

Cristina Adriana Dehelean

Dorina Gheorgheosu

Daniela Ionescu

**NOȚIUNI DE
TOXICOLOGIE GENERALĂ**





COLECȚIA

HIPPOCRATE

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA**

**Cristina Adriana Dehelean
Dorina Gheorgheosu
Daniela Ionescu**

**NOȚIUNI DE
TOXICOLOGIE GENERALĂ**

Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2013



Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.evb.umft.ro

Director general: Prof. univ. dr. Dan V. Poenaru

Director: Prof. univ. dr. Andrei Motoc

Colecția: HIPPOCRATE

Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Andrei Motoc

Referent științific: Prof. univ. dr. Zoltán Szabadai

© 2013 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

DEHELEAN, CRISTINA

Noțiuni de toxicologie generală / Cristina Adriana Dehelean,
Dorina Gheorgheosu, Daniela Ionescu. - Timișoara : Editura Victor
Babeș, 2013

Bibliogr.

ISBN 978-606-8456-14-0

I. Gheorgheosu, Dorina

II. Ionescu, Daniela

615.9

CAPITOLUL 3. NOȚIUNI DE TOXICOCINETICĂ

3.1. Aspecte generale de toxicocinetică

Cinetica xenobioticelor este asemănătoare ca principii de bază cu cea a compușilor cu potențial terapeutic. În general, corpul mamiferelor prezintă mecanisme importante de apărare și bariere pentru toxici. Dintre căile de pătrundere a toxicilor în organism, cea respiratorie permite accesul cel mai rapid, cea cutanată este cea mai întinsă/extinsă și o barieră destul de bună pentru toxicii din exterior, iar cea digestivă este una dintre cele mai utilizate sau solicitate pentru pătrunderea xenobioticelor.

Procesul cinetic al toxicilor se poate corela cu teoria generală de farmacocinetică, cu diferența că se adresează substanțelor cu potențial toxic. Este cunoscut faptul că traducerea termenului de toxicocinetică ar însemna din greacă: toxicon = otravă, iar kinetikos înseamnă mișcare. Ca idee de ansamblu, prin cinetica toxicilor se înțeleg următoarele procese principale: **Absorbție**, **Distribuție**, **Metabolizare** și **Excreție** cu particularități legate de bioacumularea toxicilor la nivelul organismului. O altă expresie folosită de unii autori pentru acest tip de proces este aceea de **CHEMOBIOCINETICĂ**. Toxicocinetica privită în contextul actual este procesul care cuprinde principiile farmacocinetice adaptate și cu specificul aferent modelelor de toxicitate animală și coroborate cu date de toxicitate referitoare la organismului uman. Toxicocinetica reprezintă comportamentul toxicilor în organism sau acțiunea organismului asupra toxicilor și determină apariția de compuși toxici ca atare sau metaboliți ori poate genera reducerea toxicității unui compus. Procesele toxicocinetice se pot raporta pornind de la testarea pe animale de laborator, la extrapolarea datelor pe om prin așa-numita farmacocinetică pe baze fiziologice (PBPK), ce va putea prezice expunerea la toxici dependentă de doză. Așadar, prin procesele toxicocinetice, un toxic poate produce o acțiune, poate fi detoxifiat sau poate fi activat. În unele materiale științifice toxicocinetica este divizată în două categorii mari de procese: dispoziția și metabolizarea toxicilor. Din prima categorie fac parte procesele de absorbție, distribuție, stocare și excreție, iar din cea de a doua procesele de metabolizare propriu-zise concretizate în schimbări structurale mediate enzimatic și schimbări de mărime, configurație, polaritate și reactivitate a compusului intrat în acest proces.

Definirea sub altă formă a toxicocineticii ar fi că reprezintă studiul mișcării substanțelor toxice de-a lungul organismului și relația între doza care intră în organism și nivelul de substanță toxică găsită în sânge sau altă probă biologică relevantă.

Toxicocinetica în cazul copiilor, dar și al altor grupuri de risc sau speciale îmbracă un aspect particular. O serie de procese analizate într-un anumit fel pentru organismul adult cu funcționalitate normală a organelor principale care participă în procesul cinetic sunt modificate sau/și deteriorate pentru grupurile speciale: copii, vârstnici, gravide etc.

3.2. Absorbția toxicilor

Absorbția toxicilor este un proces cinetic principal care se poate desfășura doar local sau, mult mai important, se poate produce la nivel sistemic. Toxicii pot pătrunde în organism pe căile principale: gastro-intestinală, respiratorie și cutanată dintre care cea mai comună este cea gastro-intestinală și foarte aproape ca aplicabilitate și cea pulmonară. Pentru compușii terapeutici, dar și unii toxici există și alte căi: parenterală, intra-rectală etc. Absorbția unui xenobiotic este dependentă de niște factori principali cum ar fi: viteza de dizolvare, viteza de transport prin membrana biologică, concentrația toxicului, care sunt într-o strânsă legătură cu tipul substanței și particularitățile organismului. Absorbția este sporită la nivelele la care fluxul sanguin este foarte intens sau/și suprafața de absorbție este mare, cum ar fi: plămâni, intestinul etc. Factorii care caracterizează substanța în procesul absorbției sunt: liposolubilitatea însoțită și de o anumită hidrofilie a toxicului (complex favorabil absorbției), gradul de ionizare, capacitatea de stabilitate în tractul gastrointestinal, mărimea particulelor solide; practic, în mare parte este vorba despre ansamblul proprietăților fizico-chimice ale toxicului. O caracteristică importantă a absorbției unui xenobiotic este și solubilitatea compusului respectiv în legătură directă cu pH-ul lichidelor biologice. Alți factori care influențează absorbția unei substanțe cu potențial toxic sunt gradul de disociere, cu precizarea că pentru compușii ionizabili doar fracțiunea neionizată la echilibrul de disociere este capabilă să asigure procesul de absorbție. Astfel, acizii slabi se absorb preponderent la nivel de stomac, bazele slabe la nivel intestinal etc.

Nivele principale la care are loc absorbția sunt:

- A. Tractul gastro-intestinal
- B. Zona respiratorie-pulmonară
- C. Organul cutanat.

3.2.1. Membrana celulară

Membrana celulară joacă un rol esențial în procesele cinetice. Structura sa poate influența în primul rând absorbția toxicilor, dar și alte procese cinetice cum sunt distribuția și eliminarea. Barierele membranare existente la anumite nivele sunt diferite și pot genera și diferențe în procesele cinetice. Membrana celulară în general este de tip lipoproteic, respectiv compusă din fosfolipide și proteine, cu lipide aranjate în dublu strat și proteine interdispersate. Orientarea hidrofilă membrana este spre exterior, iar cea lipofilă spre interior. Proteinele membranare intra- și extra-dispoziționate pot juca și rol de receptori, fiind important și rolul lor de transportor. Ca expresie generală proteinele membranare prezintă trei roluri esențiale: structural, receptor și enzimatic (ex. ATP-azică). Alte componente ale membranei celulare pot fi glicoproteinele, glicolipidele și un component destul de important, colesterolul. Colesterolul este elementul esențial membrana responsabil de integritatea și fluiditatea membrana care poate influența transportul transmembranar prin modificarea permeabilității. Unele din membranele cu cea mai redusă compoziție de colesterol sunt cele mitochondriale. Această structură globală amfipatică este o barieră importantă pentru moleculele ionizate și puternic polare. La nivel membrana se întâlnesc adesea duble legături (mai ales pentru fosfolipide), care sunt relevante pentru aspectele toxicologice deoarece sunt susceptibile la peroxidare. Membranele cu un conținut crescut de lipide (ex. la nivel SNC) facilitează acumularea substanțelor puternic lipofile, cele cu molecule structurale cu rol transportor participă considerabil la difuzia pasivă sau prin molecule carrier la cea facilitată. Există și membrane care facilitează absorbția hidrofilă, deoarece conțin un număr crescut de pori (ex. glomerulul renal, parenchimul hepatic).

3.2.2. Mecanismele de transport trans-membranar

3.2.2.1. Difuzia pasivă

Difuzia pasivă este pentru toxici mecanismul de transport principal și se caracterizează prin trei aspecte:

- Gradientul de concentrație;
- Liposolubilitatea xenobiotului;
- Starea de ionizare.

Astfel că doar moleculele neionizate și liposolubile difuzează pasiv în interrelație cu gradientul de concentrație. În mod firesc, substanțele pot circula de la concentrație mai mare la una mai redusă. Regula care guvernează acest transport este legea lui Fick:

$$\text{Rata de difuzie} = \frac{D \times S \times \Delta C \times P_c}{d} \quad \text{unde}$$

- D este coeficientul de difuzie,
- S reprezintă aria suprafeței membranare,
- P_c este coeficientul de partiție,
- d este grosimea membranei
- C_h și C_l sunt concentrațiile la ambele părți membranare.

În mod curent, procesul se corelează cu o cinetică de gradul întâi. Aceasta înseamnă că difuzia pasivă este în relație și dependentă de concentrația compusului la nivelul suprafeței membranare. Acest gradient va fi menținut permanent deoarece la nivelul organismelor vii avem de-a face cu sisteme dinamice (substanța este absorbită, difuzează în sânge și/sau este eliminată). Acest lucru îl deosebește de alte procese, cum ar fi transportul activ, care pot fi procese cu caracter de saturare.

Liposolubilitatea este un alt factor important în difuzia pasivă. Este interesant faptul că nu se poate asocia direct liposolubilitatea foarte crescută cu difuzia mult mai mare, ci, dimpotrivă, un compus cu lipofilie moderată și conținând grupare polară și neionizată este un candidat mai favorabil (are și un ușor caracter hidrofil). Unitatea de măsură pentru aceasta este coeficientul de partiție logP.

Gradul de ionizare este și el semnificativ, deoarece doar moleculele neionizate au capacitatea de a traversa membranele ușor, prin difuzie pasivă.

