

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи и медицинских
технологий Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ ФНКЦ ФМБА России)**

**АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ТОКСИКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Л Е К Ц И Я

на тему: «Токсикокинетика токсичных веществ в организме»

г.Москва, 2023

ЦЕЛЕВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКЦИИ:

совершенствовать знания слушателей по вопросам токсикокинетики.

УЧЕБНОЕ ВРЕМЯ: 6 часов.

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

№ п/п	Основные вопросы лекции	Время, мин
1	Введение	5
	Факторы, определяющие распределение токсических веществ в организме	25
	Транспорт токсических веществ через клеточные мембраны	30
	Теория неионной диффузии	30
	Токсико-кинетические особенности острых отравлений в зависимости от путей поступления токсических веществ в организм	30
	Общие принципы распределения яда в организме	30
	Основные пути биотрансформации ядов в организме	30
	Понятие о летальном синтезе	30
	Особенности почечного и внепочечного путей очищения организма от чужеродных веществ	30
	Иммунные механизмы сохранения химического гомеостаза	25
4	Ответы на вопросы	5
	И т о г о :	270

ЛИТЕРАТУРА

1. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.В. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / Под редакцией С.А.Куценко.- СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004.- 528с.
2. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: руководство для врачей. 2-е издание, доп. и перераб. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.:
3. Указания по военной токсикологии. - М., 2000. – 300 с.
4. Бадюгин, И.С. Экстремальная токсикология: руководство для врачей / И.С. Бадюгин [и др.]; под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 416 с.
5. Куценко, С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание /С.А. Куценко. – СПб.: «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.
6. Лужников, Е.А. Физиогемотерапия острых отравлений / Е.А. Лужников [и др.] – М.: Медпрактика – М, 2002. – 200 с.

7. Токсикология спиртов: учебное пособие. – СПб.: Лань, Военно-медицинская академия, 2001. – 120 с.

8. Лужников, Е.А. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение) / Е.А. Лужников [и др.] – М.: Медпрактика – М, 2001. – 220 с.

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

Лекция читается в учебном классе (аудитории), оборудованном мультимедийной установкой. Участие лаборантов в процессе чтения лекции не требуется. Перед лекцией в период самостоятельной подготовки слушатели должны изучить рекомендованную литературу.

Слушателям профильных групп лекция читается с акцентом на преимущественное использование полученных знаний в практической деятельности.

При чтении лекции используются элементы активного обучения.

Научность и современность материала лекции обеспечивается постоянным внесением корректив с учетом последних данных, исключением из лекции материалов, нашедших подробное отражение в учебниках, учебных пособиях и руководствах.

I. ВВЕДЕНИЕ

Отравлением или интоксикацией, называется патологическое состояние, развивающееся вследствие взаимодействия живого организма и яда. В роли яда может оказаться практически любое химическое соединение, способное вызвать нарушения жизненно важных функций и создать опасность для жизни. В соответствии с принятой в России терминологией отравлением обычно называют только те интоксикации, которые вызваны ядами, поступившими в организм извне.

Для изучения взаимодействия яда с организмом важно понимание процессов токсикодинамики и токсикокинетики яда.

Токсикокинетика характеризует пути поступления и распределения яда, его биотрансформацию и выведение из организма..

В зависимости от наличия токсического вещества в крови выделяют 2 стадии острого отравления:

1. стадия – токсикогенная – это период, в течение которого экзогенное токсическое вещество определяется в крови больного.

2 стадия – соматогенная стадия, или стадия соматогенных осложнений. В этой стадии экзогенное токсическое вещество не определяется в крови больного, а тяжесть его состояния определяется нарушением нормального функционирования органов мишеней, эндотоксикозом и развитием соматических осложнений

II. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Для изучения взаимодействия яда с организмом важно понимание процессов токсикодинамики и токсикокинетики яда. Токсикодинамика отражает воздействие яда на различные структуры и функции организма, механизмы его специфического действия и "избирательной токсичности", т. е. способности повреждать определенные клетки или структуры и нарушать их функции. Токсикокинетика характеризует пути поступления и распределения яда, его биотрансформацию и выведение из организма.

