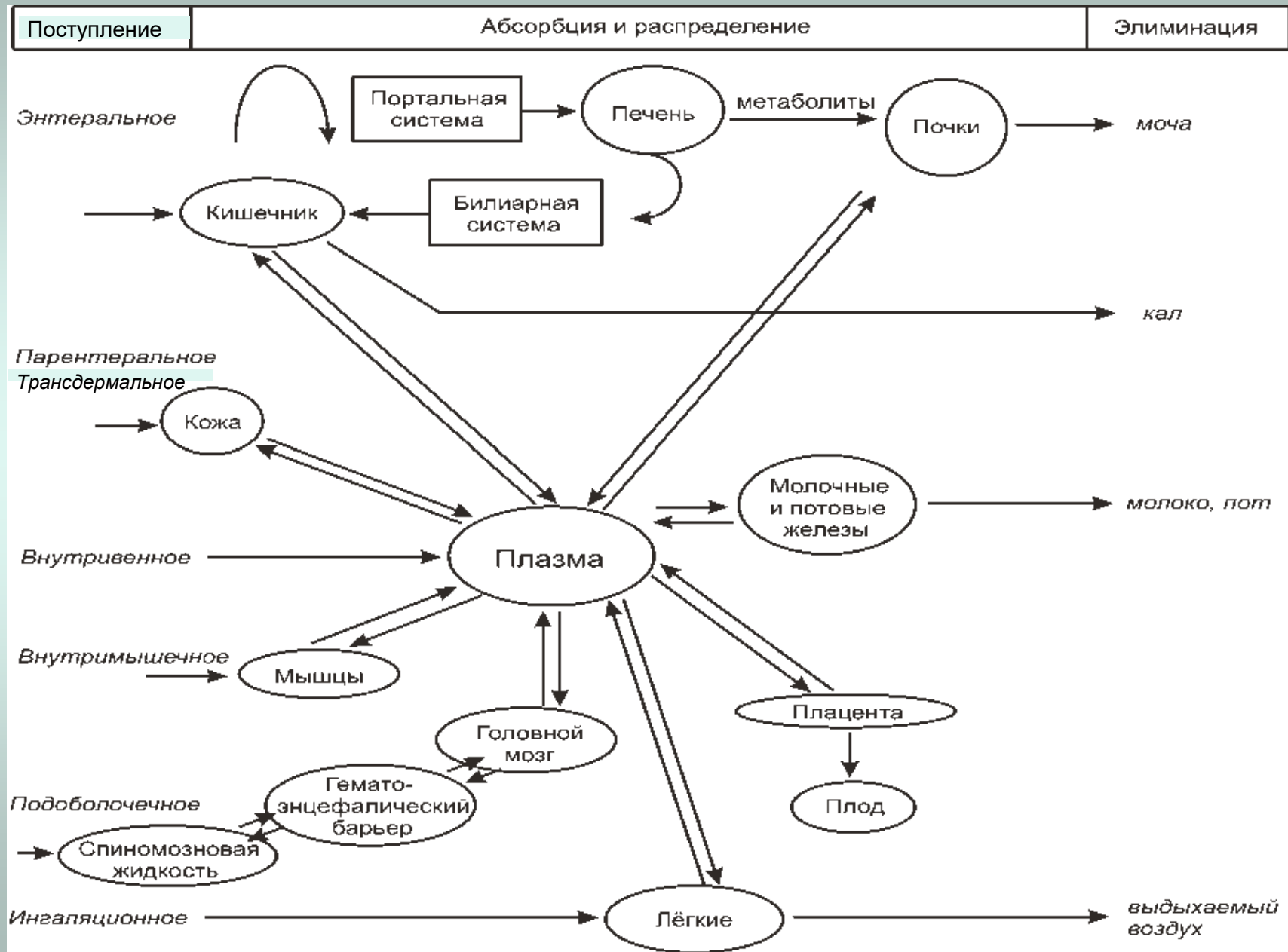


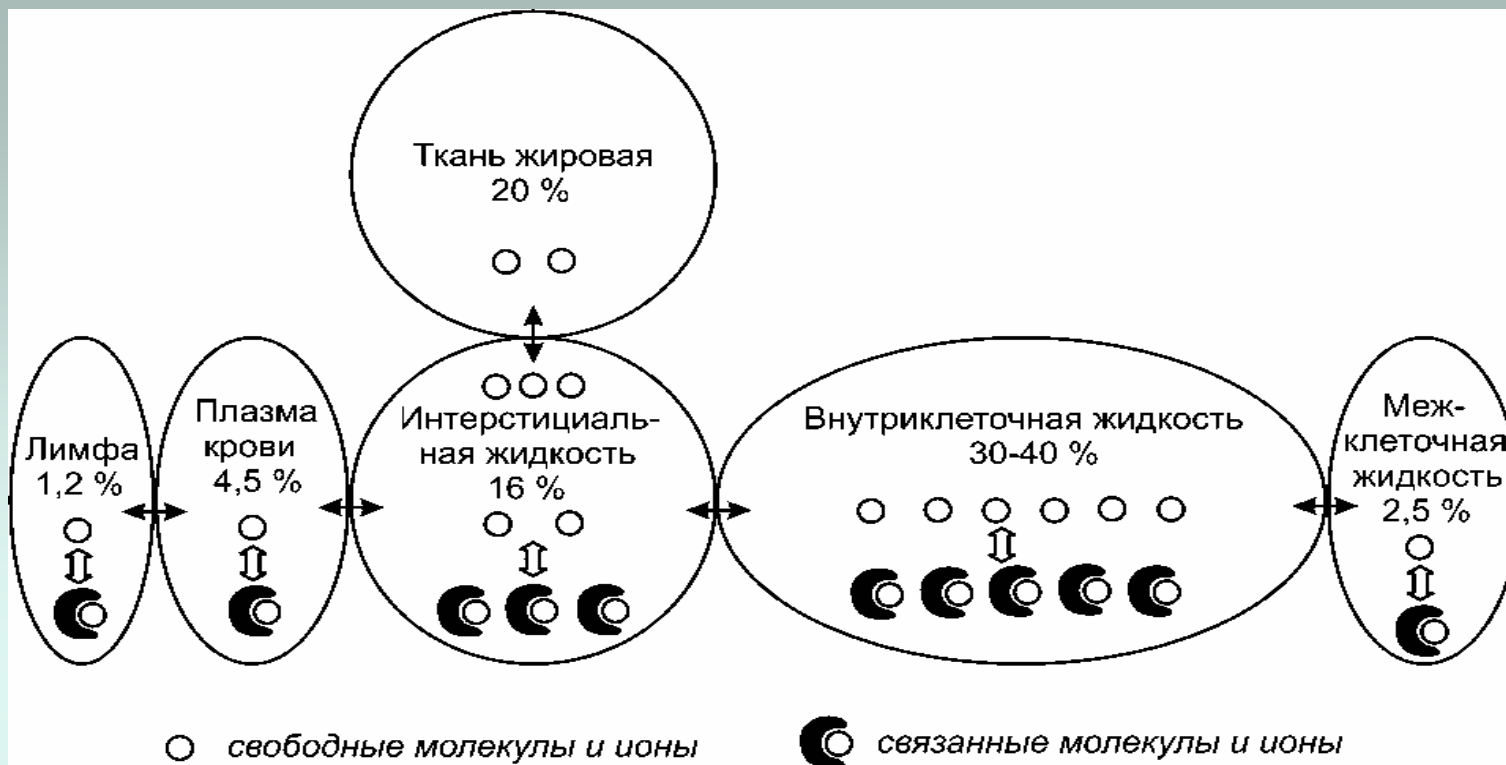
Закон Фика:
$$\frac{dn}{dt} = -DS \frac{\Delta C}{\Delta x}$$

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 , (m) – 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:

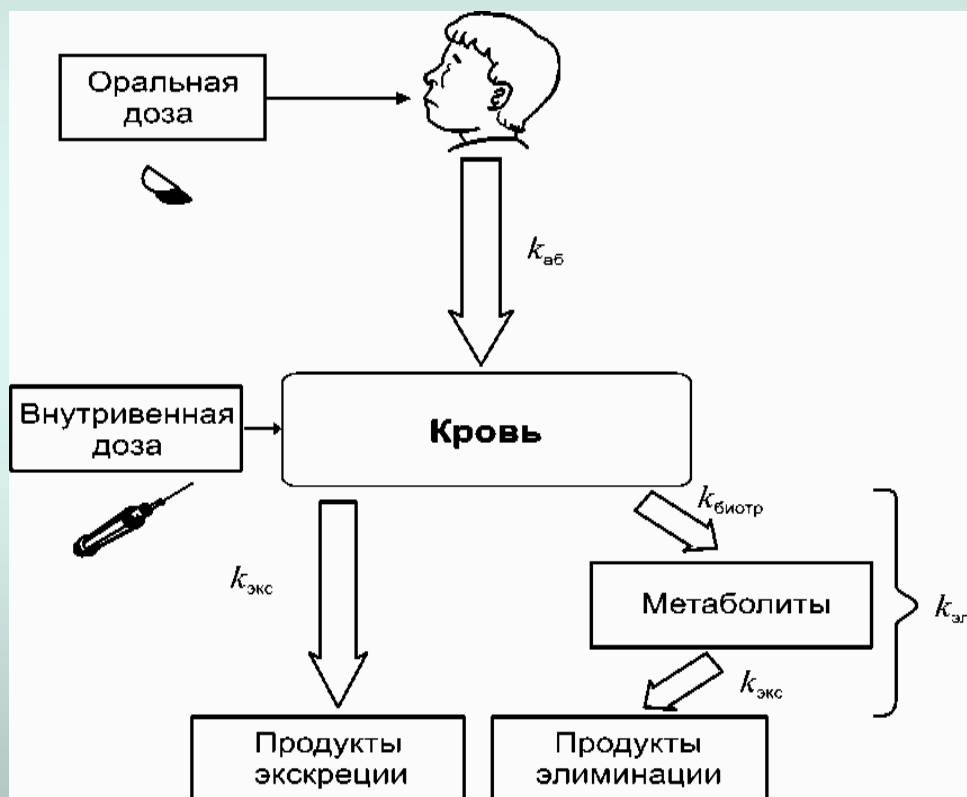
- **Молочные железы**
- **Потовые железы**
- **Слюнные железы**

Классическая токсикокинетика

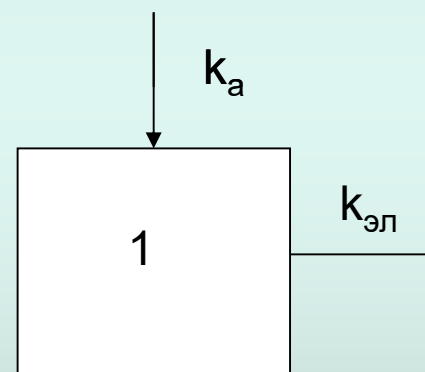
Токсиканты движутся между камерами

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

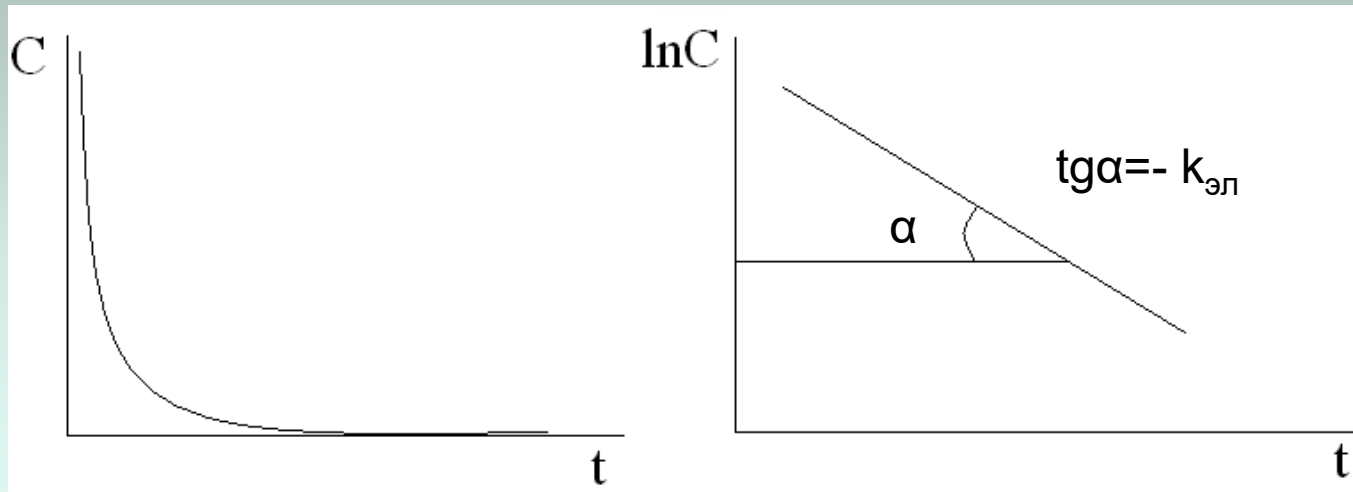
Однокамерная токсикокинетическая модель



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;

