

الباب الخامس عشر

حركية (كينيتيكية)

السموم و الملوثات البيئية

حركية (كينيتيكية) السموم و الملوثات البيئية

تهدف دراسة حركية السموم و الملوثات البيئية أثناء حركتها فى الأنظمة البيولوجية (Biological systems) إلى :

- تقدير الوقت الحركي: عامل الزمن اللازم لامتصاص (Absorption) وتوزيع (Distribution) وإعادة توزيع (Redistribution) السموم البيئية وتحولاتها الحيوية: التمثيل (metabolism) أي الديناميكية الكلية للأخذ (total Intake Dynamico) . ولتفهم كيف ومتى ولماذا يحدث امتداد حركتها و بالتالي تأثير معدل إعادة توزيعها مما يتيح بالتالي التنبؤ بحمل الدم (Load) (أو الهيموليمف و الليمف وأمد بقاء جزيئات السموم و الملوثات البيئية بعد التعرض ونهائية وجوده . فكثيراً ما يعتمد تأثير المادة السامة أساساً على كميتها (سواء التركيز أو الجرعة) بأنسجة الجسم ودورة بقاءها و كلها أساسيات حركية ترتبط بالفترة الزمنية المنقضية من بداية التعرض .
- دراسة تأثيراتها السامة (Toxic effects) سواء العكسية أو الغير عكسية (Reversible & Non Reversible effects)
- دراسة تأثيراتها الفسيولوجية و البيوكيميائية الناجمة عن تأثيراتها السامة العكسية والغير عكسية وكيفية قياسها (Assessment) .
- حركية تخلص جسم الكائن الحي منها أو من ممثلاتها (Metabolites) خارج الجسم سواء بالإفراز أو الإخراج وطرحها خارج الجسم ، فالسمية تحدث غالباً فقط بعد تشبييع السعة المحدودة والمحددة لمواقع التخزين والارتباط ومسارات التخلص الأخرى من هذه السموم (كالتفاعلات الأولية والثانوية) و إنتاج مركبات سطحية نشطة أو غير نشطة تنتج فيما بعد مكونات نشطة يمكنها أحداث حركات مختلفة النمط ، لذا فعلماء التوكسيكولوجي (السمية) يتعلق عملهم بالتحكم أو السيطرة فى حركة وتراكم (Accumulation) جزيئات السموم بالجسم لمحاولة إزالتها وطرحها خارجه بعد معرفة المستويات الآمنة (Safty levels) منها بالجسم وحساب

ذلك رياضيا وتحليليا من خلال استخدام موديلات رياضية (Mathematical Models) في محاولة جادة ملموسة لتوضيح مساراتها وتداخلها وارتباطها مع المكونات الخلوية خاصة على المدى الطويل .

ولدراسة حركية السموم تكون المعاملة بمؤثر (جزيئات سامة معروفة) تحت ظروف بيئية متحكم فيها ومعلومة مع إمكانية قياسها مع عامل الزمن ثم تسجيل النتائج دوريا وكتابة أي ملاحظات في نفس الوقت الإلمام بالمفاهيم الأساسية (Basic concepts) ضرورة واجبة التعامل مع هذه النتائج ومحاولة محاكاة هذه الأنظمة لدراسة أعمق وبتخصص و تخصيص أدق وهي :

أسية النمو والهدم (Exponential Growth & Decay)

يرتفع مستوى تركيز السم تدريجيا أثناء دراسة التعاطي المزمن (Chronic Administration) لمستويات معينة ثم يظهر بعض النقص رغم استمرارية التعاطي لنفس الجرعات لاحتمال حدوث تمثيل وتراكم وتخزين و إزالة لها بالنظام البيولوجي وكلها عمليات تتبع المبادئ الحركية من الدرجة الأولى (First order) معتمدة على التركيز حيث التغيير في معدل التركيز بالنسبة للوقت متناسب مع التغيير اللحظي للنقص :

فإذا كان α هي قيمة تركيز السم بالأنسجة (المتغير) فان معدل التغيير اللحظي فيه بالنسبة لأي لحظة زمنية (t) هي :

$$K = dt / dx \text{ (ثابت التناسب) } . C \text{ (تركيز السم) } .$$

أي أن ارتفاع قيمة تركيز الدم (α) يسرع من معدل التغيير (النقص) حيث للثابت K له أبعاد زمنية .

فإذا كانت قيمة α هي تركيز السم عند اللحظة (t₀) فان الصيغة التكاملية للمعادلة الأسية هي :

X_t (تركيز السم بالأنسجة) = C_0 (التركيز عند بداية التعرض) e^{-kt}

لو $X_t = C_0 e^{-kt}$ حيث X دالة الزمن ويمكن حسابها في أي لحظة بعد t_0

وبتوقيع قيمة لو X كدالة للزمن نحصل على المنحنى التالي :

ميله = $ko.434$ والقاطع : لو α_0 .

ولوصف فترة نصف الحياة ($t_{0.5}$: Half life) : معدل إختفاء نصف جزئيات السم α :

فإذا كانت t_1, t_2 نقط زمنية محددة القيمة مثل قيمة α عند زمن محدود t_2, t_1 هي : $\frac{1}{2}$ القيمة X, t_1 ، شكل رقم (١٥-١) :

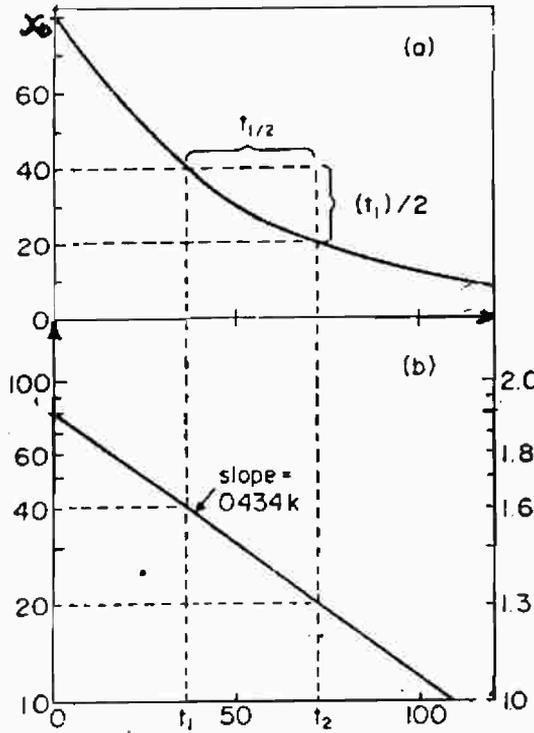
$$\therefore \frac{X_{t_1}}{X_{t_2}} = \frac{1}{2} = e^{-k(t_1 - t_2)}$$

$$\therefore t_1 - t_2 = \ln \frac{K}{2} = \ln K - \ln 2 = -0.693 / K$$

حيث يمكن إختبار الزمن جبريا عند t, α_0 .

:.فالفئات بين هاتين النقطتين هي فترة نصف الحياة وهي قيمة ثابتة تعتمد على الثابت K فقط .

لذا تعزى الميكانيكية لمعادلة من الدرجة الأولى وعلية فالتغيرات الأسية تعزى لحركية معادلة من الدرجة الأولى و التي توصف بمعادلات تفاضلية خطية تتميز بأنصاف حياة $t_{0.5}$.



شكل رقم (١٥-١) : إضمحلال السمية (X) مع الزمن (t)

توقيع المنحنى (Curve fitting)

تعد درجة ملائمة المنحنيات لبيانات التجاربية الأسية الإجراء القياسى لدراسة ديناميكية التخلص من المادة السامة فإذا كانت سلسلة القياسات الكمية (التركيز) للسم بالجسم مجدولة كدالة للوقت على ورق نصف لوغاريتمى تكون ديناميكية التخلص من السم موضحة بيانيا بفترات نصف الحياة لمنحنى بصورة خط مستقيم .

