

الباب الثالث عشر

ديناميكية التوزيع وإعادة التوزيع

ديناميكية التوزيع وإعادة التوزيع :

(Distribution & Re distribution Mechanism)

يعد الدم هو الطريق الشائع لتوزيع جزيئات السموم (Distribution) و التي دخلت لمجرى تيار الدم على كل أنسجة أعضاء الجسم وبمعدل يتناسب مع دورة سريان الدم خلالها (Perfusion) فهي العامل المحدد لسرعة ظهور التأثيرات السامة (Toxic effects) للكيمياويات والسموم و الملوثات البيئية فزيادتها تعني زيادة كمية الدم الواصلة إليها فتزداد بذلك سرعة وشدة ظهور التأثيرات السامة : أعراض السمية (Toxic signs) ، شكل رقم (١٣-١) .

ويلاحظ أن انتقال جزيئات السموم و الملوثات البيئية عبر الدم بأجسام الفقاريات (Vertebrate) ذات الجهاز الدوراني المتنقل أكثر أهمية عنها في الليمف باللافقاريات (Invertebrate) .

فالتدفق الدموي المعوي بالثدييات يبلغ ٥٠٠ - ٧٠٠ ضعف تدفق الليمف المعوي باللافقاريات كالحشرات مثلا ذات الجهاز الدوري المفتوح حيث تسبح أعضاء الجسم في إمداد دموي عام .

فبعد دخول جزيئات السم إلى ماء البلازما سواء أكان بالامتصاص أو الحقن المباشر في الوريد (Intravenous) تكون جزيئات السم جاهزة للتوزيع داخل أنسجة أعضاء الجسم ويتحدد معدل التوزيع للأنسجة بكل عضو بمعدل سريان أنسجة الدم للعضو علاوة على السهولة التي تعبر بها هذه الجزيئات خلال وسادة الشعيرات الدموية الدقيقة (Capillary bed) حيث تتخلل خلايا أنسجة الأعضاء .

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد الإشارة إلي نسبة سوائل الجسم و التي يحدث خلالها توزيع جزيئات السموم و التي تبلغ ٦٥% من وزن الجسم و تقوم بنقل وانتشار هذه الجزيئات هي:

سوائل داخل الخلايا (Intra Cellular Fluid) :

وتبلغ نسبتها ٦٠% من نسبة السوائل بالجسم أى ما يترواح حجمها في حدود ٢٥ لتر وتهيئ الوسط الخلوي المناسب للعمليات الحيوية المختلفة (الفسيوولوجية والبيوكيميائية) .

ويعد البوتاسيوم الإليكتروليت السائد فيها ويبلغ تركيزه ١٥٥ ملليمكافى/لتر بينما يبلغ تركيز الصوديوم فيها عشر الموجود بالسوائل خارج الخلايا (١٢ ملليمكافى/لتر) كذلك تحتوى على الماغنسيوم (١٥ ملليمكافى/لتر) والكالسيوم (٢ ملليمكافى/لتر) و الكلوريد (١ ملليمكافى/لتر) و البيكربونات (٨ ملليمكافى/لتر) والفوسفات (٩٠ ملليمكافى) وأيونات سالبة أخرى (١٨ ملليمكافى/لتر) وبروتينات (٦٠ ملليمكافى/لتر) .

ويلاحظ أن تركيزها داخل الخلايا يكون عالي نسبيا عما موجود بخارج الخلايا ليوزن الفعل الأسموزى لتركيزه داخل الأوعية .

سوائل خارج الخلايا (Extra Cellular Fluid) :

و تبلغ نسبتها ٤٠% من نسبة سوائل الجسم فتصل إلى ١٥ لتر وهى التى تقوم بحمل المواد الغذائية وجزئيات المواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية إلى الخلايا وفى نفس الوقت تقوم بحمل الفضلات لخارج الخلايا .

ويعد الصوديوم هو الأليكتروليت السائد فيها ويبلغ تركيز ١٤٥ ملليمكافىء / لتر وهو ما يمثل ٩٥% من الصوديوم النشط الممثل فى الجسم .

كما تحتوى على الماغنسيوم (٢ ملليمكافىء / لتر) والكالسيوم (٢ ملليمكافىء / لتر) و الكلوريد (١ ملليمكافىء / لتر) و البيكربونات (٢٧ ملليمكافىء / لتر) و الفوسفات (٢ ملليمكافىء / لتر) و البروتينات (١٥ ملليمكافىء / لتر) .

والسوائل خارج الخلايا أما :

• سائل بين خلوي : بين نسيجي:

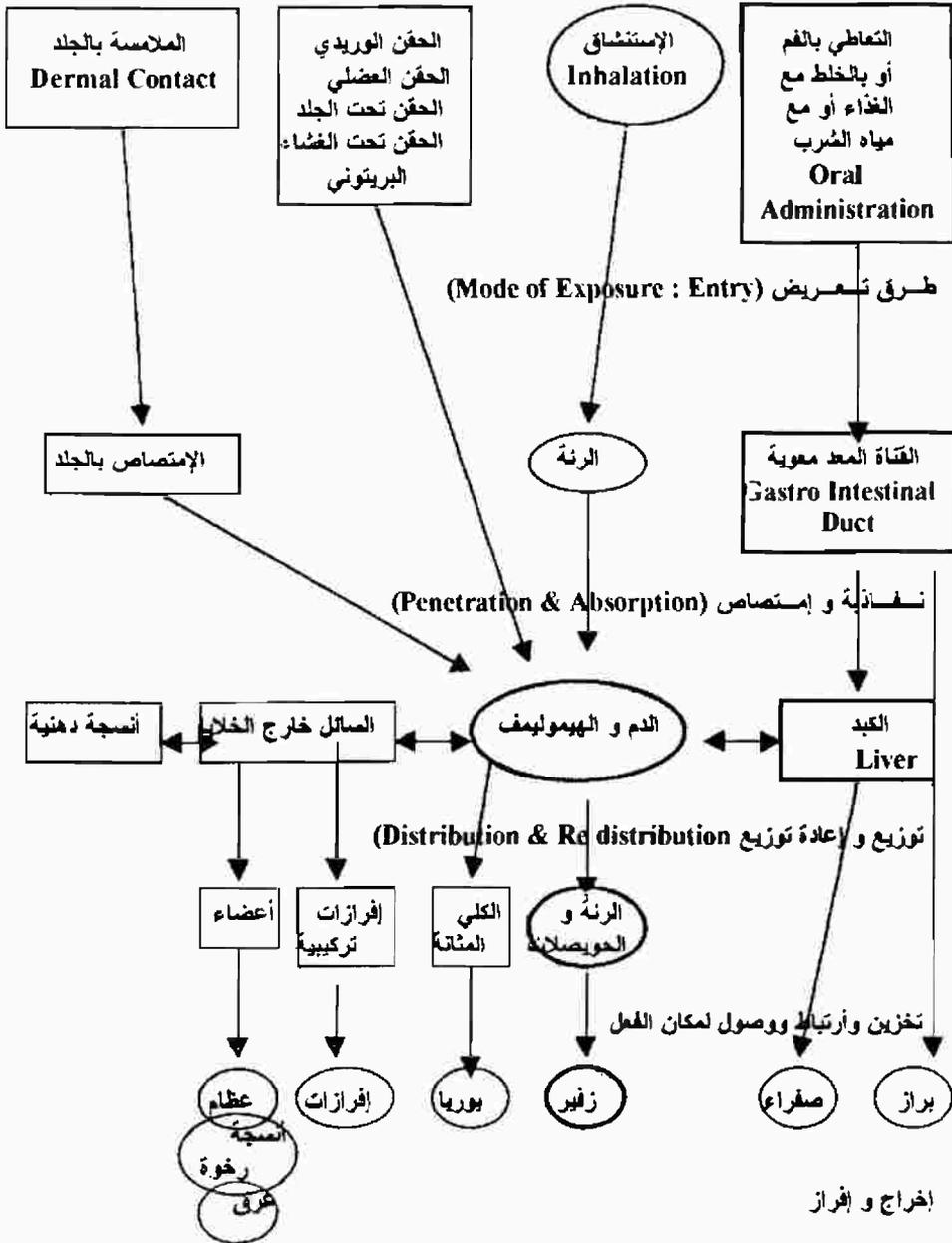
وتمثل ٢٧% وهو السائل الموجود بين الخلايا ويعادل ٣% من وزن الجسم .