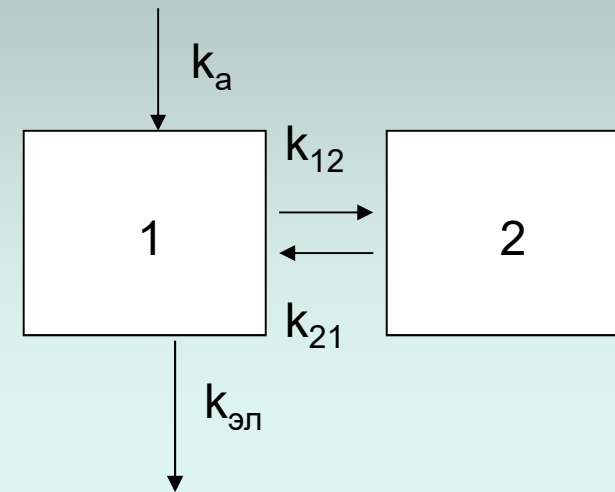
C_t - концентрация вещества в момент времени t ;

t - время после введения вещества;

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

Двухкамерная токсикокинетическая модель

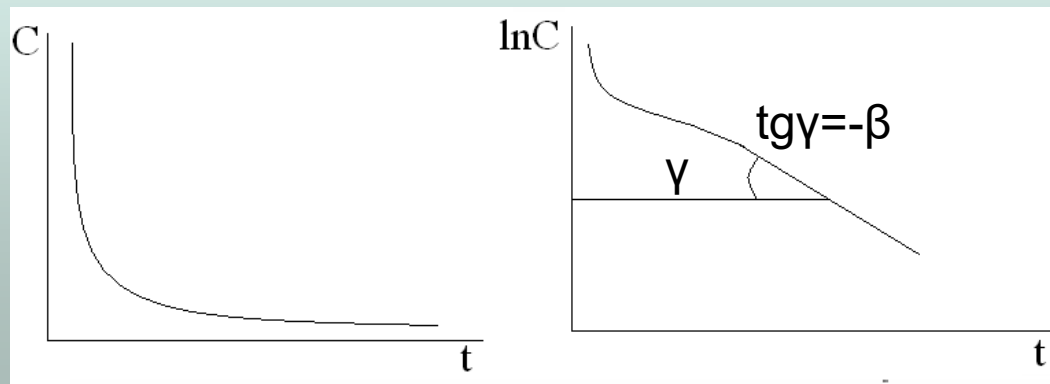
Распределение вещества между центральной и периферической камерами



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

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

$\beta \cdot AUC^\infty_0$ – 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

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

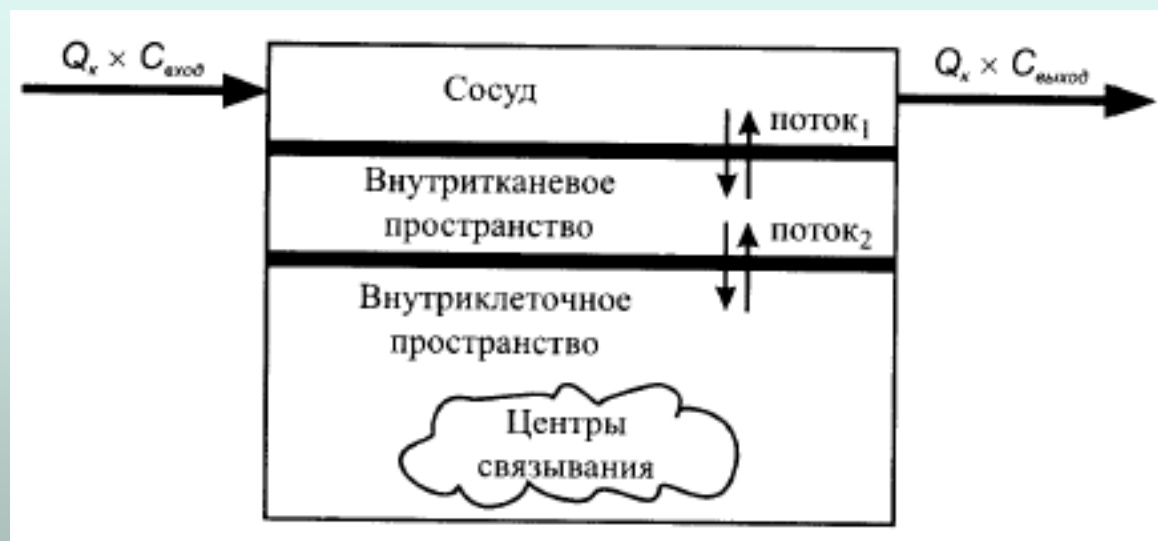
$AUC_{вн}$ и $AUC_{в/в}$, $D_{вн}$ $D_{в/в}$ – площади под токсокINETической кривой и дозы при внесосудистом и внутривенном поступлении ксенобиотика.

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.



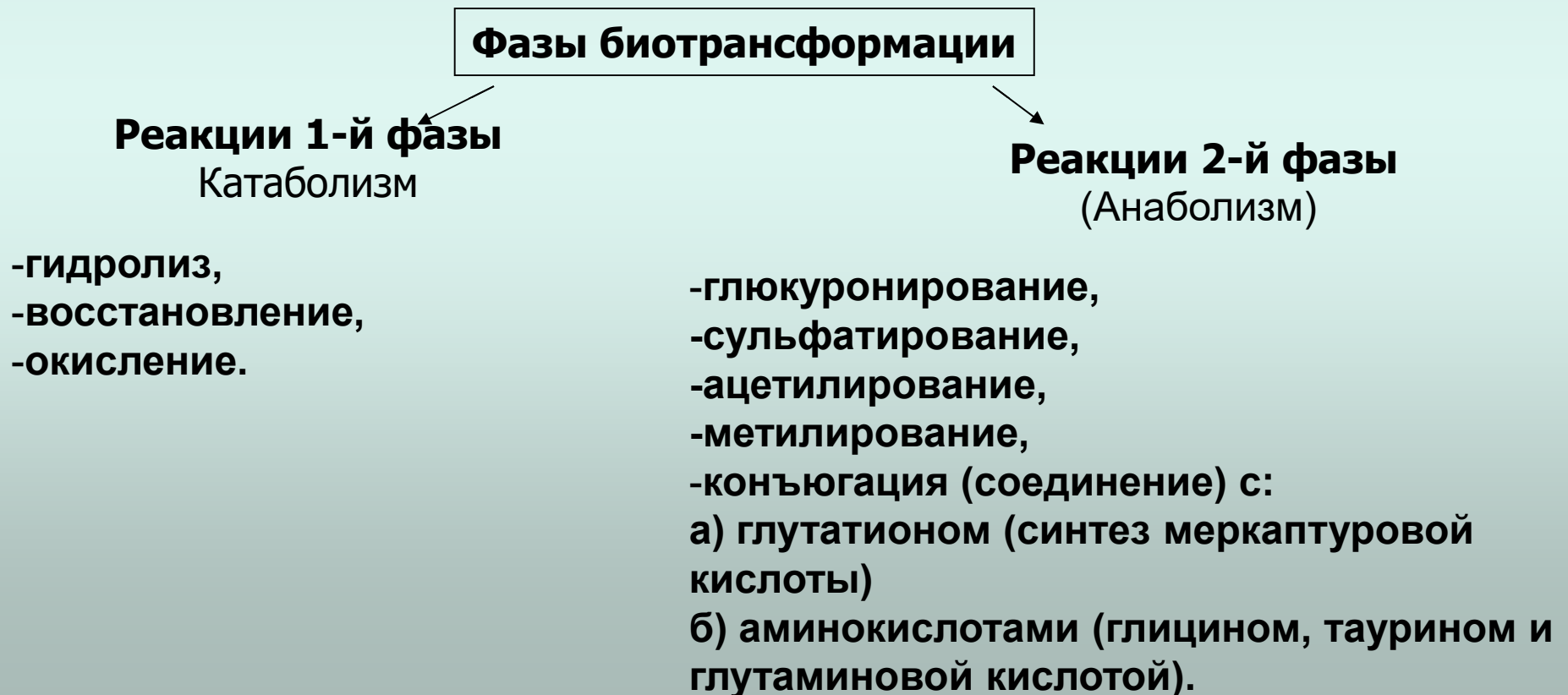
Модели с диффузионным контролем

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

Биотрансформация чужеродных соединений в организме.

Этапы и основные пути биотрансформации. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений. Метаболиты и токсичность. Представление о вторичном метаболизме. Экскреция чужеродных соединений и их метаболитов.

Биотрансформация — метаболическое превращение эндогенных и экзогенных химических веществ в более полярные (гидрофильные) соединения.



Основные пути биотрансформации чужеродных соединений.

1. Окисление:

а) микросомальное

- алифатическое или ароматическое гидроксилирование,
- эпоксилирование,
- N-гидроксилирование,
- N, S-окисление,
- дезалкилирование,
- дезаминирование,
- десульфирование;

б) немикросомальное

- окислительное дезаминирование,
- окисление спиртов, альдегидов,
- ароматизация алициклических соединений.

2. Восстановление:

а) восстановление нитросоединений, азотсоединений микросомальными ферментами;

б) микросомальное восстановительное галогенирование;

в) немикросомальное восстановление.

3. Гидролиз с участием микросомальных и немикросомальных ферментов.

