

Северный
Федеральный университет

УЧЕБНЫЙ КУРС

МФТИ
Медицинский факультет

**«ДЕЙСТВИЕ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
(БАВ)
НА ЖИВЫЕ СИСТЕМЫ
(БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ)»**

*Заведующий лабораторией
дизайна лекарственных форм ЦЖС МФТИ
канд. мед. наук,
доцент по специальности токсикология
Кречетов Сергей Петрович
ksp@pharmcluster.ru, krechetov.com*

17.12.2014 1

Северный
Федеральный университет

МФТИ
Медицинский факультет

ТЕМЫ ЛЕКЦИЙ

1. Действия веществ на биологические объекты
2. Фармакологическая активность
3. Токсичность
4. Системы доставки фармацевтических субстанций ФС
5. Лекарственные препараты
6. Математическое моделирование в описании воздействия БАВ на организм

17.12.2014 2

Северный
Федеральный университет

МФТИ
Медицинский факультет

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ФИЗИКА И МАТЕМАТИКА
...

ХИМИЯ
НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
КОЛЛОИДНАЯ ХИМИЯ

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИКА
АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ
ПАТОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
ТОКСИКОЛОГИЯ

17.12.2014 3

Северный
Федеральный университет

МФТИ
Медицинский факультет

**ДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ НА
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ**

Лекция 1/6

17.12.2014 4

Северный
Федеральный университет

МФТИ
Медицинский факультет

СОДЕРЖАНИЕ

- Биологическая активность как свойство вещества
- Основные виды БАВ
- Механизм действия БАВ
- Молекулярная мишень БАВ
- Чувствительность биообъектов к БАВ

17.12.2014 5

Северный
Федеральный университет

МФТИ
Медицинский факультет

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАК
СВОЙСТВО ВЕЩЕСТВА**

17.12.2014 6

Северный
ФГОУ ВПО «Северный государственный университет»

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВЕЩЕСТВ

МФТИ
Медицинский факультет

1. Биологическая активность вещества – это его способность влиять на состояния биообъекта в зависимости от количества этого вещества в организме.
2. Биологическая активность вещества характеризуется его дозой, вызывающей определенные изменения в организме (биологический эффект).
3. Каждое вещество обладает определенной биологической активностью.

17.12.2014 7

Северный
ФГОУ ВПО «Северный государственный университет»

ДОЗА БАВ (I)

МФТИ
Медицинский факультет

Интенсивность воздействия БАВ на биообъект определяется дозой БАВ – его количеством, присутствующим в организме:

- общим количеством на биообъект (г, моль, г/сутки, моль/сутки,...);
- количеством на единицу массы тела биообъекта (мг/кг, ммоль/кг, мг/кг/сутки, ммоль/кг/сутки,...).

17.12.2014 8

Северный
ФГОУ ВПО «Северный государственный университет»

ДОЗА БАВ (II)

МФТИ
Медицинский факультет

«Всё есть яд, и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза делает яд незаметным»

What is there that is not poison?
All things are poison and nothing (is) without poison. Solely the dose determines that a thing is not a poison.
Paracelsus (1493–1541)

CASARETT AND DOYLE'S TOXICOLOGY
The Basic Science of Poisons

17.12.2014 9

Северный
ФГОУ ВПО «Северный государственный университет»

ОБОЗНАЧЕНИЕ ДОЗЫ БАВ

МФТИ
Медицинский факультет

D - общее обозначение дозы, в которой БАВ, воздействует на биообъект

ED - обозначение дозы, при воздействии в которой БАВ вызывает у биообъекта какой-то несмертельный [однозначно] идентифицируемый эффект **E**:

- E = L** - смерть биообъекта (**LD**);
- E = I** – отравление или нежелательный побочный эффект (**ID**);
- E = P** – пороговый эффект (**PD**).

17.12.2014 10

Северный
ФГОУ ВПО «Северный государственный университет»

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ БАВ

МФТИ
Медицинский факультет

О проявлении биологического эффекта БАВ говорят, если имеет место статистически достоверное изменение параметров биобъекта

$P < \alpha$ (часто используется $P < 0,05$)

или такое заключение сделал специалист. К экспертной оценке прибегают при очевидности эффекта (смерть) или ... отсутствии оборудования.