Распределение токсических веществ в организме зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного. Пространственный фактор определяет пути поступления и распространения яда, что связано с кровоснабжением органов и тканей, поскольку количество яда, поступающее к органу, зависит от его объемного кровотока, отнесенного к единице массы тканей ("динамическое распределение"). Наибольшее количество яда в единицу времени обычно поступает в легкие, почки, печень, сердце, мозг, при этом отмечается несоответствие между кровотоком и токсическим поражением органов ("статическое распределение"). При ингаляционных отравлениях основная часть яда поступает в почки, а при пероральных — в печень. Токсический процесс определяется не только количеством яда, накопившегося в тканях, но и чувствительностью к нему рецепторов "избирательной токсичности". Особенно опасны токсичные вещества, вызывающие необратимые изменения клеточных структур, что наблюдается при химических ожогах тканей кислотами, щелочами, и менее опасны обратимые изменения, вызывающие только функциональные расстройства, например при наркозе. Под временным фактором подразумевается скорость поступления яда в организм и его выведения, т. е. он отражает связь между временем действия яда и его токсическим эффектом. Концентрационный фактор определяется концентрацией яда в биологических средах, в частности в крови. Изучение концентрации яда позволяет определять токсикогенную соматогенную стадий отравления и корректировать лечение. Исследование концентрации яда во времени позволяет обнаружить период резорбции, достижение максимальной концентрации токсичного вещества в крови, и период элиминации, выведения яда из организма до полного очищения.

С точки зрения токсикодинамики специфическая симптоматика отравлений, отражающая "избирательную токсичность" ядов, наиболее ярко проявляется в токсикогенной фазе, особенно в периоде резорбции, для которого характерно начальное развитие патологических синдромов острых отравлений, таких как экзотоксический шок, токсическая кома, желудочно-кишечные кровотечения, асфиксия и др. В соматогенной фазе отравлений обычно развиваются синдромы, лишенные токсикологической

специфичности, трактуемые как осложнения острых отравлений — пневмония, острая почечная (ОПН) или почечно-почечная недостаточность (ОППН), сепсис и др.

III. ТРАНСПОРТ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ

Поступление чужеродных веществ в организм, их распределение между органами и тканями, биотрансформация (метаболизм) и выделение предполагают их проникновение через ряд биологических мембран.

Все мембранные системы организма имеют одинаковое строение, но отличаются по функциональным свойствам. Они представляют собой подвижные структуры, образованные белково-фосфолипидными комплексами, обладающими ограниченной проницаемостью (полупроницаемостью). Современное представление о строении мембран основано на гипотезе Доусона—Даниелли, согласно которой мембрана состоит из трех структур, включающих два белковых слоя, из которых один обращен в сторону цитоплазмы, а другой — наружу, и липидный бимолекулярный слой

Молекулы фосфолипида ориентированы таким образом, что, гидрофильные группы направлены в сторону белка, а гидрофобные поверхности соприкасаются. Толщина каждого слоя около 2—3 нм.

Предполагается, что в клеточных мембранах, существуют ультрамикроскопические поры, образованные гидрофильным веществом в липидных частях, причем мембраны и поры (каналы) имеют определенные электрические заряды.

Белки и липиды обладают в пределах мембраны известной мобильностью. Некоторые белки и липиды мембран связаны с олигосахаридами и представляют собой гликопротеиды и гликолипиды. Эти поверхностные соединения участвуют в распознавании отдельных факторов внешней среды и в реакции клеток на эти факторы. Им приписывается способность "узнавать" свои клетки и отвергать чужие. Свойство клетки распознавать различные гормоны, вырабатываемые в других частях организма, также объясняется присутствием этих структур на клеточной поверхности.

Прохождение веществ через мембраны представляет собой сложный процесс. Выделяют 4 основных типа мембран.

Мембраны первого типа препятствуют прохождению ионов и свободно пропускают нейтральные молекулы. При этом быстрее всего диффундируют молекулы веществ с высоким коэффициентом распределения масло—вода, т. е. с липофильными свойствами. Таким образом, растворимые в липидах вещества (например, многие наркотические средства) могут свободно, без затраты энергии, проходить через клеточные мембраны на основе законов диффузии.

Коэффициент диффузии яда или лекарства зависит от его молекулярной массы, растворимости в липидах и ионизации, а также от

пространственной конфигурации молекулы. Молекулы белков проникают путем пиноцитоза, при этом мембрана образует впячивания и как бы полностью обволакивает белковую молекулу, которая оказывается внутри клетки в виде пузырька. Таким образом, происходит транспорт через мембраны более крупных частиц, например ферментов и гормонов через стенку капилляров.

