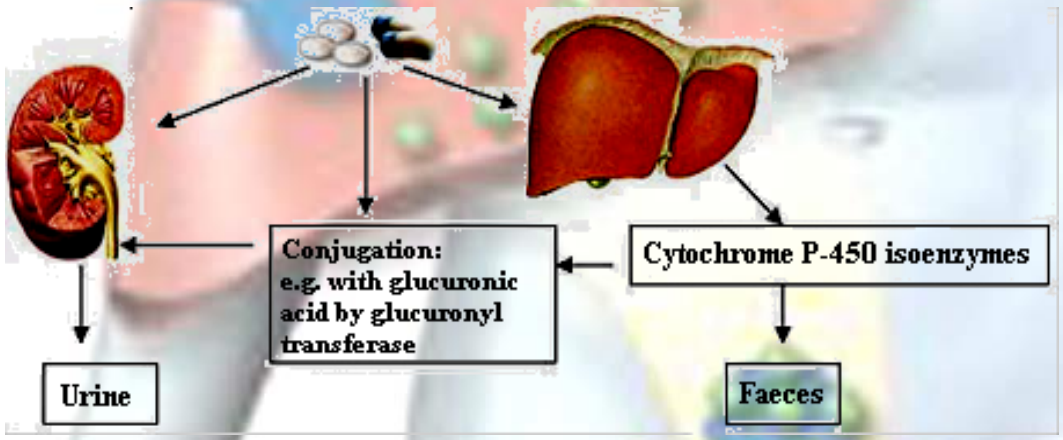
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ

Дисципліна - БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ

ТЕМА ЛЕКЦІЇ: ОСНОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ БІОХІМІЇ. БІОХІМІЧНА ТРАНСФОРМАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН В ОРГАНІЗМІ.

Спеціальність 226 Фармація



http://ycantho.com/qa/showthread.php?t=2307

https://lh3.googleusercontent.com/W1Ibx3SKE4ddRqxDxu6ZOx2vfdPvZ2pLVLXF4zfSLCSVWr3uE_y-RkQYw-3110GydhAv=s113

2020 рік

Лектор: д.б.н., проф.
Кравченко В.М.

ПЛАН ЛЕКЦІЇ

1. Біогенні і чужорідні сполуки як лікарські препарати.
2. Основні види транспорту лікарських речовин.
3. Проміжний (тканинний, клітинний) метаболізм лікарських речовин.
4. Зміни біологічної активності лікарських речовин в ході їх трансформації
4. Основні фази детоксикації ксенобіотиків.
5. Характеристика I фази метаболізма ксенобіотиків.
6. II фаза метаболізма ксенобіотиків.
7. Фактори, які впливають на метаболізм лікарських засобів.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ВИВЧЕННЯ

1. Схема монооксигеназного ланцюга мікросом.
2. Індукція мікросомальних моноксигеназ.
3. Реакції метилювання та ацетилювання.
4. Реакції кон’югації з гліцином та глутатіоном.
5. Реакції глюкуронування та сульфурування.

Рекомендована література

Основна

1. Біологічна хімія: підручник / за загальною редакцією проф. А.Л.Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – С. 228 – 290.
2. Конспект лекцій.

Допоміжна

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія: Підручник. – Київ - Вінниця: Нова книга, 2007. – 455-461 с.

Інформаційні ресурси, у т.ч. в мережі Інтернет

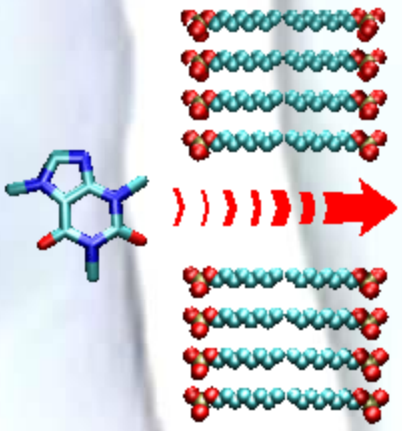
1. Учбовий сайт http://pharmel.kharkiv.edu.
2. Сайт кафедри біологічної хімії http:// biochem.nuph.edu.
3. Бібліотека НФаУ http:// lib.nuph.edu.ua.

