

Kapitola III

Toxikinetika a biotransformace toxických látek

Toxikinetika (někdy též toxikokinetika) se zabývá osudem toxické látky v organismu od jejího průniku do organismu (absorpce), přes její rozdělení do jednotlivých tkání a buněk (distribuce), až po její vyloučení (exkrece). Chemická látka často podléhá v organismu řadě biochemických reakcí, při nichž se mění (transformuje) na látky jiného chemického složení (biotransformace). Toxikinetika nesleduje, jaké toxické účinky chemická látka v organismu vyvolává.

Absorpce

Absorpce je způsob, jakým chemická látka překonává bariéru mezi biologickým objektem a vnějším prostředím a proniká do organismu. Děje se tak na místech nazývaných brány vstupu (viz Kapitola I). Mezi nejčastější způsoby absorpce toxických látek u člověka patří: **Absorpce plícemi**, která se uplatňuje při vdechování plynů, par a aerosolů toxických látek. Tento způsob absorpce je častý při otravách toxickými plyny jako je chlor, kyanovodík (HCN), oxid uhelnatý (CO), oxid uhličitý (CO₂), oxidy dusíku, sirovodík (H₂S) apod., při otravách parami lehce prchavých kapalin jako je sirouhlík (CS₂), ether, benzen, chlorované uhlovodíky, tetraethylolovo, atd. a při otravách pevnými či tekutými aerosoly s různou velikostí částic. Absorpce plícemi (jako hlavní branou vstupu toxické látky do organismu) se uplatňuje i u mnoha bojových chemických látek jako je např. fosgen, difosgen, chlorpikrin, sarin, soman, tabun apod. Absorpce plynů a par plícemi (**vdechování, inhalace**) je velmi rychlá, protože tento orgán je svou stavbou uzpůsoben k efektivní výměně plynů (O₂ a CO₂) mezi vdechovaným vzduchem a krví. Tomu odpovídá jak neobyčejně velká efektivní plocha, na které k výměně dochází (kolem 2000 m²), tak stavba membrány plicních buněk (pneumocytů), která je velmi tenká, takže látky překonávající tuto vzdálenost pomocí difuze se dostávají z jedné strany membrány (alveoly) na druhou stranu membrány (krevní kapiláry) velmi rychle. Tato membrána je ovšem pro plyny a páry propustná v obou směrech, takže mezi plynnými molekulami chemické látky v plicích a rozpuštěnou látkou v krvi se ustaví **rovnovážný stav**, při němž je rychlost difuze v obou směrech je stejná. Obecně lze říci, že čím vyšší bude koncentrace látky v inhalovaném vzduchu, tím vyšší bude i její koncentrace v krvi. Beze zbytku to však platí pouze pro látky s vysokou rozpustností v kapalinách (krvi) jako je např. chloroform (CHCl₃). U látek s omezenou rozpustností v kapalinách, jako je tomu v případě uhlovodíků (methan, ethan, ethylen, benzen, toluen, apod.), je rychlost absorpce nižší, protože dojde k rychlému nasycení krve absorbovaným plynem nebo parami těkavé látky. Plicní absorpce tekutých a pevných aerosolů je ovlivněna rovněž velikostí částic. Čím menší jsou částice aerosolu, tím hlouběji pronikají do plicní architektury a jsou odolnější k fyziologickým mechanismům, kterými jsou vdechnuté částice odstraňovány z dýchacích cest (kýchání, vykašlávání, retrográdní pohyb řasinkového epitelu respiračního traktu). Nejmenší částice o velikosti 1 mm a menší pronikají až do alveolárních váčků a odtud jsou do krve a lymfatických cest přenášeny po pohlcení alveolárními makrofágy fagocytózou. Samotná krev je místem toxického účinku jen pro velmi omezené množství chemických látek (např. CO a