Gradul de ionizare al xenobiotului poate fi calculat prin ecuația Henderson-Hasselbach:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \frac{\text{Log}[A^-]}{[HA]} \text{ sau } \text{pH} = \text{pK}_a + \frac{\text{Log}[A]}{[HA+]}$$

unde pKa este constanta de disociere și contează tipul acid sau bază.

3.2.2.2 *Transportul membranal prin intermediul moleculelor carrier*

Acest tip de transport este la rândul lui subdivizat în două: transportul activ și difuzia facilitată.

Transportul activ prezintă următoarele caracteristici principale:

- necesită prezența și participarea moleculelor carrier;
- este un consumator de energie metabolică, de obicei ATP;
- transportul transmembranar se produce în sens opus gradientului de concentrație;
- toxicii metabolici care afectează activitatea metabolică pot inhiba procesul în sine;
- este un proces cu capacitate clară de saturare;
- se poate observa competiție pentru substraturi, macromoleculele carrier solicită competitivitate și selectivitate;
- se bazează în general pe o cinetică de ordinul zero descrisă de modele cinetice enzimatică Michaelis-Menton;
- traversarea membranală este mult mai rapidă comparativ cu difuzia pasivă;
- transportul mediat de moleculele carrier este specific în general pentru anumite zone ale organismului: bariera hemato-encefalică, membranele neuronale, plexul coroid, celulele renale tubulare, hepatocite, tract biliar;
- este un proces agreat de compuși endogeni sau moleculele asemănătoare structural cu aceștia (ex. levodopa, fluorouracil); pentru moleculele transportate este importantă atât structura lor, cât și orientarea spațială;
- se poate aplica cel mai adesea pentru molecule polare (diferit față de difuzia pasivă) și neionizate, dar și molecule lipofile.

Despre sistemul de transport activ se mai spune că poate fi: uniport, simport și antiport. Proteinele transportoare care se implantează în stratul

bilipidic funcționează în general ca enzime de legătură membranare. Transportul de acest tip poate implica uneori și canalele ionice.

Difuzia facilitată este o combinație între difuzia facilitată și transportul activ. Ea se deosebește de difuzia pasivă prin:

- implicarea proteinelor carrier transportoare cu caracter specific;
- procesul are proprietatea de a se satura;

și se aseamănă cu aceasta prin:

- păstrarea normalității referitoare la gradientul de concentrație;
- lipsa necesarului de energie metabolică.

În mod invers, se aseamănă și deosebește de transportul activ. Acest proces este specific pentru unele molecule endogene care se pot preta și la transportul prin difuzia simplă, doar că aceasta s-ar produce prea lent și uneori ne semnificativ.

3.2.2.3 Alte tipuri de transport

Fagocitoza și pinocitoza sunt procese cu aspect de endocitoză și se produc prin invaginare membranară. Procesul necesită energie metabolică și se poate produce pentru ioni în mediul în care se găsesc. În mod normal are loc formarea unei vezicule care fuzionează cu un liozom primar. Aceasta devine liozom secundar, care are proprietatea de a furniza un sistem enzimatic, se poate consuma (digera) macromolecula.

Filtrarea este un proces care permite mișcarea structurilor solubilizate de-a lungul barierelor epiteliale membranare prin intermediul presiunii hidrosatice. Exemplu de astfel de zonă cu potențial de filtrare este nefronul. Sunt o serie de organe care pot facilita filtrarea pasivă pentru pasajul apei.

3.2.3. Căile principale de pătrundere a toxicilor în organismul uman

3.2.3.1. Clasificarea căilor de pătrundere a toxicilor în organism

În mod uzual, pătrunderea toxicilor în organism se realizează pe trei căi principale: orală, cutanată și respiratorie. Raportat la frecvența utilizării unor zone ale acestor arii largi de absorbție, se discută despre calea intestinală, calea pulmonară și calea dermică.

Căile de pătrundere a substanțelor terapeutice și uneori și a toxicilor în organism se împart în mod detaliat și riguros în căi de pătrundere directe și indirecte de tipul:

A. căi directe (imEDIATE, cu biodisponibilitate considerabilă)

B. căi indirecte (mediate): pătrunderea substanței se face indirect, prin tegumente, seroase, mucoase, având de multe ori ca destinație finală circulația sistemică. Aceste căi au o disponibilitate biologică variabilă.

Cele mai importante căi de pătrundere a compușilor cu potențial toxic sunt:

- Pielea;
- Tractul gastro-intestinal;
- Plămâni;
- Intramuscular;
- Intravenos;
- Subcutanat.

3.2.3.2. Calea respiratorie sau inhalatorie

Calea respiratorie sau inhalatorie este calea cea mai rapidă de pătrundere a substanțelor cu potențial nociv în organism, pe o cale directă, pulmonară, cu distribuirea foarte posibilă în sistemul circulator. Cele mai cunoscute substanțe care au o posibilitate crescută de pătrundere pe această cale sunt substanțele gazoase propriu-zise cu anumite caracteristici. Absorbția este importantă și devine risc major pentru substanțe care se găsesc în medii unde se respiră perioade crescute de timp.

Procesul de pătrundere și sedimentare a toxicilor gazoși (absorbția se produce și pentru aerosoli și particule solide) este dependent în primul rând

de mărimea particulelor, respectiv „diametrul aerodinamic”. Parametrul cel mai fidel prezentat în literatura de specialitate este *masa medie a diametrului aerodinamic MMAD*. Clearance-ul ciliar local joacă și el un rol în procesele cinetice pulmonare. În funcție de MMAD, pătrunderea respiratorie a particulelor se face în următoarele regiuni ale aparatului respirator: cu diametrul mai mare de 5 μm se sedimentează în principal în regiunea nasofaringeală prin impact direct, cele cu diametrul între 1 și 5 μm trec de-a lungul tractului traheobronșic și pot produce sedimentare, iar cele cu diametre foarte mici ajung în apropierea alveolelor. Deosebit de active sunt pulberile încărcate electric.

La nivelul *zonei nazale* se întâlnește o membrană mucoasă cu permeabilitate crescută ce oferă o bună posibilitate de absorbție. Biodisponibilitatea mucoasei nazale pentru particule mici este considerabilă. Mucoasa nazală acceptă ușor molecule de tip proteine și peptide. O altă particularitate a acestei căi este drenajul venos direct la nivelul circulației sistemice, ceea ce conduce la ideea instalării efectelor toxice sistemice pentru compuși care urmează această cale de administrare care nu se limitează la efectul local. Suprafața de absorbție relativ redusă și posibilitățile de intervenție mecanică de tipul iritabilității pot influența penetrarea nazală. Este important de menționat că această cale poate servi pentru absorbția unor substanțe ilicite (droguri).

Absorbția la nivel pulmonar prezintă ca și caracteristici esențiale aceea că suprafața de absorbție este mare, subțire și bine irigată, ajungând rapid de la nivel pulmonar la nivel sanguin sistemic.

Aerosolii și particulele solide de anumite dimensiuni cu o anumită încărcătură ionică circulă pulmonar mult mai dificil decât gazele și pot ajunge destul de dificil la nivel alveolar datorat mucusului și aparatul ajută la „respingerea” acestor particule spre esofag și tractul gastro-intestinal. Ca fenomen complementar se mai poate întâlni și fagocitoza, ce poate ajuta la îndepărtarea toxicilor. Depozitarea toxicilor la nivel respirator este dependentă de comportamentul lor aerodinamic, proprietățile lor fizice, diametrul aerodinamic și diametrul de difuziune echivalent etc.

3.2.3.3. Calea cutanată sau dermică

Pielea este o poartă de intrare relevantă pentru poziționare și întindere (cel mai mare organ) pentru toxicii din mediul înconjurător sau din mediul industrial, cu funcții senzoriale și imunologice. Majoritatea

substanțelor pot penetra pielea în diverse grade, dependent de proprietățile lor fizice și chimice, dar și de proprietățile și integritatea pielii. Organul cutanat este alcătuit din următoarele straturi principale: stratul cornos, epidermul viabil, dermul și țesutul subcutan, hipodermul. Important și relevant pentru absorbția dermică și cutanată este vehiculul și forma finită în care este încorporat principiul activ. Stratul cornos are rol de barieră, cu compoziție importantă lipidică.

Un alt aspect important al căii de absorbție este conținutul enzimatic abundent, în enzime lipid catabolizante (lipaze, fosfolipaze, svingomielinaze, steroid sulfataze) prezente cantitativ în stratul cornos și granulos.

Dermul și hipodermul intervin în absorbția cutanată, dar activitatea se poate corela cu absorbția transfoliculară.

3.2.3.4. Calea digestivă

Aceasta este calea cea mai utilizată pentru absorbția toxicilor și este prezentată detaliat în capitolul următor. Cea mai importantă zonă de absorbție datorită particularităților pe care le prezintă este zona intestinului subțire.

3.2.3.5. Alte căi de absorbție

Căile prezentate în actualul subcapitol la următoarele puncte, respectiv intramusculară, intravenoasă sau subcutanată, sunt cele mai importante căi parenterale, care se folosesc mai ales pentru aplicarea experimentală a toxicilor. Dintre acestea, calea intravenoasă asigură o biodisponibilitate de 100% a compusului cu potențial nociv.

3.2.4. Absorbția gastrointestinală a toxicilor

La acest nivel se administrează și absorb substanțele administrate sau ingerate „per os”, zona ideală a absorbției fiind intestinul subțire la nivelul căruia pH-ul este de aproximativ 6. Tractul gastro-intestinal prezintă caracteristici legate de structură (straturi disponibile), dar și legate de compoziție (mucus), care corelate cu o grosime și vascularizație corespunzătoare favorizează în unele zone procesele de absorbție. Această

particularitate structurală poate oferi un minimum de rezistență pentru absorbția toxicilor.

În zona esofagului, absorbția este diminuată datorită epitelului cornificat. În general, absorbția din tractul digestiv se face prin difuziune pasivă și procese de filtrare, cu excepția nutrienților. Glucoza, aminoacizii și unele substanțe medicamentoase cu structuri înrudite celor endogene se absorb prin transport activ sau difuzie facilitată. Endotoxinele bacteriene și unele carcinogene se pot absorbi prin mecanism endocitotic.