Всі лікарські засоби по відношенню до організму поділяють на дві групи: біогенні (природні метаболіти) і чужорідні (ксенобіотики від грец. xenos - чужий).

Лікарська речовина → **ферменти** → Метаболіти → Продукти метаболізму

Всмоктування | Власне метаболізм | Виведення або накопичення

Від швидкості метаболізму лікарських речовин залежить доза, частота і тривалість його прийому.



https://www.wiley.com/en-us/Metabolism+of+Drugs+and+Other+Xenobiotics-p-9783527329038

Проблеми метаболізму ксенобіотиків існували і в стародавньому Римі

Загибель Римської імперії пов'язана, можливо, не тільки з соціальними факторами, а й з інтоксикацією свинцем еліти суспільства. Широко використовувалсь свинцеві водопроводи, посуд, а до складу парфумерії входили високотоксичні свинцеві білила. У скелетах знаті знайдені дуже високі концентрації свинцю.

Як організм людини детоксикує речовини, з якими він, і як і весь вид, вперше зустрічається?

Для цього не створюються нові системи метаболізму: 200 років (10 з 10000 поколінь існування H.sapiens) - недостатній для цього термін.

Ксенобіотики детоксикуються системами метаболізму, які виникли й еволюціонували задовго до техногенного забруднення середовища.

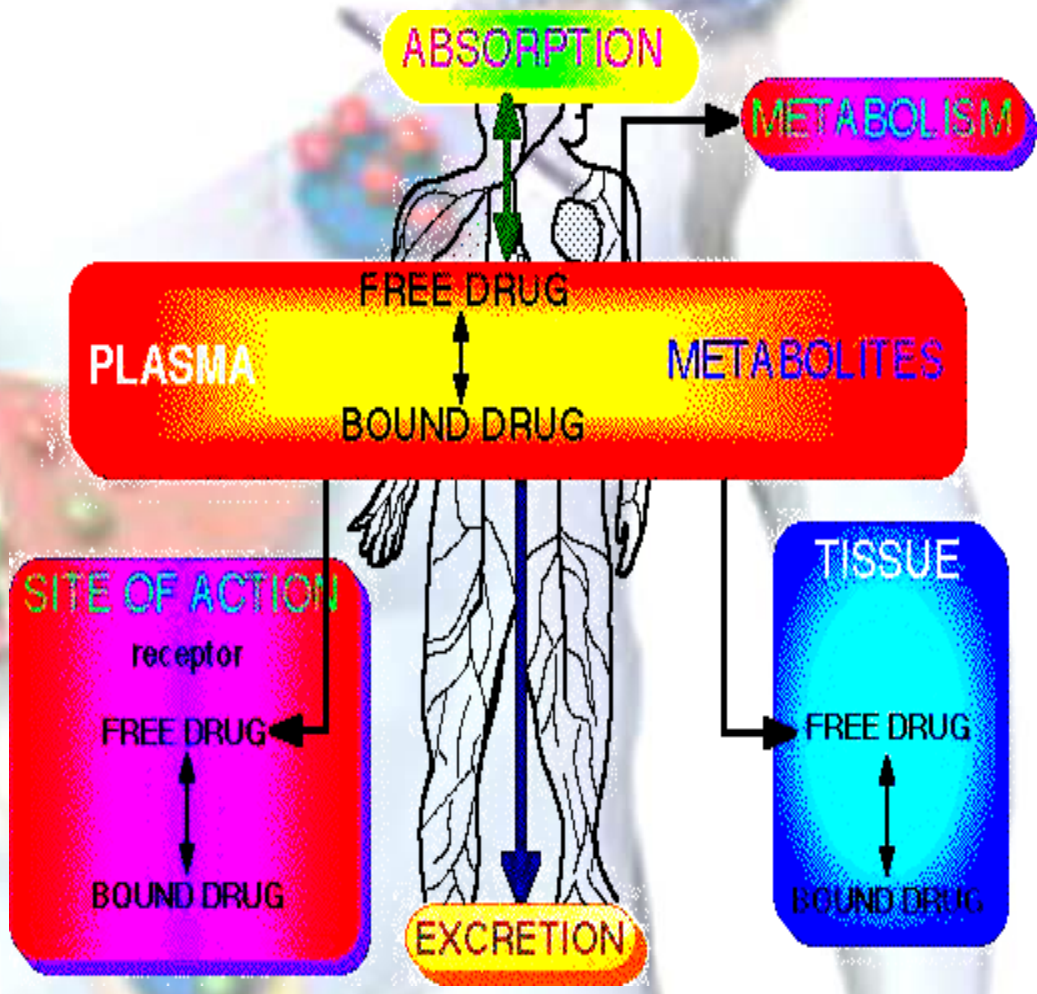
Строго специфічних ферментів, які б забезпечували лише метаболізм чужорідних для організму речовин, не існує.