částečně HCN). Pro většinu z nich je nutné, aby pronikly z krve do tkání a jednotlivých orgánů. K tomu dochází tak, že látky rozpuštěné v krvi difundují do tkání tak dlouho, až dojde ke vzniku rovnovážného vztahu mezi tkání a krví, kdy koncentrace látky v tkáni a krvi se již nemění. Koncentrace v obou kompartmentech je ovlivněna zejména parciálními koeficienty chemické látky (bližší informace viz **Distribuce**). **Absorpce gastrointestinálním traktem** (GIT) přichází v úvahu při perorálním podání toxické látky (**ingesce**). GIT je častou branou vstupu toxické látky do organismu (např. alimentární otravy, předávkování léku, suicidia). K absorpci chemické látky v GIT může dojít na několika místech. Sliznicemi v dutině ústní (např. nitroglycerin), v žaludku (např. ethanol), v tenkém a tlustém střevě (většina léčiv) i v konečníku (některé léky v podobě čípků). Většina látek se vstřebává prostou difúzí, jen málo rozpustné látky se mohou do epiteliálních buněk GIT přemístit pomocí pinocytózy. Absorpce chemické látky trávicím traktem je však ovlivněna řadou faktorů. V první řadě jsou to samotné fyzikálně chemické vlastnosti látky jako je její rozpustnost ve vodě (hydrofilicita) a lipofilních rozpustidlech (hydrofobicita) a tomu odpovídající rozdělovací koeficient, stabilita při různých pH (prostředí žaludku je např. velmi kyselé, kolem pH 2,0), u nerozpustných látek také velikost částic apod. Významným způsobem může absorpci GIT ovlivnit zda a jakým způsobem je látka v zažívacím traktu metabolizována. O rychlosti a velikosti absorpce dále rozhoduje funkční stav GIT, zejména motilita střev a rychlost vyprazdňování žaludku, kteréžto veličiny mohou být výrazným způsobem pozměněny u nemoci a také modifikovány věkem. **Absorpce kůží** je poměrně častý způsob proniknutí chemické látky typu organických rozpustidel, chlorovaných uhlovodíků (tetrachlormethan, perchlorethylen), insekticidů, nervově paralytických organofosfátů apod. do lidského organismu, přestože pro většinu látek představuje neporušená kůže neproniknutelnou bariéru. Kůže je složena z několika vrstev epiteliálních buněk tvořících samostatné bariéry, ale pro absorpci chemické látky je rozhodující průnik přes nejvrchnější vrstvu zrohovatělých buněk zvanou *stratum corneum*. Projde-li látka touto vrstvou, je již další její průnik kůží prostou difúzí poměrně rychlý a jakmile je dosaženo dolních vrstev kůže, protkaných hustou sítí krevních a lymfatických kapilár, proniká látka rychle do krve. Je-li *stratum corneum* porušeno nebo odstraněno, průnik chemické látky přes kůži se velmi urychlí, je-li naopak tato vrstva pokryta filmem některých polymerů (tzv. biologické rukavice), může být dosaženo podstatného zpomalení kožní absorpce. Některé lipofilní látky mohou pronikat přes kůži v místech mazových a potních žláz. Absorpce kůží může být využita jako aplikační cesta pro některá léčiva (např. substituční hormonální léčba) a její rychlost lze zvýšit přidávkem některých látek, které penetraci před kůží urychlují.

Distribuce

Distribucí rozumíme dynamické rozdělení chemické látky nebo jejích metabolitů do buněk, tkání a orgánů organismu. Distribuce závisí na rychlosti přestupu látky z kapilárního řečiště do tkáňových tekutin a na rychlosti přestupu z tkáňových tekutin do buněk tkání. Distribuci chemické látky můžeme sledovat klasickými analytickými metodami nebo po jejím označení vhodným markerem (radioaktivní isotop, fluorescenční sonda apod.) lze využít moderních zobrazovacích metod, z nichž některé umožňují sledovat i dynamiku tohoto procesu (např. SPECT). Distribuce chemické látky v organismu je časově závislým a velmi komplexním jevem, který je možno popsat