• بلازما الدم (Plasma) :

ويمثل ٨% وهي الوسط السائل الذي تسبح فيه خلايا الدم (Blood cells) ويعادل ٤% من وزن الجسم ويمثل في نفس الوقت ٥٥% من حجم الدم الكلي ويتكون من ٩١% ماء + ٩% مواد صلبة (وهي بروتينات الدم : ٤,٣ ألبومين ومصدره الكبد ، فيبرينوجين ٣% ومصدره الكبد ٢,٨ جلوبيولين) . وقد يتطور الأمر وتتداخل جزئيات السموم معها وترتبط بها خاصة الألبومين من خلال قوى أيونية (Ionic Forces) أو تداخل ثنائي القطب (Dipole Inter) أو بروابط قوى فان در فالس أو روابط هيدروجينية .

• سوائل عابرة:

وتمثل العصارات الهاضمة كالأنزيمات والهرمونات وسوائل النخاع الشوكي و البللورا و التامور والسائل الزجاجي للعين .
و إذا ما اخذ في الاعتبار جزئيات الماء و التي تمثل الجزء الأكبر من سوائل الجسم وأن العديد من السموم أو الملوثات البيئية خاصة ذات الجزيئات الصغيرة في وزنها الجزيئي (١٠٠ - ٢٠٠ دالتون) و الذائبة في الماء أو ذات القابلية للذوبان أو المحدودة فإنه يمكن تخيل ما ينتقل وينتسب عبر سوائل الجسم وتخللها لتقوب القنوات المائية بالأغشية وما ينتشر بطرق الانتقال الخاصة وهي في نفس الوقت ذات ميل عالي للارتباط بالبروتينات الخاصة بسوائل الجسم (الألبومين و هيموجلوبين الدم) .
وعليه فتركيز جزئيات السم الواصلة للدم عقب التعرض سوف تعتمد أولاً على الحجم الأولي للتوزيع (Apparent Vol. Distribution حيث يعتمد تركيز السم الواصل للدم عقب التعرض وبقوه على الحجم الظاهري للتوزيع K_d : فعند حقن ١ حجم من مركب بجسم وزنه ٧٠ كيلو جرام تظهر اختلافات في تركيزه في البلازما تعتمد على معدل توزيعه على ماء الجسم الكلي فيظهر انخفاض في تركيزه هذه بجانب ارتباط بعض جزئيات بمكونات خلوية مختلفة كالأنسجة الدهنية والعظيمة أو يظهر



شكل رقم (١٣-١) : رسم توضيحي يبين مسارات أخذ ونفاذ وامتصاص وإخراج جزئيات السموم

بتركيز عالي في البلازما إذا ما اقتصر توزيعه على ماء البلازما والعكس إذا ما توزيع على ماء الجسم الكلي (Large pool)، كما بالجدول التالي رقم (١-١٣) وهنا يكون :

معامل التوزيع الأولي: الظاهري (Va) = الكمية المعطاة: امتصاص كامل ÷ تركيز السم (مللج/ ملل بلازما)

فإذا كانت قيمة < ٣ : تعنى أن السم ينتشر بالجهاز الدوري
فإذا كانت قيمة < ١٤ : تعنى أن السم ينتشر بالجهاز الدوري وبين الأنسجة
فإذا كانت قيمة < ١٤ : تعنى أن السم ينتشر بخلايا أنسجة الجسم كلها
وتتم دراسة توزيع جزيئات السموم في أوقات مختلفة بعد تعاطي السم أو المعاملة به حيث تؤخذ أعضاء هذه الحيوانات المعاملة بعد ذبحها وتستخلص منها جزيئات السم بالمذيب العضوي المناسب استعداد لتقديرها أو تستخدم في ذلك جزيئات السموم ذات ذرة معلمة لتتبع حركة ومسار هذه الجزيئات أو تستخرج الأعضاء المراد دراسة التوزيع فيها وتحرق حرقا كاملا للحصول على النظائر المعلمة في حالتها الغازية أو قد تذاب في بيئات مختلفة ثم تقيم بالفحص الإشعاعي (Radioassay) بجهاز اسبكتروفوتوميتر ذرى (Scintillation Spectrophotometer).

جدول رقم (١-١٣) : التوزيع على ماء الجسم

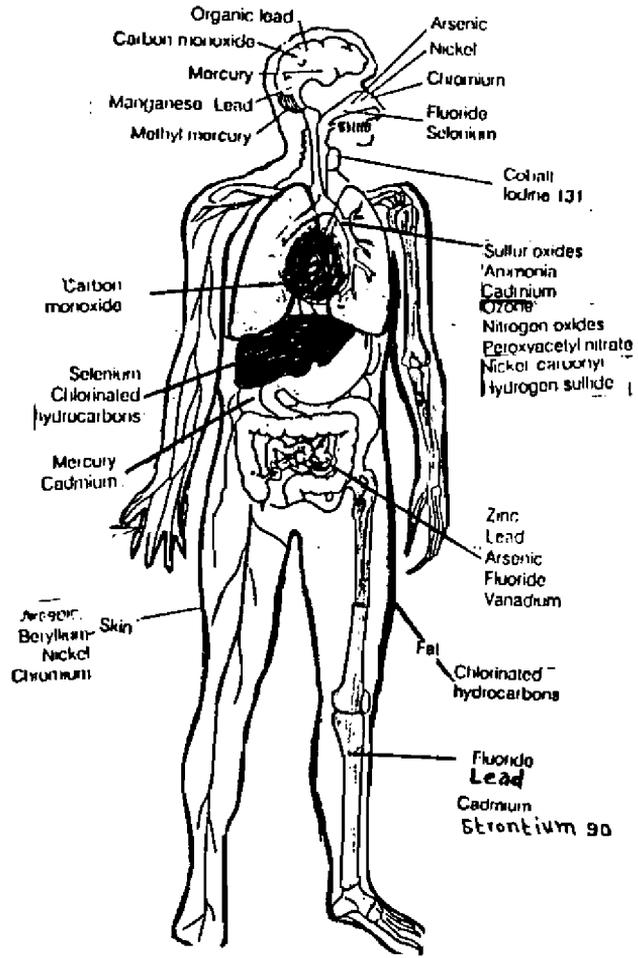
التركيز بالبلازما عقب تعاطي ١ جم من المركب	عدد الترات ٧٠/ كجم وزن	% الكلية	مكان الماء
٧١ مللج / لتر	١٤	٢٠	الماء الكلي خارج الخلايا (Total Extra cellular)
٣٣٣ مللج / لتر	٣	٤,٢	ماء البلازما (Plasma water)
٢٦ مللج / لتر	٣٨	٥٥	ماء الجسم الكلي (Total Body water)