17.12.2014 11

Северный
ФГОУ ВПО «Северный государственный университет»

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ БАВ: ПРИМЕР

МФТИ
Медицинский факультет

относительное содержание цитохрома P-450, %

срок после введения ТХДД, сутки

Влияние воздействия ТХДД в дозе 1 мг/кг на содержание цитохрома P-450 в микросомах печени крыс

Рыболов В.Р., Кречетов С.П., Гавриленко В.М. Патологический механизм токсического действия 2,2',4'-трихлордибензопародина (ТХДД). Доклады Академии Наук. Серия "Проблемы проблематики развития экологической токсикологии". 2008. №6. С. 149-152.

17.12.2014 12

Северный **КЛАССИФИКАЦИЯ ВЕЩЕСТВ** МФТИ

ПО БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ (I)

$ED_{П.О.}$

Чрезвычайно активные	$ED < 15 \text{ мг/кг}$
Высоко активные	$15 < ED < 150 \text{ мг/кг}$
Умеренно активные	$151 < ED < 5000 \text{ мг/кг}$
Малоактивные	$5000 \text{ мг/кг} < ED$

ГОСТ 12.1.007-76 «Классификация и общие требования безопасности»

17.12.2014 13

Северный **КЛАССИФИКАЦИЯ ВЕЩЕСТВ** МФТИ

ПО БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ (II)

$ED_{П.О.}$

Сверхактивные	$ED < 5 \text{ мг/кг}$ (менее 7 капель)
Высокоактивные	$5 < ED < 50 \text{ мг/кг}$ (7 капель – чайная ложка)
Активные	$50 < ED < 500 \text{ мг/кг}$ (ложка – рюмка 30 мл)
Умеренно активные	$500 < ED < 5000 \text{ мг/кг}$ (30 мл - 0,3 л)
Малоактивные	$5000 < ED < 15000 \text{ мг/кг}$ (0,3 л - 1 л)
Неактивные	$15000 \text{ мг/кг} < ED$ (более 1 л)

HODGE HC, STERNER JH. Tabulation of toxicity classes. Am Ind Hyg Assoc Q. 1949 Dec;10(4):93-102. 2014

17.12.2014 14

Северный МФТИ

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ БАВ

17.12.2014 15

Северный **ОБЩАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БАВ** МФТИ

БАВ

- Питательные вещества (нутриенты):
 - макронутриенты;
 - микронутриенты
- Чужеродные вещества (ксенобиотики):
 - токсичные вещества (яды);
 - фармацевтические субстанции

17.12.2014 16

Северный **ПИТАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА (НУТРИЕНТЫ)** МФТИ

1. Питательные вещества являются участниками обмена веществ в биообъектах (живых организмах).
2. Изменения состояния биообъекта наблюдаются при недостатке и избытке питательного вещества.

17.12.2014 17

Северный **ОТКЛОНЕНИЯ ОТ НОРМЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ** МФТИ

17.12.2014 18

Северный
Федеральный университет имени М.В. Ломоносова

МФТИ
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

КЛАССИФИКАЦИЯ ПИТАТЕЛЬНЫХ БАВ

<h3>МАКРОНУТРИЕНТЫ</h3> <p>- белки: животного происхождения; растительного происхождения;</p> <p>- жиры: насыщенные жирные кислоты; мононенасыщенные жирные кислоты; полиненасыщенные жирные кислоты; стерины; фосфолипиды;</p> <p>углеводы: моно- и олигосахариды; полисахариды.</p>	<h3>МИКРОНУТРИЕНТЫ</h3> <p>- витамины: водорастворимые; жирорастворимые;</p> <p>- минеральные вещества: макроэлементы (K, Na, P, Ca, Mg, ...); микроэлементы (Fe, Zn, I, Cu, Mn, ...).</p> <p>МИНОРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - витаминподобные соединения; - микроэлементы; - индопные соединения; - флавоноиды; - изофлавоны, изофлавогликозиды; - ...
--	---

17.12.2014 19

Северный
Федеральный университет имени М.В. Ломоносова

МФТИ
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ЧУЖЕРОДНЫЕ ВЕЩЕСТВА (КСЕНОБИОТИКИ)

- Чужеродные вещества не являются естественными участниками обмена веществ в биообъектах (живых организмах).
- Изменения состояния биообъекта наблюдаются только при избытке чужеродного вещества (превышении его дозой определенных значений)

Примечание. Длительное поступление чужеродного вещества в организм может сопровождаться ухудшением состояния биообъекта при уменьшении дозы, но это проявление абстинентного синдрома и отражает устойчивое приспособительное изменение состояния биообъекта, вызванное постоянным воздействием этого БАВ.