Мембраны второго типа, осуществляющие активный транспорт, содержат определенные носители, которые обеспечивают более интенсивную диффузию. В активном транспорте различных сахаров, аминокислот и нуклеотидов участвуют ферменты, входящие в состав самой мембраны и действующие как переносчики проникающих сквозь мембрану молекул. Этими свойствами обладают некоторые участки мембран первого типа. Транспортируемая молекула обратимо соединяется с носителем, который свободно передвигается между внутренней и наружной поверхностями мембраны. Таким образом осуществляется транспорт глюкозы в эритроцитах человека.

В мембранах третьего типа осуществляются более сложный транспорт и накопление вещества против градиента концентрации, что связано с необходимостью потребления энергии, которая образуется в результате метаболизма аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в самой мембране. Предполагается, что активный транспорт осуществляется через связь вещества с носителем, который претерпевает определенные химические превращения. Таким образом происходят транспорт ионов калия в клетках, всасывание и выведение веществ в ионизированной форме почечными канальцами. Носителями могут быть ферменты, например "калий- и натрийзависимая аденозинтрифосфатаза", обеспечивающая активный транспорт этих ионов. В последние годы обнаружена целая группа чужеродных веществ, названных ионофорами, способных изменять барьерную функцию мембран и переносить тысячи ионов в секунду. Ионофоры вырабатываются определенными микроорганизмами. В настоящее время открыт путь к направленному химическому синтезу новых, не встречающихся в природе веществ этого вида с избирательной способностью к переносу определенных ионов.

В мембранах четвертого типа происходит преимущественная диффузия через поры. Таким путем обеспечивается транспорт главным образом заряженных частиц, электролитов. Однако в мембранах существуют и каналы, пропускающие неэлектролиты. Об их величине можно судить по размерам молекул, которые они способны пропускать. Например, мембраны почечных клубочков человека способны пропускать вещество с молекулярной массой 70 000.

В мембранах этого типа транспорт веществ осуществляется по принципу фильтрации. Некоторые природные яды, например тетродотоксин, выделенный из скалозубых рыб, или батрахотоксин, полученный из

маленькой колумбийской лягушки, меняют транспортную способность мембран. Тетродотоксин способен "закрыть" ионный канал для натрия, батрахотоксин может полностью изменить транспорт мембран. Некоторые ионофоры, например антибиотик грамицидин А, передвигаясь в мембране, временами пробивают ее, чем создаются условия для проникновения ионов. Эти данные объясняют механизм действия многих ядов, избирательно влияющих на проведение нервного импульса в синапсах.

IV. ТЕОРИЯ НЕИОННОЙ ДИФФУЗИИ

Большинство органических и неорганических соединений являются электролитами, слабыми кислотами или основаниями. Скорость транспорта электролитов через мембраны будет определяться степенью ионизации молекулы в данных условиях, а также растворимостью нейтральной молекулы в жирах. Степень ионизации органических электролитов является функцией константы диссоциации (pK_a) и pH среды. Она рассчитывается по уравнению Гендерсона.

В организме каждая молекула в соответствии с pH биологической среды существует в этих двух формах, имеющих различную биологическую активность. Возможность многократной ионизации молекулы приводит к появлению разных диссоциированных форм при различных значениях pH в соответствии с pK_a этой формы.

Процессы диссоциации электролитов и законы неионной диффузии чрезвычайно важны для практической токсикологии, так как биологическое действие ионизированной и неионизированной форм молекул различно. Например, показано, что действие барбитуратов на миокард прямо пропорционально концентрации в нем неионизированной формы, а ионы вообще не дают токсического эффекта. Накопление и токсическое действие электролитов прямо пропорциональны концентрации нейтральной формы, а при pH , исключающем накопление этой формы, токсическое действие вообще не обнаруживается.

Неоднородность концентраций ионов водорода (pH) определяется градиентом между внеклеточной средой и содержимым клетки, а также протоплазмой клетки и ее органеллами. Именно этим градиентом определяется накопление токсичных веществ в тканях или отдельных органеллах клетки, определяющее избирательность токсического действия.

Таким образом, эффекты неионной диффузии объясняют многие механизмы действия токсичных веществ.

V. ТОКСИКО-КИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПУТЕЙ ПОСТУПЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМ

5.1. Токсико-кинетические особенности пероральных отравлений

Токсические вещества наиболее часто поступают в организм перорально. Некоторые жирорастворимые соединения (фенолы, цианиды) всасываются и проникают в кровь уже в полости рта.