4. Синтез (реакции конъюгирования):

а) образование конъюгатов с глюкуроновой кислотой;

б) образование сложных эфиров с серной и фосфорной кислотами;

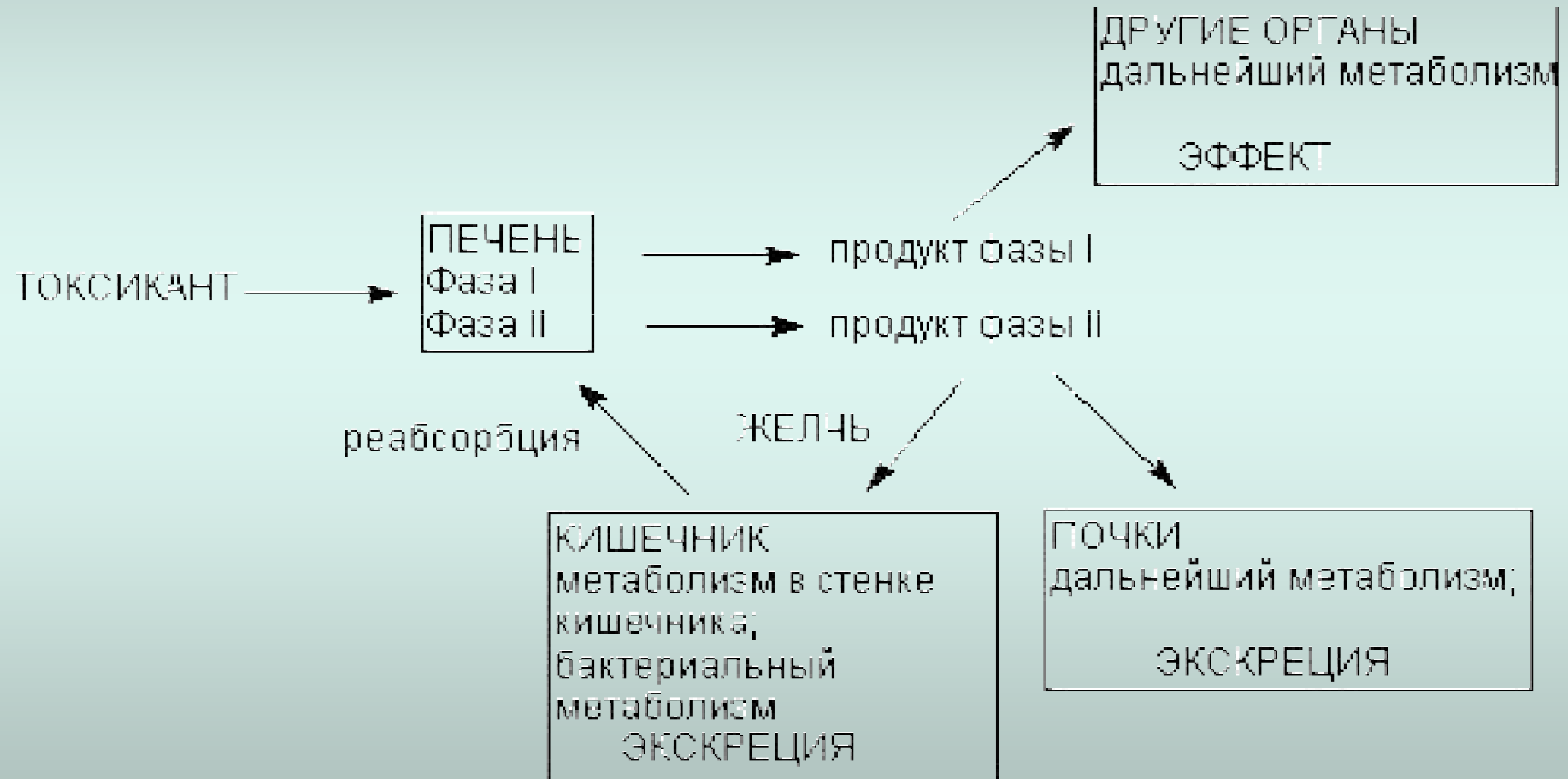
в) метилирование;

г) ацетилирование;

д) пептидная конъюгация.

Биотрансформация ксенобиотиков осуществляется преимущественно в печени

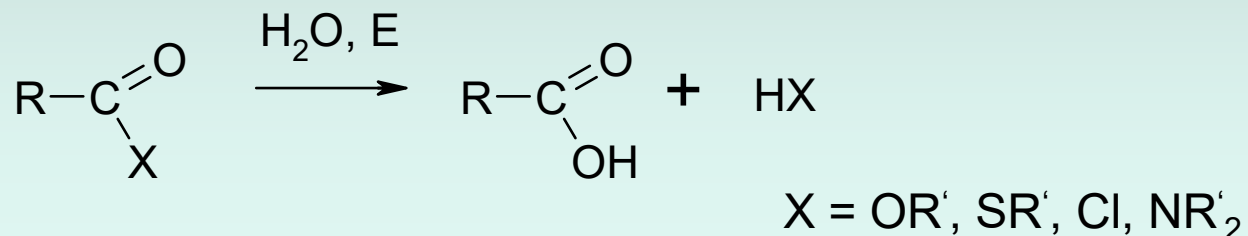
Ферменты биотрансформации ксенобиотиков присутствуют в основном в микросомах и в цитозоле и незначительная часть – в митохондриях, ядре и лизосомах



Ферментативные реакции 1-й фазы биотрансформации ксенобиотиков

I фаза метаболизма - этап биотрансформации, в ходе которого к молекуле соединения либо присоединяются полярные функциональные группы, либо осуществляется экспрессия таких групп, находящихся в субстрате в скрытой форме

1. Гидролиз при биотрансформации



карбоксилэстераза,
ацетилхолинэстераза
псевдохолинэстераза

→ эфиры карбоновых кислот, амидов и тиоэфиров

параоксаназа

→ эфиры фосфорной кислоты

пептидазы

→ амидная связь между аминокислотами в пептидах, рекомбинантных пептидных гормонах, факторах роста, цитокинах, растворимых рецепторов и моноклональных антител.

эпоксидная гидролаза

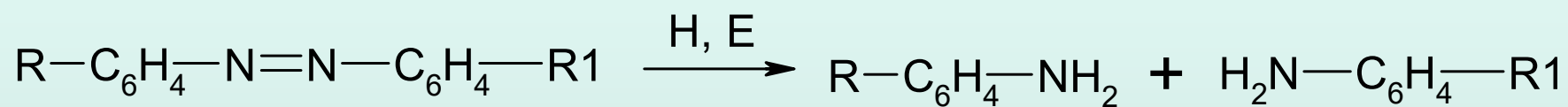
→ присоединение воды к эпоксидам алкенов и оксидам аренов

2. Восстановление при биотрансформации

Некоторые металлы альдегиды, кетоны, дисульфиды, сульфоксиды, хиноны, алкены, азо- и нитросоединения

Коферменты — никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺/НАДН, НАДФ⁺/НАДФН) флавинадениндинуклеотид (ФАД/ФАДН₂).

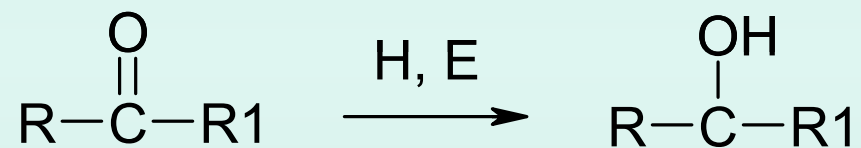
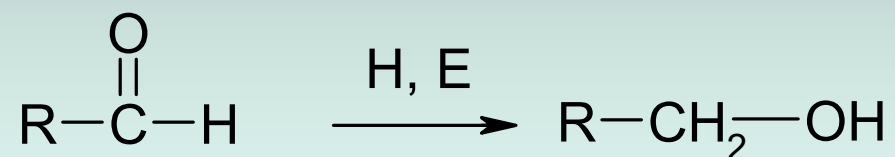
Восстановление азо- и нитросоединений - цитохром Р450
НАДФН-хинон оксидоредуктазы



реакция ингибируются кислородом

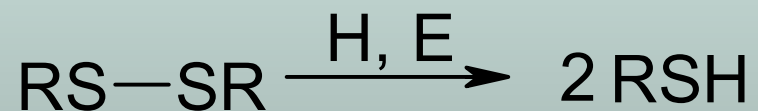
Восстановление карбонильных соединений -

алкогольдегидрогеназа
группа ферментов — карбонильные редуктазы

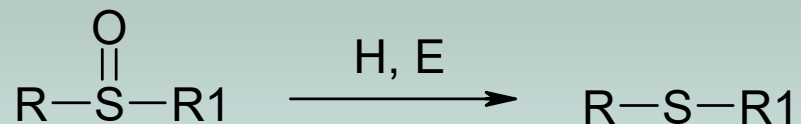


Восстановление дисульфидов -

глутатионредуктаза,
глутатион - S-трансфераза
неферментативно

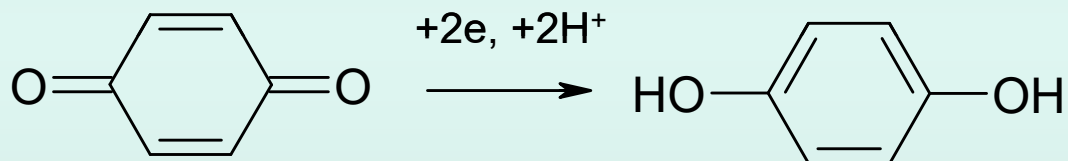


Восстановление сульфоксидов - цитохром P450 и НАДФН

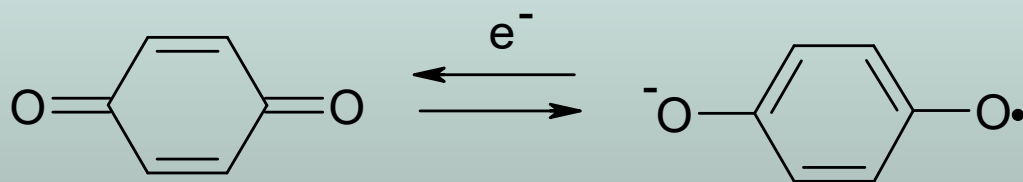


Восстановление хинонов -

НАДФН-хиноноксидоредуктаза,
флавопротеины цитозоля в отсутствие кислорода



микросомальная НАДФН-цитохром P450
редуктазой



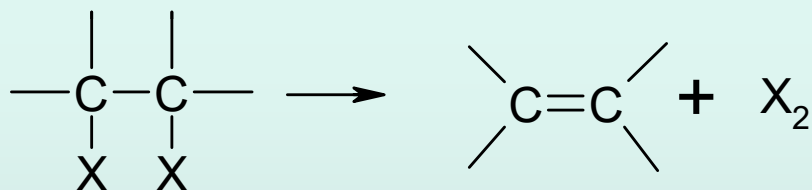
Дегалогенирование:

окислительное дегалогенирование

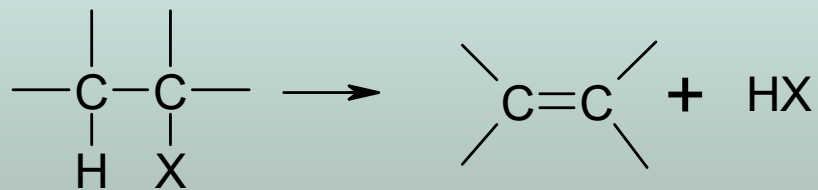


ХЛОРОФОРМ ФОСГЕН

двойное дегалогенирование



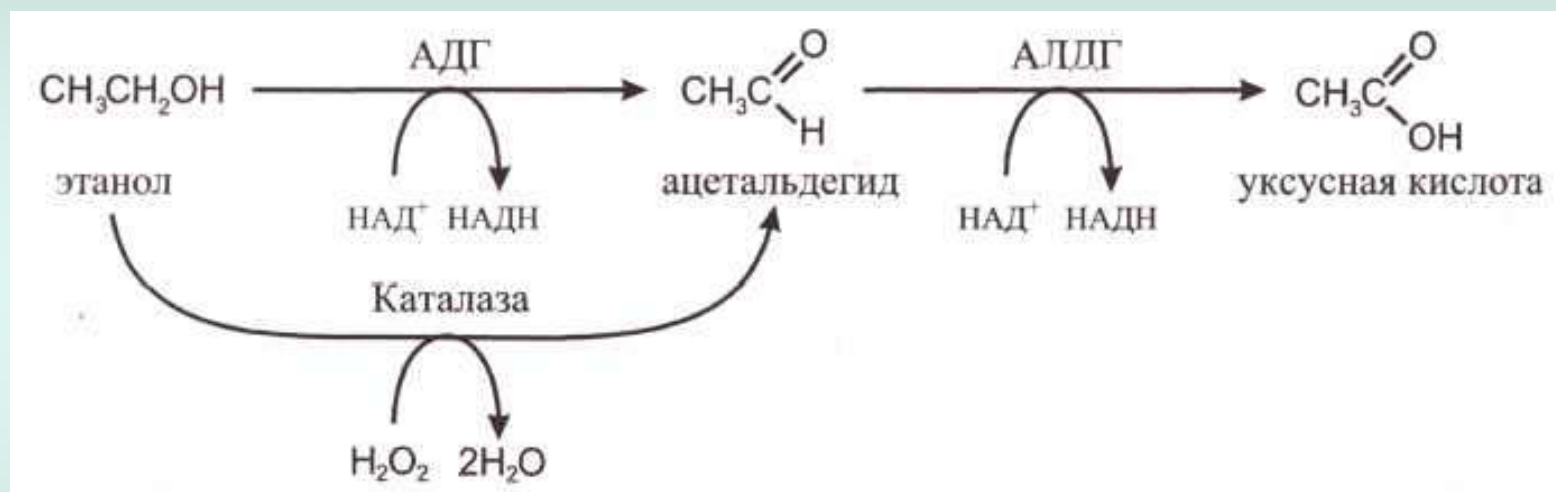
дегидрогалогенирование



3. Окисление при биотрансформации

Алкогольдегидрогеназа (АДГ) — цитозольный фермент

Класс I АДГ-изоферментов (α -АДГ, β -АДГ и γ -АДГ) – окисление этанола и других алифатических спиртов небольших размеров.