17.12.2014 20

Северный
Федеральный университет имени М.В. Ломоносова

МФТИ
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

КЛАССИФИКАЦИЯ ЧУЖЕРОДНЫХ БАВ

<h3>ТОКСИЧНЫЕ ВЕЩЕСТВА (яды)</h3> <p>- вредные вещества;</p> <p>- отравляющие вещества;</p> <p>- ядохимикаты;</p> <p>- ...</p>	<h3>ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ</h3> <p>- группы по АТХ;</p> <p>- фармакологические группы;</p> <p>- группы по химическому строению;</p> <p>- ...</p>
--	---

17.12.2014 21

Северный
Федеральный университет имени М.В. Ломоносова

МФТИ
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ОТКЛОНЕНИЯ ОТ НОРМЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЧУЖЕРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ

17.12.2014 22

Северный
Федеральный университет имени М.В. Ломоносова

МФТИ
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ЦЕЛЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ В ПОДАВЛЯЮЩЕМ БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ ЦЕЛЕСООБРАЗНО РАССМАТРИВАТЬ КАК ЭФФЕКТЫ ЧУЖЕРОДНЫХ.

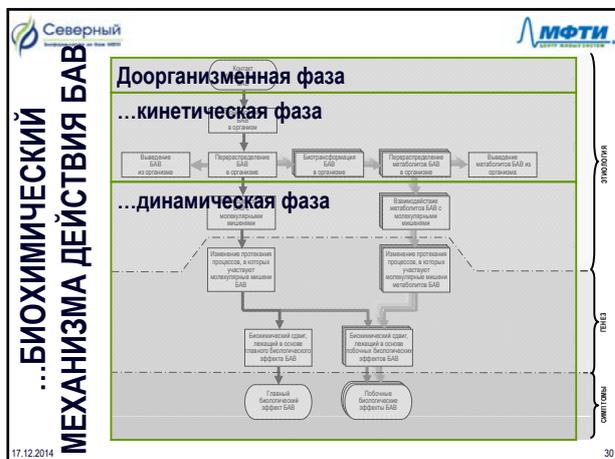
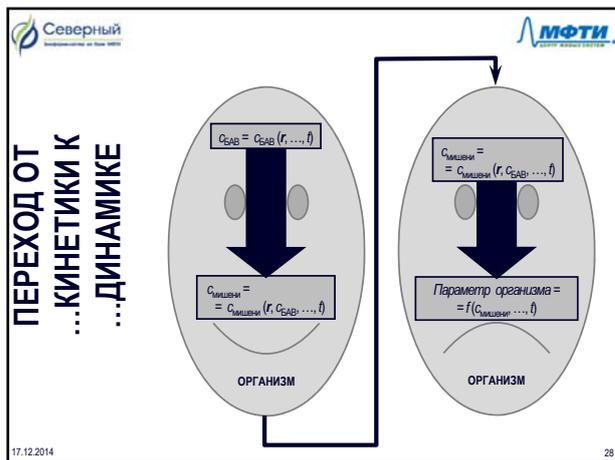
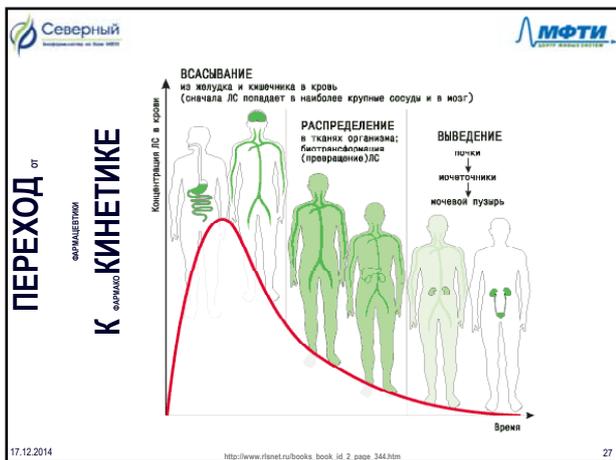
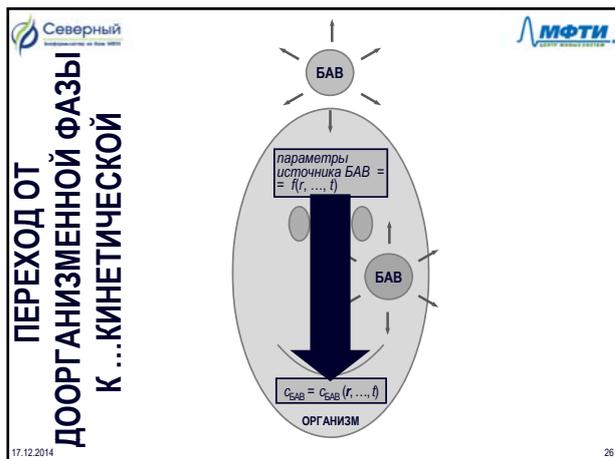
17.12.2014 23