Cea mai comună zonă de absorbție în tractul gastro-intestinal este așadar intestinul subțire, după care se poate vorbi, dar la nivel mult mai redus, de absorbția stomacală, bucală și rectală în circumstanțe specifice. Secrețiile lacrimale, salivare și nazale „deversează” în tractul gastro-intestinal și predau materiile toxice ca atare sau preluate dintr-o prealabilă administrare i.v., care intră în legătură cu aceste secreții. Suprafața intestinului subțire este mare, atât ca atare, cât și prin vilozitățile sale, care o cresc de aproximativ 600 de ori. Substanțele foarte grase sunt prezente la nivel intestinal sub formă de emulsie și trec ca soluții absorbabile cu ajutorul sărurilor biliare, care joacă rolul de „detergent” al organismului.

Absorbția toxicilor la nivelul intestinului subțire este caracterizată de următoarele aspecte principale:

- bazele slabe, sub formă ionizată, la pH-ul sucului intestinal de 6, vor fi absorbite rapid, cu precizarea că pH-ul plasmei de 7,4 poate determina reîntoarcerea acestora în intestin;
- acizii slabi care se găsesc în stare ionizată vor fi absorbiți atât datorită unor caracteristici ale locului absorbției, cât și a proceselor derulate asupra moleculei în sine. Ei se pot absorbi și la nivelul stomacului prin particularitățile fizice de la acest nivel (pH între 1-3 etc).
- Suprafața mare a intestinului subțire și perioada de contact crescută cu acesta, ionizarea moleculei și apropierea de pH-ul de 7,4 sanguin va favoriza îndepărtarea toxicului de la locul absorbției și menținerea gradientului de concentrație de-a lungul membranei intestinale; microstratul acid din vecinătatea mucoasei intestinale de 20 μm și cu un pH ușor mai scăzut decât cel din lumenul intestinal acumulând și aciditatea aferentă la nivel de duoden.

Factorii care favorizează absorbția intestinală a toxicilor sunt:

- suprafața mare de contact datorată suprafeței intestinale ca atare și prin vilozitățile intestinale;
- grosimea relativ redusă a mucoasei intestinale;
- vascularizația bogată a zonei mucoasei intestinale;
- timpul de contact important între mucoasă și toxic;
- pH-ul zonal apropiat de cel fiziologic;
- participarea „detergenților” organismului uman, de tipul sărurilor biliare în facilitarea absorbției substanțelor intens lipofile. Acizii biliari au de asemenea rol transportor pentru fosfolipide și colesterol din ficat și intestin. În lumenul intestinal acizii biliari solubilizează grăsimile ingerate și stimulează absorbția acestora. Acizii biliari sunt, în marea majoritate, reabsorbiți eficient de mucoasa intestinului subțire, mai ales în ileonul terminal și sunt reciclați spre ficat pentru reexcreție.

Absorbția gastro-intestinală poate fi influențată și de alți factori secundari, cum ar fi: mărimea particulelor, prezența microorganismelor, viteza de golire a stomacului, motilitatea intestinală, pKa al substanței etc.

Nu trebuie neglijată nici influența circuitului hepato-enterohepatic, care poate influența unii compuși și comportamentul lor de la acest nivel cu posibilitatea creșterii timpului de înjumătățire biologică a acestora și apariția unor reacții adverse hepatice. Se discută, de asemenea în mod excepțional, despre circuitul buco-enteric, când un compus absorbit intestinal se poate acumula și depozita în zona bucală, mai ales glandele salivare, cum ar fi cazul mercurului.

Mărimea particulei poate influența în mod direct absorbția conform prezentării din legea Noyes-Whitney:

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot s \cdot (c_s - c)$$

unde:

dc/dt = viteza de dizolvare;

c_s = concentrația solventului în stratul de lichid de la suprafața substanței solide (solubilitatea substanței în solvent);

c = concentrația solventului în stratul de lichid la timpul t ;

k = constantă, dependentă de coeficientul de difuziune (D) a substanței și de grosimea stratului de difuziune (x) (ecuația Stokes - Einstein) $k = D/x$.

La solubilități mici, valoarea c este neînsemnată și relația devine:

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot s \cdot c_s \text{ sau după integrare:}$$

$$c = k \cdot s \cdot c_t \cdot t$$

Interacțiunile ce pot apărea în timpul absorbției la nivel gastro-intestinal și pot influența absorbția pot fi:

a) interacțiuni cu substanțe aparținând tractului gastrointestinal cum ar fi:

- cu mucina se produce o întârziere a absorbției indirect datorită capacității de îngroșare a stratului mucinic ca urmare a iritabilității și încercării de distrugere a peretelui stomacal, dar și direct datorită formării de complecși cu mucina (ex.: sărurile cuaternare de amoniu);
- cu sărurile biliare, se poate produce absorbția rapidă a unor substanțe cu anumite proprietăți fizice datorită formării de micelle prin caracterul de surfactant al compușilor biliari sau întârzierea absorbției unor compuși care se inactivează sau devin insolubili;
- enzimele digestive pot transforma unii compuși generând procese de dezesterificare, hidroliză etc., ceea ce le va modifica implicit și absorbția gastrointestinală;
- bacteriile florei intestinale pot influența și ele absorbția intestinală a unor toxici prin transformări ce se pot produce local;

b) interacțiunea cu alimentele poate produce reducerea absorbției prin: creșterea vâscozității mediului, procese de adsorbție la suprafața unor alimente, variația ponderii de acid clorhidric stomacal în timpul procesului de digestie etc.

Absorbția intestinală a toxicilor poate fi diminuată datorită următorilor factori nefavorabili:

- extremele de pH care pot modifica stabilitatea substanței, în acest sens existând și diferențieri în funcție de specii (pH-ul gastric la șobolan = 3,8-5, iar la om 1-2) care trebuie luate în calcul la extrapolarea unor date de la animal la om;

- enzimele hidrolitice din lumenul intestinal care este bogat în proteaze și lipaze nespecifice;
- microflora intestinală care generează reacții degradative, fapt ce poate reduce în multe cazuri cantitatea de substanță disponibilă pentru absorbție;
- metabolismul prin pereții intestinali generează procese de inactivare mai ales față de substanțele puternic influențate de primul pasaj hepatic, peretele intestinal fiind bogat în enzime catalitice și care participă la reacții de hidroliză și conjugare, dar și enzime oxidative, îndeosebi CYP3A4/5;
- metabolizarea hepatică poate influența mai ales substanțele puternic degradate după primul pasaj hepatic, ficatul fiind considerat în acest caz ca „bariera compusului părinte”;
- alimentele din lumenul intestinal pot modifica atât pH-ul local, cât și motilitatea intestinală și timpul de contact cu suprafața intestinală influențând direct rata absorbției;
- glicoproteina P care este expresie a suprafeței lumenului epitelialului intestinal poate acționa ca pompă de eflux pentru unii compuși.

Absorbția toxicilor se poate produce la mai multe nivele, inclusiv atunci când este vorba de absorbția digestivă:

i) absorbția la nivelul cavității bucale este întâlnită în cazul unor substanțe de tipul alcoolilor, aldehydelor, cianurilor, nitroglicerinei (sublingual), nicotinei, cocainei, dar ea poate fi mai puțin semnificativă la nivel global în primul rând datorită timpului scurt de contact cu această zonă;

ii) absorbția la nivelul esofagului are limite largi, dar sunt substanțe cu proprietăți corosive și caustice care pot distruge această zonă intermediară a tractului digestiv; pentru esofag este importantă și structura sa epitelial-cornifiată, care împiedică absorbția;

iii) absorbția la nivelul stomacului are o importanță mai mare comparativ cu primele două zone ale tractului gastrointestinal, dar mult mai redusă în raport cu zona intestinului subțire și este influențată de anumiți factori dependenți în primul rând de tipul substanței cum ar fi:

- coeficientul de partiție al substanței care este agreat de cele care au un coeficient de absorbție în jurul valorii 1, fiind favorizate substanțele lipofile (absorbție prin procesul de difuziune pasivă), necesitând însă și un oarecare caracter hidrofил;

- gradul de ionizare al substanței are o importanță deosebită prin aceea că formele neionizate sunt cele favorizate în difuziunea pasivă (cel mai important proces de transport transmembranar pentru toxici), așadar absorbția va fi stabilită în principal prin doi factori: pH-ul mediului și pKa-ul substanței de absorbit;

iv) absorbția la nivelul intestinului gros este de asemenea redusă, ea fiind semnificativă doar atunci când este vorba despre administrarea locală a medicamentelor sau procese tip filtrare.

3.2.5. Absorbția toxicilor la nivel tractului respirator

3.2.5.1. Aspecte generale

La nivelul tractului respirator se pot absorbi o serie de toxici, mai ales care se găsesc în mediul înconjurător și care pot fi gaze, vapori de solvenți și particule solide sub formă de aerosoli. Primele două exemple se comportă și relaționează cu mediul de absorbție conform regulilor legate de gaze, iar ultimul grup (aerosoli, particule, fum) conform unor principii speciale care caracterizează particulele solide. Particulele solide trebuie să aibă anumite dimensiuni ca să poată traversa tractul respirator, respectiv sub 10-20 μm pentru zona superioară respiratorie și sub 0,5 μm pentru absorbția propriu-zisă în zona pulmonară, când se comportă ca și gazele. Particulele în jur de 1 μm sau mai puțin pot fi absorbite și reținute la nivel pulmonar printr-un proces de fagocitoză. Acest aspect este important în cazul bolilor profesionale (ex. azbestoza) și poate determina apariția unor zone fibrozate sau canceroase. Acest proces este dependent de toate particularitățile substanței solide: mărime, densitate în mediu, formă (ex. neregulată), higroscopicitate etc. Absorbția toxicilor la nivel respirator se raportează mai puțin la zonele superioare ale acestuia, care pentru particulele de anumite dimensiuni reprezintă o barieră selectivă.