На протяжении желудочно-кишечного тракта существуют значительные градиенты рН, определяющие различную скорость всасывания токсичных веществ. Кислотность желудочного сока близка к единице, все кислоты находятся в неионизированном состоянии и потому легко всасываются. Неионизированные основания, такие как морфин, ноксирон, поступают из крови в желудок и, превращаясь в ионизированную форму, проникают далее в кишечник. Токсичные вещества в желудке могут сорбироваться пищевыми массами, разбавляться ими, в результате чего контакт ядов со слизистой оболочкой будет затруднен. Кроме того, скорость всасывания зависит от интенсивности кровообращения в слизистой оболочке желудка, его перистальтики, образования слизи и др. Участвует в этом процессе и фильтрация некоторых ядов через мембранные поры желудочного эпителия.

Всасывание ядовитых веществ в основном происходит в тонком кишечнике, где рН 7,5—8,0. Гипотетически барьер кишечная среда/кровь состоит из эпителия, мембраны эпителия со стороны капилляра и базальной мембраны капилляра.

Колебания рН кишечной среды, присутствие ферментов, большое количество соединений, образующихся в процессе пищеварения, и процесс сорбирования значительно влияют на резорбцию ядовитых соединений и создают условия для их задержки. Кроме того, некоторые вещества, например тяжелые металлы, непосредственно повреждают кишечный эпителий и нарушают всасывание.

В кишечнике, так же как и в желудке, липидорастворимые вещества хорошо всасываются путем диффузии, а всасывание электролитов связано с их ионизацией, что и определяет быструю резорбцию оснований (атропин, хинин, анилин, амидопирин и др.). При отравлении беллоидом (белласпон) фазность в развитии клинической картины отравления объясняется тем, что одни ингредиенты этого препарата (барбитураты) всасываются в желудке, а другие (холинолитики, эрготамин) — в кишечнике.

Вещества, близкие по химическому строению к природным соединениям, всасываются через слизистую оболочку тонкой кишки путем активного транспорта или пиноцитоза.

Комплексы токсических веществ с белками, например металлы плохо всасываются в тонком кишечнике.

Заметное влияние на скорость всасывания ядов оказывает и величина объемного кровотока в сосудах желудочно-кишечного тракта. Резкое замедление местного кровотока и депонирование венозной крови в области кишечника при экзотоксическом шоке приводят к уравниванию локальных концентраций ядов в крови и в содержимом кишечника, что усиливает местный токсический эффект. Например, отравление гемолитическими ядами (уксусная эссенция) приводит к интенсивному разрушению эритроцитов в капиллярах стенки желудка и быстрому развитию тромбогеморрагического синдрома.

Таким образом, задержка токсичных веществ в желудочно-кишечном тракте при пероральных отравлениях, которая зависит от физико-химических особенностей яда и функционального состояния желудка и кишечника требует тщательного очищения желудочно-кишечного тракта.

5.2. Токсико-кинетические особенности ингаляционных отравлений

Всасывание ядовитых соединений через дыхательную систему обеспечивает наиболее быстрое их поступление в организм. Это объясняется очень большой поверхностью всасывания в легочных альвеолах ($100\text{—}150\text{ м}^2$), малой толщиной альвеолярных мембран, интенсивным током крови по легочным капиллярам и отсутствием условий для задержки ядов.

Барьер между воздухом и кровью состоит из липидной пленки, мукоидной пленки, слоя альвеолярных клеток, базальной мембраны эпителия и базальной мембраны капилляров.

Всасывание летучих соединений начинается уже в верхних дыхательных путях, но наиболее полно осуществляется в легких по закону простой диффузии в направлении падения градиента концентрации. Таков механизм всасывания многих летучих неэлектролитов, углеводов, галогеноуглеводородов, спиртов, эфиров и др. Скорость поступления ядов определяется их физическими свойствами и в меньшей степени физиологическим состоянием организма (интенсивность дыхания и кровообращения в легких).

Большое значение имеет коэффициент растворимости паров (вещества в воде (коэффициент Оствальда вода: воздух)). Чем больше этот коэффициент, тем больше вещества из воздуха поступает в кровь и тем длительнее процесс достижения равновесной концентрации между кровью и воздухом.

Многие летучие неэлектролиты не только быстро растворяются в жидкой части крови, но и связываются с белками плазмы и эритроцитами, в результате чего коэффициент распределения между артериальной кровью и альвеолярным воздухом выше коэффициента растворимости в воде.

Некоторые реагирующие пары и газы (хлористый водород, фтористый водород, сернистый газ, пары неорганических кислот и др.) подвергаются химическим превращениям непосредственно в дыхательных путях, поэтому их задержка в организме происходит с более постоянной скоростью. Кроме

того, они могут разрушать саму альвеолярную мембрану, нарушать ее барьерную и транспортную функции, что ведет к токсическому отеку легких.