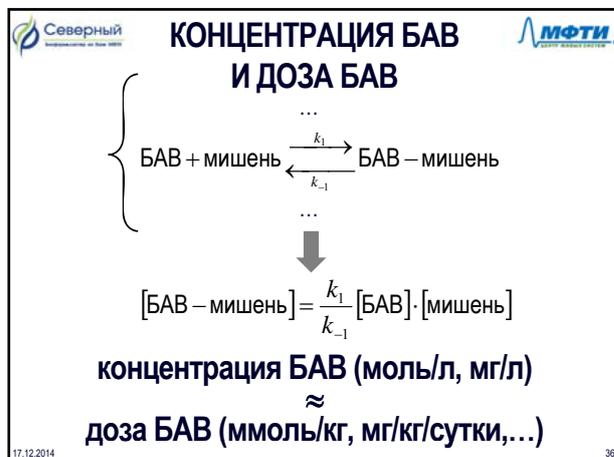
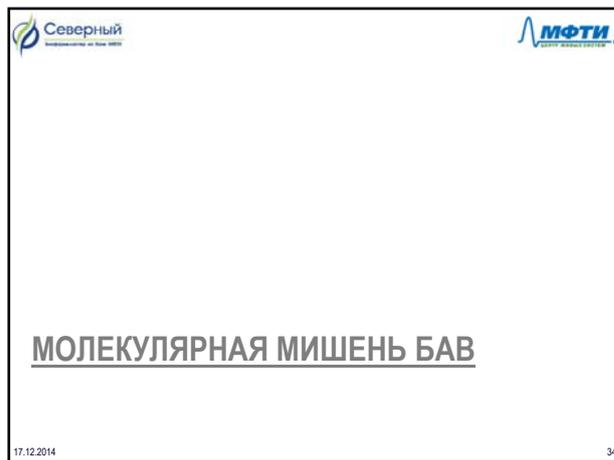
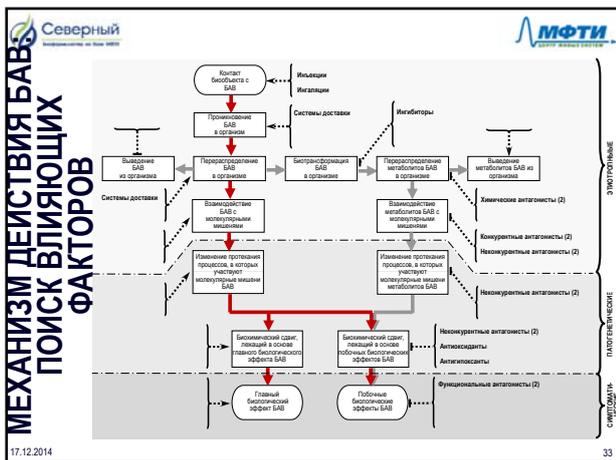
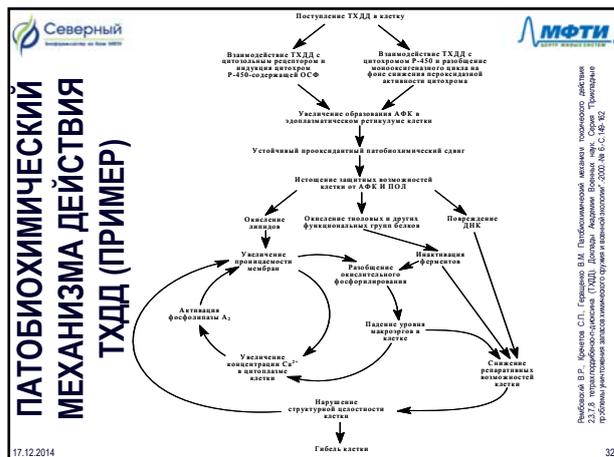
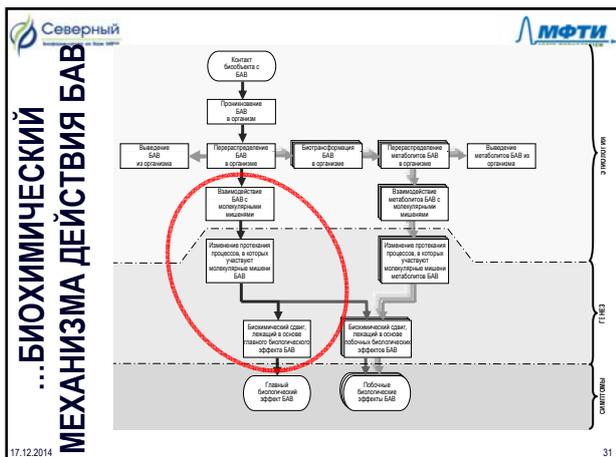
Северный
Федеральный университет имени М.В. Ломоносова