Класс II АДГ (π -АДГ) (в печени) - окисление более крупных алифатических и ароматических спиртов.

Класса III АДГ (χ -АДГ) - длинноцепочечные алифатические спирты (начиная от пентанола) и ароматические спирты.

Класс IV АДГ (σ - или μ -АДГ) — окислению ретинола.

Альдегид-дегидрогеназа (АЛДГ) - окисления альдегидов до карбоновых кислот (кофактор НАД⁺).

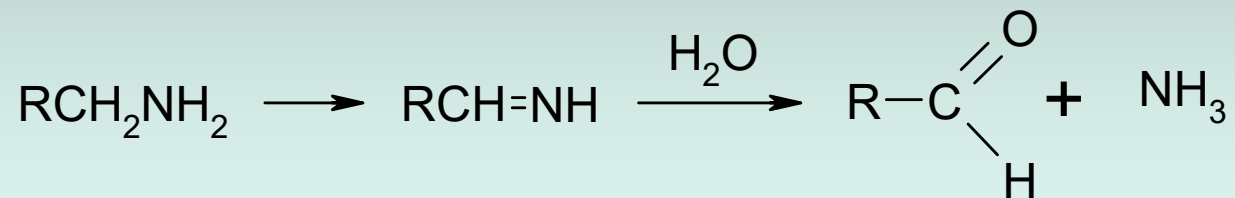
Дигидродиолдегидрогеназа - окисление полициклических ароматических углеводов.

Молибденовые гидроксилазы – альдегидоксидаза и ксантиндегидрогеназа / ксантинооксидаза, сульфитоксидаза - окисляет токсичный сульфит до относительно безопасного сульфата.

Ксантиндегидрогеназа (XD) и ксантинооксидаза (XO) — участвуют в процессах, связанных с оксидативным стрессом, пероксидном окислении липидов.

Альдегидоксидаза - пероксидное окисление липидов, катаболизм биогенных аминов и катехоламинов.

Моноаминоксидаза - окислительное дезаминирование первичных, вторичных и третичных аминов, включая серотонин.



Пероксидаза-зависимое окисление

превращение ксенобиотиков в токсичные метаболиты

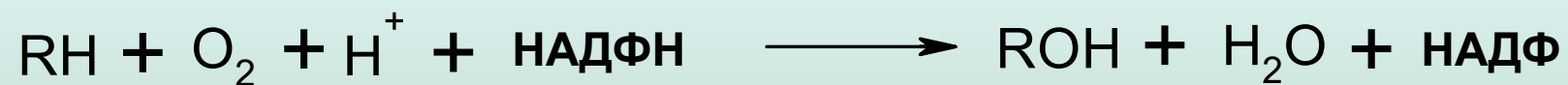
прямой перенос пероксидного кислорода к ксенобиотику $\text{Tox} \rightarrow \text{ToxO}$

амины или фенолы окисляются пероксидом водорода в присутствии пероксидаз с образованием свободных радикалов

Флавинмонооксигеназа - окисляет нуклеофильный азот, серу и фосфор в молекулах ксенобиотиков

Цитохром P450 катализирует реакции окисления:

- гидроксилирование алифатических и ароматических углеводородов;
- эпоксилирование двойной связи;
- окисление гетероатомов (O-, S-, N-, Si-)
- N-гидроксилирование;
- деалкилирование гетероатомов (O-, S-, N-, Si-),
- окислительный перенос группы;
- разрыв сложноэфирной связи;
- дегидрирование.



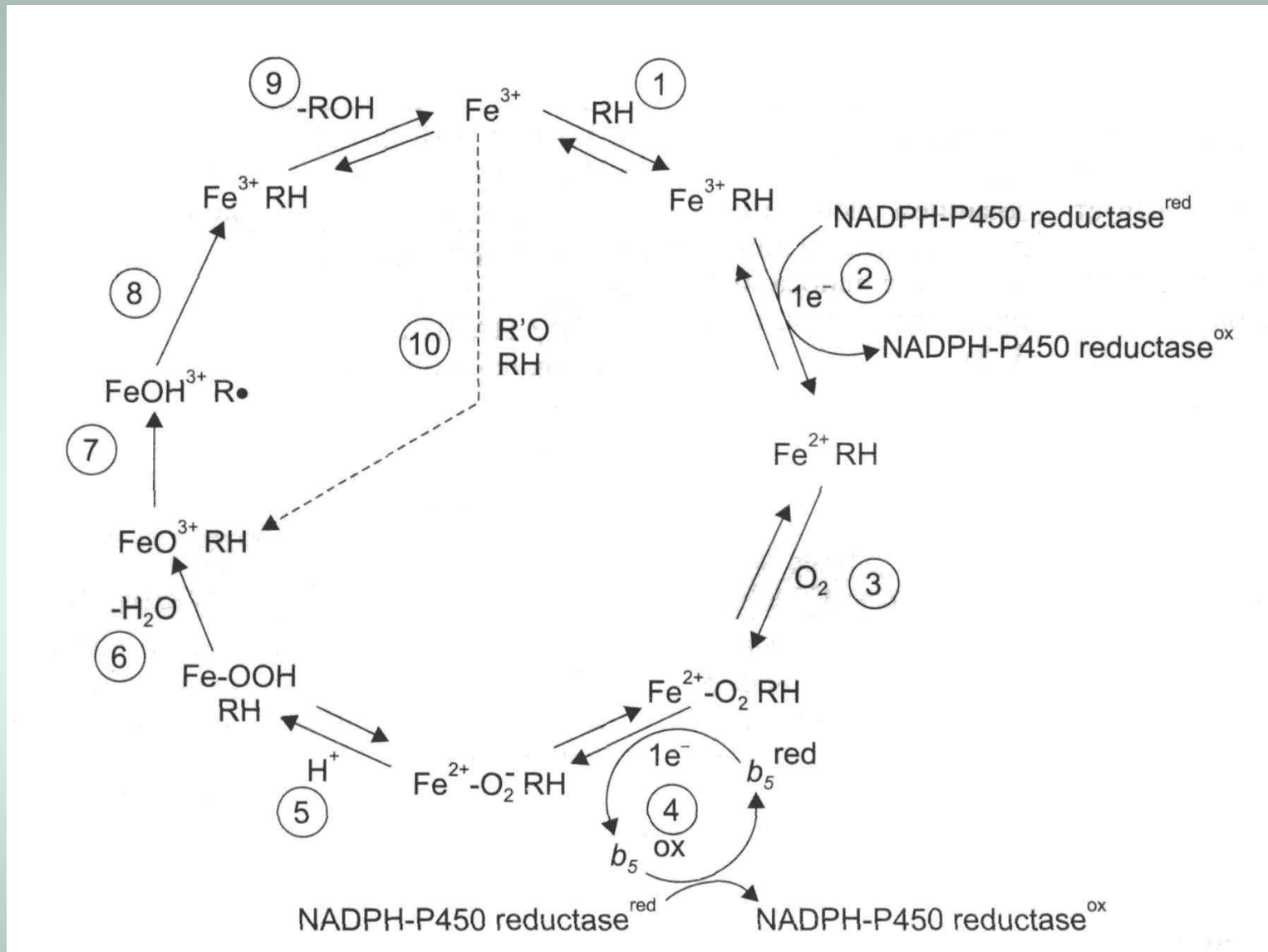
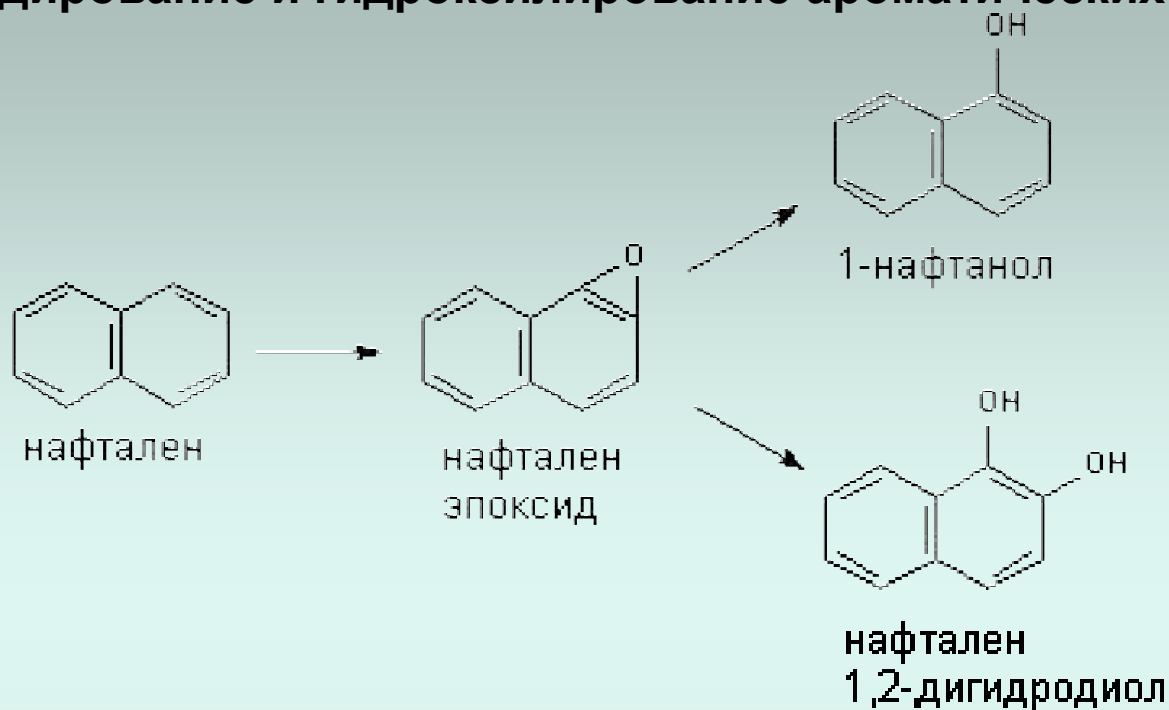
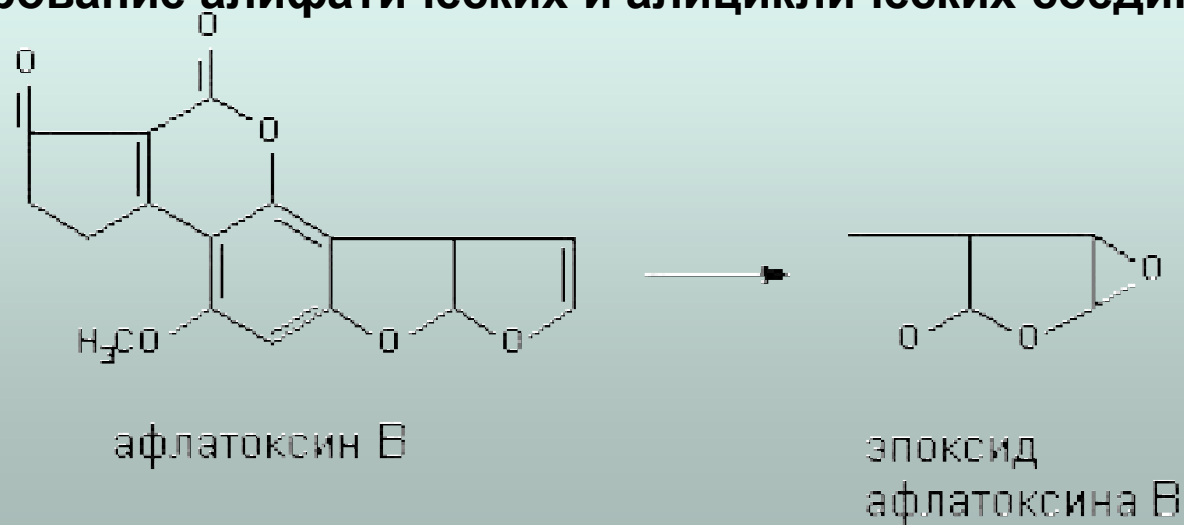