أما إذا كان النموذج اللوغاريتمى لبيانات التجارب لا تقارب الخط المستقيم فمن غير المستحب أن يكون التناقص نتيجة الخطأ التجريبي (تغيرات بيولوجية) وربما تكون البيانات متناسبة كدالة ثنائية الأسية (Bi exponential)

أو عديدة الأسية (Poly exponential):

$$\dots + {}^{1b} B e + {}^{1a} A e = \alpha (b)$$

حيث b, a, B, A ثوابت تُقدر من البيانات

نماذج الحركية (Kinetic Models):

يسهل الوصف الكمي وتقييم مآل سم بجسم ما عند تمثيل الجسم كنظام متداخل الحجيرات (Inter Connected Compartments) يتكون من عدد من الحجيرات تعمل كل منها كواحدة في علاقة متغير مع باقي الحجيرات بتغيير مستوى السم بالجسم .

وبلغة الحركية فإن كل حجيرة تشير للأنسجة وسوائلها و التي تميز كل منها على الأخرى حركيا وهنا يتبادر سؤال ما هي مكونات الحجرة و التي سوف تعمل على الصفات الخاصة بجزئى السم (حجمه - شكله - ليوفيليتية - موائمتة للارتباط) .

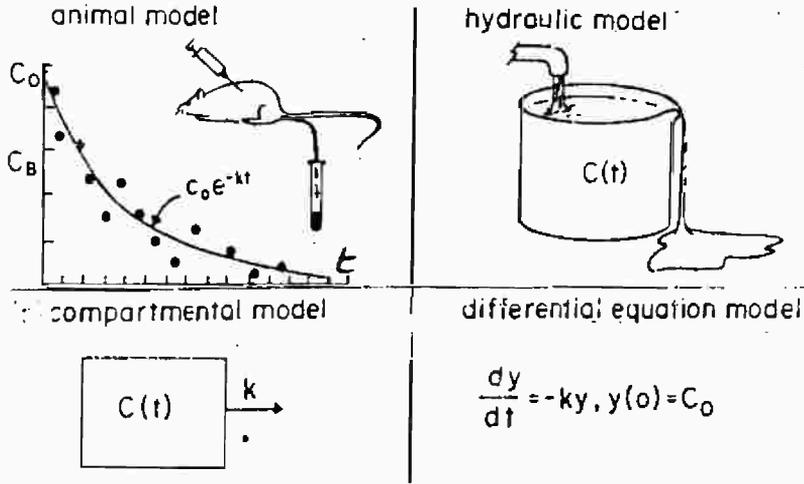
ونموذج الحركة ببساطة دالة تمثيلية للعمليات التي يمكن بها وصف حركة جزئى السم مع الوقت بنظام حيوي فإذا كان تركيز السم فى سلسلة عينات متتابعة من دم حيوان تنخفض أسيا مع الوقت فإن الموديل الحجيرى والهيدروليكي و الرياضي يمكنها وصف الدالة الأسية ، شكل رقم (١٥-٢) وكلها نماذج متكافئة الحركية .

فالتحليل الحركي يتعلق باستشاق نموذج حجيري تكويني (Formal Compartment) لتوضيح كيفية إزالة جزيئات الملوث البيئي السام مع الوقت وطالما النظام يتصرف كوحدة فالتفسير الرياضي لهذا : هو الجسم بأكمله يتكون من العديد من هذه المقاطع و التي تسلك سلوكا مشابها وهنا تكون المعادلة:

$$\alpha = \text{(تركيز السم بالاصبة)} = \sum_{i=1}^{n+1} C_i \alpha^{i-1} e^{-k_i t} \dots$$

حيث K_i ثابت التفاعل للقطعة ، n عددها ، C_i تركيز السم عند $t = \alpha$

وطالما أن كل حجرة تتبع علاقة بهذه المعادلة فإن جميع التفاعلات سوف تتبع المبادئ الحركية من الدرجة الأولى .



شكل رقم (١٥-٢): الموديل الحجيري والهيدروليكي والرياضي لوصف الدالة الأسية (نماذج متكافئة الحركية)

وبالنسبة لعمليات الإزالة للسم من الجسم:

$$C = C_{i0} \sum_{i=1}^{ki} e^{-k_i t}$$

حيث C_{i0} تركيز السم عند الزمن $t=0$.

ويتوقع التركيز لوغاريتمياً مقابل الوقت نجد أن الأنسجة ذات العلاقة ثنائية الطور (Bi phasic Relation) كالكبد والدم فكل منهما يتكون من حجرتين للتمثيل والارتباط بعكس النسيج الدهني ذو العلاقة الخطية فيقوم بعملية واحدة وهي التخزين.

$$CV \stackrel{QT}{\leftarrow} \boxed{\text{---} \downarrow \text{---} \uparrow \text{---}} \stackrel{QT}{\rightarrow} CA \stackrel{CT}{\leftarrow}$$

اتزان الكتلة والانتقال المحدد (Mass Balance & Flow limited)

يعمل الدم على توزيع السم من مكان امتصاصه لأجزاء أخرى من الجسم خلال بركة الدم (Blood Pool) بسرعة كافية حتى يمكن اعتبار أن تركيز الدم أساس متماثل . فالشكل السابق يمثل حجرة فسيولوجية (عضو أو نسيج) يدخل إليه السم ويغادر الحجرة مع تيار الدم ثم ينضح أو ينتقل من الأنسجة أو قد يدخل في تفاعلات طبيعية مختلفة (الارتباط ...) وتكون النتيجة هي تجزئته بين الأنسجة (T) والدم (B) والمعتمد على ميل السم لكل وسط منهما.

وعند الاتزان فان هذا التوزيع التجزيئي \otimes يعبر عنه رياضياً كمعدل تركيز للأنسجة/ دم:

$$\text{eq } [CT/Co] = RT$$

والوضع أو الانتقال المباشر بين الحجر المتجاورة والتحويلات الأنزيمية يحدث مجموعة من التغيرات يعبر عنه بمعادلة تفاضلية للتوازن الكلية :

معدل التغير للسم بالجسم =

$$\begin{aligned} & \{ \text{معدل الداخل مع الدم Influx} - \text{معدل الخارج مع الدم efflux} \} \\ & + \{ \text{معدل الانتشار أو الانتقال للداخل in} - \text{معدل الانتشار أو الانتقال للخارج out} \} \\ & + \{ \text{معدل التكوين} - \text{معدل التحول} + \text{معدل الامتصاص} - \text{معدل الإخراج} \} . \end{aligned}$$

فإذا كان معدل تغير كتلة السم بالحجيرة يرجع للانتقال بتدفق الدم وحدة فيمكن تمثيلها بمعادلة أتران:

$$= dCt/dt = V_T \text{ ثابت حجم الغرفة}$$

$$I - Q_A \text{ (معدل سريان الدم)} - I - C_A \text{ (تركيز السم بالدم الشرياني)}$$

$$I - Q_T \text{ (معدل سريان الدم الشرياني)} - C_V \text{ (معدل تركيز السم بالدم الوريدي)} - I$$