كذلك يتم تجميع البول (Urine) والبراز (Feces) أو إفراز الصفراء لدراسة مستوى السموم و الملوثات البيئية بها ودرجة إفرازها (طرحها من الجسم) في نفس الوقت التعرف على التحولات الحيوية (التمثيل) ومساراته و ممثلاته الناتجة خاصة عقب التعاطي الطويل (Daily Administration long term) ، شكل رقم (١٣-٢) .

وبمرور الوقت يتغير معدل توزيع السم من جديد بالجسم أي يحدث إعادة توزيع (Redistribution) فالموقع الأولي و الذي يتمركز فيه جزيئات المركب السام يعتمد على معدل سريان الدم لهذا الموقع وكذلك على معدل نفاذية الأنسجة لهذه المركب ومواقع الارتباط المتاحة وفي النهاية يعاد توزيع المركب بالأنسجة فالرصاص مثلا يعد امتصاصه يتمركز في كرات الدم الحمراء والكبد (فتمركز تقريبا ٥٠% من كمية الرصاص في الكبد حتى ٢ ساعة من المعاملة) ثم بعد ذلك توزيع الرصاص مع تيار الدم من جديد في العظم وتحل جزيئات محل الكالسيوم في بللورات الشبكة (Lattice) وبعد شهر من التعاطي فان الرصاص يتم تراكمه حيويًا ويتمركز بالعظام .

ويعتمد التوزيع وكذلك إعادة التوزيع في النهاية على مقدرة جزيئات المركب على عبور خلايا الأغشية الخاصة بالأنسجة المختلفة وكذلك على موائمة الأنسجة المختلفة بالجسم لطبيعة التركيب الكيميائي لهذا المركب حيث تعتمد نفاذيتها وعبوره خلال أغشية جدر خلايا الأغشية الخاصة بالأنسجة المختلفة وكذلك على موائمة الأنسجة المختلفة بالجسم لطبيعة التركيب الكيميائي لهذه المركب حيث تعتمد نفاذيتها وعبور خلال أغشية جدر الأنسجة المختلفة على العديد من آليات العبور و التي ستناقش تفصيليا في الانتقال بجدر (الجلد و الكيوتيكل) .

فالجزيئات الذئبة في الماء و الأيونات و التي يصل وزنها الجزيئي حتى ٢٠٠ دالتون تنتشر خلال القنوات التقبية المائية الموجودة في أغشية جدر الخلايا و التي يبلغ قطرها ٤ أنجستروم .



شكل رقم (١٣-٢) : توزيع السموم و الملوثات البيئية على أجزاء الجسم البشري

أما جزئيات السموم و الملوثات البيئية الكبيرة الحجم فلا يمكنها عبور الأغشية إلا بآليات انتقال خاصة وبعض الجزئيات الأخرى لا يمكنها المرور خلالها ومن هنا يتحدد موقع توزيعها مباشرة .

وبعض جزئيات السموم والملوثات البيئية الأخرى وتبعاً لطبيعتها تركيبها الكيميائي تتراكم بأجزاء مختلفة من الجسم تراكمها حيويًا نتيجة لارتباطها ببعض المكونات الحيوية الكيميائية بالخلايا كنتيجة لارتباطها أو تخزينها (Binding or Storage) .

وربما يكون هذا التراكم في مكان التأثير أو بعيداً عن مكان التأثير وهنا يكون التوزيع البعيد عن مكان التأثير بمثابة ميكانيكية للوقاية من تأثيره . فمركب الديلدرين (Dieldrin) المحقون في الفئران يختفي من الدم بعد ظهوره فيه وذلك لتوزيعه من جديد على أنسجة الجسم خلال الدقائق الأولى (٨٠ دقيقة) حيث يستقبل المخ والكبد والرئتين والقلب أعلى كميات ثم يعادل توزيعها من جديد فتتناقص منها بصورة ملحوظة خاصة ويظهر في الجهاز الهضمي و الأنسجة الدهنية .

أما عند حقن الديلدرين بالوريد الوحشي للماعز والخراف والبقر فيظهر في الدم أولاً ثم يختفي من الدم خلال ١٤ ساعة لإعادة توزيعه ويظهر بتركيز عالي في عصارة الصفراء والبنكرياس وبصورة مفاجئة في لعاب الغدة النكفية (Partoid Saliva) ثم يتناقص ليعاد توزيعه بالدم فيترايد مرة ثانية ويعاد دخوله للجهاز الهضمي عن طريق اللعاب وعصارة الصفراء والبنكرياس فيرتفع تركيزه بها .

كذلك وكما سبق فالرصاص الغير عضوي يتركز فور امتصاصه بساعتين بكرات الدم الحمراء والكبد (٥٩%) والكلية ثم يعاد توزيعه من جديد بأنسجة أقل نفاذية ويتركز في العظم لتبديله مع الكالسيوم الموجود في البلورات الشعرية المكونة للعظم .

كذلك فتعاطى جرعات حادة من سم محب للدهون يترسب تدريجياً بالأنسجة الدهنية ثم يعاد من توزيعه من جديد بعد فترة على أنسجة الجسم المختلفة وهنا يرتبط مستوى أو درجة السمية بمستوى تركيزه بالأنسجة حيث يحدث الاتزان .

أما عند التعاطى المزمن (Chronic administration) لجرعات يومية مستمرة فيكون صورة النمط العام النهائي هو تراكم تدريجي ليصل عند الاتزان لمستوى مسطح هضبي (Plateau) بعد عدة شهور .

ويصعب الوصول لهذه الإتزانات بالأنظمة بطيئة الاستجابة للتغيرات بمستواها بالدم أو لضعف حساسيتها للتذبذبات الفسيولوجية والبيوكيميائية للكائن أو بالنسبة للمركبات سهلة التحلل فعلية الاتزان بالأعضاء النشطة موجودة وسريعة كالارتباط الجيد بين مستويات الديلدرين بالدم والنسيج الدهني وتبلغ نسبتها بالإنسان ١١٤٠ .