kinetickými rovnicemi a charakterizovat některými kinetickými konstantami. Distribuce není nikdy rovnoměrná, v některých orgánech je vždy koncentrace látky vyšší než v jiných, což je závislé na fyzikálně chemických vlastnostech látky, na tom zda látka pronikla do organismu jednorázově či opakovaně, zda se váže na nějaký vysokomolekulární nosič a na celé řadě dalších faktorů. Je nutno si uvědomit, že distribuce chemické látky v organismu je v každém časovém okamžiku výsledkem její absorpce a exkrece a že neexistuje univerzální kinetický model distribuce, aplikovatelný na všechny látky. Distribuce je ovlivněna zejména **velikostí rozdělovacího koeficientu**, který udává v jakém poměru se látka dělí mezi vodní a organickou fází. Tato fyzikální veličina je jedním z faktorů, který rozhoduje o tom, v kterých tkáních či orgánech se látka hromadí (**kumuluje**). Místo kumulace chemické látky (tuková tkáň, mozek, játra, ledviny apod.) může být místem jejího toxického účinku, ale nemusí tomu tak být ve všech případech. Často slouží některé tkáně jako **specifická depa pro ukládání toxických látek** (např. tuková tkáň pro lipofilní látky typu DDT, HCH, polychlorovaných bifenylů apod.). Ukládání látek v depech může významným způsobem nejen ovlivnit jejich distribuci, ale může také významně snížit jejich toxicitu, ale z těchto míst se mohou látky uvolňovat ještě dlouho poté, co již není organismus chemickou látkou exponován a působit na něj toxicky. Většina chemických látek je schopna reversibilní vazby na některé biomakromolekuly, zejména na plazmatické a tkáňové bílkoviny, které pak mohou sloužit jako depa nebo specifické transportéry. Takovými proteiny jsou např. plazmatické proteiny **albumin**, **kyselý a₁-glykoprotein**, **gamaglobulin**, **transferin** a **ceruloplasmin**, z tkáňových proteinů jsou nejvýznamnější **metallothionein** a **ligandin**. Tyto bílkoviny plní v organismu významné fyziologické funkce, ale tím, že jsou schopny reverzibilně vázat mnohá xenobiotika, zasahují významným způsobem do jejich distribuce. Neméně významným faktorem pro distribuci látek je existence různých biologických bariér, protože některé látky mohou přes bariéry snadno přecházet, zatímco pro jiné jsou nepřekonatelnou překážkou. Z nejnámějších bariér jsou to zejména **hematoencefalická bariéra** (mezi krví a mozkem) a **placentární bariéra**, oddělující krevní oběh matky od krevního oběhu embrya.

Exkrece

Exkrecí rozumíme vylučování chemické látky z organismu, na němž se podílí řada orgánů. **Exkrece plícemi** je významná pro některé plyny (CO_2 , HCN, H_2S) a snadno těkavé látky (ethylen, CS_2 , chlorované uhlovodíky, apod.). Nejdůležitějším orgánem pro exkreci chemických látek jsou ledviny. **Exkrece ledvinami** je realizována glomerulární filtrací, při níž přechází z krve do moče látky až do hmotnosti 60 kDa a tzv. tubulární sekrecí, na níž se podílí specializované transportní systémy lokalizované v proximálních tubulech ledvin. **Exkrece stolicí** je dalším důležitým mechanismem vylučování látek z organismu. Děje se tak dvěma mechanismy. Jedním mechanismem je vazba chemických látek na nestrávené složky potravy a druhým mechanismem je vylučování žlučí. V játrech se kumuluje velké množství látek a játra jsou také jedním z míst, kde dochází k jejich metabolizaci. Z jater jsou toxické látky a jejich metabolity vylučovány do žluče a spolu s ní pak do stolice. Dalšími, méně významnými způsoby exkrece xenobiotik jsou exkrece potem, slinami, slzami a mateřským mlékem. Poněkud zjednodušené schematické znázornění absorpce, distribuce a exkrece toxických

chemických látek v organismu je znázorněna na Obr. 3.

3.

Obr. 3. Zjednodušené schéma absorpce, distribuce a exkrece toxických chemických látek v živočišném organismu.