Există o serie de substanțe care pot fi absorbite la nivel nazal care prezintă particularitatea de a avea o suprafață extinsă și bine vascularizată, capacitatea de a prelua și dizolva particule, precum și secreția fosfolipidică care generează un pH neutru.

Porțiunea conductoare respiratorie, care are mai ales rol de a asigura ventilația, este formată din zona laringeală, trahee, bronhii, bronhiole și

bronhiolate terminale. Această zonă poate funcționa ca filtru pentru particulele solide pătrunse la nivel respirator.

Porțiunea respiratorie care asigură în mare parte absorbția substanțelor la nivel respirator este formată din bronhiolate, ducte alveolare, saci alveolari și alveoli. Cea mai importantă zonă de absorbție respiratorie este practic zona pulmonară. Plămânii prezintă o suprafață mare de aproximativ 50-100 m² la om.

3.2.5.2. Absorbția pulmonară a toxicilor

Absorbția la nivelul aparatului respirator (pulmonară) a substanțelor toxice prezintă ca și caracteristici esențiale aspecte legate de suprafața de absorbție care mai ales la nivel pulmonar este mare, membrana de transfer (alveolo-capilară) este una foarte subțire, de aproximativ 0,4-1,5 μm, comparativ cu zona de transfer membranar cutanată, de 100-200 μm, sau cea a tractului gastro-intestinal, în jur de 30 μm. În plus, ea este puternic vascularizată și fără o capacitate considerabilă de metabolizare a compușilor chimici externi, prezentând și cili aferenți. Traversarea de la spațiul alveolar la cel sanguin cuprinde membrana bazală și celulele endoteliale capilare. Absorbția respiratorie (alveolo-capilară) nu e afectată prin coeficientul de partiție membranar ca și cea gastro-intestinală și cea cutanată. Ea se produce rapid și eficient, mai ales dacă este vorba de substanțe gazoase. Cu toate acestea, solubilitatea în sânge a toxicului penetrat la nivel respirator este esențială. Principalul proces de transport care caracterizează absorbția pulmonară este difuzia pasivă. Absorbția este limitată de perfuzia locală și ventilația pulmonară. Presiunea parțială la echilibru (schimbul de gaze la nivel alveolo-capilar) este un element important în absorbția gazelor. Toxicii rămași ca „rest” la nivelul tractului respirator uneori nu sunt îndepărtați imediat, datorită eliminării lente prin volumul rezidual.

Absorbția respiratorie a unor substanțe cu potențial toxic mai poate fi caracterizată și de următorii factori:

- distanța mică dintre zona acceptoare gazoasă/aerosoli față de circulația sanguină capilară la care se și produce schimbul de gaze de la nivel alveolar (1-2 μm);
- umectarea pereților alveolari ce ușurează absorbția unui toxic în funcție de caracterul acestuia; unele fracții lipidice pot fi reținute în pătura fosfolipidică de suprafață;
- mărimea considerabilă a suprafeței alveolare, care este un factor favorizant și influențează ușurința și rapiditatea absorbției.

3.2.6. Absorbția substanțelor toxice la nivelul pielii

3.2.6.1. Aspecte generale

Organul cutanat este practic un țesut pluristratificat complex, cu o largă suprafață (aproximativ 18.0000 cm²) ce se expune în mod direct la mediu. Ca diviziune, pielea cuprinde trei straturi principale: epidermul, dermul și hipodermul. Cea mai mare parte a barierei propriu-zise o reprezintă stratul cornos (80%). Zona dermică este permeabilă și bine vascularizată, dar penetrarea până la acest nivel este dificilă (traversarea mai multor straturi), în unele tratate fiind descrisă doar absorbția dermică, reținându-se strict această denumire. Lipidele din stratul cornos al pielii sunt: sterolii primari, lipide neutre și în primul rând ceramidele, „ceasul biologic” al keratinocitelor, și celule cutanate importante. După ce traversează principala barieră a pielii, stratul cornos component al epidermului, toxicii pot ajunge în circulația sistemică deoarece celelalte straturi sunt ușor de traversat și prezintă o vascularizație corespunzătoare.

În general, absorbția sistemică de la nivel cutanat are loc de la nivel dermic și este specifică pentru substanțele lipofile și cu anumite proprietăți caracteristice (ex. nitroglicerina-gel, plasturi transdermici, hormoni sexuali etc.). Unii toxici pătrund pe calea cutanată și provoacă toxicitate sistemică și de organ, cum ar fi tetraclorura de carbon, care produce toxicitate hepatică.

Dermul este puternic vascularizat, iar transportul sanguin se află sub influențe neurale și umorale prin funcții regulate termic ce pot afecta penetrarea și distribuția toxicului. Stratul gras subcutanat prin compoziția sa poate servi ca absorbant și ca depozit energetic. La nivel cutanat pH-ul variază între 4 și 7, fiind influențat puternic și de gradul hidratării, ceea ce impune atenție la aplicarea unor forme farmaceutice topice.

Biotransformarea cutanată se produce cu precădere în stratul bazal, unde se poate întâlni metabolismul cu cele două faze I și II. Această metabolizare reprezintă însă doar 2-6% din cea hepatică. Zona intercelulară și joncțiunea dermo-epidermică sunt considerate importante în absorbția cutanată a toxicilor. Orice modificare a integrității stratului cornos (degresare, sindromul pielii uscate etc.) va putea conduce la creșterea absorbției cutanate. În cazul organului cutanat factorii de mediu pot influența relevant absorbția toxicilor. Pentru studiul experimental al absorbției cutanate se preferă folosirea modelului pe porc, deoarece este cel mai apropiat de procesul similar de la om (nu sunt de primă alegere

modelele pe rozătoare doar pentru studiul de patologie cutanată). Pentru studiile *in vitro* referitoare la transportul prin piele al unor substanțe din formulări topice se folosește modelul cu celule Franz și aplicarea de membrană celulozică sau mai nou de piele de animal (ex. șoarece fără păr).

Absorbția cutanată a substanțelor toxice prezintă următoarele particularități:

- pielea integă poate fi o barieră eficientă împotriva toxicilor, putând fi o barieră aproximativ impermeabilă pentru o serie de toxici;
- pielea poate fi o barieră permeabilă pentru substanțele toxice în diferite stări de agregare, mai ales dacă intervin și anumite condiții locale și de mediu favorizante;
- absorbția toxicilor la nivel cutanat se poate derula prin foliculii piloși sau prin celulele epidermei printr-un proces de difuziune simplă.

Rata penetrării cutanate în funcție de barierele de protecție existente se prezintă în ordinea:

zona scrotală>frunte>axilă>scalp>spate>abdomen>palmară și plantară.

3.2.6.2. Etapele absorbției cutanate a toxicilor

Absorbția la nivelul pielii a substanțelor toxice și nu numai prezintă două etape principale.

Etapa I constă în difuzia epidermică a xenobioticelor și poate fi considerată o etapă limitativă de viteză datorită stratului cornos, care este bariera reală la nivelul pielii. În această fază intră în discuție referitor la absorbție categorii de substanțe cum ar fi: substanțele polare care difuzează prin suprafața externă a filamentelor proteice ale stratului cornos hidratat și moleculele nepolare care se dizolvă și difuzează prin matricea lipidică dintre filamentele proteice. Viteza de difuziune pentru molecule este în general direct proporțională cu liposolubilitatea și invers proporțională cu masa moleculară.

Problema tipului substanței sau formulării finite în ceea ce privește acest proces se rezumă la aceea că nici substanțele foarte hidrofile, dar nici

cele extrem de lipofile nu sunt foarte agreate, ci se preferă acele combinații cu balanța hidrofil-lipofilă optimă.

Etapa a II-a a absorbției cutanate constă în difuziunea substanței toxice prin derm, care este considerat un mediu de difuziune poros, apos și neselectiv. Substanța ajunsă la acest nivel poate ajunge să difuzeze sistemic datorită vascularizației aferente.

Factorii care influențează absorbția cutanată a principiilor active și/sau toxice sunt:

- pH-ul pielii;
- proprietățile fizico-chimice ale moleculei: gradul de ionizare, mărimea, balanța hidrofil/lipofilă, baza de formulare care o pune la dispoziția organului cutanat (ex. creme, geluri etc. cu sau fără promotori de absorbție în compoziție);
- temperatura ambiantă;
- masajul local;
- modificarea tensiunii superficiale și a integrității barierei lipidice de penetrare prin diverși compuși (ex. surfactanți, mai ales anionici);
- tipul solventului sau vehiculului utilizat pentru solubilizarea principiului activ.

Cele mai cunoscute substanțe cu potențial toxic care penetrează prin piele sunt:

- substanțe în stare gazoasă: dioxidul și monoxidul de carbon, hidrogenul sulfurat, acidul cianhidric;
- compuși și substanțe minerale (direct sau după reacția cu acizii grași ai sebumului): mercurul, plumbul, iodurile alcaline;
- compuși organici cu caracter lipofil: hidrocarburile aromatice și alifatică, solvenți organici, fenoli, insecticide organofosforice, alcaloizi lichizi de tipul nicotinei (după un timp colorează zona de absorbției respectiv degetele fumătorului), alcoolii etc.

Alți factorii ce pot influența absorbția trans-dermică sunt: temperatura, ventilația, umiditatea, bolile pielii, inflamația locală etc.