Рисунок. Упрощенная схема превращения субстрата при участии Р-450

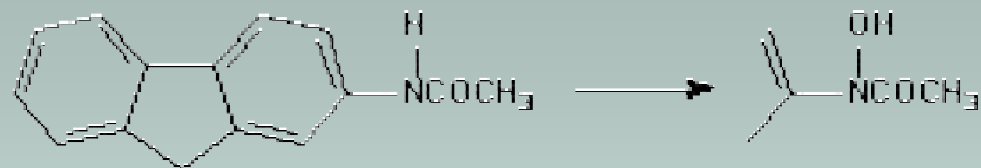
Эпоксидование и гидроксילирование ароматических соединений



Эпоксидование алифатических и алициклических соединений



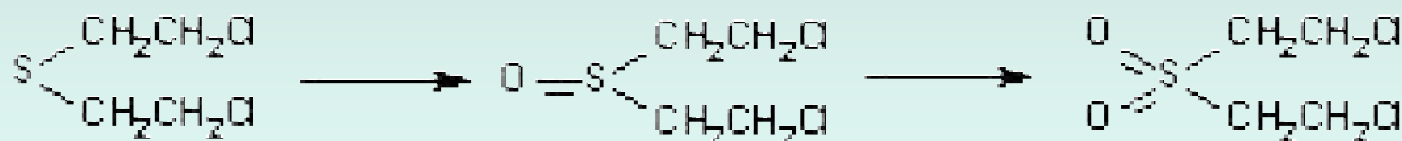
N-окисление.



2-ацетиламинофлюорен

N-гидрокси
2-ацетиламинофлюорен

Окисление тиоэфиров.

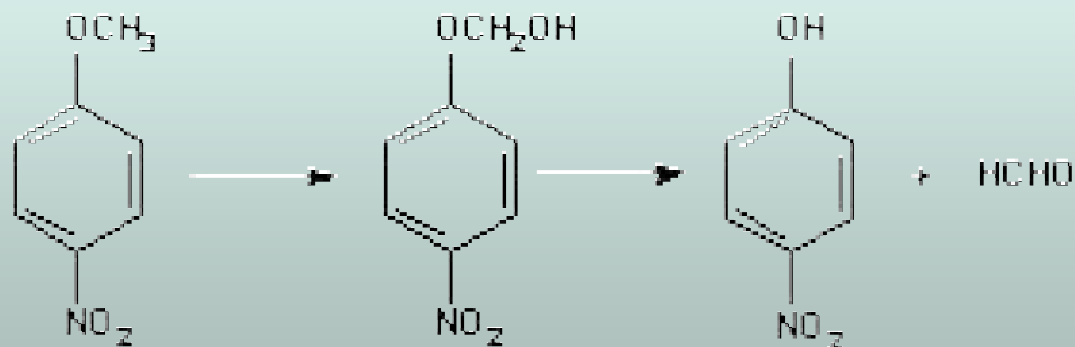


иприт

сульфоксид иприта

сульфон иприта

Окислительное деалкилирование

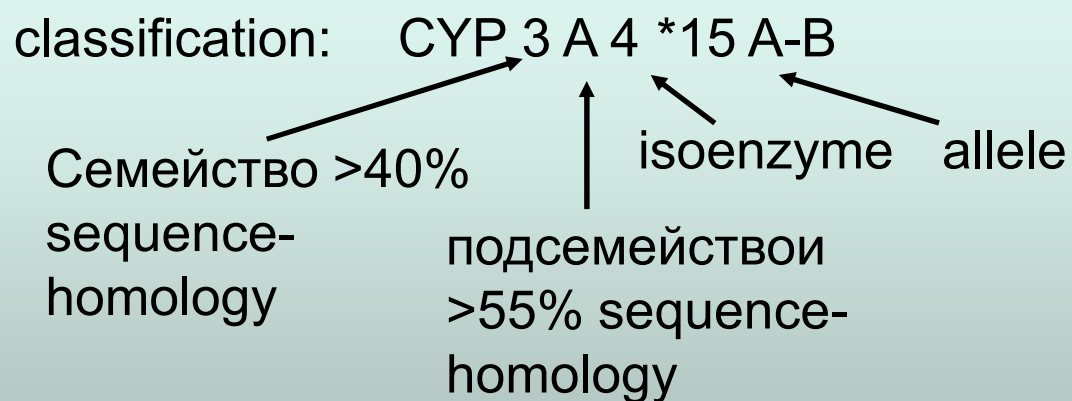


p-нитроанизол

p-нитрофенол

Номенклатура цитохромов (Cytochrome P450)

Cytochrome P450 Naming



Humans have 18 families of cytochrome P450 genes and 43 subfamilies:

- CYP1 drug metabolism (3 subfamilies, 3 genes, 1 pseudogene)
- CYP2 drug and steroid metabolism (13 subfamilies, 16 genes, 16 pseudogenes)
- CYP3 drug metabolism (1 subfamily, 4 genes, 2 pseudogenes)
- CYP4 arachidonic acid or fatty acid metabolism (5 subfamilies, 11 genes, 10 pseudogenes)
- CYP5 Thromboxane A₂ synthase (1 subfamily, 1 gene)
- CYP7A bile acid biosynthesis 7- α hydroxylase of steroid nucleus (1 subfamily member)
- CYP7B brain specific form of 7- α hydroxylase (1 subfamily member)
- CYP8A prostacyclin synthase (1 subfamily member)
- CYP8B bile acid biosynthesis (1 subfamily member)
- CYP11 steroid biosynthesis (2 subfamilies, 3 genes)
- CYP17 steroid biosynthesis (1 subfamily, 1 gene) 17- α hydroxylase
- CYP19 steroid biosynthesis (1 subfamily, 1 gene) aromatase forms estrogen
- CYP20 Unknown function (1 subfamily, 1 gene)
- CYP21 steroid biosynthesis (1 subfamily, 1 gene, 1 pseudogene)
- CYP24 vitamin D degradation (1 subfamily, 1 gene)
- CYP26A retinoic acid hydroxylase important in development (1 subfamily member)
- CYP26B probable retinoic acid hydroxylase (1 subfamily member)
- CYP26C probable retinoic acid hydroxylase (1 subfamily member)
- CYP27A bile acid biosynthesis (1 subfamily member)
- CYP27B Vitamin D₃ 1- α hydroxylase activates vitamin D₃ (1 subfamily member)
- CYP27C Unknown function (1 subfamily member)
- CYP39 7 α hydroxylation of 24 hydroxy cholesterol (1 subfamily member)
- CYP46 cholesterol 24-hydroxylase (1 subfamily member)
- CYP51 cholesterol biosynthesis (1 subfamily, 1 gene, 3 pseudogenes) lanosterol 14- α demethylase

Human P450s



CONSTITUTIVE

- CYP2C
- CYP2D6

INDUCIBLE

- CYP1A1
- CYP1A2
- CYP1B1
- CYP2E1
- CYP3A4
- CYP4B1
- CYP4A11

II фаза детоксикации

Тип конъюгации	Эндогенный реактант	Трансферазы (локализация)	Типы субстратов
Глюкуронирование	UDP глюкуроновая кислота	UDP-glucuronyl transferase (microsomes).	Phenols, alcohols, carboxylic acids, hydroxylamines,
Ацетилирование	Acetyl-CoA.	N-Acetyl transferase (cytosol).	Amines.
Конъюгация с глутатионом	Глутатион (GSH)	GSH-S-transferase (cytosol, microsomes).	Epoxides, arene oxides, nitro groups, hydroxylamines.
Конъюгация с глицином	Глицин	Acyl-CoA glycine transfer-ase (mitochondria).	Acyl-CoA derivatives of carboxylic acids.
Сульфатирование	ФосфоаденозилФосфоСульфат	Sulfotransferase (cytosol).	Phenols, alcohols, aromatic amines.
Метилирование	S-Аденозилметионин	Transmethylases (cytosol).	Catecholamines, phenols, amines, histamine.

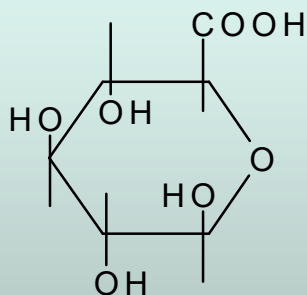
Ферментативные реакции 2-й фазы биотрансформации

Фаза II метаболизма - этап биологической конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, такими как глутатион, глюкуроновая кислота, сульфат и т.д.

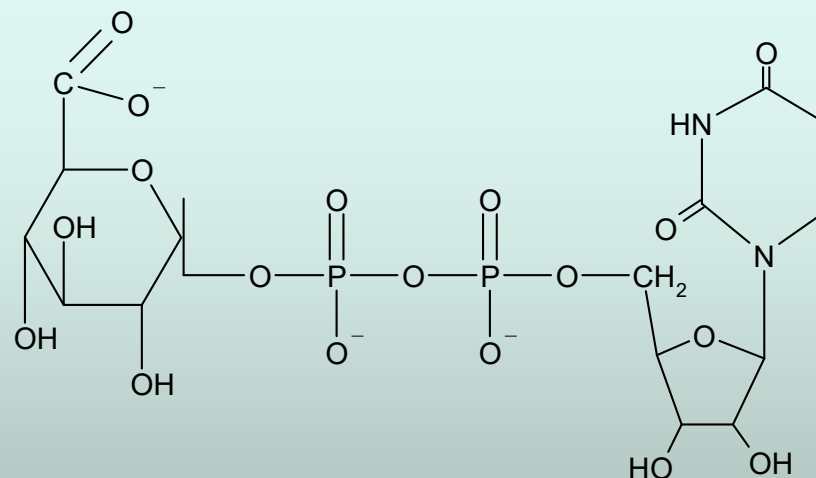
Глюкуронирование, сульфатирование, ацетилирование и метилирование протекают с участием высокоэнергетических кофакторов. **Конъюгация (соединение)** с аминокислотами или глутатионом проходит с участием активированных молекул ксенобиотиков.

Большинство ферментов 2-й фазы биотрансформации локализованы в цитозоле.