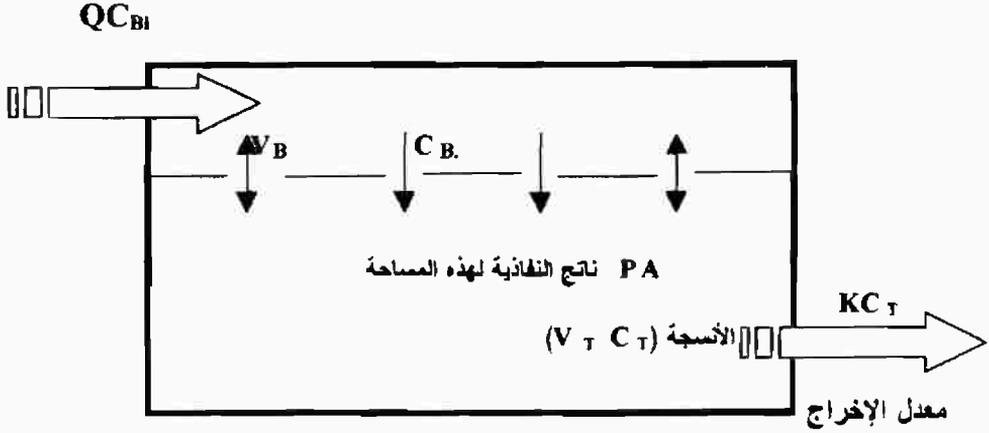
فلو حدث تبادل سريع بين الدم والأنسجة وأن تركيز السم بالدم الوريدي يترك هذه الحجيرة ويتزن مع الأنسجة ، وفي حالة السريان المحددة هذه فإن المعادلة الثانية تبسط كما سبق :

$$(C_T/R_T - C_A) Q_T = dCt/dt = V_T$$

فعندما تكون حركة السم بالجسم سريان محدد فإن معدل وكمية سريان الدم للأنسجة المختلفة سوف تحدد التوزيع الأولي نتيجة كتلة الأنسجة و ميلها للسم تحدد التوزيع النهائي.

وسلسلة معادلات بقاء المادة يتحصل عليها من كل مركب وهذه المعادلات في علاقة متبادلة (Interrelate) مع مقاطع (ترم) تمثل تغير الكتلة بين الحجيرات أو التحول الداخلي بين مكونات التفاعل الكيماوي. والشكل التالي رقم (١٥-٣) يبين كيفية نقل معيار (Lumped parameter) ينشق من توازن الكتلة لشرح الافتراض بأنسجة الدم وحجيرات الأنسجة حيث يفترض:

والمعدل الذي عنده المركب سيحمل بعيدا بالدم هو Q_{Cbo} . وعموما فالمركب الكيماوي سيتغير بين حجيرات الدم والأنسجة والتغير يمكن أن يتأثر بالعديد من العمليات الحادثة بجدر أوعية الشعيرات الدموية أو بالأنسجة أو بخلاياها.



حيث أن : Q : معدل تدفق الدم
 V_B : حجم حجيرة الدم للمضو
 V_T : حجم حجيرة الدم للأنسجة
 C_B : تركيز الدم الداخل
 C : تركيز الدم للخارج

شكل رقم (١٥-٣): كيفية نقل مركب خلال حجيرة في الجسم

والميكانيكية يمكن أن تكون معقدة وغير معروفة غالباً ، ولكن يكون النموذج كافي لوصف التأثير الكلي (Overall effect) لأي عملية في الترم الرياضي البسيط ففي الشكل نجد أن التغير (التبادل) بين الدم والأنسجة يفترض أنه متماثل لذا يشار إليه بالسهم المزدوج أما الرمز (PA) فيعطي ناتج النفاذية لمساحة التبادل A .

ومعدل التبادل افتراض أنه خطي في الفرق بين التركيز الحر غير

المتداخل (PA) وهو ثابت التناسب وبالرغم من توظيف المعدل الغير خطي فيمكن إدراكه وتقديره. و لارتباطه بالدم أو مكونات الأنسجة فإن التركيز الكلي بالحجيرات يكون بالضبط غير متماثل للتركيز الحر. والتركيز الكلي عادة ما يكون سهل تقريره تجريبياً عن التركيز الحر ، وهنا فإن النموذج عادة ما يتكون من مقاطع (ترمات) من المكونات المرتبطة ببعضها معيارياً مثل معدل التوزيع المتزن بالحجيرات. وتحول المركب خلال التفاعلات وعمليات الإفراز و الإخراج (Excretion) من الأنسجة أو من الجسم عادة ما تكون غير مفهومه.

وفي حالة عمليات التبادل الحجيري فإن التغير الرياضي غالباً ما يكون كافي أو ملائم لتمثيل معدلات التحول والإخراج فمن الشكل نجد أن عزل المركب بالأنسجة متري كعملية منها التركيز بالأنسجة خطي والثابت (K) ويكون من ثوابت الدرجة الأولى

والشكل التالي رقم (١٥-٤) يوضح رسم تخطيطي لنموذج يعبر عن كل الجسم وغالباً ما يكون ملائم لكل السموم الليبوفيلية ، (فحجيرات الدهن والعضلات والجلد تم تضمينها بالرسم وهي في نفس الوقت أعضاء تخزين هامة للسموم الذائبة بالدهون فحجيرات الكبد والأمعاء والكلية يظهر تأثيرها في التمثيل الإخراجي أو الطرح خارج الجسم).

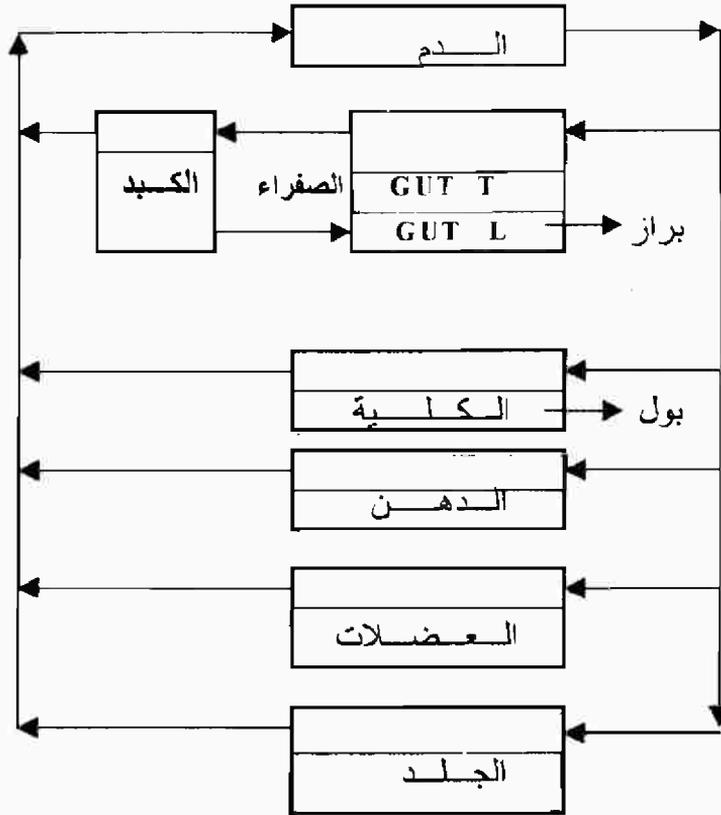
معطى ويمثل كل وأي نموذج العمليات الفسيولوجية ببساطه ولدرجة تظهر أو تحقق المعلومات الطبيعية والكيميائية : معدل سريان الدم ، حجم العضو ، الثوابت التي تمثل ارتباط السم مع معايير أخرى لا تعتمد عموماً على طرق دخول السم للجسم.

وبمقارنة النموذج التمثيلي مع البيانات التجريبية فإن شكل حجم المعيار الحركي الغير معلوم يمكن تقديره وكذلك فرض أي عمليات ميكانيكية غير معلومة لاختبارها.

وعمليات التوزيع عادة ما تكون كمية مماثلة لما في حيوان آخر وعلى الأقل لكل الثدييات. وكثيراً من الاختلافات الكمية في سلوك الحركية تلاحظ

لنفس السم في أنواع عدة من الحيوانات و التي تختلف بوضوح في طبيعتها خاصة في المعايير المقاسه الغير معتمدة مثل معدل السريران وأحجام ومساحات التبادل. وهذه المعايير وجدت أنها تتدرج مع وزن الجسم لمدى تتراوح من ٣/٢ : ١ وعليه فإن مقياس الكينيتيكية السريعة يمكن إجراؤها قبل عمل تجارب توضيحية لتفصيلها.