3.3. Distribuția toxicilor

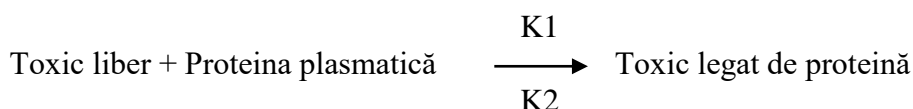
3.3.1. Aspecte generale

Distribuția este o etapă importantă în cinetica substanței toxice prin care se urmărește trecerea acestuia din circulația sanguină în țesuturi. Distribuția este un proces a cărui limită de viteză este influențată de fluxul sanguin general, dar și de irigarea locală a organului sau țesutului respectiv. Distribuția toxicului este în general direct legată de factorii fiziologici dependenți de organism și de cei fizico-chimici legați de compusul toxic. Se consideră că distribuția toxicilor este influențată de trei tipuri de factori: dependenți de substanță și proprietățile fizico-chimice ale acesteia, legarea de moleculele plasmatică și forțele fiziologice, cum sunt fluxul sanguin și perfuzia capilară. Este în fond un proces de mișcare reversibilă între sânge și țesuturi sau între compartimentele intra- și extracelulare, analizându-se în plus și capacitatea de ieșire a moleculelor din sângele capilar prin membrane în mediul extravascular apos. Chiar și molecule mari pot ajunge la acest fenomen prin pinocitoză. Perfuzia organelor este un parametru important al distribuției, de exemplu inima și creierul sunt optime din acest punct de vedere, dar o serie de alte caracteristici influențează în mod direct procesul de distribuție. Pentru distribuție este semnificativă și legarea toxicului de proteinele plasmatică, astfel că toxicii cu o capacitate mare de legare pot prezenta o manifestare toxică accentuată. Principalele proteine plasmatică cu capacitate de legare a toxicilor sunt: albuminele, α_1 -glicoproteina acidă, lipoproteinele și globulinele. Pentru compușii terapeutici prezintă importanță majoră albuminele, însă pentru o serie de toxici se analizează și legarea de lipoproteine. Deși nu prezintă abundența albuminelor (peste 50%), α_1 -glicoproteina acidă prezintă un situs de legare cu o afinitate foarte mare. Legarea de proteinele plasmatică este un proces reversibil, dar care influențează semnificativ distribuția, deoarece prin formarea unui complex proteină-toxic se vor replea și alte procese ca metabolizarea și rata de eliminare a toxicului. Alți parametri definitori ai procesului de distribuție sunt: solubilitatea în lipide, pKa și masa moleculară a toxicului. Substanțele puternic lipofile au capacitatea de a se acumula în țesutul adipos. Principalele tipuri de legături ale complexului proteină plasmatică-toxic sunt cele necovalente, dar se întâlnesc și legături ionice, legături de hidrogen, forțe van der Waals și interacții hidrofobe. Indicatorul principal al distribuției este volumul de distribuție.

Distribuția toxicilor este puternic influențată de caracterul substanței după cum urmează:

- substanțele puternic lipofile (hipnotice, anestezice) datorită caracterului lor străbat cu ușurință barierele organismului, se distribuie cu o viteză corespunzătoare, difuzează prin membrană, traversează în proporții crescute organele bogate în lipide și bine vascularizate cum sunt creierul, măduva, testiculul, rezultând de cele mai multe ori concentrații mai mari decât cele sanguine. Substanțele lipofile care posedă în plus și un caracter bazic se pot regăsi în concentrații considerabile în plămân, rinichi, suprarenale, iar dacă ele au un caracter acid se acumulează ușor în ficat. Substanțele lipofile care posedă cea mai mare afinitate pentru proteinele plasmatică sunt cele cu caracter acid. Printre substanțele lipofile sunt unele care au caracter de acumulare în țesutul gras (ex. unele pesticide);
- substanțele hidrofile difuzează în funcție de dimensiunea lor, cele cu dimensiuni mici și ionii difuzează prin porii membranari, iar unii compuși foarte hidrofilii (ex. bisguanidina) pot atinge concentrații foarte mari în zone de interes pentru caracterul fizic al acestora (hidrofilia), cum ar fi ficatul, rinichii și suprarenalele.

Relația dintre toxic și proteinele plasmatică este de tipul:



unde k_1 și k_2 reprezintă ratele specifice ale constantelor de asociere și respectiv disociere.

Distribuția xenobioticelor în organism este direct influențată de următorii factori principali:

- debitul sanguin în organul țintă;
- legarea de proteinele plasmatică;
- afinitatea față de proteinele tisulare;
- intervenția „barierelor” de protecție.

Procesul dominant al distribuției este difuzia simplă după o cinetică de ordinul întâi, dar ea poate fi înlocuită în unele cazuri și de alte procese de transport, cum ar fi transportul activ.

Cel mai relevant proces în cadrul etapei de distribuție este legarea de proteinele plasmatică, dintre care cea mai importantă este indiscutabil albumina (peste 50% din totalul proteinelor). Legarea toxicilor de proteinele plasmatică în procent considerabil este un proces important, mai ales dacă apar interacțiuni medicamentoase sau cu un alt toxic la acest nivel și se va elibera o fracție liberă crescută din toxicul legat inițial. Aceasta poate fi de două tipuri: specifică și nespecifică. În general, dacă se discută despre legarea în procent de 90% a toxicului de proteine din concentrația plasmatică totală, aceasta poate să nu fie relevantă clinic. Procesul devine important la o legare de peste 90%. Proteinele plasmatică sunt reduse cantitativ în stări speciale ale organismului cum sunt malnutriția, sarcina, patologia canceroasă, boli hepato-renale, vârsta (vârstnici).

Procesul de distribuție global poate fi schematizat prin următoarele elemente cheie: proteine serice – ser – membrana capilară – fluid interstițial – (membrană celulară – citosol – organite) – moleculă țintă (receptor, enzime, canale etc.). Toate aceste componente sunt luate în discuție prin caracteristicile specifice fizico-chimice și de altă natură.

3.3.2. Volumul de distribuție

Volumul de distribuție sau volumul aparent de distribuție este un parametru important în analiza distribuției toxicului și prezența acestuia în organism. El se definește ca raportul dintre volumul de fluid total din organism și concentrația plasmatică a toxicului la momentul evaluării parametrului sau ca doza de toxic raportată la concentrația plasmatică. Volumul de distribuție este un ansamblu de parametri corelând atât legarea de proteinele plasmatică și prezența toxicului la acest nivel, cât și cea referitoare la proteinele tisulare și zona aferentă, ceea ce se traduce în practică prin valori diferite față de o evaluare matematică simplistă. Apa totală din organism, care este cea mai importantă procentual în volumul de distribuție, se împarte în trei zone: plasmatică, interstițială și intracelulară.

În tabelul următor sunt prezentate valori care se referă la distribuția toxicilor sau medicamentelor în diferite compartimente fiziologice fluide, care în mod evident prezintă un volum de distribuție diferit (tabelul 9).

TABELUL 9: Volumul de distribuție în compartimentele fiziologice fluide ale unor zone ale organismului (după Baynes RE și Hodgson E)

Tipul compartimentului	Volum de distribuție (l/kg corp – 70 kg)
Plasmă	0,05 (3,5 l)
Fluid interstițial	0,18 (12,6 l)
Fluid extracelular	0,23 (16,1 l)
Fluid intracelular	0,35 (24,5 l)
Apa totală din corp	0,55 (39 l)

3.3.3. Timpul de înjumătățire plasmatic

Acesta este un alt parametru important, care caracterizează prezența toxicului în organism și capacitatea sa de distribuire. El reprezintă timpul necesar astfel încât concentrația toxicului să ajungă la jumătate față de cea inițială și este dependent de volumul de distribuție și procesul de epurare. Este important că privit ca ansamblu acesta reflectă, pe lângă distribuție, și alte procese cinetice care au avut loc asupra toxicului, cum sunt metabolizarea și excreția. Se calculează prin:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 V_d}{Cl_p}$$

unde V_d este volumul de distribuție, iar Cl_p este clearance-ul plasmatic (vezi 3.5.1).

3.4. Metabolizarea toxicilor

3.4.1. Aspecte generale

Metabolizarea sau biotransformarea toxicilor reprezintă un proces de alterare a xenobioticului în sistemul biologic. În cadrul metabolizării se urmărește în general trecerea de la compuși liposolubili nepolari la compuși polari și cu caracter hidrofil care vor avea o capacitate crescută de eliminare din organism. Procesul se poate grupa în trei aspecte esențiale: creșterea capacității excretorii, obținerea prin acest proces de metaboliți netoxici (proces denumit detoxifiere) sau de nedorit, trecerea compusului părinte netoxic în metabolit toxic (proces denumit bioactivare). Un proces special este conversia compușilor inactivi (ex. prodruguri-enalapril) în compuși activi (enalaprilat) din punct de vedere farmacologic, cu precizarea că procedura se poate aplica și ca activare a unui toxic din compus părinte inactiv biologic.

Metabolizarea în descrierea clasică are loc în două faze distincte, numite funcționalizare și conjugare. În faza I au loc procese de oxidare, reducere, hidroliză etc., care de obicei transformă toxicul în molecule mai mici. Faza a II-a se realizează prin reacții de conjugare de tipul glucuronidare, acetilare, metilare etc., care leagă compușii inițiali rezultați din prima fază. În faza a II-a se produc două categorii de conjugări: prima categorie se raportează la un agent conjugat activat care se combină cu substratul și rezultă produs finit conjugat, iar cea de a doua când substratul este activat și apoi se combină cu un aminoacid formând un produs finit conjugat. O serie de studii recente discută despre o așa-numită fază a treia a metabolizării, care se materializează în mecanisme de transport și eflux. Organul cel mai important prin poziționare, flux sanguin aferent și funcție este ficatul. Pentru mecanismele toxice sunt importante și enzimele participante la proces. Acestea pot fi localizate subcelular la următoarele nivele: reticulul endoplasmatic neted (cele mai multe), citosol și câteva la nivel mitocondrial.

Metabolizarea toxicilor în sensul favorizării eliminării lor și reducerii toxicității acestora are ca principiu de bază reducerea lipofiliei lor în avantajul hidrofiliei. Singura excepție în acest sens o constituie eliminarea pulmonară pentru compușii volatili, pentru care transformarea în compuși hidrofilii, nevolatili ar însemna diminuarea procesului.