1. Глюкуронирование

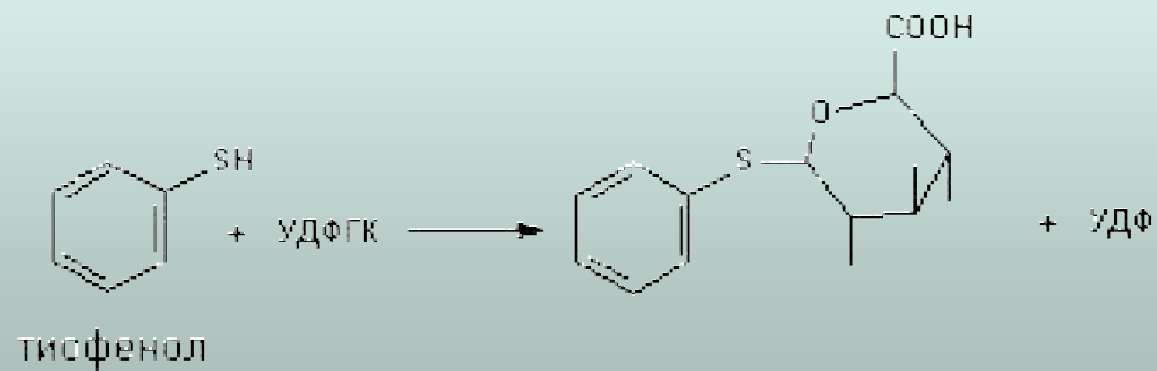
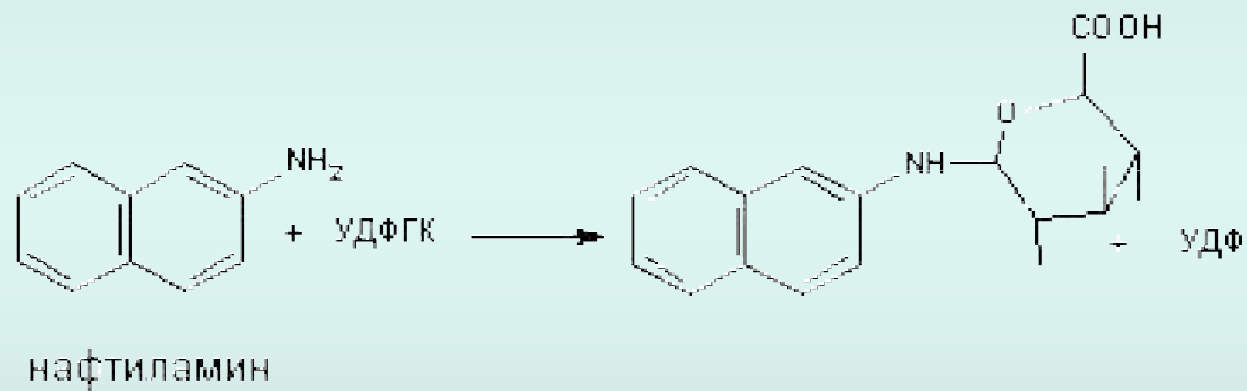
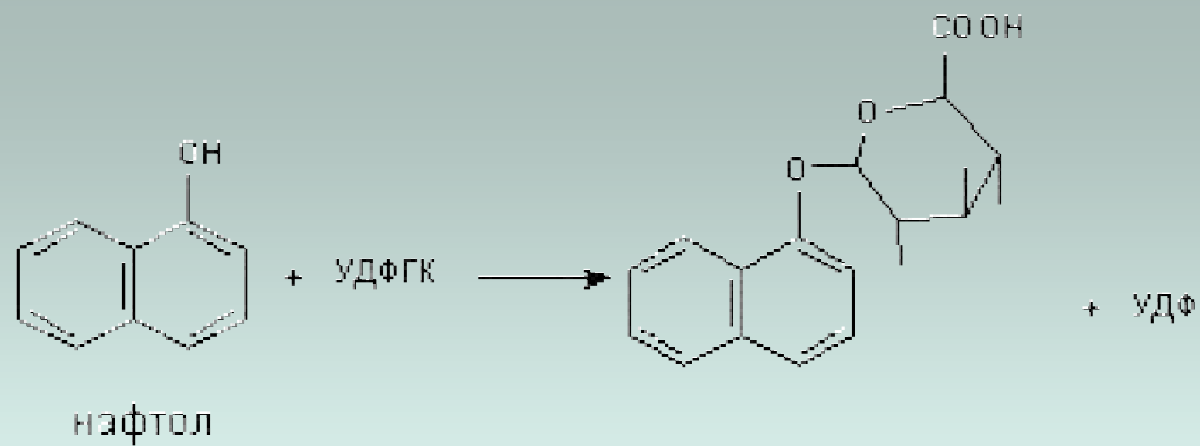


глюкуроновая кислота



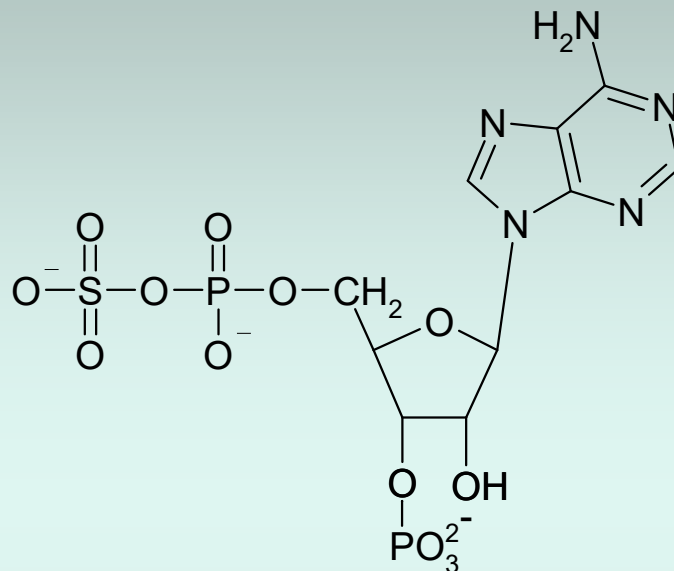
Уридин-5'-дифосфо- α -D-глюкуроновая кислота

Фермент- УДФ-глюкуронозилтрансфераза

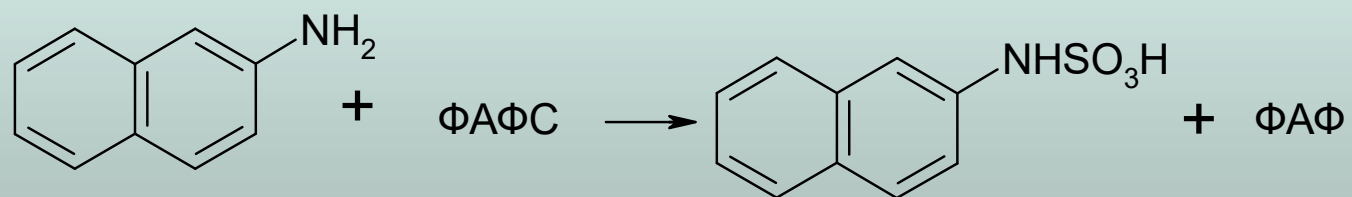


2. Сульфатирование

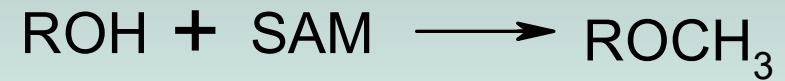
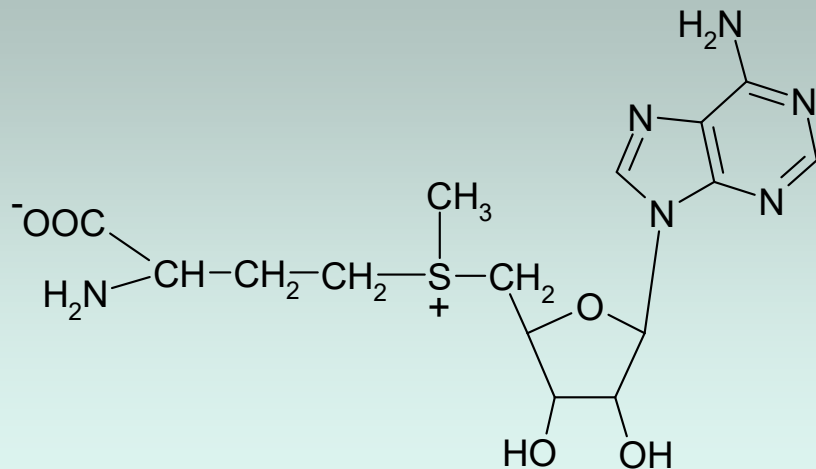
Фермент - сульфотрансфераза