وعموما يعتمد معدل إعادة التوزيع على :

- معدل سريان وتدفق الدم للعضو .
- مدى نفاذية أغشية جدر خلايا هذا العضو .
- مدى ارتباط هذه الجزئيات بمكونات الداخلية ، فتم الحصول على علاقة ارتباط جديدة بين مستوى تركيز السم بالدم والكبد والكلية والرئتين والأنسجة الدهنية ولكن ليست علاقة مزدوجة كالدّم والبنكرياس أو كالدّم والمخ أو كالدّم والكبد وهو ما يدعم وجود علاقة ارتباط بين مستوى السم بالدم ومستواه بالأنسجة الغير نشطة (ثابت) إلا أنه يقل في المخ والحبل العصبي (رغم تغذيتهما بالدم بكفاءة أكبر علاوة على انهما ذو أنسجة غنية بالليوبروتين) والكبد لكونه عضو تمثيلي للسموم لنواتج أقل سمية وأكثر قطبية تمهيدا لإخراجها وطرحها .
- التوزيع وإعادة التوزيع لجزئيات السموم الثابتة ذات فترة البقاء تسمح بإقامة حالة الاتزان (Established equilibrium) بين الكمية المأخوذة والمنفردة عند إعادة التوزيع .

التوزيع في الفقاريات (Distribution in Vertebrate)

رغم تعقيد عملية كينيتيكية (حركية) جزئيات السموم و الملوثات البيئية فقد أمكن تصويغ (Rationalized) عدد من المشاهدات التجريبية ذات الصلة بسلوك المركب لو عومل الكائن الحي الفقري على أنه عدد من الحجيرات :

الأقسام (Compartments) تحتجز أو تمسك أو تمثل جزئيات السموم و الملوثات ولها صلة بنمط التحول بين الحجيري خلال عمليات تمثيل من الدرجة الأولى ونقلها بالانتشار البسيط خلال الأغشية الحجيرية وهنا تتناسب (Proportion) وتركيز المركب بالحجيرة .

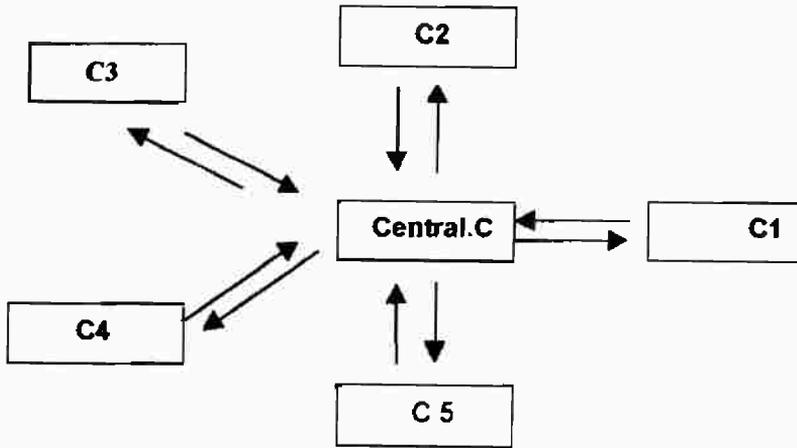
ولدراسة حركية جزئيات السم (Kinetics) بالجسم الثديي يستخدم النموذج الرياضي الثديي (Mammillary model) والمتكون من عدة حجيرات تتصل كل منها بحجيرة مركزية (Central Compartment) شكل رقم (١٣-٣) وهذا النموذج نظام بسيط وعند وصوله للحالة الثابتة (Steady state) فان :

$$p_n \cdot K_{(n-1)n} \cdot K_{(n-1)n} = dt / (dp_n) = (pn)$$

كمية المركب بالحجيرة (pn) ويكون الحل العام لكمية المركب (pn) عند الوقت (t) هو:

$$nt\eta - e (Bn) - A = p$$

حيث : $K_{(n-1)n}$, $k_{n(n+1)n}$ معدل ثوابت انتقال لكمية (أ) داخل أو خارج الحجيرات



شكل رقم (١٣-٣) : نموذج لموديل رياضي الثدي

والأبحاث التي أجريت على سلوك توزيع السموم الهيدروكربونية العضوية بإعطاء غذاء يحتوي على تركيزات منها على المدى الطويل (Long term feeding) أمدت بأمثلة جيدة لتطبيق التحليل الحجيري لحركية السموم (ددت - ديلدرين) حيث أمكن :

- دراسة العلاقة بين تناول المركب مع الغذاء وتركيزه في الأنسجة المختلفة والتي وجد أنها تعد دالة للتناول اليومي للغذاء المعامل (Daily intake)
 - دراسة العلاقة بين التركيزات في الأنسجة المختلفة والذي أمكن بها تقدير التركيزات بأنسجة أخرى مماثلة .
 - وجد أن الاختلافات بين الكمية الكلية المتعاطاه والمخرجة تصل إلي الكمية الكلية الموجودة بالجسم و عند وقف التعاطي تنخفض الحالة الثانية وتصل للمستوى الداخلى للسمم والذي أمكن وصفة أو الاسترشاد آليه بفترة نصف الحياة المتحصل عليه من منحني الإخراج .
 - دراسة التغير في التركيزات بالأنسجة بزيادة وقت التعريض حيث يعتمد مستوى التركيز على طول وقت التعريض ، فعندما تكون العلاقة في صورة منحني خطي فإنها تشير لعدم ازدياد التركيز بالأنسجة ولكنها تصل لحددها الأقصى بزيادة وقت التعريض .
 - دراسة التغير في التركيزات بالأنسجة عند وقف الغذاء المعامل والذي وجد أنه يؤدي لانخفاض معدل التركيز والذي يتناسب مع الوقت الذي عنده أوقفت التغذية .
- وهذه النتائج تتفق مع المفهوم الخاص بالتدبيبات بأنها نظام حجيري مقفل ثنائي حيث تتألف الحجيرة المركزية من الدم ويحتمل الكبد (الممثل للسموم بالدم) والملامس له حجيرة كمخزن خامل محيطي (Peripheral) وهو النسيج الدهني حيث لا يحدث به تمثيل ويعد هذا الموديل البسيط ملائم فقط في حالة التعريض المزمّن :

$$C_1K_1 - C_2K_2 + C_1K_1 - a = dt/dc_1$$

$$C_2k_2 - C_1k_1 = dt/dc_2$$

وبفرض حدوث الاتزان عند التغذية لمدة طويلة فيمكن تبسيط العادلة الأولى إلى :