МФТИ
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БАВ

17.12.2014 24





Северный МФТИ

ОККУПАЦИОННЫЕ ТЕОРИИ

ЭФФЕКТ ПРОПОРЦИОНАЛЕН ПРОВЗАИМОДЕЙСТВОВАВШИМ МИШЕНЯМ

$$\text{параметр организма} = f(c_{\text{мишени}(0)} - c_{\text{мишени}}, \dots, t)$$

1. Теория Clark, 1926: максимальный эффект достигается при взаимодействии БАВ со всеми мишенями.
2. Теория Ariens, 1954: максимальный эффект достигается при взаимодействии БАВ со всеми мишенями и зависит от свойств БАВ (внутренней активности).
3. Теория Stephenson, 1956: максимальный эффект достигается при взаимодействии БАВ с определенной частью мишеней и зависит от свойств БАВ (внутренней активности).

17.12.2014 37

Северный МФТИ

ТЕОРИЯ СКОРОСТЕЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

ЭФФЕКТ ЗАВИСИТ ОТ СКОРОСТЕЙ АССОЦИИИ И ДИССОЦИИИ БАВ И МИШЕНИ (ТЕОРИЯ RATON, 1961)

$$\text{параметр организма} = f(c_{\text{мишени}(0)} - c_{\text{мишени}}, k_1, k_{-1}, \dots, t)$$

1. Выраженность эффекта зависит не только от провзаимодействовавших мишеней, но и от кинетики взаимодействия (k_1, k_{-1})
2. Высокая скорость ассоциации и диссоциации является условием эффекта.
3. Низкая скорость ассоциации сопровождается низкой биологической активностью.

17.12.2014 38

Северный МФТИ

ДРУГИЕ ТЕОРИИ

1. Конформационная (аллостерическая) теория Monod et al, 1965: биологический эффект связан с конформационными изменениями в мишени, сопровождающимися изменениями в её свойствах.
2. Теория подвижности рецептора Cuatrecasas, 1974: биологический эффект связан с изменениями подвижности мишени в среде (например, в клеточной мембране)
3. ...

17.12.2014 39

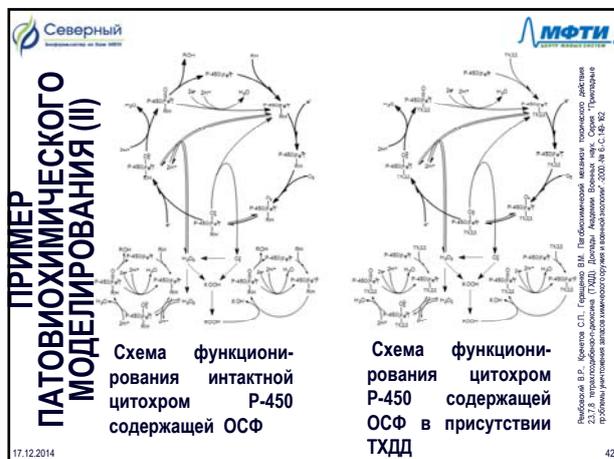
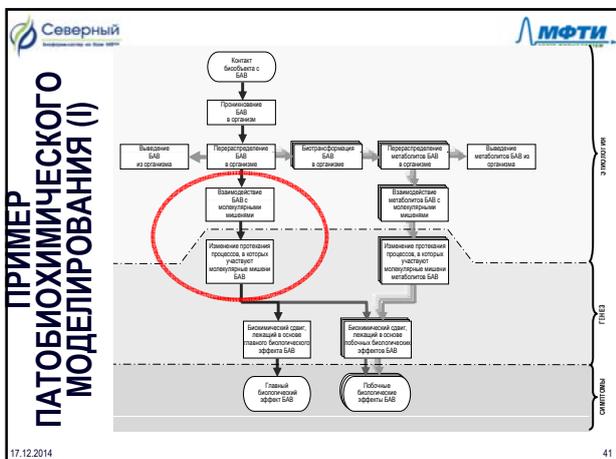
Северный МФТИ