3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат

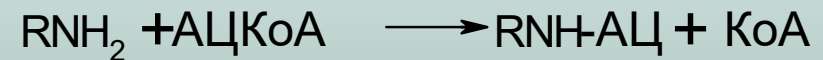


3. Метилирование



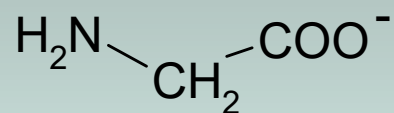
S-аденозилметионин

4. Ацетилирование

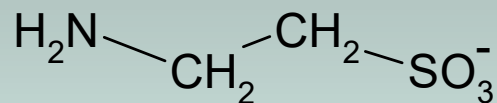


Ацетил коэнзим А

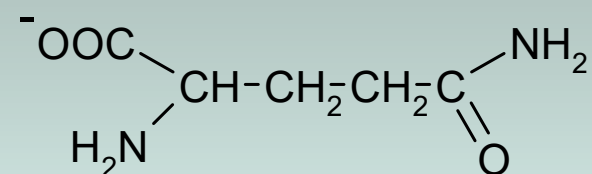
5. Конъюгация с аминокислотами



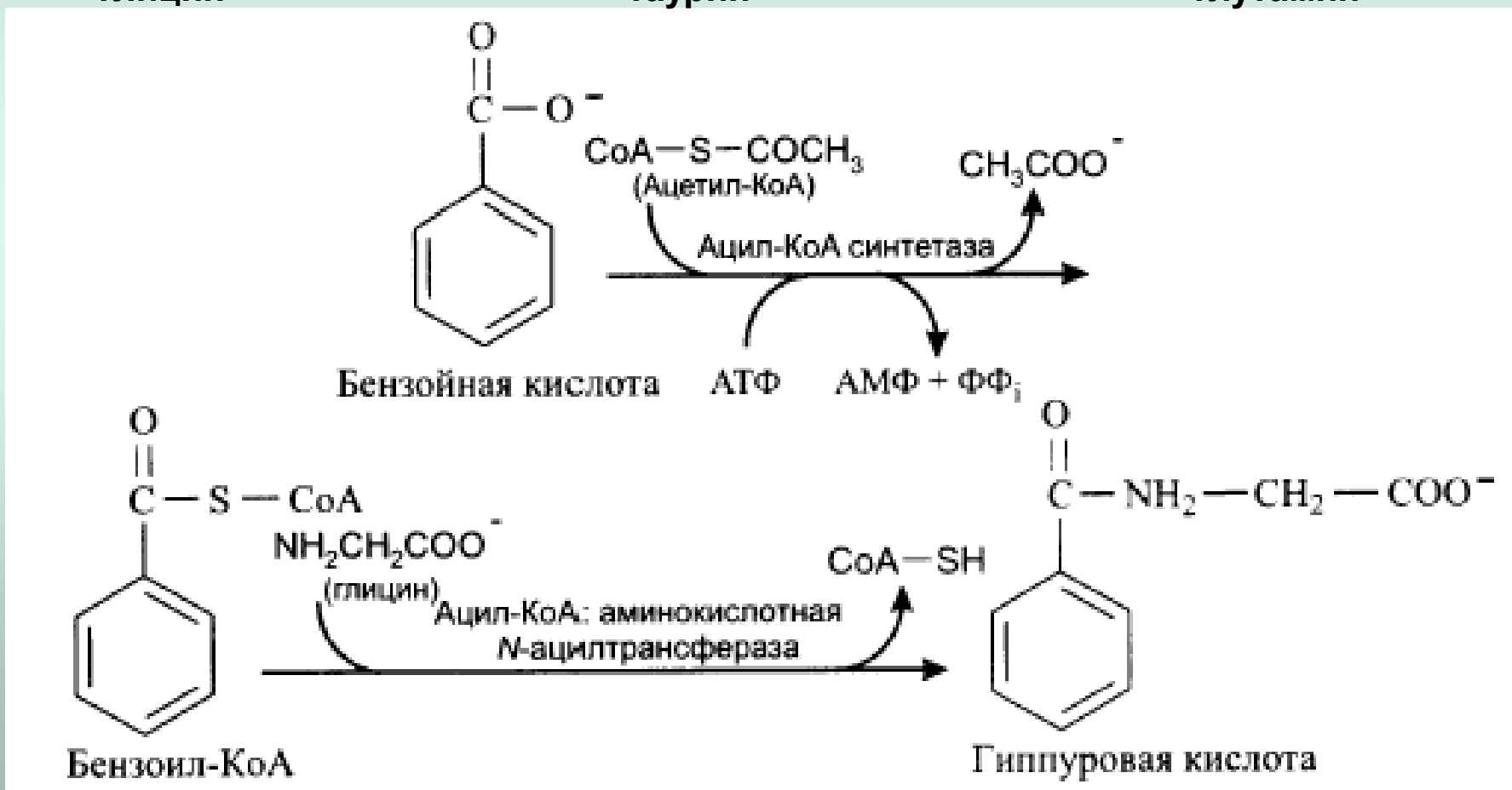
глицин

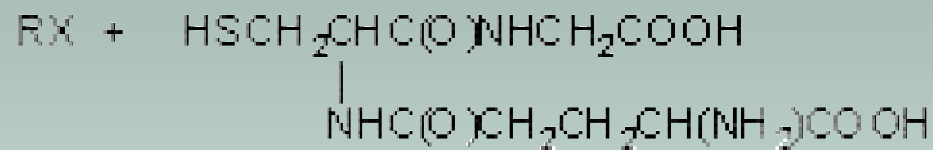


таурин

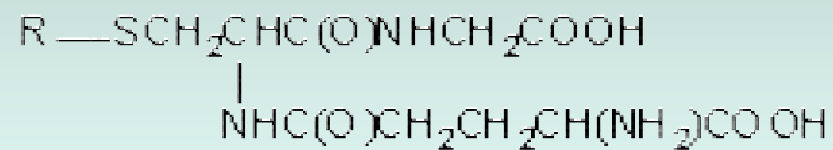


глутамин

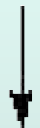
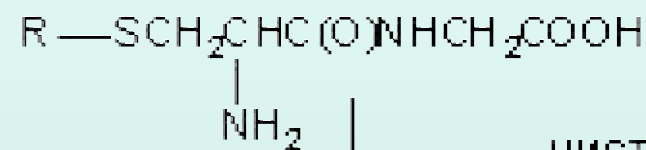




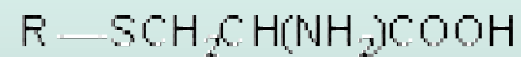
глутатион-S-трансфераза



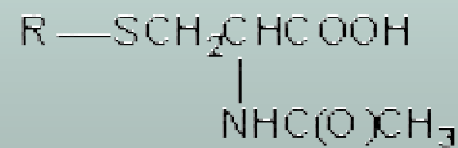
глутамилтранспептидаза



цистеинглициназа



N-ацетилтрансфераза



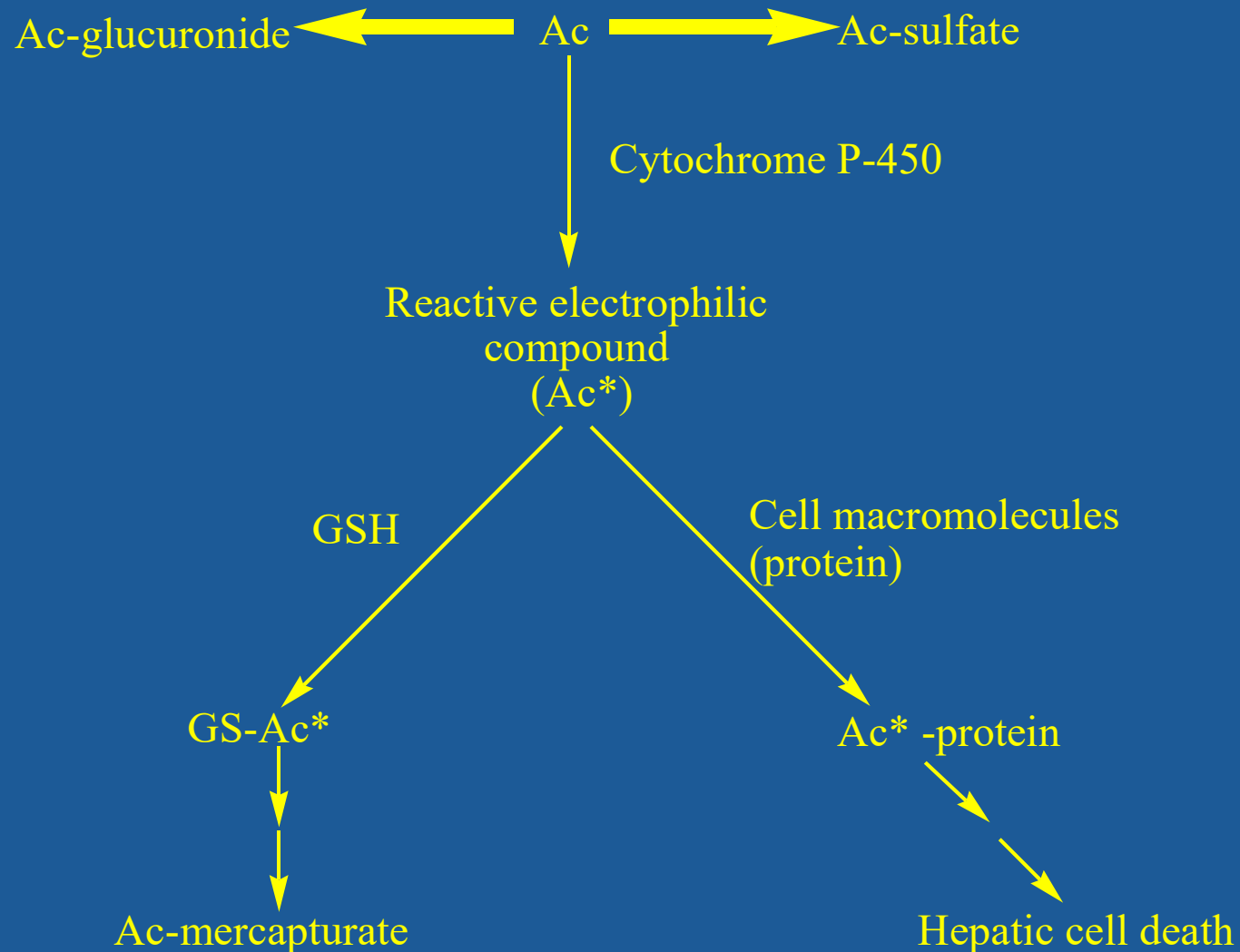
Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений.

1. Генетические факторы и внутривидовые различия (возможны генетические дефекты ферментов, их изучением занимается фармакогенетика).
2. Физиологические:
 - возраст и развитие ферментных систем;
 - половые различия;
 - гормональный фон;
 - беременность;
 - питание;
 - патологические состояния, заболевания;
 - длительное применение лекарств.
3. Факторы окружающей среды:
 - стресс;
 - ионизирующая радиация;
 - стимулирование метаболизма чужеродными соединениями;
 - ингибирование метаболизма чужеродными соединениями.

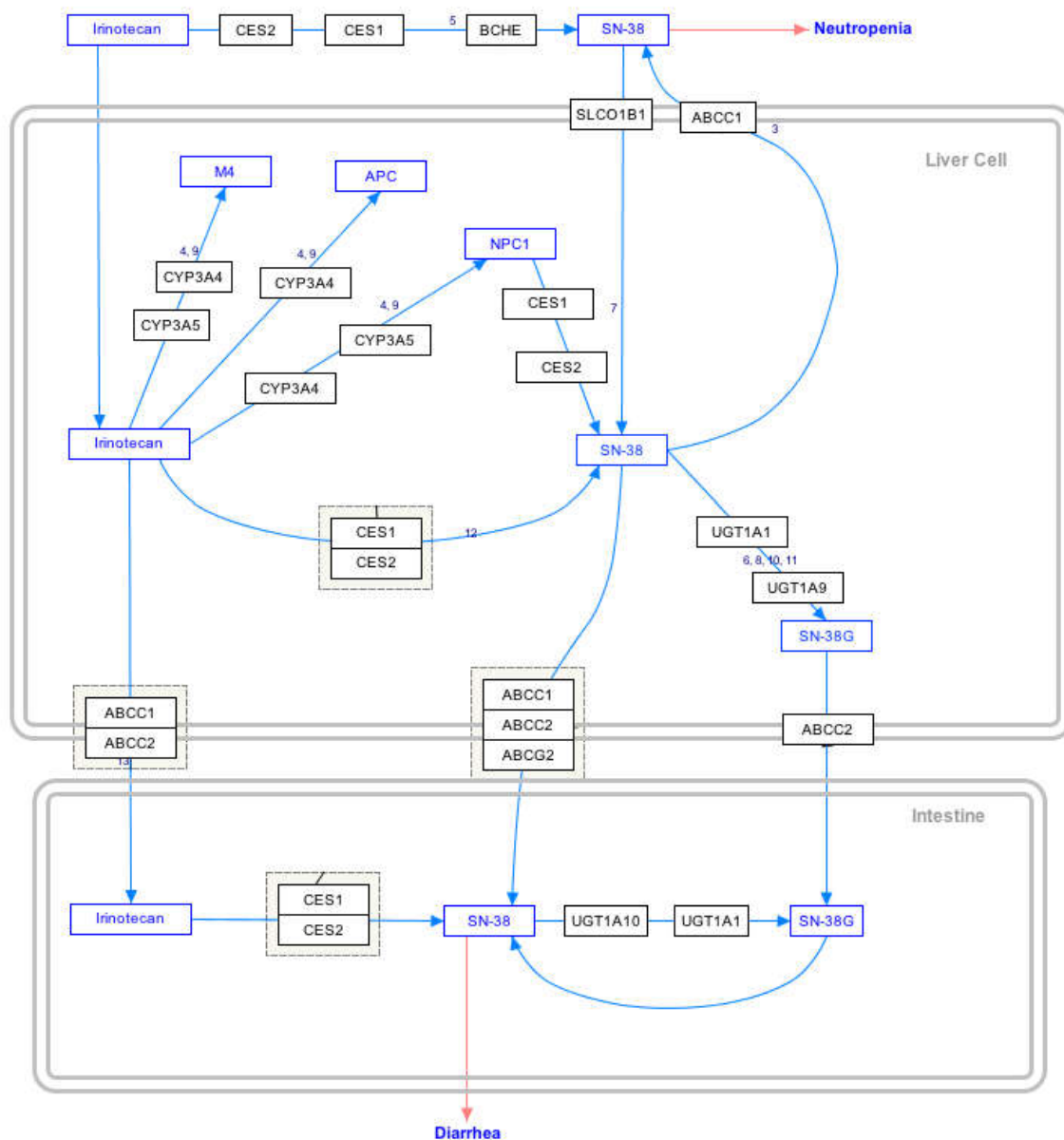
Вторичный метаболизм - посмертные метаболические процессы



**Metabolism of acetaminophen (Ac) to hepatotoxic metabolites.
(GSH = glutathione; GS = glutathione moiety; Ac* = reactive intermediate.)**

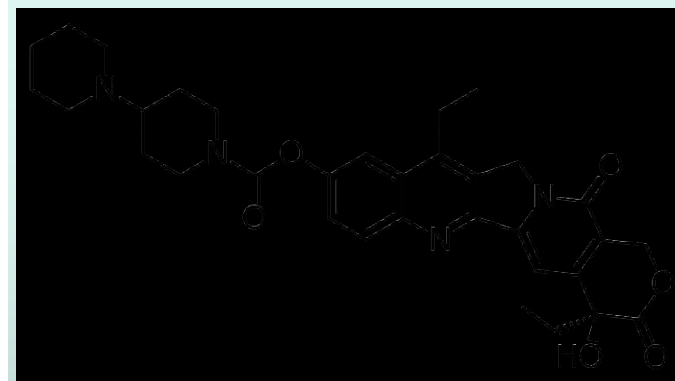


Model human liver cell showing blood, bile and intestinal compartments, indicating tissue involvement of genes in the irinotecan pathway.