При многих производственных операциях образуются аэрозоли (пыль, дым, туман), которые представляют собой взвесь частиц (пыль угольная, силикатная и др.), окислов металлов, многих органических соединений и др. При их поступлении в дыхательные пути происходят и задержка, и выделение. На задержку влияют агрегатное состояние аэрозолей и их физико-химические свойства (размер, форма, гигроскопичность, заряд частиц и др.). В верхних дыхательных путях задерживается 80 - 90% частиц величиной до 10 мкм, в альвеолы поступает 70—90% частиц размером 1 – 2 мкм и меньше.

В процессе самоочищения дыхательных путей эти частицы удаляются вместе с мокротой. В случае поступления водорастворимых аэрозолей всасывание происходит по всей поверхности дыхательных путей, причём часть яда со слюной попадает в желудок.

Существенную роль в самоочищении легких от яда играют альвеолярные макрофаги и лимфатическая система, тем не менее частицы аэрозоля металлов быстро проникают в ток крови или лимфы путем диффузии или транспортируются в форме коллоидов и белковых комплексов. Резорбтивное действие ядов проявляется в виде так называемой литейной лихорадки.

5.3. Токсико-кинетические особенности перкутанных отравлений

Проникновение токсичных веществ через кожу наблюдается преимущественно в производственных условиях и идет 3 путями: через эпидермис, волосяные фолликулы и выводные протоки сальных желез. Эпидермис рассматривается как липопротеиновый барьер, через который могут диффундировать разнообразные жирорастворимые газы и органические вещества в количествах, пропорциональных их коэффициентам распределения в системе липиды/вода. Это первая фаза проникновения яда в организм, второй фазой является транспорт этих соединений из дермы в кровь. Если необходимые для этих процессов физико-химические свойства веществ сочетаются с их высокой токсичностью, то вероятность тяжелых перкутанных отравлений значительно возрастает. Среди них на 1 месте стоят ароматические нитрированные и хлорированные углеводороды, металлоорганические соединения и др. Следует учитывать, что соли многих металлов, особенно ртути и лития, соединяясь с жирными кислотами и кожным салом, могут превращаться в жирорастворимые соединения и проникать через барьерный слой эпидермиса.

Механические повреждения кожи (ссадины, царапины, раны) термические и химические ожоги способствуют проникновению токсичных веществ в организм.

VI. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЯДА В ОРГАНИЗМЕ

После всасывания токсичного вещества в кровь происходит его распределение в организме. Однако распределение токсичных веществ с различными физико-химическими свойствами при их прохождении через многокомпонентные системы организма значительно сложнее. Для количественного анализа этих процессов используются различные модели, в том числе математические, которые позволяют рассматривать механизмы отдельных звеньев распределения чужеродных веществ в организме

Состояние равновесия, которое устанавливается при прохождении чужеродных веществ через мембраны, играет важную роль в процессе доставки этих веществ к рецепторам. Можно выделить константы, характеризующие связь вещества с носителем, с самим рецептором и процессом диффузии. Каждая из этих констант в конечном счете может быть заменена одной результирующей константой. Таким образом, судьбу каждого вещества в организме можно представить суммой констант, значение которых определяется особенностями его химической, структуры.

Распределение токсичного вещества в организме происходит с током крови, куда оно обычно поступает независимо от пути проникновения в организм. Различные токсичные вещества и их метаболиты транспортируются кровью в разных формах. Многие чужеродные соединения вступают в связь с белками плазмы, преимущественно с альбуминами. Характер связи определяется аффинитетом данного соединения с белками и поддерживается ионными, водородными и вандерваальсовыми силами по типу адсорбции на их поверхности.

Белки плазмы могут образовывать комплексы с металлами. Например, транспорт железа осуществляется специальным бета-глобулином, а 90—96% меди циркулирует в комплексе с глобулином (церулоплазмин).

Одним из основных токсикологических показателей является объем распределения, т. е. характеристика пространства, в котором распределяется данное токсичное вещество. Существуют 3 главных места (сектора) распределения чужеродных веществ: внеклеточная жидкость (приблизительно 14 литров для человека массой 70 кг.), внутриклеточная жидкость (28 л) и жировая, объем которой значительно варьирует. Объем распределения зависит от трех основных физико-химических свойств вещества: водорастворимости, жирорастворимости и способности к диссоциации (ионообразованию). Водорастворимые соединения способны распространяться во всем водном секторе организма (около 42 л), жирорастворимые вещества накапливаются преимущественно в липидах.