Biotransformace

Biotransformací chemické látky rozumíme její chemickou přeměnu v organismu na jinou chemickou sloučeninu. K biotransformaci dochází v řadě orgánů, z nichž nejdůležitější jsou játra, dále ledviny, plíce a další parenchymatosní orgány. Játra jsou nejvýznamnějším biotransformačním orgánem, v němž dochází k přeměně většiny chemických látek, vstupujících do organismu. V játrech je biotransformační proces vázán na všechny jaterní buňky (hepatocyty), zatímco v ostatních orgánech má tuto schopnost jen omezené množství specializovaných buněk. Biotransformace může probíhat ve dvou fázích, ale existují i látky, které biotransformaci nepodléhají. Takové se vylučují ve formě, v jaké do organismu pronikly. Většina xenobiotik je však metabolizována a vylučována jako metabolity. **I. Fáze biotransformace** probíhá ve většině případů jako oxidativní reakce, méně často jako redukce nebo hydrolýza. Na biotransformačních reakcích se podílí několik enzymových systémů, z nichž nejdůležitější je komplex

cytochromu P-450. Ten odpovídá za hydroxylaci alifatických i aromatických sloučenin, za deaminaci, N-hydroxylaci a některé další chemické přeměny. Z jiných biotransformačních systémů jsou důležité flavinové aminoxidázy, peroxidázy, nesespecifické hydrolázy a další. Výsledkem I. fáze biotransformace je ve většině případů vznik hydrofilní a méně toxické látky, která se snadno vylučuje z organismu. Jen v ojedinělých případech je výsledkem biotransformace látka, která má větší toxicitu, než látka původní. Takový způsob biotransformace bývá někdy označován jako **bioaktivace** nebo **letální syntéza**. Tak je tomu např. u některých karcinogenů jako jsou např. polycyklické aromatické uhlovodíky, arylaminy jako je např. dimethylnitrosamin a nitráty (viz Obr. 4). Jiným příkladem může být bioaktivace málo toxického organofosfátu parathionu na silně toxický paraoxon. Na I. fázi biotransformace navazuje někdy její druhá fáze.

Obr. 4. Zjednodušené schéma bioaktivace některých chemických látek v živočišném organismu. **II. Fáze biotransformace** zahrnuje řadu syntetických reakcí, při nichž jsou xenobiotikum nebo jeho metabolity konjugovány s endogenními látkami za vzniku nových chemických sloučenin, které jsou potom exkretovány. Takové látky jsou proto označovány jako konjugáty. Nejčastěji jsou xenobiotika konjugována s kyselinou glukuronovou (glukuronáty), sírovou (sulfáty) nebo tripeptidem glutathionem. Z dalších biotransformací II. fáze je to např. acetylace, methylace apod. Všechny biotransformační reakce jsou řízeny enzymovými systémy, které jsou v buňce lokalizovány v oblasti endoplasmatického retikula. Enzymy zodpovědné za I. fázi biotransformace jsou lokalizovány v mikrosomech a enzymy podílející se na II. fázi jsou v cytosolu. Enzymová výbava je však u jednotlivých druhů živočichů značně odlišná, proto může být stejná látka u jednotlivých druhů živočichů rozdílně metabolizována.

Proto je přenos metabolických experimentů prováděných na laboratorních zvířatech někdy obtížně přenositelný na člověka. Rozdíly v enzymové výbavě však existují i v rámci druhu, protože zde existuje geneticky podmíněný polymorfismus. Ten má za následek, že u některých jedinců se chemická látka může metabolizovat mnohem rychleji či naopak mnohem pomaleji než u jiných nebo může být dokonce metabolizována i rozdílným způsobem. Z toho potom vyplývá, že různí jedinci jsou k toxickému účinku chemických látek různě citliví. Další rozdíly je možno pozorovat i mezi pohlavími a mezi mladými a starými jedinci. Jako typický příklad rozdílné biotransformace je často uváděno suxamethonium, krátkodobě působící myorelaxancium. Tato toxická látka je v organismu rychle metabolizována účinkem plasmové cholinesterázy (butyrylcholinesterázy), proto její farmakologický účinek rychle odeznívá. U jedinců s tzv. atypickou butyrylcholinesterázou, geneticky podmíněnou anomálií, při níž je enzymová aktivita silně redukována, je odbourávání suxamethonia mnohem pomalejší a může se tak projevit jeho toxický účinek. Kontrolní otázky ke kapitole III:

1. Co studuje toxikinetika chemických látek?
2. Jakými cestami může chemická látka pronikat do organismu?
3. Čím je podmíněna distribuce chemických látek v organismu?
4. Jaké znáte formy exkrece chemické látky?
5. Jaký je osud chemické látky v organismu?
6. Čím se liší I. a II. fáze biotransformace chemické látky?