

ТРАНСЛЯЦИЯ ТОКСИКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ И ЛЕТУЧИХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ

П.Н. Сорокоумов, А.И. Уколов.

ФГУП "Научно-исследовательский институт гигиены,
профпатологии и экологии человека" Федерального медико-
биологического агентства Российская Федерация



Работа с токсичными веществами

Причины отравления



Токсикокинетика - раздел токсикологии, в рамках которого изучаются закономерности резорбции, распределения, биотрансформации ксенобиотиков в организме и их элиминации.



Фармакокинетика — раздел клинической фармакологии, предметом которого является изучение процессов всасывания, распределения, связывания с белками, биотрансформации и выведения лекарственных веществ.

Некомпартментная модель фармакокинетики

Модель	Уравнение зависимости концентрации ксенобиотика в плазме крови от времени
Одна фаза элиминации без абсорбции	$C = C_0 \times e^{-k_\alpha t}$ (1)
Две фазы элиминации без абсорбции	$C = C_0 \times (P_f \times e^{-k_\alpha t} + (1 - P_f) \times e^{-k_\beta t})$ (2)
Одна фаза элиминации с абсорбцией	$C = C_0 \times (1 - e^{-k_{abc} t}) \times e^{-k_\alpha t}$ (3)
Две фазы элиминации с абсорбцией	$C = C_0 \times (1 - e^{-k_{abc} t}) \times (P_f \times e^{-k_\alpha t} + (1 - P_f) \times e^{-k_\beta t})$ (4)

Примечание: C – концентрация ксенобиотика в крови в момент времени, нг/мл;

C_0 — кажущаяся начальная концентрация ксенобиотика, нг/мл;

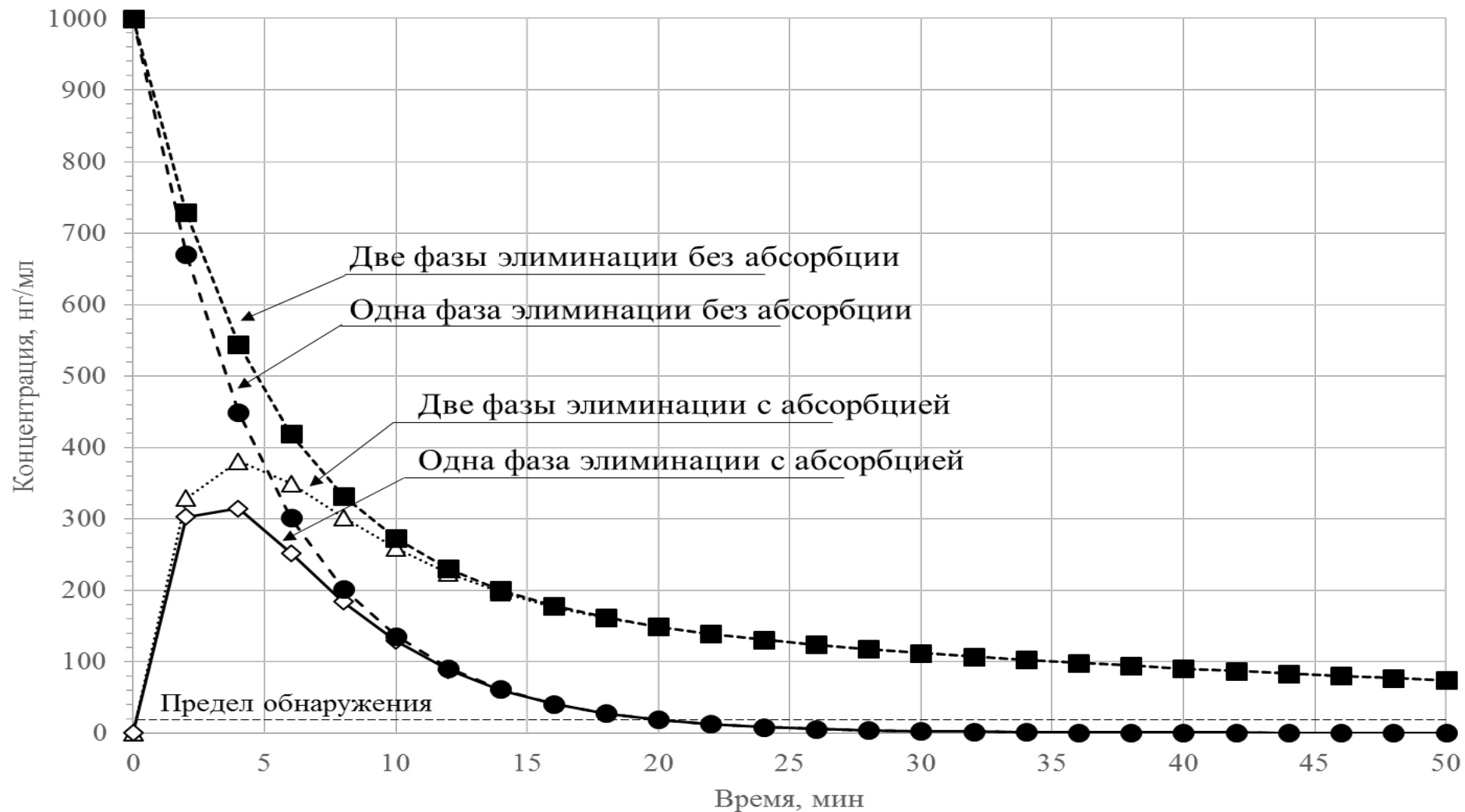
P_f — доля длительности быстрой фазы (альфа фазы);