Principalele locuri la nivelul cărora are loc biotransformarea toxicilor sunt:

- **ficatul**, sediul principal al metabolizării substanțelor toxice, în primul rând datorită echipamentului enzimatic bogat din dotare, dar și datorită irigației de organ deosebite; el intră în contact cu concentrații mari de toxic comparativ cu alte zone ale metabolizării, mai ales dacă vorbim de ingerarea acestora și dacă ne raportăm la circulația mare care are legătură directă cu ficatul;
- **intestinul** subțire poate participa la procesul de metabolizare prin izoenzime ale citocromului P450 ce pot influența activitatea toxicilor și se pot asocia activității enzimelor florei intestinale cu consecințe importante de tipul activării unor produse cancerigene; în plus, la acest nivel li se asigură cu ușurință și absorbția sistemică;
- **plămânul** posedă și el sisteme enzimatic, dar intervine în mod semnificativ doar asupra substanțelor absorbite prin tractul respirator și care au o masă moleculară foarte mică sau sunt sub formă gazoasă;
- **creierul** posedă enzime de tip transferaze, cele mai ridicate concentrații fiind regăsite în măduva spinării, creier și la nivel neuronal;
- **mucoasa nazală** are un rol interesant deoarece izoenzimele citocromului P450 pe care le posedă au cea mai mare activitate catalitică și pot transforma unele substanțe în compuși cu un real potențial toxic (transformarea fumului de țigară în sursă de nitrozamine), poate facilita absorbția parafinei, dacă este folosită ca vehicul, cu consecința formării de parafinoame la nivel alveolar (nu intervin procese metabolice).

Cea mai importantă familie de enzime (hemoproteine) care participă în procesul de metabolizare este cea a citocromului P450. Cele mai multe se întâlnesc în membrana reticulului endoplasmatic din ficat, dar prezența lor este extinsă la majoritatea țesuturilor și organelor (intestin, plămân, rinichi, creier, placentă etc.). Substraturile fiziologice ale acestor enzime includ steroli, acizi grași, prostaglandine, leucotriene și amine biologice. Ele se divid în trei grupuri (din 18) de interes pentru metabolismul xenobioticelor la mamifere, cum ar fi: primul include familiile 5 până la 51 și prezintă afinitate mare pentru substraturile endogene (bine conservat de-a lungul

evoluției), grupul al doilea include familiile 1 la 3, prezintă afinitate scăzută pentru substrat și o conservare în evoluție redusă, iar grupul al treilea este reprezentat de familia 4 care metabolizează acizi grași, substraturi înrudite și unele xenobiotice. Cele mai analizate în domeniul toxicologiei sunt izoenzime, ca exemplu: 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 4A9/11. Principalele grupe de enzime care participă în procesul de metabolizare sunt prezentate în tabelul 10.

TABELUL 10: Exemple de tipuri de reacții și enzime care sunt implicate în metabolismul xenobioticelor (după J.D. deBethiz, J.R. Hayes, Rose LR și Hodgson E, Bozina N et al.)

REAȚII ȘI ENZIME DIN FAZA I	
OXIDARE	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> P450 monoxigenaze; <input type="checkbox"/> Xantinoxidaze; <input type="checkbox"/> Peroxidaze; <input type="checkbox"/> Aminooxidaze; <input type="checkbox"/> Monoaminooxidaze; <input type="checkbox"/> Dioxigenaze; <input type="checkbox"/> Semicarbazid-amino oxidaze.
REDUCERE	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> P450 monooxigenaze; <input type="checkbox"/> Cetoreductaze; <input type="checkbox"/> Glutathionperoxidaze.
DEHIDROGENAZE	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Alcooldehidrogenaze; <input type="checkbox"/> Aldehiddehidrogenaze. <input type="checkbox"/> Superoxiddismutaze.

ENZIME DIN FAZA A II-a
Glucuroniltransferaze
Sulfotransferaze
Glutathion S-transferaze
Glucozil transferaze
Tioltransferaze
Transacilaze (Amid sintetaze)
O-metiltransferaze
N-metiltransferaze
S-metiltransferaze
N-acetiltransferaze
Aciltransferaze
Tiosulfat sulfurtransferaze

ENZIME DIN FAZA a III-a*
Glicoproteina P (Pgp)
Proteinele asociate multirezistenței la medicament (MRPs)
Polipeptida 2 organic anion transportoare (OATP2)

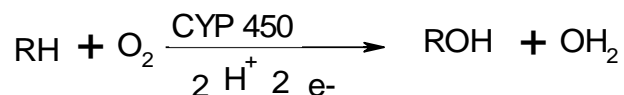
*enzimele fazei a III-a se găsesc în țesuturi din zone ca: ficat, intestin, rinichi și creier și au rol important și în ceea ce privește celelalte faze ale toxicocineticii. Procesele de inducție sau inhibiție apărute în cursul metabolizării influențează această categorie de enzime.

Enzimele din procesul metabolizării pot fi caracterizate pe scurt prin următoarele elemente cheie:

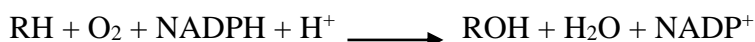
- pot genera procese de detoxifiere (ex. reducerea cu 2 electroni) sau de bioactivare (ex. reducerea cu un electron);
- enzimele din faza I-a a metabolizării sunt bazate pe citocromul P450; majoritatea sunt proteine hem - tiolat ale citocromului P450;
- unele dintre cele mai solicitate enzime în faza I-a sunt mono-oxigenazele;
- cu excepția reacțiilor de metilare și acetilare reacțiile fazei a II-a, de conjugare, transformă substanțele nepolare solubile în lichide în compuși polari solubili în apă; glucuronoconjugarea este procesul cel mai des întâlnit în faza a II-a a biotransformării;
- reacțiile cele mai importante prin citocromul P450 sunt: epoxidări și hidroxilări aromatice, hidroxilări alifactice, epoxidări alifactice, O-,S-,N- dezalchilări, N-oxidări, S-oxidări, P-oxidări, desulfurări și dezesterificări, ruperea nucleului metilendioxi.
- flavonmonooxigenazele cu cele 6 izoforme descrise (FMO1-FMO6) sunt a altă categorie de enzime importante în metabolizare; cele mai multe substraturi ale FMO sunt comune cu CYP;
- oxidările nemicrozomale sunt susținute de enzime localizate în mitocondrii sau citoplasma celulară și pot fi: alcool dehidrogenaze, aldehyd-dehidrogenaze, amino-oxidaze,
- un alt proces în metabolizare este co-oxidarea prin ciclooxigenaze (COX1 și COX2);
- reacțiile de reducere cele mai importante sunt: nitro-reducerea, azo-reducerea, disulfid-reducerea, ceton- și aldehyd-reducerea și sulfoxid-reducerea;
- alte reacții relevante în procesul metabolizării sunt cele de hidroliză și epoxid-hidratare.

3.4.2. Reacțiile din faza I

a) reacțiile de oxidare prezintă o proporție însemnată între reacțiile fazei I-a a metabolizării. Foarte important este sistemul enzimatic al monoaminoxidazelor dependente de citocromul P450 sau **oxidazele cu funcții mixte microzomale OFMM** care se prezintă conform reacției generale:



Sau procesul catalitic exprimat prin:



A. **OFMM** se găsește la nivelul membranei reticulului endoplasmatic și este alcătuit din:

- o hemoproteină, CYP450 ce leagă substratul și oxigenul și este cea mai importantă componentă;
- o flavoproteină NADPH-CYP450 reductaza ce funcționează ca un transportor de electroni de la NADPH la CYP450;
- o fosfolipidă, fosfatidilcolina, care ajută la transferul electronilor de la NADPH-CYP450 la CYP450.

Sistemul de monooxigenaze dependente de citocromul P450 este sistemul cel mai solicitat de metabolizare a xenobioticelor. El reprezintă pe lângă ideea de sistem enzimatic primar și caracteristica de a fi pasul inițial al metabolizării multor xenobiotice, care printr-o funcționalizare prealabilă vor putea trece în alte etape ale metabolizării.

Factorii care influențează activitatea sistemului P450 sunt:

- disponibilitatea echivalenților reducători;
- membrana reticulului endoplasmatic (ancorarea printr-o peptidă cu NH₂ terminal ce traversează membrana);

Principalele tipuri de izoenzime ale CYP450 sunt: familia CYP1 cu subfamiliile CYP1A și CYP1B; familia CYP2 cu subfamiliile CYP2A,

CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E; familia CYP3 cu CYP3A1 și CYP3A2 la șobolani, Cyp3A-13 la șoareci și CYP3A3, CYP3A4, CYP3A5 și CYP3A7 la om.

În tabelul 11 sunt prezentate cele mai importante reacții oxidative catalizate de sistemul de monooxigenaze P450.

TABELUL 11: Cele mai importante reacții oxidative catalizate de sistemul de monooxigenaze P450. (după A.W.Hayes)

<i>Exemple de reacții</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. hidroxilarea alifatică; 2. hidroxilarea aromatică; 3. reacții de epoxidare; 4. reacții de O-,N- și S- dealchilare; 5. reacții de deaminare oxidativă; 6. reacții de S-oxidare; 7. reacții de P-oxidare; 8. reacții de desulfurare oxidativă; 9. reacții de dehalogenare oxidativă.

A. **Flavinmonooxigenaza (FMO)** activează oxigenul înainte de legarea de substrat (mecanism diferit de CYP450).

B. Oxidările microzomale pot fi:

- oxidări catalizate de alcool-dehidrogenaze;
- reacții catalizate de aldehyd-dehidrogenaze;
- reacții catalizate de aminooxidaze;
- reacții catalizate de xantin-oxidază și xantin-dehidrogenază;

b) reacțiile de reducere sunt de mai multe tipuri:

A. reduceri microzomale

- reducerea nitroderivaților;
- reducerea azoderivaților;

B. reduceri nemicrozomale

- reducerea aldehydelor și cetonelor;
- reducerea disulfurilor;
- reducerea chinonelor.

c) reacții de hidroliză au loc mai ales pentru esteri și amide.