وعموما حدوث عمليات التوزيع والتمثيل والإخراج لعدد من الحيوانات تكون تم وضعها كافية فإن النماذج سوف تمد بقياس معدلي للمقارنات بين الأنواع وبالتالي تتدرج (Scale) لتتبع حركيتها بالإنسان.



شكل رقم (٤-١٥): نموذج (موديل) لحركية العمليات الفسيولوجية بالجسم

نماذج تحليل الحركة (Toxic Kinetic Analysis Models)

تعتمد على قابلية انطباق المنحنيات على بيانات التجارب (عينات الدم - نواتج الإخراج) وتعدد الحجات وحجمها والمشتقة من البيانات يعتمد بقوة على صفات الإزالة لجزيئي السم والتي سوف لا تتطابق مباشرة مع تحديد حقيقي مباشر للأنسجة الداخلية بالجسم.

ولطالما هناك احتمالين كافيين لأغراض التحليل الحركي للسم وهما :

تفسير الحجيرة المشتقة (Interpretation of derived comp)

متغيرات النموذج و التي تمثل وظيفتها مجموعات لنسيج متجانس لها صفات عامة ومتعلقة بإزالة السم من الجسم.

نموذج الحجيرة الواحدة (One Compartment Model) :

فيمثل الشكل التالي رقم (١٥-٥) تأثير عامل على تركيز السم بالبلازما بعد الامتصاص عقب الحقن الوريدي أو الاستنشاق. فيشير الخط لحدوث توزيع سريع للمركب خلال حجيرة مستقلة من الجسم ويصف الإزالة بمعادلة حركية من الدرجة الأولى لا تعتمد على الجرعة حتى يصل تركيز السم بها للنصف (1/2) وخلالها فإن نصف عدد جزيئات السم يخرج من الحجيرة بعمليات متنوعة (تمثيل حيوي - مسارات إخراج وإفراز مختلفة).

ويتناسب الحجم الظاهري لتوزيع السم مع كميته وتركيزه بالبلازما ، وليس للثابت وحتى قياس من الناحية الفسيولوجية ولا يعزى للحجم الحقيقي ، فبعض الأعضاء تركز السم لمدى ولو أن لبعضها القدرة على إزالته والتخلص منه من البلازما وعليه يظهر السم :

حجم ظاهري كبير لتوزيعها (Va) =

الجرعة بالوريد (IVD) ÷ تركيز السم بعد الحقن / Au Co - Coo

(Co)

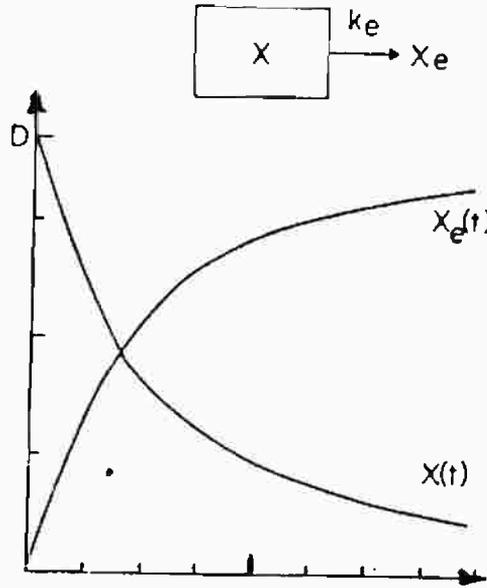
حيث Au: المساحة الكلية تحت المنحنى والممثلة للتركيز

بالبلازما مع الوقت من الصفر وحتى الوقت المستغرق مع إضافة مساحة (trapezoids) المتكونة بكل عينتين متتاليتين :

١- إزالة من الدرجة الأولى (First Order Elimination) :

فهي أبداً النماذج الحجرية لوصف الجسم كحجرة واحدة متجانسة تتوزع السم خلالها بانتظام بكل الأوقات ، فإذا كانت الإزالة تقترب من حركية درجة أولى فان معدل الفقد يوصف بالمعادلة:

$$Ke = -dx/dt \quad \text{(ثابت معدل الإزالة من الدرجة الأولى). } X \text{ (كمية السم عند الوقت } t \text{)}$$



شكل رقم (٥-١٥) : منحنى إزالة من الدرجة الأولى

يُحصل عليه من الرسم عندما يكون :

$$\text{الميل} = \frac{2303}{\text{Ke}} \quad \text{أو من العلاقة} \quad \text{Ke} = \frac{0.683}{t^{1/2}}$$

حيث يزال الملوّث السام بإفراز نشط صفراوي من درجة النصف فإذا كانت كمية الملوّث ضئيلة قبل التقديم السريع لكمية معلومة (D) ، فإن الكمية الكلية الابتدائية للسم بالجسم تكون تقريباً:

$$D = X_0$$

$$\therefore D - X_t = X_t^{(t)\text{Ke}}$$

حيث تعطي Ke (t) كمية السم كدالة صريحة للوقت ونصف الكمية المتبقية في أي وقت (t) .

فنموذج التحليل الحجيري يمد بالوصف المفيد عن أثر الوقت الكلي اللازم لإزالة السم .

فنموذج الحجر الفسيولوجية كأحدى النماذج المتكونة باستخدام التغيرات الفسيولوجية والبيوكيميائية كمعدل سريان الدم و الأنسجة و حجم الأعضاء و معدل التمثيل ، ثم التقدير الجيد لهذه المتغيرات و التي عادة ما يكون صعب ومتغير .

وطالما أن إطار العمل الفسيولوجي يمد بالعديد من المميزات فإن التحديد الطبيعي للحجر ومعدل التحولات يسهل دمج المعلومات والمعرفة الموجودة حول السلوك الكلي للنظام بالنموذج .

فالتغيرات الفسيولوجية مع الوقت خلال التعرض المزمن للسم مثل التي ترجع للنمو الطبيعي أو نقص التمثيل ومعدل الإخراج يمكن تقديمها طبيعياً و الأكثر من ذلك الأساسيات المنطقية لشرح وتفسير حركة السم بجانب قاعدة البيانات الأصلية.

والجسم ليس وحده متماثلة مفردة يتوزع فيها السم ولكن يتوزع خلال الجسم بتركيزات تختلف من نسيج لآخر وعادة ما تقوم حالة اتزان ديناميكي توزيعي بين الأنسجة حيث معدل التركيز بالأنسجة / دم ثابت وتحت هذه الظروف فإن كمية السم الكلية بالجسم ستكون متناسبة لتركيزه في الدم :

$$VC = X$$

حيث v : ثابت التناسب الملائم

C : تركيز السم بالدم أو البلازما

فإذا كان التركيز الأولي في الدم (C_0) معلوم فإن حجم التوزيع الظاهري يمكن تقديره :

حجم التوزيع الظاهري $D = v$ (الكمية الكلية المقدمة) / C_0 (التركيز الأولي بالدم)

وبجمع المعادلتين :

يحصل عليه من الرسم عندما يكون :

$$\text{الميل} = Ke - / 2303 \quad \text{أو من العلاقة} \quad Ke = 0.683/t^{1/2}$$

$$C_t = e^{-k_{el} t} D/V$$

$$C_t = \text{لو} (0.434) - D/V \cdot k_{el}$$

وكطريقة بديلة لقياس حركية إزالة السم والتحكم في ظهوره بالإفرازات بأفترض أن الإزالة حركية من الدرجة الأولى فإن معدل ظهور السم في الإفراز سوف يتناسب مع الكمية الكلية لحظيا بالجسم :

$$Ke = dx_e / dt \quad (\text{ثابت معدل الإزالة : درجة أولى}) \cdot X$$

حيث x_e كمية السم في البول = صفر .