Основным препятствием для распространения водорастворимых веществ являются плазменные мембраны клеток. Именно процесс диффузии через этот барьер будет определять накопление вещества внутри клетки, т. е.

переход от распределения в 14 литрах воды (внеклеточная жидкость) к распределению в 42 л. Это имеет значение при распределении маннита, который не проникает в клетки тканей, а также при распределении мочевины, которая, являясь осмотическим регулятором свободно проходит через мембраны клеток растворяясь во всем водном секторе. Объемы распределения других веществ можно сравнивать с объемом распределения маннита или мочевины.

VII. ОСНОВНЫЕ ПУТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ

Очищение организма от чужеродных веществ включает различные виды детоксикации, которые суммарно определяют тотальный клиренс. Он состоит из трех основных частей: метаболических превращений (биотрансформация), почечной экскреции и внепочечного очищения.

Метаболические превращения занимают особое место в детоксикации чужеродных токсичных веществ, поскольку они являются основным "подготовительным" этапом для их удаления из организма. Биотрансформация идет в основном по двум направлениям: метаболические реакции разложения (окисление, восстановление, гидролиз), протекающие с затратой энергии, и реакции синтеза (соединение с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами), не требующие использования основных энергетических ресурсов клетки. Смысл всех этих реакций — образование нетоксичных гидрофильных соединений, которые гораздо легче, чем исходное вещество, могут вовлекаться в другие метаболические превращения и выводиться из организма экскреторными органами.

В метаболизме чужеродных ядов основное значение придается печеночным клеткам, обладающим высокой ферментной активностью. Главная ферментная реакция детоксикации в печени — окисление ксенобиотиков на цитохроме P-450.

Попавшие в организм чужеродные вещества соединяются с альбумином и в виде комплекса транспортируются в печень. Часть из них попадает в печень в свободном виде. Здесь на цитохроме P-450 в мембранах эндоплазматической сети гепатоцита происходит окисление ксенобиотика, который уже в виде нового комплекса или в свободном виде удаляется через экскреторные органы. Цитохром P-450 — это сложный белок, состоящий из апофермента — собственно белковой части и простетической группы — гема. Апофермент выполняет регуляторную функцию и может связывать сотни самых различных соединений. Гем может переводить молекулярный кислород из неактивной формы в активную и использовать его в реакциях окисления, которых насчитывается несколько десятков. Гем работает в составе окислительно-восстановительной цепи, поставляющей необходимые для активации кислорода электроны. Поставщиком электронов служит метаболит гликогена — восстановленный никотинамид — адениндинуклеотидфосфат (НАДФН).

В микросомальной фракции гепатоцитов содержатся ферменты не только окисляющие, но и восстанавливающие чужеродные органические соединения. С участием фермента цитохром-С-редуктазы (или цитохром-Р-

редуктазы) подвергаются восстановлению ароматические нитро- и азосоединения и алифатические галогеносодержащие соединения.

Многие ферментные системы немикросомального происхождения, содержащиеся в растворимой фракции гомогенатов печени, почек и легких, также катализируют реакции окисления, восстановления и гидролиза некоторых токсичных веществ, например спиртов, альдегидов и кетонов.

Метаболиты могут включаться в дальнейшие реакции, а также выделяться либо в неизменном виде, либо в виде конъюгатов. Конъюгация есть биосинтез, при котором чужеродное соединение или его метаболит соединяется с глюкуроновой кислотой, сульфатом, ацетилом, метилом, глицином. Присоединение осуществляется к функциональной группе токсичного вещества, в результате чего молекула становится более полярной, менее липидорастворимой и легко выделяемой из организма, например, сульфаниламиды, мепробамат, анилин, антабус, салициловая кислота подвергаются детоксикации, соединяясь с глюкуроновой кислотой. Известно также, что в результате биотрансформации образуются "реактивные метаболиты" вещества, утратившие свой непосредственный фармакологический эффект, но связанные с компонентами клеточных мембран, ферментами, основаниями нуклеиновых кислот и пр. при повторном введении исходного вещества они накапливаются и вызывают повреждение печени и других органов. К таким веществам относятся ипразид, парацетамол, карбомазепин, фенobarбитал, димедрол и пр.

VIII. ПОНЯТИЕ О ЛЕТАЛЬНОМ СИНТЕЗЕ

Особенно важным для клинической токсикологии является изучение тех метаболических процессов, в результате которых нетоксичное или малотоксичное вещество в процессе разложения или синтеза превращается в соединение более токсичное, чем исходное. Это явление называется летальным синтезом.