3.4.3. Reacțiile din faza a II-a

Acestea sunt reacții de conjugare care au un rol major prin aceea că cresc caracterul hidrofil al xenobiotului și majoritatea metaboliților rezultați în urma lor sunt inactivi biologic ajutând procesul de eliminare.

Tipuri de reacții de conjugare și rolul lor:

1. Glucuronoconjugarea este reacția de conjugare cea mai importantă și se produce prin conjugarea metabolitului din faza I cu acidul uridin difosfat glucuronic (UDPGA) prin intermediul UDP-glucuronozil transferazelor (participarea UDP glucozopirofosforilazei și UDP glucozodehidrogenazei). Este o reacție prin care se conjugă compuși de tipul: acizi carboxilici, amine aromatice și alifatic secundare etc. Acest proces poate genera și bioactivare (în foarte puține cazuri) cum ar fi pentru N-hidroxi-2-acetilaminofluorura, acizii carboxilici etc.
2. Sulfoconjugarea duce în mod cert la eliminarea toxicului prin hidrofilia crescută pe care o conferă xenobiotului prin intermediul sulfoniltransferazelor. Aceste enzime se găsesc atât în citosol, cât și în membrana aparatului Golgi, dar doar cele citosolice intervin în procesul de conjugare a xenobioticelor. Sulfoconjugarea este accesibilă pentru: alcoolii, amine aromatice, hidroxilamine aromatice etc.
3. Conjugarea cu aminoacizi este un proces caracteristic pentru acizi carboxilici aromatici, aril-alifatici sau acizi carboxilici heterocicli.
4. Acetilarea se produce cu intervenția N-acetiltransferazelor și a coenzimei A ca donor de grupări acetyl. Dintre xenobioticele metabolizate prin acetylare sunt: amine aromatice primare, hidrazide, hidrazine, sulfonamide etc. Este un proces care poate scădea hidrosolubilitatea.
5. Conjugarea mercapturică formează metaboliți ce vor fi excretați derivați de N-acetilcisteină. Compușii care intră în acest tip de conjugare sunt: epoxizii, derivați aromatici etc.
6. Metilarea se produce cu ajutorul metiltransferazelor din citosol sau de tip microzomal și poate conduce, asemenea acetylării, la scăderea hidrosolubilității. Acest proces poate avea un rol important în toxicitatea unor metale sau nemetale care prin metilare sub acțiunea microorganismelor pot fi absorbite din tractul gastrointestinal și pot genera toxicitate la alte nivele.

Unele enzime, cum ar fi ale citocromului P450, epoxihidrolazele, sulfotransferazele, UDP-glucuronosiltransferazele etc., joacă un rol important în metabolizarea unor substanțe endogene cum ar fi: oxidarea unor acizi grași, sinteza unor hormoni, prostaglandine și leucotriene.

3.4.4. Bioacumularea toxicilor

Bioacumularea este un fenomen important în toxicologie datorat unor intervenții toxicocinetice speciale de tipul:

- substanțe lipofile, care traversează ușor membrana celulară, sunt metabolizate în țesut și transformate în metaboliți polari care vor traversa cu greu mai departe membrana țesut-sânge;
- substanțe ce pot genera compuși de tipul polimerilor, cu greutate moleculară mare, prin aceasta nu vor mai putea traversa membrana celulară și se vor acumula în interiorul celulei;
- substanțe lipofile slab ionizabile ce pătrund ușor în celulă, unde vor forma săruri sub influența pH-ului, vor produce remanența produsului în celulă;
- substanțe care se combină sau sunt incorporate în structuri celulare cu posibilitate evidentă de bioacumulare se vor depozita în anumite zone;
- substanța toxică din organele de stocare care se găsește cel mai adesea în echilibru cu fracțiunea liberă din plasmă va genera un proces ce poate duce la menținerea prelungită a capacității de acumulare și va crește timpul de înjumătățire biologic.

Sângele distribuie substanța toxică preponderent în funcție de afinitatea toxicului pentru un anumit organ sau țesut, iar stocarea sa la anumite nivele se produce în două moduri:

- la nivel de țesut sub denumirea de localizare a toxicului, care este și locul de acțiune al substanței respective (ex.: monoxidul de carbon are afinitate foarte mare pentru hemoglobină etc.);
- la nivelul altor țesuturi decât cel țintă, adică locul de acțiune, și fenomenul se numește stocare sau acumulare (exemplu: plumbul care acționează la nivelul țesuturilor moi își manifestă acțiunea toxică în oase prin bioacumulare datorită unor particularități de cinetică).

Locurile principale de acumulare a toxicilor la nivelul organismului uman sunt:

1. Legarea de proteinele plasmatică poate produce prima formă de bioacumulare. Alte categorii de proteine plasmatică ce pot servi ca situsuri de legare pentru unii compuși sunt: pentru metale –

transferina pentru fier și ceruloplasmina pentru cupru; pentru compuși liposolubili alfa- și beta-lipoproteinele, pentru compuși bazici alfa₁-glicoproteina acidă, dar și β-globulina, pentru acizi, mai ales albuminele.

2. Acumularea la nivel hepatic și renal se produce uneori datorită reducerii capacității de epurare, având în vedere că cele două organe au rol esențial în acest proces. Mecanismele exacte care intervin în acumularea toxicilor la nivelul acestor organe par a fi în relație cu legarea toxicului de unele componente, ca de exemplu:
 - Ligandina, proteină din citoplasma hepatocitelor, are o afinitate crescută pentru acizii organici, poate lega și azocoloranți carcinogeni;
 - Metalotioneina, proteină prezentă atât în ficat, cât și în rinichi, are o afinitate mare pentru cadmiu și zinc.
3. În țesutul adipos se acumulează o serie de compuși cu lipofilie crescută de tipul unor pesticide, solvenți organici etc. O cantitate mai mare de lipide (obezitatea) nu înseamnă neapărat o creștere a toxicității acestor compuși, deoarece stocarea toxicului reduce concentrația acestuia la locul de acțiune.
4. La nivelul zonei osoase se acumulează substanțe de tipul: fluor, plumb, tetraciclină etc. Unii pot substitui gruparea OH, cum ar fi fluorul, iar alții direct calciul ca în cazul plumbului. Nu în toate cazurile acumularea la acest nivel este deosebit de periculoasă (ex. plumbul nu este toxic ca atare pentru os).

Acumularea toxicilor este un aspect legat mai ales de toxicitatea cronică, deoarece procesele cumulative repetate sunt cele care pot genera efecte de bioacumulare și adesea depistarea fenomenului se face după un timp, prin apariția unui fenomen acut care anunță toxicitatea. Dintre toxicii considerați ca fiind cumulativi se pot exemplifica: heterozidele digitalice, insecticidele organoclorurate (DDT), metalele grele (Pb, Hg, Cd etc.) etc.

Toate aceste aspecte de bioacumulare sunt influențate de o serie de factori:

a) *factori fizici*

- factori legați de solubilitate, care sunt considerați cei mai importanți. Se precizează că substanțele lipofile comparativ cu

cele hidrofiele se acumulează de preferință în țesuturile lipidice ale organismului (ex.: pesticidele organoclorurate). Unele se pot bioacumula în laptele matern și se pot transfera la făt, generând o toxicitate secundară importantă;

- fenomenele de adsorbție pot interveni la rândul lor în fenomenele de bioacumulare.

b) **factori chimici:** se pot prezenta prin exemple de tipul: afinitatea fluorului pentru calciu în timpul apariției fluozelor, a arsenului pentru grupurile tiol ale proteinelor care explică în afara acțiunii tioloprive și fixarea sa la nivelul proteinelor cu sulf (keratină) sau a fanerelor (păr, unghii).

c) **factori biologici:** se pot exemplifica prin acumularea mercurului și nefrotoxicitatea sa determinată de intervenția în propria eliminare renală. În același mod se prezintă și alte metale.

Balanța toxicitate/detoxifiere poate fi influențată de o serie de factori, cum sunt: factori care țin de enzime, parametrii cinetici și coenzime; disponibilitatea cofactorilor și agenților protectivi; doza și gradul de saturație metabolic; variația genetică enzimatică; procesele de inducție și inhibiție enzimatică; specia; diferențele enzimatică la nivel de țesuturi; dieta, vârsta, starea patologică, sexul.

3.4.5. Inducția și inhibiția enzimatică

1. Inducția enzimatică

Inducția enzimatică reprezintă creșterea capacității de metabolizare a xenobioticelor în anumite momente ale metabolizării. Acest aspect este unul pozitiv în încercarea de a reduce nocivitatea toxicului dacă se discută de detoxifiere și negativ dacă se produce bioactivare toxică (fig. 5).

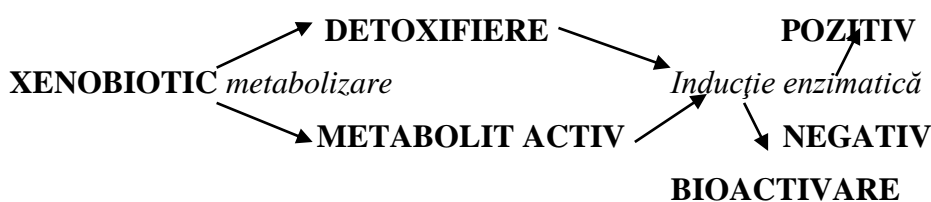


Figura 5. Rezultatele relevante toxicologic ale inducției enzimatică

Cele mai importante enzime ce pot fi induse în procesul metabolizării sunt izoenzime ale citocromului P450, UDP-glucuronozil transferaze, glutation transferaze sau unele reductaze. Definiția clasică pentru inducția enzimatică este aceea că acest proces necesită în prima fază activarea transcripțională a nivelului ADN și accentuarea producerii de ARNm care vor fi urmate apoi de creșterea sintezei de enzime pentru metabolizare. Tabelul 12 prezintă tipurile de inductori ai citocromului P450, după J.D. deBethizy și J.R. Hayes.