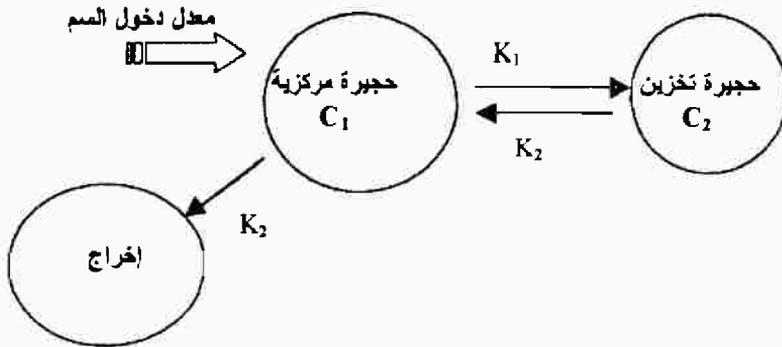
$$C_1 K = dt/dc_1$$

$$C_1 K_1 = C_2 K_2 : \text{حيث}$$

$$C_1 K - a = dt/dc_1 \quad (\text{حيث } C = \text{التركيز عند } t = 1)$$

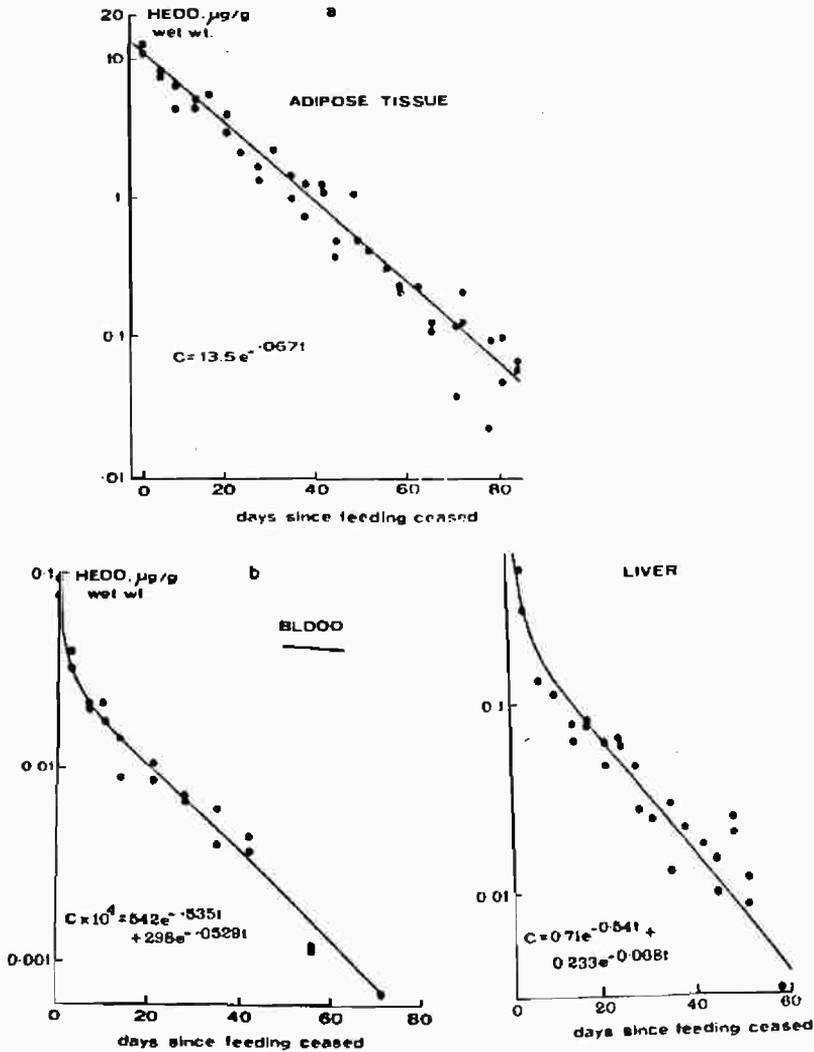
$$C_1 K - a = dt/dc_1$$

حيث تصل C_1 لحددها الأقصى (a/k) بزيادة وقت التعريض للاتزان وهنا تظهر الحدود الملاحظة كهضبة ثم تقل ويعزى ذلك إلى تنبيه أنزيمات الميكروسومات أو التغيرات الفسيولوجية والتي تؤدي لزيادة حجم الغرف (ثابت المعدل) وتقصي مستوى السم بالحجيرة المركزية عند وقت التغذية ويمثل بالشكل رقم (١٣-٤) .



شكل رقم (١٣-٤) : نقص مستوى السمية بالحجيرة المركزية نتيجة زيادة حجم الغرف (ثابت المعدل)

وبتتبع انهيار التركيز $C_1 K = dt/dc_1$ ويتوقع لو التركيز مقابل الوقت نحصل على خط مستقيم كما بالمنحنيات بالشكل رقم (١٣-٥)



شكل رقم (١٣-٥): خط يمثل انحدار مستويات الديلدرين والكبد ومنها منحنيات ثنائية الطور .

تأثير التحولات البيولوجية (Effects of Biotransformation):

تعد أساسيات التحول الحيوي للمركبات السامة بالفقاريات غير مفهومة بوضوح فبعد وصول جزيئات مركب سام كالهدت لمجرى الدم وتوزيعه على أنسجة أعضاء الجسم كما بالشكل رقم نجد أن الموقع الأكثر نشاطا من حيث التمثيل (التحولات الحيوية) هو الأندوبلازم الشبكي بالخلايا الكبدية و الميتوكوندريا (بالجزء الذائب بالخلية) وكذلك بلازما الدم وتؤثر حركية (كينيتيكية) السموم على التحولات الحيوية فتعطى تركيزات متدرجة (Concentration gradient) عبر الأغشية .

أما بالنسبة لجزيئات السموم العالية الثبات (High stability) لمجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلور ونية فأنها غالبا ما تطرح للخارج Elimination بدون حدوث تمثيل متعدد . أما مستوى التذبذبات بها (الارتفاع أو الانخفاض في تركيزها) فهو لا يعزى غالبا للتمثيل بل ترجع لتركيزها أثناء التعرض الغذائي .

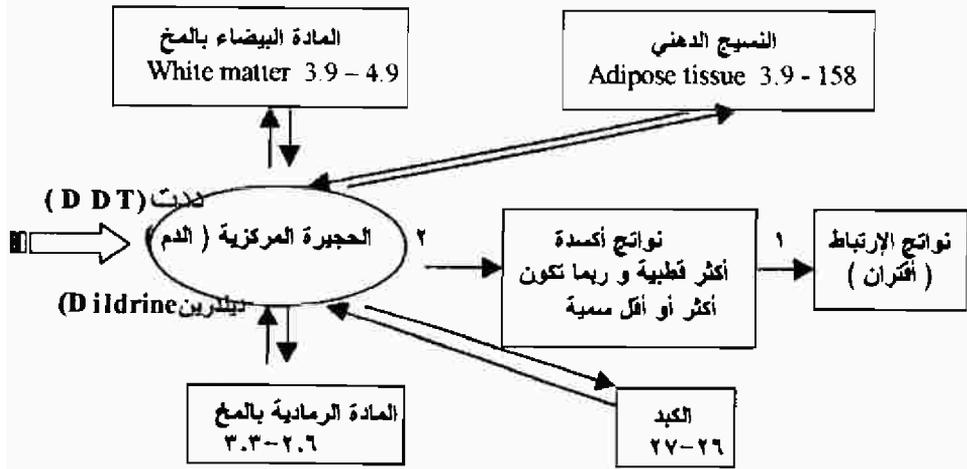
وتؤثر مستويات هذه المتبقيات الثابتة بالأنسجة على عمليات التحولات الحيوية سواء بتثبيط أو تنبيه الأنزيمات الممثلة لجزيئات السموم الداخلة حديثا .