k_α — константа элиминации в быстрой фазе (альфа фазе) или константа элиминации при однофазном выведении, мин^{-1} ;

k_β — константа элиминации в медленной фазе (бета фазе), мин^{-1} ;

k_{abc} — константа абсорбции, мин^{-1}

Виды токсикокинетических кривых



Фосфорорганические пестициды и летучие промышленные загрязнители

Соединение, доза	C_0 , нг/мл	$k_{абс.}$, мин ⁻¹	Pf	k_{α} , мин ⁻¹	k_{β} , мин ⁻¹	$AUC_{0-\infty}$, нг×мин/мл	C_{max} , нг/мл
Две фазы элиминации без абсорбции							
E-1,4-Дихлор-2-бутен, 0.22 мг/кг	979	-	0.27	0.0430	0.0040	52591	650
Диазинон, 15 мг/кг	308	-	0.75	0.0110	0.0017	0.5×10^5	243
Дисульфид углерода, 0.22 мг/кг	178	-	0.60	0.0190	0.0036	17326	150
Метакрилонитрил, 0.22 мг/кг	3140	-	0.28	0.0200	0.0056	143850	2474
Метилпаратион, 40 мг/кг	954	-	0.47	0.0075	0.0024	1.8×10^5	836
Пентахлорэтан, 0.22 мг/кг	43	-	0.67	0.0182	0.0026	7021	36
Одна фаза элиминации без абсорбции							
Аллилхлорид, 0.22 мг/кг	98	-	-	0.022	-	7200	80
Акрилонитрил, 0.22 мг/кг	110	-	-	0.066	-	1326	57
Бутилхлорид, 0.22 мг/кг	77	-	-	0.018	-	8677	63
Диметоат, 40 мг/кг	2×10^5	-	-	0.012	-	13×10^6	1.5×10^5
Хлорацетонитрил, 0.22 мг/кг	211	-	-	0.078	-	2129	97
Этилметакрилат, 0.22 мг/кг	1,4	-	-	0.020	-	901	1.2
Две фазы элиминации с абсорбцией							
Диэтиловый эфир, 0.22 мг/кг	1103	0.096	0.74	0.0050	0.0024	200808	662
Метилакрилат, 0.22 мг/кг	1833	0.044	0.37	0.0230	0.0054	92153	903
Метилметакрилат, 0.22 мг/кг	6.3	0.067	0.63	0.0160	0.0054	441	3.9
Нитробензол, 0.22 мг/кг	573	0.260	0.28	0.0054	0.0013	184771	546
Хлорпирифос, 20 мг/кг	92	0.037	0.61	0.0014	0.0009	0.9×10^5	78
Одна фаза элиминации с абсорбцией							
2-Нитропропан, 0.22 мг/кг	864	0.066	-	0.0190	-	53961	517
Гексахлорэтан, 0.22 мг/кг	13	0.150	-	0.0140	-	1070	10
Фозалон, 30 мг/кг	19	0.024	-	0.0011	-	15683	17