Яркий пример такого рода превращения — метаболизм метилового спирта, токсичность которого полностью определяется продуктами его окисления — формальдегидом и муравьиной кислотой: Метаболизм этилового спирта начинается с образования ацетальдегида, который на порядок токсичнее исходного продукта:

Тяжесть отравления этиленгликолем прямо пропорциональна степени его окисления до щавелевой кислоты:

Еще один пример летального синтеза связан с метаболизмом известного инсектицида паратиона (тиофос). Паратион не обладает антихолинэстеразным действием *in vitro*, но после введения в организм в молекуле происходит замещение серы на кислород, в результате чего образуется параоксон — мощный ингибитор холинэстеразы.

IX. ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНОГО И ВНЕПОЧЕЧНОГО ПУТЕЙ ОЧИЩЕНИЯ ОРГАНИЗМА ОТ ЧУЖЕРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ

Пути и способы естественного выведения чужеродных соединений из организма различны: почки—кишечник—легкие—кожа. Если включено несколько путей экскреции (почечный и внепочечные), то тотальный клиренс (L) составляет их сумма. т. е. $L = l_1 + l_2 + l_3$.

Выделение токсических веществ через почки происходит с помощью фильтрации и активного транспорта.

В результате фильтрации в почечных клубочках образуется ультрафильтрат, который содержит многие токсичные вещества, в том числе неэлектролиты в той же концентрации, что и в плазме. Весь нефрон можно рассматривать как длинную полупроницаемую трубку, через стенки которой возможен диффузионный обмен между протекающей кровью и формирующейся мочой. Одновременно с конвективным потоком вдоль нефрона токсичные вещества будут диффундировать, подчиняясь закону Фика, через стенку нефрона обратно в кровь, так как внутри нефрона их концентрация в 3—4 раза выше, чем в плазме. Количество вещества, которое покинет организм с мочой, зависит от интенсивности обратной реабсорбции. Если проницаемость стенки нефрона для данного вещества высокая, то на выходе концентрация в моче и в крови, выравнивается. Это означает, что скорость выведения будет прямо пропорциональна скорости мочеотделения, а клиренс будет равен произведению концентрации свободной формы яда в плазме на скорость диуреза, т. е. $l = l_{Kv}$ минимальное значение клиренса. Ютенка почечного ка-полностью непрони-
я токсического вещества, то клиренс максимален, не от скорости диуреза и равен произведению объема лжи на концентрацию свободной формы токсичного а в плазме: $l = KV_F$.

Реальный клиренс заключен между этими крайними величинами и гораздо ближе к минимальным значениям, чем к максимальным. Проницаемость стенки почечного канальца для водорастворимых электролитов определяется механизмами неионной диффузии, т. е. пропорциональна, во-первых, концентрации недиссоциированной формы, во-вторых, степени растворимости вещества в липидах. Эти два обстоятельства позволяют не только прогнозировать эффективность почечной экскреции, но и управлять, хотя и ограниченно, процессом ре-абсорбции. В почечных канальцах неэлектролиты, хорошо растворимые в жирах, путем пассивной диффузии могут проникать из канальцев в кровь и из крови в канальцы.

Направление пассивной канальцевой диффузии ионизированных органических электролитов зависит от рН мочи: если канальцевая моча более щелочная, чем плазма, то в мочу легко проникают слабые органические кислоты; если реакция мочи более кислая, то в нее проходят слабые органические основания.

Кроме того, в почечных канальцах осуществляется активный транспорт сильных органических кислот и оснований эндогенного происхождения (например, мочева́я кислота, холин, гистамин и др.), а также чужеродных соединений сходной с ними структуры с участием тех же переносчиков (например, чужеродных соединений, содержащих аминокруппы — диметилгидрозин, бензидин и др.). Образующиеся в процессе метаболизма многих ядовитых веществ конъюгаты с глюкуроновой, серной и другими кислотами также концентрируются в моче благодаря активному канальцевому транспорту и имеют высокий почечный клиренс.

Металлы выделяются преимущественно почками не только в свободном состоянии, если они циркулируют в виде ионов, но и в составе органических комплексов (например, ЭДТА), которые подвергаются клубочковой ультрафильтрации, а затем через канальцы проходят путем активного транспорта.

Выделение токсичных веществ через желудочно-кишечный тракт начинается уже в полости рта, где в слюне обнаруживаются многие электролиты, тяжелые металлы и др. Однако заглатывание слюны обычно способствует возвращению этих веществ в желудок.