**TABELUL 12: Tipuri de inductori ai citocromului P450
(după J.D. deBethizy și J.R. Hayes)**

CLASA DE INDUCTOR	EXEMPLUL PRINCIPAL	ALTE EXEMPLE	EXEMPLE DE IZOENZIME P450 INDUSE
Tipul hidrocarburii policiclice	3-metilclorantrenul	Benzpirenul, naftoflavonele, clorpromazina, ketoconazolul	β -CYP1A1, CYP1A2
Tipul fenobarbitalului	Fenobarbitalul	Fenitoina, griseofulvina, clorpromazina, ketoconazolul, deildrinul, hzdroxi-butiltoluenul	CYP2A1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2C6, CYP3A2
Tipul etanolului	Etanolul	Acetona, heptanul	CYP2E1
Tipul glucocorticoizilor	Dexametazona	16 α -carbonitril pregnenolona, spironolactona, clotrimazolul, prednisolonul, metilprednisolonul, rifampicina	CYP3A1, CYP3A2, CYP3A4
Tipul clofibratului	Clofibratul		CYP4

Alți inductori enzimatici sunt: fumul de țigară, unii compuși proveniți din alimente (eucaliptol, xantine, flavone etc.).

2. Inhibiția enzimatică

Inhibiția enzimatică este procesul opus inducției și poate duce de multe ori la creșterea nivelelor toxice ale xenobioticului. Cele mai importante tipuri de inhibiție enzimatică se referă la: citocromul P450, esteraze și monoaminoxidaze (MAO). Terapiile polimedicamentease coordonate greșit pot conduce de multe ori la fenomene de tipul inhibiției enzimatic, cu consecințe foarte grave din punct de vedere toxicologic. Inhibiția ca fenomen complex este descrisă prin patru mecanisme principale asociate cu inhibiția detoxifierii mediată P450 cum sunt:

1) două xenobiotice pot fi substraturi pentru aceeași izoenzimă P450 și vor competiționa pentru site-ul activ al enzimei. Se numește inhibiție competitivă;

2) legarea unui xenobiotic de substratul de site-ul activ enzimatic deși nu este un substrat specific și va fi un non-substrat (ex. P450), va bloca practic legarea adevăratului substrat și deci îi va inhiba acestuia metabolizarea. Acesta este tot un mecanism competitiv;

3) în cazul în care locul principal de legare al unui metabolit va fi ocupat de un substrat adițional dacă se discută de un metabolit cu afinitate foarte mare pentru site-ul de legare, mai mare decât cea a compusului părinte, acesta găsește locul ocupat printr-un mecanism non-competitiv;

4) producerea excesivă a unui metabolit reactiv care se va lega (cel mai adesea covalent) de hem sau apoproteina P450 va inhiba activitatea acesteia. Acesta este tot un mecanism non-competitiv și se mai numește mecanismul prin formarea de substraturi suicidare.

Pe lângă aceste mecanisme există unul mai puțin comun ce rezultă din inhibarea citocromului P450 de către compuși ce pot modifica sinteza proteică sau a hemului sau duc la degradarea acestora.

Dintre compușii terapeutici cu activitate inhibitoare enzimatică se pot aminti: cimetidina, chinidina, fluorochinolonele, eritromicina, claritromicina, unii estrogeni, cloramfenicolul, ciclofosfamida, spironolactona etc.

Aspecte practice și clinice ale metabolizării xenobioticelor

Cunoașterea metabolizării xenobioticelor oferă în primul rând posibilitatea intervenției prin anumite metode în reducerea fenomenelor toxice, aprecierea rezultatelor interacțiunii medicament-medicament, eficacitatea și/sau incapacitatea procesului de epurare (metabolizare și excreție).

Referitor la datele toxicologice ce privesc substanțele terapeutice s-au emis deja ghiduri de cunoaștere și apreciere a metabolizării medicamentelor și studierea interacțiunilor medicament-medicament cu observații de tipul:

- concentrația medicamentului sau metabolitului său circulant afectează în mod direct efectele sale terapeutice, dar și pe cele adverse;
- clearance-ul substanțelor terapeutice este influențat în mod direct de procesul de metabolizare;
- compuși medicamentoși care nu au suferit o metabolizare intensă pot uneori influența și pot avea impact asupra metabolizării altor xenobiotice;
- polimorfismul metabolic este relevant și prin influența sa asupra diferențelor de concentrații plasmatică; interacțiunile de tip medicament-medicament pot influența în mod categoric concentrația plasmatică și implicit activitatea compușilor sau metaboliților activi;
- studiile *in vitro* referitoare la metabolizarea medicamentoasă permit capacitatea studierii disponibilității țesutului uman și aplică de multe ori metoda enzimelor recombinante.

3.5. Eliminarea toxicilor

3.5.1. Aspecte generale

Substanțele toxice pot fi eliminate din organism fie ca atare, fie ca metaboliți, cu precizarea că hidrosolubilitatea (de așteptat în urma metabolizării) compușilor este favorabilă eliminării lor. Excreția se poate face mai ales pe cale renală, dar, într-o oarecare măsură, și prin fecale, salivă, pulmonar, transpirație, lacrimi și secreție lactată (ajunge la nou-născut). Excreția se produce în general prin difuzie pasivă, ceea ce ar fi favorabil pentru reducerea toxicității, dar atunci când intervin procese saturabile ca transportul activ și difuzia facilitată consecințele toxice pot apărea mai ușor.

Măsura epurării, dar mai ales a eliminării este clearance-ul cu formula generală:

$$CL = \frac{\text{Rata eliminării}}{\text{Concentrația plasmatică}}$$

sau raportul între V și C, adică viteza de epurare raportată la concentrația de compus.

Clearance-ul total la nivel de organism se exprimă ca suma dintre clearance-ul hepatic, cel renal și cel al altor organe mai puțin semnificative în procesul de eliminare,

3.5.2. Excreția renală

Excreția renală se produce în special pentru substanțe cu o bună solubilitate în apă. Excreția renală se produce la nivel renal prin intermediul proceselor principale de la acest nivel: filtrarea glomerulară, secreția și reabsorbția tubulară. Filtrarea glomerulară este posibilă pentru multe xenobiotice, mai puțin pentru cele cu o masă moleculară foarte mare (> 60.000 daltoni) sau cele legate de proteinele plasmatică. Ea are loc la nivel de glomeruli ai nefronului, când o cantitate crescută de plasmă se filtrează în zona superioară a tubului nefronului, capsula lui Bowman. Reabsorbția tubulară se produce inițial prin difuziune pasivă, dar și prin transport activ,

iar modificarea pH-ului poate favoriza eliminarea unor toxici. Prin acest mecanism o serie de compuși ca electroliți, glucoză sau compuși cu masă moleculară mică sunt reabsorbiți în sânge din filtratul inițial glomerular. Secreția tubulară se poate produce prin difuzie pasivă, dar mai ales prin transport activ, care posedă sisteme de transport atât pentru acizi, cât și pentru baze. Aceasta implică transportul toxicilor din sânge în tubul proximal al nefronului și ajută la menținerea homeostaziei ionice (ex. potasiu). Rata normală de filtrare glomerulară este de aproximativ 110 până la 125 ml/min. Asemănător cu procesele de absorbție și distribuție, și în cazul excreției se ține cont de elemente legate de ionizarea principiului activ. Astfel, compușii neionici și nepolari trec ușor zonele membranare fosfolipidice. Procesul de alcalinizare sau acidifiere a urinei poate ajuta în accelerarea eliminării unor toxici.

3.5.3. Eliminarea hepatică

Ca organ cu capacitatea de a participa la excreția substanțelor, ficatul contează atât pentru preluarea intensivă a toxicilor din fluxul sanguin, dar are și capacitatea de a pune la dispoziție toxicii pentru eliminare prin procesele de biotransformare și de a participa în mod direct la eliminarea unor compuși prin secreția biliară. Bila elimină toxicii odată cu alte componente ale secreției biliare și îi pun la dispoziție pentru excreția prin fecale. Se discută despre două subfamiliile de transportori activi care au rol în excreția biliară: glicoproteina P (ABC B) și proteine asociate multirezistenței la compușii terapeutici (ABC C). Cei mai agreați toxici susceptibili de a fi eliminați prin excreție biliară sunt moleculele mari, polare și amfipatice. Structurile transportate biliar intră în contact cu microflora intestinală, unde pot suferi intervenții asupra moleculelor de bază, pot deveni compuși cu toxicitate crescută, se pot reabsorbi sanguin și pot ajunge din nou la ficat prin așa-numitul circuit hepato-entero-hepatic.

3.5.4. Excreția pulmonară

Excreția pulmonară se face prin difuziune simplă prin membranele alveolelor pulmonare. Plămânii sunt specializați îndeosebi în eliminarea materialelor volatile sau a celor care determină o presiune de vapori

crescută. Alveolele care participă și în celelalte procese cinetice au și rol de a participa în excreția pulmonară. Membrana alveolo-capilară deține rolul esențial de a participa la schimbul de gaze, respectiv preluarea oxigenului și eliminarea dioxidului de carbon, acesta din urmă fiind un alt proces de excreție pulmonară. Capacitatea de eliminare pulmonară este dependentă și de rata de solubilizare a gazului toxic în sânge.

3.5.5. Alte căi de eliminare a toxicilor

Excreția prin fecale este proprie substanțelor neabsorbite în tractul gastrointestinal (ex. polimeri) și a celor rezultate din excreția biliară (Na, glucoză, arsen, plumb, stercobilina, zinc, fier etc.).

Excreția prin laptele matern este foarte importantă în cazul intoxicației accidentale a sugarului, se poate produce prin difuziune simplă și este proprie xenobioticelor liposolubile și/sau celor bazice. Exemple de substanțe cu astfel de capacitate de excreție: streptomicina, litiul, mercurul etanolul, cloramfenicolul etc.

Alte căi de excreție sunt: excreția prin salivă, secreție lacrimală, foliculul pilos, glandele sebacee și sudoripare.