وظالما أن المعادلة السابقة تعطي كمية السم بالجسم كدالة صريحة مع الوقت

$$D = X e^{-k_{el} t} \quad ..$$

$$.. \text{لو} (0.434) - = D / X e^{-k_{el} t} - D$$

ب- إمتصاص من الدرجة الأولى : (First Order Absorption)
 أفترض كما سبق أن أخذ الملوث البيئي لحظي مقارنة بالتوزيع
 والفصل ، فإذا كان الأخذ أكثر قربا لعمليات إمتصاص درجة أولى ، فإن
 معدل التغير في كمية المركب بنموذج غرفة واحدة مع فصل درجة أولى فإن
 المعادلة السابقة تصبح:

$$X_1 \cdot K_e = d x / dt$$

$$K_a X_a + K_e x = - d x / dt$$

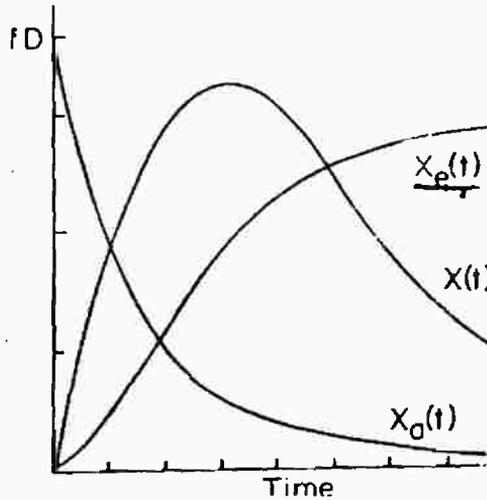
حيث : $K_e X$: عرفا من قبل

K_a : معدل ثابت الإمتصاص الظاهري (درجة أولى)

X_a : كمية السم عند موقع الإمتصاص ، شكل رقم (١٥-٦) .

إذن معدل الفقد من موقع إمتصاص للسم

$$x_a K_a = - d x_a / dt$$



شكل رقم (١٥-٦): منحنى إمتصاص من الدرجة الأولى

وبفرض أن $Df = X_0$: حيث قيمة (f) : هي الجزء الممتص من الجرعة .

إذن $Df = Ka (t)$ وبحل المعادلة بالمعادلة السابقة :

$$Ke + Ka x - = dx/dt$$

نحصل على :

$$Xe(t) = Df / Ke Ka (e^{-t/ka} - e^{-t/ke})$$

$$Df = \frac{KaKe}{[(e^{-t/ka} - e^{-t/ke}) - (e^{-t/ka} - e^{-t/ke})]} (e-1) e x +$$

وبحل هذه المعادلة مع السابقة :

$$x K_e = dx_e / dt$$

وبتكاملها تعطى الكمية المتراكمة المخرجة سابقا .

والمقطع الأول: بالمعادلتين السابقتين هو الإسهام (Contribution) لمعزى و الذي يعزى إلي D .
والمقطع الثاني: بالمعادلتين السابقتين يعزى للكمية الأولية (X₀) و التي لا تساوى صفر بالجسم .

وبتوقيع $X(t), X_a(t)$ مقابل الوقت يظهر المنحنى السابق (b) .
فإذا كانت X_e اقل بكثير عن Df ومعدل الامتصاص يقارن بسرعة التخلص فإن بعد فترة قصيرة من الوقت يهمل المقطع $e^{-t/ka}$ وتصبح المعادلة:

$$Df e^{-t/ke} = x(t)$$

وهي تماثل المعادلة السابقة و المتحصل عليها بفرض امتصاص لحظي حيث :

$$X_0 = \text{صفر} ، \text{ ونفس التحليل يجرى على } X_e(t) .$$

٤- الدخـل (المدخـل) الثابت (Constant Input) :

إذا كان التعرض أو أخذ وتناول الملوث بطريقة مزمنة (كالغذاء الملوث) ويخرج من الجسم ببطيء فإن معدل الجرعة عادة ما يعامل على أنه مدخل ثابت ، شكل رقم (١٥-٧) ويفرض نموذج نو حجرة واحدة يكون :

معدل التغير في كمية السم بالجسم هي :

$$D + xKe = dx/dt$$

وبفرض أن :

$$X_0 = D$$

D : ثابت الدخـل بعد الجرعة / الوقت

X_0, Ke سبق تعريفهم ، حيث $X_0 = X(0)$

$$X(t) = (1 - e^{-t/Ke}) D/Ke$$

وهذه المعادلة تصف تراكم السم مع الوقت في الجسم .

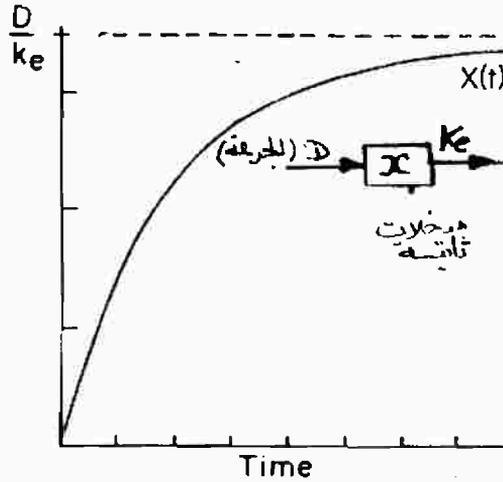
وبعد فترة يزيد قيمتي (S) و (t) فإن فترة نصف الحياة تهمل و يهمل المقطع الأسّي بالمعادلة وهنا تكون كمية السم بالجسم ثابتة ، وباستخدام المعادلة السابقة :

$CV=X$ والتي توضح الحالة الثابتة في مقطع للتركيز :

$$D/Ke = C_{ss}$$

حيث C_{ss} التركيز في الحالة الثابتة بالجسم حيث تظهر هذه الحالة كهضبة تتناسب مع معدل الجرعة .

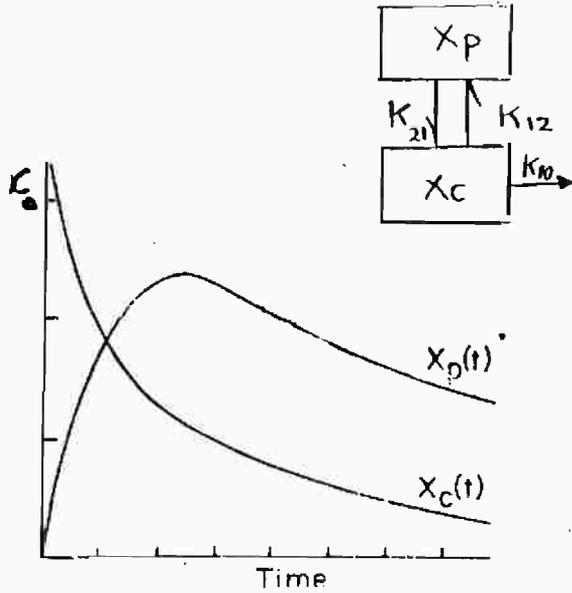
وهنا يتّزن الفصل مع المدخلات تماما حيث تمد المعادلة الأخيرة بعلاقة مناسبة للحالة الثابتة لتقديم حجم التوزيع الظاهري إذا كانت D, C_{ss}, Ke معلومة .