ولوحظ أن تناول الفئران متبقيات ددت مثلا مع إحدى السموم الهيدروكربونية الكلور ونية الأخرى (الديلدرين تقلل من معدل تخزين الديلدرين في الأنسجة الدهنية وتزداد سرعة إخراج الممثلات الهيدروكسيلية والأكثر من ذلك فعند تغذية الفئران بمركب الديلدرين بمعدل ٢٠٠ جزء في المليون بالغذاء / ٤ يوم أدى لزيادة تعادل ٦ أضعاف المعدل للتمثيل الميكروسومي الكبدية للديلدرين للفئران .

ولوحظ أن ثابت الإخراج الكلى (K) بالمعادلة الرياضية السابقة لإزالة الديلدرين من الحجيرة المركزية سوف يشمل ثابت معدل الإزالة لممثلات الديلدرين فيزداد معدل ثابت التمثيل خلال تجارب التغذية على المدى الطويل مع التأثير الناشئ عن التحليل (Consequent effect) .

ويلاحظ أن مثبطات تخليق البروتين والمتوقع لها سد الحدث الأنزيمي

بالجسم لا تغير فعل ددت على تخزين الديلدرين حيث يقترح تضمينها عدة عوامل أخرى غير حث عقاقير الميكروسومات الممثلة أنزيميا للسم ، لذا فالمعدل المتحكم في تمثيل الديلدرين هو معدل انفراده (Release) من مواقع تخزينه (بروتين البلازما - بروتين الكبد - الأنسجة الدهنية) و بالتالي أتاحتها للتمثيل حيث تشير بان حركة الديلدرين من الحجيرة المحيطة : الأنسجة الدهنية للحجيرة المركزية هو المعدل المحدد لطرحه إلى الخارج وعليه فالميل النسبي للمركبات المتنافسة على مواقع التخزين المختلفة سوف تكون هامة ومعزولة عن أي تأثيرات على مستوى الأنزيمات الميكروسومية ، فمركب ددت له ميل عالي الديلدرين المتاح لاماكن التخزين التبادلية ويمكن أزاحته من أماكنه ، لذا افترضت هذه النتائج عدة مسارات لتقليل مستوى السموم الكلورونية الثابتة في دهن الحيوان ، شكل رقم (١٣-٦) .



١: تمثيل من النوع الثاني (جزئيات داخلية المنشأ)

٢: تمثيل من النوع الأول

شكل رقم (١٣-٦) : توزيع مركب ددت والديلدرين بأنسجة جسم الإنسان .

ويعتمد معدل امتصاص السموم المهضومة والمتعاطية بالفم اعتمادا كبيرا على طبيعة محتويات المعى فاستعمال حبوب مسحوق الفحم يعوق ويقطع الدورة الكبدية الداخلية (Enterohepatic cycle) للدليدرين لذا فالعلاج يسرع إفرازه للخارج .

التوزيع في اللافقاريات

تعد الطرق التي تتوزع بواسطتها السموم داخل أجسام اللافقاريات كالحشرات الأكثر بدائية ، ويعد التوازن بين النفاذية والتحول الحيوي ومعدلات الإخراج للمستوى الكلى للسم بالأنسجة في أي وقت وعلاقة هذا المستوى بالمستوى الواجب وجوده عند موقع الفعل .

ويعد نشاط الأكسدة الميكروسومية أكثرها أهمية حيث توجد بالعديد من أنسجته الحرة خاصة الأجسام الدهنية و المعى و أنابيب مليجي ، فعند دخول السم للهيموليمف ينتقل إلي كل الأنسجة وتكون فرصته للتمثيل سريعة وأكثر مما بالفقريات .

فوجد أن ٧٥% من الجرعة المميتة لنسبة ٩٠% (LD₉₀) هي ٢:٦ ميكروجرام من مادة داي أوكسونيوم (Dioxonium) وهو ليوبفيللي فقير ومعاملته على سطح جليد الصرصار الأمريكي يتخلل الكيوتيكل خلال ساعة و أقصى تركيز له ١,٤ ميكرومول داخل الجسم بعد ساعة وكذلك ظهرت الأعراض بعد ساعة حيث تكون تنفذ ثلث أو نصف الجرعة خلال ساعة . وعند أخذ الدياكسون بامتصاصه (٤٠%) على الأجسام الصلبة الداخلية بالجسم وذلك بدراسة توزيعها التجزيئي بعد استخلاصها في منظم عند تركيز أس أيون هيدروجين يساوي ٧.

وبتحلل الهيموليمف وجد أن التركيز المتوسط للدياكسون ١,٨ ميكرومول بينما كان الدياكسون الداخلي في أقصى حد له وهو يشير لأتزان الهيموليمف والسوائل الكلية بالجسم نتيجة توزيعه بهما .

أما البيريثرين (Pyrethrin) الليوبفيللي القوي فوجد أن ٣٠% من الجرعة المميتة لخمسة و تسعون في المائة (LD₉₅) هي ٠,٥ ميكروجرام

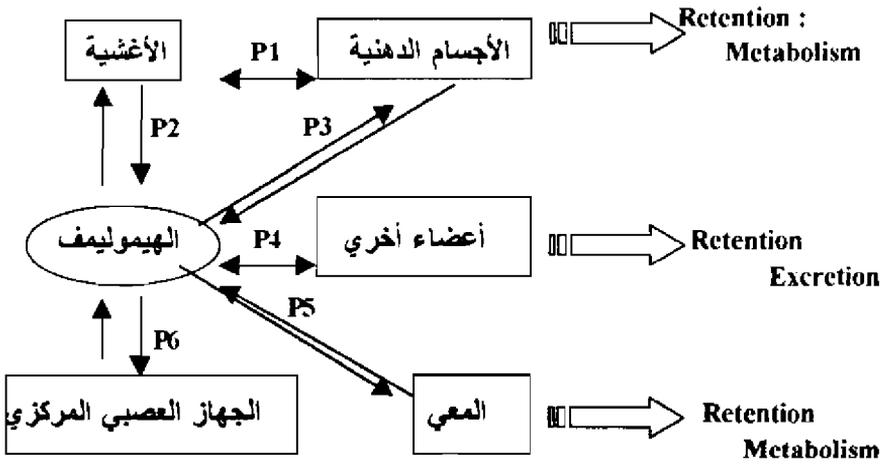
حشرة (نفذت خلال ساعتين حيث تأثرت الحشرة بعد ساعة فقد نفذ ٢٠ % من الجرعة لنصف المجموعة المعرضة له حيث نفذ البيريثرين ببطيء (عن الدياكسون) وبفرض توزيع منتظم بأنسجة الحشرة فان التركيز الداخلي للبيريثرين بعد ساعة من المعاملة كانت ٠,١ (٠,٢ ميكرومول) من نفس الفترة بالدياكسون .

و البيريثرين سم قوى لكنه ذو تفاعل عكسي مع أنزيم الاسيتيل كولين استيريز ويمتص بالأجسام الصلبة بهيموليمف الصرصار بحوالي 10×10^{-4} : ١ بالمقارنة بالديازينون ٣٧:١ .