Химическое соединение	logP _{o/w} ¹	Масштабированные токсикокинетические параметры					
		t _{1/2} , ч (α) ²	t _{1/2} , ч (β) ³	C ₀ , нг/мл	k _{абс} , мин ⁻¹	T _{обн} ⁴ (кролик)	T _{обн} ⁴ (человек)
Две фазы элиминации без абсорбции							
E-1,4-Дихлор-2-бутен	2.35 ⁵	1.3	12	303	- ⁸	1 день	12 ч
Диазинос	3.81	3.4	27.0	204	-	3 дня	9 дней
Дисульфид углерода	1.94	4.5	14.1	4	-	2 дня	32 ч
Метакрилонитрил	0.68	2.8	9.3	7	-	1 день	2.2 дня
Метилпаратион	2.86	7.0	20.8	28	-	2 дня	4.1 день
Пентахлорэтан	3.22	2.9	18.3	3	-	1 день	9.5 ч
Одна фаза элиминации без абсорбции							
Акрилонитрил	0.25	0.9	- ⁶	3	-	1 день	1.5 ч
Аллилхлорид	1.93	5.5	-	3	-	1 день	7 ч
Бутилхлорид	2.39	16.0	-	2	-	2 дня	19 ч
Диметоат	0.78	2.6	-	1027	-	3 дня	4.3 дня
Хлорацетонитрил	0.95	0.8	-	4	-	1 день	2 ч
Этилметакрилат	1.94	61	-	<1	-	1 день	- ⁷
Две фазы элиминации с абсорбцией							
Диэтиловый эфир	0.89	2.3	4.8	37	0.040	5 дней	3.9 дней
Метилакрилат	0.80	2.1	8.4	102	0.018	2 дня	2.3 дня
Метилметакрилат	1.38	3.0	8.4	<1	0.028	1 день	-
Нитробензол	1.85	9.0	16.0	17	0.108	1 день	2.9 дня
Хлорпирифос	4.96	35.0	45.0	3	0.015	3 дня	4.4 дня
Одна фаза элиминации с абсорбцией							
2-Нитропропан	0.93	3.4	-	26	0.027	1 день	16 ч
Гексахлорэтан	4.14	6.0	-	<1	0.063	1 день	-
Фозалон	4.38	44.0	-	2	0.010	5 дней	18 ч

Примечания: ¹ – логарифм коэффициента распределения в системе октанол/вода; ² – период полувыведения в быстрой фазе; ³ – период полувыведения в медленной фазе; ⁴ – период возможного обнаружения соединения в крови после введения данной дозы с использованием данной методики; ⁵ - Оценка ACD/Labs Percepta Platform - PhysChem Module; ⁶ – медленная фаза выведения отсутствует; ⁷ – невозможно обнаружить факт введения данной дозы с использованием данной методики; ⁸ – вычисление произведено без учета фазы абсорбции.

Выводы:

- Масштабированные токсикокинетические параметры позволяют существенно повышать информативность результатов биомониторинга, так как наличие информации о зависимости концентрации биомаркера от времени, то есть о его токсикокинетических параметрах, позволяет оценивать экспозицию организма человека токсическим ксенобиотиком

Спасибо за внимание!