Иринотекан

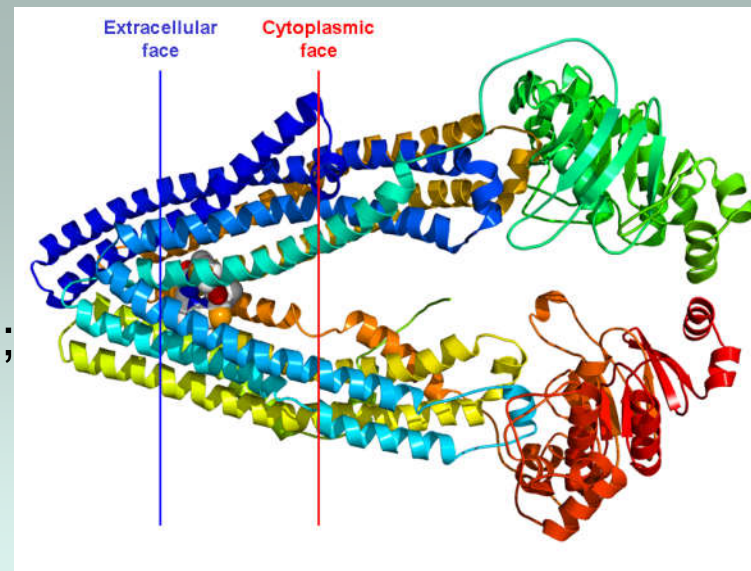
— цитотоксический препарат из группы камптотецинов. Является ингибитором топоизомеразы I



Вторая линия химиотерапии при:
раке яичников;
мелкоклеточном раке
легкого.

P-гликопротеин

или белок множественной лекарственной устойчивости 1, (MDR1; CD243) — [мембранный белок](#), [гликопротеин](#) из семейства [ABC-переносчиков](#). Обеспечивает перенос многих веществ, таких как липиды, стероиды, пептиды, билирубин и др., через мембрану клетки. Продукт гена *ABCB1* ([англ. ATP-binding cassette sub-family B member 1](#)).



Установлено, что важнейшей причиной множественной лекарственной устойчивости является пониженное накопление цитостатиков в клетке, обусловленное активным выведением веществ в межклеточную среду. Этот транспорт осуществляется P-гликопротеином, белком плазматической мембраны, за счет энергии гидролиза АТФ. У человека [ген MDR1 \(от multidrug resistance 1\)](#) локализован в [VII хромосоме](#). Ген, предположительно, сформирован в эволюции как результат внутренней дупликации примордиальной нуклеотидной последовательности.

Отравление алкоголем

- Занимает ведущее место по числу летальных исходов в России – более 60% всех смертельных отравлений
- около 98% летальных исходов – до оказания медпомощи на догоспитальном этапе
- Летальность в стационарах – 1-2%

Общие токсические сведения

- Этиловый спирт (этанол)- бесцветная жидкость, смешивается с водой в любых количествах, t кип. – 78,4 град. С
- В токсикокинетике- 2 фазы: резорбции и элиминации
- Всасывание в желудке- 20%, в тонкой кишке – 80%
- Максимальная концентрация - через 1,5 часа

- 90 % этанола в печени подвергается окислению с участием алкогольдегидрогеназы по схеме: этанол – ацетальдегид – уксусная кислота - углекислый газ и вода
- 1 -2 % этанола окисляется до ацетальдегида ферментом каталазой ,которая находится во всех тканях (мышцы и пр.)
- 10% алкоголя выделяется в неизменном виде через легкие и почки в течение 7 – 12 часов

Патогенез токсического действия этанола

- Оказывает психотропное действие, связанное с наркотическим влиянием на ЦНС
- При тяжелом отравлении – ослабление процессов возбуждения за счет нарушения метаболизма мозговой клетки
- Развитие метаболического ацидоза

- Смертельная доза этанола при однократном приеме 4 – 12 грамм на 1 кг массы тела (в среднем – 300 мл 96 % этанола при отсутствии толерантности)
- концентрации этанола в крови и моче: 0,3-1,5 ‰ – легкая степень опьянения 1,5 до 2,5‰ – средняя степень 2,5 до 3 ‰ и более – тяжелая степень
- Алкогольная кома - 3 ‰ и более
- Смертельная концентрация - 5 -6 ‰
- Толерантность зависит от возраста, наличия вредных привычек , расы

Клиника алкогольного отравления

- Токсигенная стадия : кома поверхностная и глубокая, неврологические расстройства, нарушение внешнего дыхания, нарушение сердечно-сосудистой системы
- Соматогенная стадия : психоневрологические расстройства, воспаление органов дыхания, миоренальный синдром, абстинентный синдром

Дифференциальная диагностика

- ЧМТ, ОНМК
- Отравление ложными суррогатами алкоголя (ХУ, метанол, этиленгликоль)
- Отравления снотворными и наркотиками
- Гипогликемическая кома

Лечение отравлений алкоголем тяжелой степени

- Своевременная медицинская помощь на догоспитальном этапе
- Интенсивная терапия с госпитализацией в стационар
- Оказание помощи – с восстановления проходимости дыхательных путей, для снижения гиперсаливации и бронхореи – атропин
- При нарушении дыхания - ИВЛ с предварительной интубацией трахеи
- Промывание желудка
- при гемодинамических нарушениях – противошоковая терапия
- Для ускорения окисления этанола - внутривенно р- р глюкозы, витамин В1, В6, аскорбиновую кислоту

Острые отравления алкоголем у детей

- Составляют 11 – 12%
- Клиника характеризуется общими токсическими симптомами с вовлечением ССС, ЦНС и ВНС
- Особенно страдает ССС: тахикардия, снижение АД, метаболические изменения в миокарде
- Компенсированный метаболический ацидоз
- Клинические симптомы отравления – при небольших количествах этанола в крови : средней тяжести – 0,9 – 1,9‰, тяжелое - 1,6 – 5,‰

Суррогаты алкоголя

- Препараты на основе этилового спирта и содержащие различные примеси (гидролизный спирт из древесины, денатурат, парфум, клей БФ и др.)
- Препараты, не содержащие этиловый спирт - другие одноатомные или многоатомные спирты (ложные суррогаты) : ХУ, метанол, этиленгликоль

Case 1

- Biff says he drank “2 beers”
- His serum ethanol = 0.28 gm/dL
- Possible Questions:
 - How big is Biff?
 - How big are his beers?
 - How honest is Biff about his beers?



“2 beers” = ? EtOH

- Assume:
 - Pint-sized: 500 mL each
 - 6.8% EtOH v/v
 - EtOH ~ 0.7 g/mL

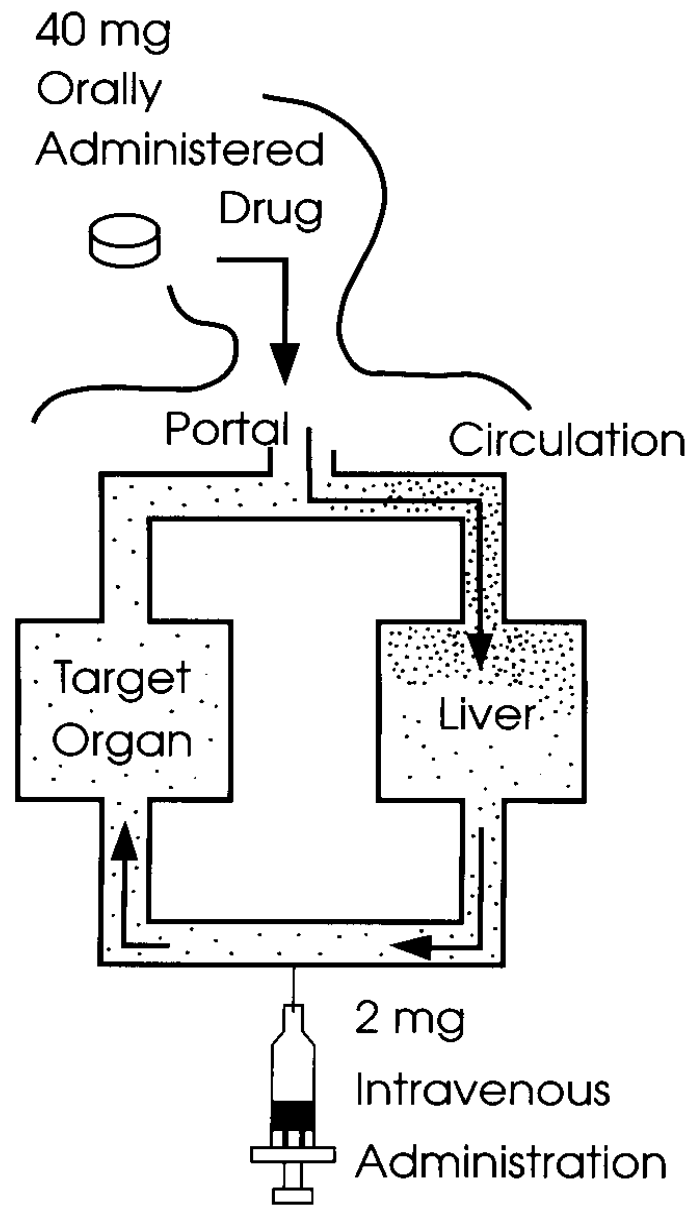


Calculation:

$$1000\text{mL} \times 6.8\text{mL EtOH}/100\text{mL beer} \times 0.7 \text{ g/mL} \\ = 47.6 \text{ g EtOH}$$



Absorption



“First-pass effect”

- Removal of drug after ingestion, by:
 - Enzymes in the gut wall
 - Uptake by the liver
 - Vomiting, AC, WBI, etc
- Ethanol: first-pass removal ~ 6-7%



Biff's absorbed dose: down to 44.5 g
($47.6 \times 93.5\% = 44.5$)

EtOH FP effect modified by:

- Gastric emptying time
 - Food
 - Medications (eg, Reglan, ranitidine)
- Gender
- Age

Most rapid and complete
EtOH absorption:

- older
- female
- empty stomach
- on metoclopramide



ОПИАТЫ

Опиаты и опиоиды

- Опиаты — наркотические алкалоиды опиума. Существуют и опиоиды — группа препаратов, оказывающих на организм человека эффект, похожий на действие опия, тоже являющиеся агонистами опиатных рецепторов. Часто опиатами называют алкалоиды мака и его производные, а опиоидами — их синтетические и полусинтетические производные и аналоги.

К опиатам относятся

- Естественные алкалоиды опиума (например морфин, кодеин, тебаин, наркотин),
- Полусинтетические производные (такие как героин (диацетилморфин, дигидрокодеин, дезоморфин).

Опиоиды

Важнейшее положение

Результаты токсикокинетики должны объяснять токсикодинамические результаты

Возможные вопросы

- Количество наркотического вещества принятого человеком
- Состав наркотической смеси
- Насколько объективен клинический анамнез пациента

Опиоиды