ويتركز البيريثرين ويتم تخزينه في (بروتين البلازما - بروتين الكبد - الأنسجة الدهنية) و بالتالي أتاحتها للتمثيل حيث تشير بأن نسيج الحبل العصبي مماثل لمثيله بالأجسام الصلبة الكلية بالجسم ، وإذا كان الامتصاص بهذه الأنسجة انعكاس لكميات السم المتاحة عند الكائن وهنا فسميتها الداخلية (Intrinsic toxicity) في نفس الحدود بالرغم من أن الجرعة المميتة لخمسة و تسعون في المائة من الأفراد المعرضة (LD₉₅) للدياكسون أعلى خمسة مرات وهذا الاختلاف يفسر بانهيار السمية السريع للدياكسون خلال الفترة الحرجة . و التركيزات الفعلية للبيريثرين في الهيموليمف والحبل العصبي كانت أقل من المتوقع في حدود ٠,٠٢ ميكرومول و ٠,٥ ميكرومول خلال هذه الفترة كذلك فالتركيزات المحسوبة بالهيموليمف (4×10^{-11} مول) للبيريثرين خلال الطور الحرج لتنشيط السمية (Intoxication) ظهر أقل من اللازم عن الكمية المحسوبة للتسمم بحوالي ١٠-١٠٠ مرة عند التركيز في المحلول الملحي المطلوب لإعطاء التأثيرات على الحبل العصبي .

والامتصاص بالأجسام الصلبة للهيموليمف له تأثيره على الكائن كذلك فوجود البروتين يزيد من التخزين لجزيئات السموم و الملوثات البيئية في الطور المائي والكمية الفعلية للبيريثرين المحولة في الهيموليمف وربما كانت أعلى وهو ما يعتمد على الطريقة المنتقل بها السم الليبوفيللى من الهيموليمف أو المكونات الصلبة بالحبل العصبي ، لذا فالتركيزات الداخلية للبيريثرين تصل للحالة الثابتة والمستقرة ويدور الهيموليمف بسرعة فحالة الثبات

لتركيزات منخفضة بالهيموليمف تتطابق تماما مع الكمية المتحولة للسم من الكيوتيكل والحبل العصبي فتجربة البار اكسون أشارت بوضوح بأن الهيموليمف ينقل جزيئات المركب بينما كان الموقف تجاه البييرثرين غير واضح ، شكل رقم (١٣-٧) .



شكل (١٣-٧) : الإتزان المختلفة والمؤثرة على مآل السموم .

والطور الثاني للنفاذية (Second phase) يظهر مطابق لدنوه واقترابه لمستوى الهضبة الداخلية للسم ، فإذا كانت العمليات الميتابولزمية موجودة فإن حالة من الثبات يتحصل عليها أولا و التي بها معدل التمثيل والمتوازن مع معدل النفاذية ولذا فاستمرار التمثيل الداخلي للسم فإن السم الداخلي يبقى في آخر الأمر (النهاية) فيصبح غير كافي لمستوى الحالة الثانية الداخلية و الذي يبدأ في النقص من قيمته القصوى ، شكل رقم (١٣-٨) .

ومن ناحية أخرى بالنسبة لمركب (BC) و الذي يمثل بسرعة اكبر فان مستواه الداخلي يبقى ثابت لعدة ساعات عقب المعاملة بتركيز ٤ ميكروجرام /مرة ، فالأبحاث الحديثة على ظاهرة الصرع "الصدمة" بالبيريثرويدات غالبا ما يكون نتيجة الفعل على الجهاز العصبي وله صلة بمعدل النفاذية .

والطور الخطي الثالث للمنحنى (Linear third phase) الخاص بالنفاذية يطابق لفترة ثابت التركيز الداخلي والميل لهذا الجزء كقياس لمعدل النفاذية والتمثيل . معدلات إزالة السمية العالية ترتبط بالسمية المنخفضة ومع المركب (BC) كموكب قياسي بالأجسام الصلبة ولكن تركيزه في الهيمولميف اقل (١٠×٤ مول) ولو كان الميل لهذه السموم الميل ١,٦ فان الميل النسبي لـ DMABC . ABC هي ٠,٠٤٨ ، ٠,٠٠٠ على الترتيب فمركب (DMABC) يبدو عالي السمية لخنفساء المستارد ومع ذلك فالسمية لمركب (ABC) ومركب (DMABC) تزداد إلى ٢٣ ضعف (ABC) ، ٢,٣ ضعف (DMABC) عند المعاملة بالمنشط سيساماكس (Sesamax) أو مركب (DEF) .

وطالما أن التمثيل يقلل من كمية المركب الفاعل للجسم مما يزيد التركيز المتدرج بين الخارج والداخل فتسرع النفاذية وعندما يكون التمثيل اقل نسبيا كما بالبيريثرين بالصرصار و (DMABC) بخنافس المستارد فان السم يتراكم بالأنسجة ومعدل التمثيل ربما يحدد معدل النفاذية.

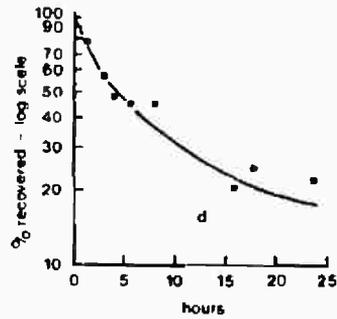
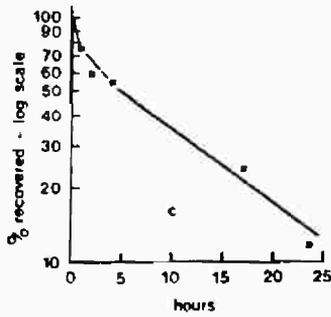
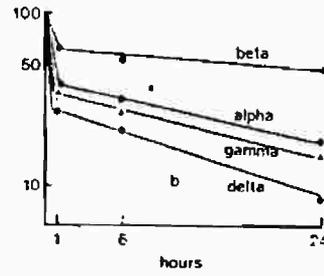
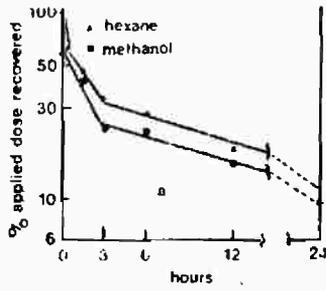
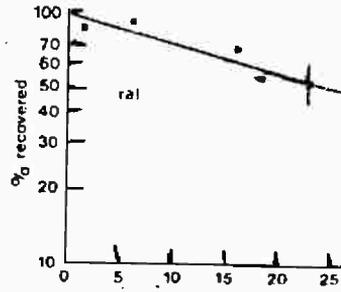
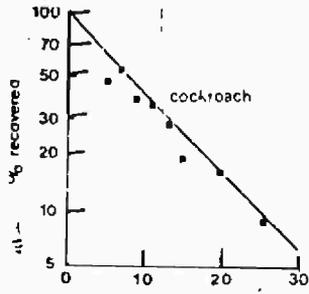
والموقف السطحي يشبه صورة لسلسلة متعاقبة لمعادلة من الدرجة الأولى ومجموعة مختلفة من المركبات الناتجة من الأسهم :