شكل رقم (١٥-٧): منحنى يصف تراكم السم مع الوقت

٢- نموذج الحجرتين (Two Compartment Model) :

لا تتوزع وتنزح جزئيات السم سريعاً بالجسم لذا فالنموذج ذو الحجرتين سيمد بوصف جيد لحركية إزالة السم ، وهنا تكون الحجرة الرئيسية المركزية تمثل الدم (أو أي عضو دوراني كالكلب أو الكلى) بينما الحجرة الطرفية تطابق الأنسجة أو الأعضاء الفقيرة من حيث دوران الدم (عضلات أو الدهن أو الأنسجة الرخوة (Lean)) و يفترض أن معدل الإزالة و الحركية درجة أولى و أن الفصل يحدث بالغرفة المركزية فقط ، شكل رقم (١٥-٨) :



شكل رقم (١٥-١) : منحني نموذج ذو حجرتين يمثل حركية و إزالة السم

إذن معدل التغير في كمية السم بالغرفة الرئيسية :

$$[X_p K_{21} + X_c \cdot (K_{12} + K_{10})] = dx_c / dt$$

حيث : $X_0 = X_{c0}$

ثابت معدل الإزالة الظاهري K_{10} :

معدل ثابت التحرك داخل الغرف من الدرجة الأولى . K_{12}, K_{21} :

التركيز الابتدائي X_0 :

الكمية بالحجرة المركزية X_c :

الكمية بالحجرة الطرفية . X_p :

إذن معدل التغير في كمية السم بالغرفة الطرفية :

$$X_p K_{21} - X_c K_{12} = dx_p / dt$$

و بأفترض أن :

ثوابت متخصصة $XP(0), Xc(0)$

يكون حل المعادلات السابقة هي :

$$(\beta - K_{21} / \beta - \alpha) + e^{-\alpha t} [(\beta - \alpha) / (K_{21} - \alpha)] X_0 = X_c(t)$$

(مركزية)

$$(e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) \cdot [X_0 - K_{12} / (\beta - \alpha)] = X_p(t)$$

(طرفية)

وتحسب قيمتي كلا من α و β من المعادلة :

$$[\beta - \alpha] = \frac{1}{2} [(K_{10} + K_{21} + K_{12}) \pm \sqrt{(K_{10} + K_{21} + K_{12})^2 - 4 K_{10} K_{21}}]$$

وتسمى بثابت معدل الهدم الظاهري من الدرجة الأولى و

يوصف هذا النموذج بنموذج الإنهيار ثنائي الأسية للسم .

٤-التعاطي المزمن (Chronic Ingestion)

عند تعاطي جرعات سم بمعدل ثابت فإن كمية الجسم يحدث لها

تراكم حتى تصل للحالة الثابتة (Steady State) وتصل للمستوى الهضبي .

ويعتمد الوقت المستغرق للوصول للحالة الثابتة على معدل الهدم أو

الفصل ، بينما كمية السم بالجسم عند الهضبة تعتمد على الجرعة والفصل ،

شكل رقم (٩-١٥) .

والتراكم الحادث خلال التعاطي المزمن يعتمد على حركة إزالة السم

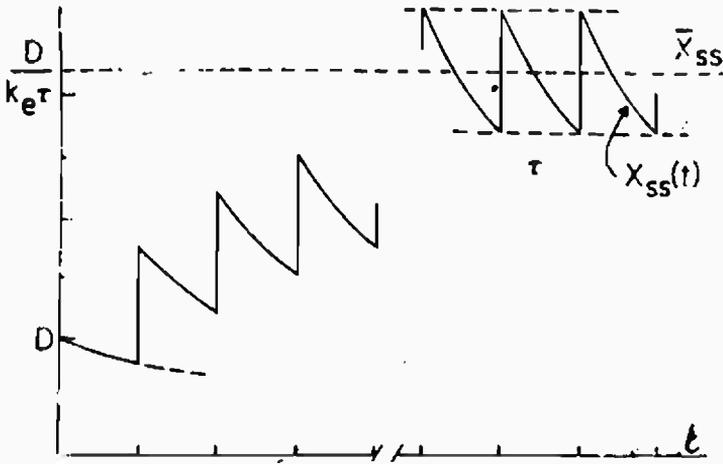
فعلى سبيل المثال فإن الكمية بالجسم تتبع عدد (n) من الجرعات المتماثلة

وحركية جرعاتها المنفردة

و عليه تكون :

$$X_n(t) = e^{-\alpha t} [1 + (2 - n)k] + e^{-\beta t} [1 - n]k$$

الترم الثاني: متبقي الجرعة الثانية + الترم الأول: باقي الجرعة الأولى



شكل رقم (١٥-١٠): منحنى التعرض المزمّن

حيث :

$X_n(t)$ هي الوقت والكمية بعد الجرعة

$t . n$ هي الفترة بين الجرعات

وبترتيب المعادلة السابقة تحصل على D :

$$X_n(t) = D \left[\frac{e^{-k_e t} - e^{-k_e (t+n)}}{1 - e^{-k_e n}} \right]$$

وبتوقع هذه المعادلة نحصل على المنحنى الثاني

$$X_{ss}(t) = D \frac{1 - e^{-k_e n}}{1 - e^{-k_e n}}$$

فكمية السم بالجسم عند الحالة الثانية $X_{ss}(t)$ تتذبذب بين الجرعات المتتالية تبعاً للمعادلة السابقة .

والكمية العظمى بالجسم عند الحالة الثانية تحدث عقب كل جرعة تقريبا
والكمية الدنيا عند نهاية كل جرعة .
ومتوسط الكمية عن الحالة الثانية :

$$t \cdot X_{ss}(t) f 1/t = X_{ss}$$

و بالإحلال فى المعادلة قبل السابقة ثم التكامل تحصل على :

$$t/D \cdot t^{1/2} \cdot 1.44 = D/rK_{es} = D/tk_{es} = X_{ss}$$

حيث K_e يمكن استبدالها بفترة نصف الحياة تبعا للمعادلة السابقة ويظهر
بوضوح أن متوسط كمية السم بالجسم ستتراكم حتى مستوى الحالة الثانية و
التي يمكن أن تكون أكثر من مستوى التعاطي إذا كانت فترة نصف الحياة
للإزالة طويلة .

وعدم الفهم لمأل حركية السم بالجسم يأخذ أهمية عند التعاطي المزمّن
ويجب الذكر بأن الموقف المثالي السابق شرحه (Stress aging) والسمية سوف
تزداد خلال التعاطي المزمّن و الذي يتغير كدالة فسيولوجية و بالتالي تتغير
حركية السم خلال وقت التعريض .

نموذج هكساكلوربيفينول : (Hexa chloro Biphenyl)

البيفينولات عديدة الكلور (PCB,s : Polychlorinated biphenyl) مجموعة
من المركبات السامة انتشر نطاق استخدامها وتمثل القسم الغالب من الملوثات
البيئية حيث يوجد ٢١٠ تركيبة محتملة منها و كلها لها نفس الهيكل الكربوني
: البيفينيل (Biphenyl) وتختلف من حيث عدد وموضع ذرات الكلور بها كذلك
تتميز كلها بدرجة ثباتها العالي وبقاء متبقياتهما لفترات طويلة و الذي يعتمد
على نشاطها فى الأنظمة الحيوية ، جدول رقم (١٥-١) .
ولقد تتبع إحدى هذه المركبات وهو ٢و٢ و٤و٤ و ٥و٥ - هكساكلور
بيفينيل (6-CB) وتتبع كينيتيكية، جدول رقم (١٥-٢) المركب الأصلي
ومثلاته الرئيسية بالفئران ومشتقات الجليكورونيدلة.

وظالما أن الممثل أكثر قطبية فإنه يتوزع توزيعا معقولا كما يظهر من الجدول التالي في الفئران .