НАЗНАЧЕНИЕ ТЕОРИЙ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ БАВ

ВСЕ ТЕОРИИ НАПРАВЛЕННЫ НА УПРОЩЕНИЕ ПЕРЕХОДА ОТ ...КИНЕТИКИ К ...ДИНАМИКЕ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ

1. Исключается моделирование сложной биохимической системы организма.
2. Обосновываются критерии для расчетных методов прогноза биологической активности новых веществ.

17.12.2014 40



Северный
Федеральный университет

МФТИ
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БИООБЪЕКТОВ К БАВ

17.12.2014 43

Северный
Федеральный университет

МФТИ
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БИООБЪЕКТОВ

1. Чувствительность биообъекта – это его способность реагировать на наличие БАВ в организме.
2. Чувствительность биообъекта характеризуется дозой БАВ (ED), вызывающей у биообъекта определенные изменения в организме (биологический эффект).
3. Каждый биообъект имеет индивидуальную чувствительность к БАВ.

17.12.2014 44

Северный
Федеральный университет

МФТИ
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ БАВ: ПРИМЕР

относительное содержание цитохрома P-450, %

срок после введения ТХДД, сутки

Влияние воздействия ТХДД в дозе 1 мг/кг на содержание цитохрома P-450 в микросомах печени крыс

Рябиков В.Р., Кречетов С.П., Горюнов В.М. Патологический механизм токсического действия 2,2',3,3'-тетрагидрокарбазола (ТХДД). Доклады Академии наук Российской Федерации. 2000. №7. С. 149-152. URL: http://www.voprosy-farmakologii.ru/ru/article.php?id=2000_07_149_152

17.12.2014 45

Северный
Федеральный университет

МФТИ
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ЭФФЕКТЫ И ДОЗЫ БАВ ДЛЯ БИООБЪЕКТА

P - зона пороговых эффектов;

E - зона фармакологических эффектов;

I - зона отравлений (нежелательных побочных эффектов);

L - зона смертельных исходов.

PD - пороговая доза;

ED - фармакологическая доза;

ID - доза, вызывающая отравления (нежелательный побочный эффект);

LD - смертельная доза

17.12.2014 46

Северный
Федеральный университет

МФТИ
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

БИООБЪЕКТЫ ИМЕЮТ РАЗНУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Неоднородность биообъектов по чувствительности к БАВ

Индивидуальная для генетически близких биообъектов

Групповая для биообъектов различной таксономической принадлежности

$f_{ED}(D)$

ED_{50} (медиана)

17.12.2014 47

Северный
Федеральный университет

МФТИ
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В ПОПУЛЯЦИИ (ЭФФЕКТОМЕТРИЯ)

η

$\eta_P(D)$

$\eta_E(D)$

$\eta_L(D)$

$F_{PD}(D)$

$F_{ED}(D)$

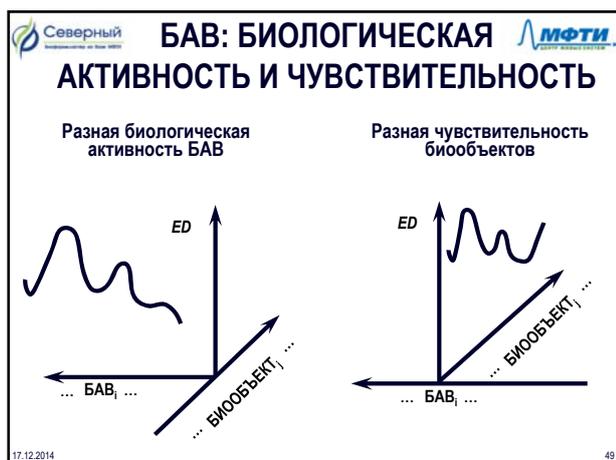
$F_{LD}(D)$

$f_{ED}(D)$

ED_{50}

D

17.12.2014 48



Северный
Федеральный университет

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ.
ВОПРОСЫ?**

МФТИ
Медицинский факультет

Лаборатория дизайна лекарственных форм

Кречетов Сергей Петрович

17.12.2014 50