حيث K_1 , K_2 هي الكميات المتوقعة الخارجة والداخلة للمركب الأصلي عند الوقت (١)

و C_3 هي كمية الممثل الذي قد يكون سام أو غير سام لذا فان :

$$q = C_1 + C_2 + C_3 \quad (\text{الكمية المعاملة})$$

$$dc_2/dt = C_2K_2 - C_1K_1$$



شكل رقم (١٣-٨) : النفاذية وحيدة و عديدة الطور لمركب الددت

حيث تزداد قيمة C_2 بينما يزداد معدل نفاذ وزيادة معدل التحول C_2K_2 والواصل لأقصى قيمة عندما يتساوى هذين المعدلين أي $0 = dc_2/dt$ وينحدر عندما C_2K_2 تزيد عن C_1K_1

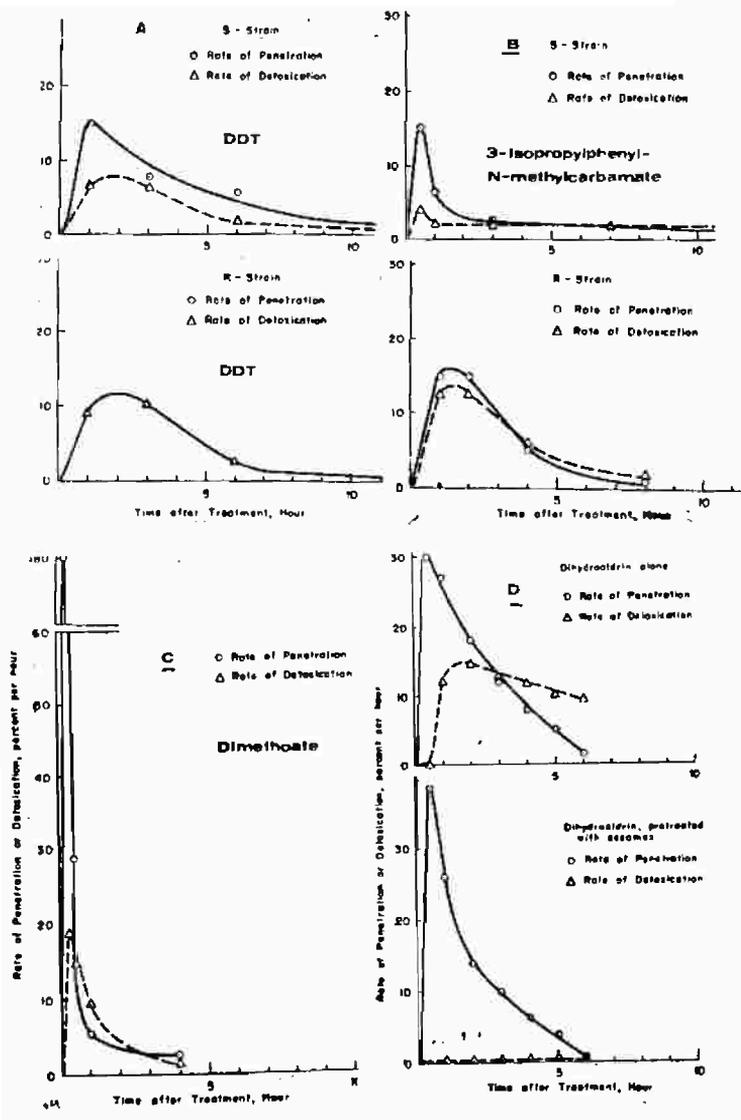
$$C_2 = a [K_2 - K_1/k_1]^{1/k_1} e^{-k_2 t}$$

وتكوين الممثل تقريبا يتبع تفاعل من الدرجة الأولى ويوضح أن (C_2) غير كافية كمادة أساسية للأنزيم وتطور ثابت المعدل K_2 . K_1 سيكون حرج لبقاء الحشرة ومنشطات السموم تزيد (C_2) ويتطور (K_2) ويكن أن تتأثر النفاذية خلال الكيوتيكال بالتأثير الرجعي للتركيز (Effect Conc.Fed back) مما يزيد النفاذية وهو ما يسمى بالتنشيط الظاهري (Quasisynergism) لتمييزه عن باقي التأثيرات المنشطة والراجعة لتثبيت التمثيل ليحدث بناء سريع للمادة الأساسية (C_2) بالأنسجة (C_1K_1 كبيرة) لذا تزداد سميته قبل عمليات التمثيل (C_2K_2) ذات الأثر الباقي .

ويلاحظ أن أي عامل يزيد قيمة K_2 لسم نفاذيته بطيئة فإن هذا سيحمي الحشرة مباشرة خاصة و إذا كان هذا التحول يقلل السمية ولشرح هذه الظواهر :

فإذا كانت جزئيات السم المتخلل للكيوتيكال عند معدل (P) تؤدي للتنشيط عند معدل (A) وتتهار بمعدل (D) وكلها عمليات تفاعل درجة أولى وعلية تلاحظ سلسلة من القيم القصوى على المنحنى الخاص بالمعدل في مقابل الوقت حيث يمر معدل كل عملية خلال القمة ثم تنحدر ، وكمية كل عملية تحدث عند وقت (t) هي مساحة تحت المنحنى وعلية فالكمية النهائية من ناتج السم في الأنسجة عند الوقت (t) يعطى المساحة (acd)

ويظهر الشكل التالي رقم (١٣-٩) مقارنة بين تحلل مركب ددت وانهييار سميته في سلالات مقاومة و سلالات حساسة من يرقات الذباب والتي تظهر عدم تراكم ددت في اليرقات المقاومة لان معدل الاتهييار = معدل النفاذية



شكل رقم (١٣-٩) : منحنيات النفاذية (الإنهيار) مقابل الوقت

وعلى النقيض تمثل السلالة الحساسة مركب الددت ببطيء لذا فأنسجتها تحتوي على السم في كل الأوقات نفس الشيء في حالة مركب ٣- ايزو بروبييل فينيل -ن- مثيل كرباميت (المنحنى B) .
وبالنسبة لمركب الداى ميثويت (منحنى C) فأقصى معدل نفاذ كان سويح الوصول آلية وطالما معدل الانهيار أقل كثيرا من الكمية السامة الكبيرة والظاهرة بالأنسجة في فترة زمنية قليلة .
أما المنحنى (D) فيقارن أخذ ٦ ، ٧- داى هيدروكسى الدرين عند معاملة الذباب مع وبدون المنشط سيسامكس والذي يزيد من معدل النفاذية العضوي ولكن التمثيل يكون واقعي (فعلي) فيمنع ويقلل معدل النفاذية بالذباب المعامل بالمنشط عن المعامل بالمركب بمفرده .
و مركب الايزولان الكرباماتي الذائب بالماء سريعا ما يصيب الذباب بالضربة القاضية (Knock down) عند حقنة لان سرعة الحقن تفوق سرعة التمثيل (الانهيار) الكافي بالأنزيم فالحقن السريع يحمل الجهاز العصبي علي إظهار زيادة بالسمية قبل بدء عمليات الانهيار الأنزيمي و العكس صحيح .