جدول رقم (١٥-١) : نموذج معايير البيفينولات عديدة الكلور علي الفئران

معدل الممثل في الأنسجة/الدم										حجم الدم	حجيرة	
6CB		5CB		4CB		2CB		1CB				
١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	-	٢٢,٥	الدم
١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	-	١٤,٥	تجويف المعى
٠,٣	٤	٠,١	١	٠,١	١	٠,٤	٢	٠,١٤	١	٤٥٠	١٢٥	عضلات
٤	١٢	٢	٦	٢	٦	٥	٣	٢	١	٩٦٠	١٠	الكبد
٢	٣٠	٠,١	٧	٠,٣	٧	٠,٣	١٠	٠,٢٥	١٠	٣٠	٤٠	الجلد
٢	٤٠٠	٠,٤	٧٠	٠,٥	٢٢٠	٠,٦	٧٠	٠,٤	٣٠	٢٤	١٧	الدهن

حيث كان أكبر معامل توزيع للمركب الأصلي في الأنسجة الدهنية (وهو ما يمثل كمادة شديدة الليبوفيلية) وعليه فالدهن يعتبر كموقع لتخزين أغلب كمية من المركب الأصلي .

وبمجرد سريان الدم لكل وحدة حجم من الدهون تكون قليلة مقارنة بمعدل حركة سريان الدم لكثير من الحجرات بالجسم ويبين تدرج الوقت للتوزيع (Transients) طويل وهو ما بين فعل الزمن (Time course) لتركيز المركب الأصلي في الأنسجة الرئيسية عقب الحقن الوريدي حيث يؤخذ المركب سريعا وبقوة للأعضاء و التي لها سريان عالي كالكبد ثم يعاود توزيعه للدهن .

ولأن للمركب معدل حركة وسريان منخفض بالدم نجد أن الدهون تأخذ المركب ببطئ وتستمر مرتفع حتى ٤ يوم ومعدلات التمثيل (الكبد) والإخراج (البراز) ثم تضمينها بالنموذج و الذي يظهر بان معدل طرحه يتحكم فيه معدل التمثيل .

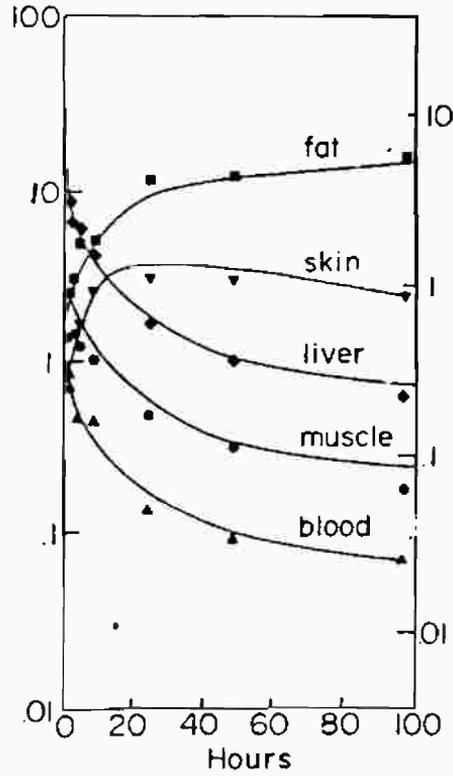
حيث يمثل الكبد والعضلات والجلد و الأنسجة الدهنية كحجرة يدخلها مركب P.B مع سريان الدم الشرياني بتركيز واحد ثم يغادرها مع سريان الدم الوريدي بتركيز آخر .

والسريان المحدد للانتقال فان تركيزه بالدم الوريدي يعتمد على معدل التخزين بالأنسجة / دم .

جدول رقم (١٥-٢) : ثوابت معايير الحركية (الكينيتيكية) لمركب هكسا كلورو بيفينول و ممثلاته

6CB	5CB	4CB	2CB	1CB	معار الحركية
٢,٧	٢٣,٤	١٤,٢	١٢٠	٦٠٠	معدل التمثيل (K_m) مل/ ساعة
١,٨	٢	٠,٧	٨	١٢	معدل ترويق الكلي (K_d) مل/ ساعة
١٨	١٨	١٢,١	٢١	١٢	معدل ترويق المرارة (K_s) مل/ ساعة
٠,٠٠٩٦	٠,٠٠٩٦	٠,٠١	٠,٠٠٩٦	٠,٠٠٩٦	إعادة امتصاص المعى (K_g) ساعة ^{-١}
٠,٠٤٨	٠,٠٤٨	٠,٠٥	٠,٠٤٨	٠,٠٤٨	نقل الفضلات (K_r) ساعة ^{-١}

وبفرض حدوث عملية امتصاص من الدرجة الأولى تحدث في الكبد فقط وتمثيل (PCB.s) و توزعها على أنسجة أخرى مع الدم كذلك أخرجت أيضا مع الصفراء . والممثلات التي تم إخراجها سوف يعاد امتصاصها جزئيا كمواد متحركة لا تنتقل للأمعاء بواسطة سريان الكتلة الغذائية وستخرج أخيرا ممثلات (PCB.s) بالبول أو البراز ، شكل رقم (١٥-١١) . ومعادلة أتران الكتلة التفاضيلية لوصف تغير (PCB.s) بكل حجرة هي سلسلة ثابتة : (2nd sec) من معادلة مماثلة : فمعادلة أتران الكتلة بالكبد :

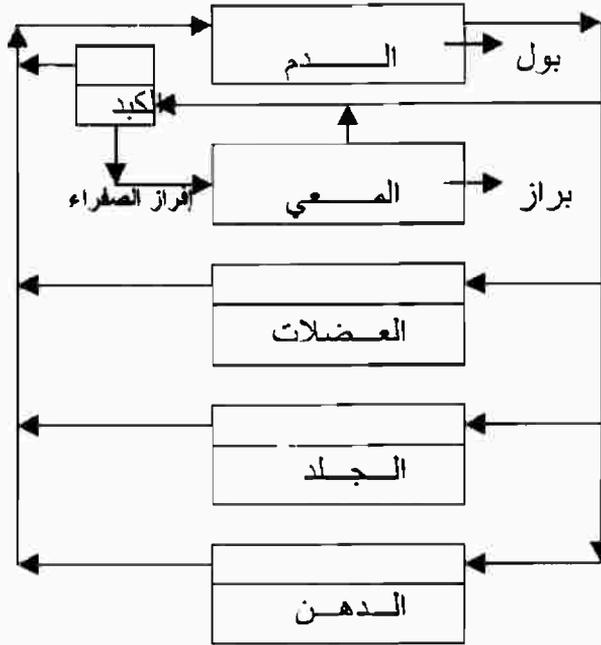


شكل رقم (١٥-١١) : تركيزات مركب (6-CB) في الفئران عقب جرعة مفردة بالحقن قدرها ٠,٦ ملج/كج

إذن معادلة أوزان الكبد :

$$(C_L/R) Km - (C_L/R_L) Q_2 - C_B Q_L = dcc/dt = VL$$

حجم الكبد	VL :	حيث
تركيزه بالدم	C _B	
تركيزه بالكبد	C _L	
معدل سريان الدم بالكبد	Q ₂	
معدل التوزيع المتزن بالكبد /دم	R _L	
ثابت معدل التمثيل من الدرجة الأولى	Km	



شكل رقم (١٥-١٢): رسم تخطيطي للنموذج الحركي للمركب

و تكون معادلة أوزان الكتلة بالكبد للممثلات هي :

$$= dC_c / dt = V_2$$

$$G_G V_G K_G + (C_L / R_L) K_b - (C_L / R_L) K_m + (C_L / R_L) Q_L - C_B Q_L$$

حيث K حجم محفظة الأمعاء
 Kb Kc ثوابت النضبة المرارية من الدرجة الأولى .

نموذج هكسا برومو بيفينيل (Hexa Bromo Biphenyl):

يمثل الشكل التالي ، شكل رقم (١٥-١٣) تخطيط لإزالة هكسا برومو بيفينول (HBB) من الأنسجة المختلفة للفئران (rats) حيث أظهرت النتائج هنا أن عملية تمثيله ليست هامة ويمكن إهمالها وأن التوزيع في الأنسجة كان مماثل لما في حالة مركب بنتا كلورو بيفينولات (PCB.s) وإن سريانه محدد الانتقال .