Многие органические яды и образующиеся в печени метаболиты с желчью поступают в кишечник, часть их выделяется из организма с калом, а часть повторно всасывается в кровь и выделяется с мочой. Возможен еще более сложный путь, обнаруженный, например, у морфина, ноксирона, лепонекса и других веществ, когда из кишечника чужеродное вещество попадает в кровь и снова возвращается в печень.

Большинство металлов, задерживающихся в печени, могут связываться с желчными кислотами, например марганец, и с желчью выделяться через кишечник. При этом имеет значение форма в которой металл депонируется в тканях. Например, металлы в коллоидном состоянии долго задерживаются в печени и выделяются в основном с калом.

Таким образом, удалению через кишечник подвергаются вещества, не всосавшиеся в кровь при их пероральном поступлении, выделенные из печени с желчью и поступившие в кишечник через его стенку. В последнем случае основным способом удаления ядов служит их пассивная диффузия по градиенту концентрации.

Большинство летучих неэлектролитов выделяется из организма в основном в неизменном виде с выдыхаемым воздухом. Начальная скорость выделения через легкие газов и паров определяется их физико-химическими свойствами: чем меньше коэффициент растворимости в воде, тем быстрее происходит их выделение. Выделение фракции, депонированной в жировой ткани, задерживается и происходит гораздо медленнее, оно зависит от количества жировой ткани. Например, около 50% поступившего ингаляционным путем хлороформа выделяется в течение первых 8—12 ч, а

остальная часть — во второй фазе выделения, которая продолжается несколько суток.

Многие неэлектролиты, подвергаясь медленной биотрансформации в организме, выделяются в виде воды и углекислоты, удаляющейся с выдыхаемым воздухом. Углекислота образуется при метаболизме многих органических соединений, в том числе бензола, стирола, четыреххлористого углерода, метилового спирта, этиленгликоля, ацетона и др.

Через кожу, через потовые железы выделяются многие токсичные вещества — неэлектролиты (этиловый спирт, ацетон, фенолы, хлорированные углеводороды), но общее количество удаляемого таким образом токсичного вещества невелико и не играет существенной роли в его тотальном клиренсе.

Х. ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОХРАНЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА

Сохранение химического гомеостаза обеспечивается работой многих механизмов с участием различных органов и систем организма.

Указанные выше системы детоксикации и элиминации образовались в процессе эволюции как межсистемная кооперативная функция, основанная на взаимодействии между макрофагально-лимфоцитарной системой иммунитета, микросомальными ферментами печени и секреторно-транспортной системой почек. Каждая из этих систем способна к распознаванию, метаболизму и выведению из организма ксенобиотиков или избытка эндогенных веществ, как при "классическом" иммунитете (*immunitas* — избавление).

Распределение обязанностей между этими системами заключается в том, что если макрофагально-лимфоцитарная система иммунитета ответственна за обезвреживание главным образом макромолекул, то печеночно-почечная система занята биотрансформацией и выведением средне- и низкомолекулярных веществ. Предлагается рассматривать указанную систему защиты как "химический иммунитет" [Берхин Е. Б., 1986].

Единство функций этой системы подтверждается сходными реакциями на ингибирующие и стимулирующие вещества. Агенты, угнетающие иммунные ответы, снижают активность монооксигеназной системы печени (P-450) и канальцевую секрецию ксенобиотиков. К ним относятся гидрокортизон, циклофосфан, левомецетин; подобным свойством обладает и рентгеновское облучение.

Вещества, обладающие иммуностимулирующим свойством (ретаболил, тестостерон, оротат калия, левамизол и др.), индуцируют активность ферментов P-450 и увеличивают канальцевую секрецию.

Таким образом, иммунная система объединяет управление процессами метаболизма и детоксикации химических веществ, что позволяет определить новое направление научных исследований — иммунотоксикологию [Ковалев И. Е., 1986].

XI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что знание основных положений токсикокинетики крайне важно для клинического токсиколога, т.к.:

- позволяет прогнозировать поведение токсического вещества в организме;
- определять орган-мишень токсиканта;
- оценивать возможность коммуляции токсического вещества и создание депо токсинов;
- прогнозировать степень выраженности эндотоксикоза;
- выбирать наиболее оптимальные пути детоксикации;
- избежать осложнений и побочных эффектов при проведении активной детоксикации;
- решать вопрос о выборе антидота и целесообразности его применения.

Таким образом, на наш взгляд, токсикокинетика является первым звеном в построении логической схемы ведения больных с острыми и хроническими отравлениями.