فالجرعة بالحقن تعزل ، شكل رقم (١٥-١٤) بيظهر بالمرارة أولاً حيث إفرازها عن طريق البول يمكن إهماله لضعافته كمسار لعزل جزيئات المركب السامة (Elimination) . وقد تم ربط الكمية المخرجة منه بالمرارة في الدرجة الأولى قياساً بتركيز مثيلتها في أنسجة الكبد حيث (Kb) يمثل ثابت الإخراج من المرارة .

كما افترض حدوثها بانتشار ثنائي الاتجاه سلبي وتم قياس ثابت النفاذية (Kg) من النتائج الملاحظة من التعاطي بالفم و التي افترض أنها امتصت أولاً بالأمعاء .

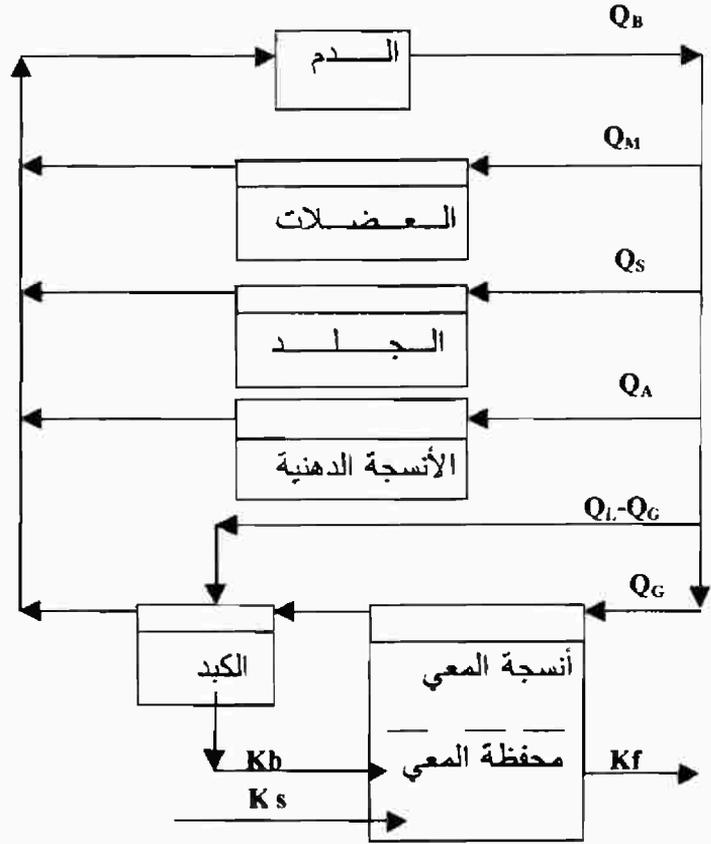
$$D_{g(t)} + M_s K_s - = d M_s / dt$$

حيث : D هي الجرعة

gt هي دالة الحقن العادية .

وطالما أن الدهون هي الموقع الأعظم للتخزين على المدى الطويل للسموم الليبوفيلية فإن الفقد في الكمية بهذه الأنسجة سيغير التوزيع و الإخراج بمعنوية عالية .

كما لوحظ زيادة بوزن الفئران (من ٢٥٠ جم إلى ٤٠٠ جم خلال ٤٢ يوم وكان الجزء المعنوي لزيادة الوزن بالأنسجة الدهنية و لقياس التغير هنا فإن حجم غرفة الأنسجة الدهنية تم حسابه من المعادلات الخاصة بتوقيع البيانات التجريبية للفقد في الوزن كدالة مع الوقت :



حيث : Q_T, T : معدلات سيران الدم و هي : A, B, G, L, S, M
 K_b : معدل الإخراج المراري
 K_s : معدل الإنتقال المعوي
 K_g : ثابت النفاذية
 K_f : معدل الإنتقال بالبراز

شكل رقم (١٥-١٣) : تخطيط السريان لنموذج كينيئيكي لتوزيع جزيئات مركب هكسا بروموبينينول بالفئران

$$(e^{-0.003t} - 1) (0.04 + 0.07) - (t 0.0007 + 1) W b = V_A(t)$$

حيث : $W b$ هي وزن الجسم الأولى بالجرام
 t هي الوقت بالساعة .

وتكون معادلة أتران الكتلة لمركب (HBB) في حجيرة النسيج الدهني النامي هي :

$$(d V_A / d t) C_A - (C_A/R_A - C_B) Q_A = d C_A / d t = V_A(t)$$

وهذه المعادلة تصف عزل جزيئات المركب على المدى الطويل حيث تصف معادلة أتران الكتلة هذه المركب في حجيرات الدم والعضلات والجلد والتي وجدت مماثلة لنموذج (PCB.s) السابق بدون إفراز (إخراج) بالبول :
 حيث كانت الكمية منه في :

أنسجة الكبد

$$K_{bl} - (C_L / R_L) Q_L - (C_G / R_G) Q_G + [GB (Q_G - Q_L)] = d C_L / d t = V_L$$

من الأمعاء

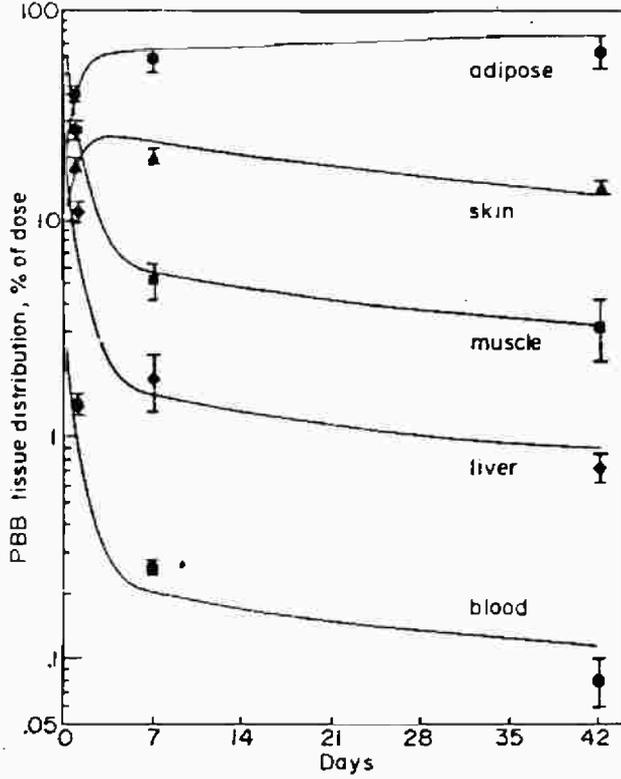
$$(C_G V_G - C_{GL} V_{GL}) K_G + (C_G / R_G - C_B) Q_G = d C_G / d t = V_G$$

محفظة الأمعاء

$$C_{GL} V_{GL} K_L - K_s M_s + K b_G + (V_{GL} C_{GL}) - (V_G C_G) K_G = d C_{QL} / d t = V_G$$

$$Dg(t) + M_s K_s - = d M_s / d t$$

ومما سبق نجد أن الفسيولوجية المبنية على النماذج الكينيتيكية تكمل أو تتم (Complement) الأبحاث التجريبية من خلال :



شكل رقم (١٥-١٤) : توزيع مركب هكسا برومو بيفينيل في أنسجة
الفئران عقب جرعة بالحقن الوريدي قدرها ١,٠
ملج / كج

١. إعطاء معنى دقيق لمعايير الكينيتيكية للتوزيع والتخلص .
٢. المساعدة في تقدير قيم المعايير المجهولة من خلال تصميم النموذج .
٣. يمد بسلوك الكينيتيكية في الأنواع المختلفة ومحاولة تدرجها (Scaling)
ثم مقارنة هذه النتائج ومحاولة الاستفادة منها مع الإنسان .