Всі ферменти метаболізму ксенобіотиків відіграють важливу роль в нормальному метаболізмі.

Розподіл і виведення лікарських речовин

У крові більшість лікарських речовин вступають в оборотний зв'язок з білками (в основному з альбуміном, рідше – з α- і β-глобулінами), утворюючи комплекс, який не проникає через судинні і тканинні мембрани і не проявляє фармакологічного ефекту.

Ті лікарські засоби, які в незначній кількості або неміцно пов'язані з білками крові, швидко накопичуються в тканинах, саме тому, рано проявляють свою дію.



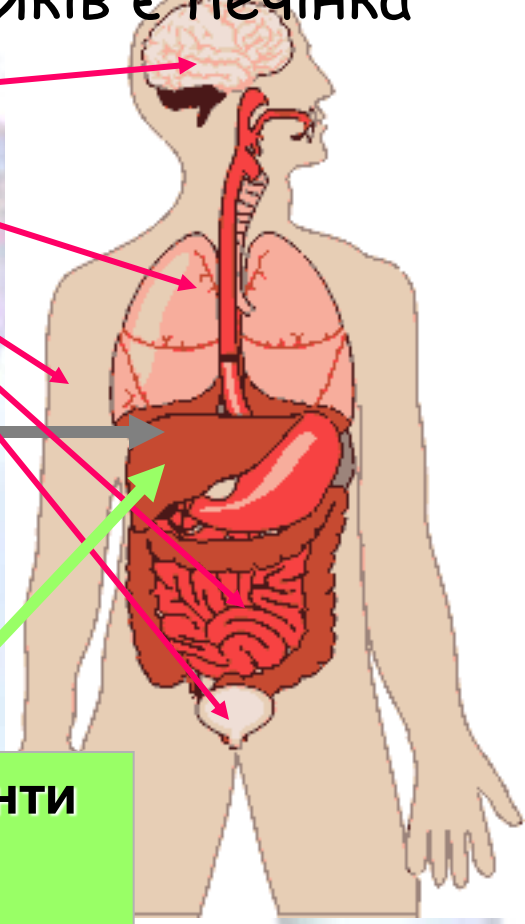
https://www.boomer.org/c/p4/c03/c0304.php

Основним місцем метаболізму ксенобіотиків є печінка

Позапечінкові ферменти
(окиснення, кон'югація)

Мікросомальні ферменти печінки (окиснення, кон'югація)

Печінкові немікросомальні ферменти (ацетилювання, сульфатування,GSH, алкоголь/альдегід дегідрогенази, гідроліз, ox/red)



https://www.dolcera.com/wiki/index.php?title=Drug_Metabolism

Спадково обумовлена відсутність ферменту може якісно змінити хід метаболізму і внаслідок цього стати причиною *ідіосинкразії* (грец. *idios* - надзвичайний; synkrasis - з'єднання), що виявляється незвичайною реакцією людини на лікарські, харчові та інші речовини.

Принципова схема метаболізму ксенобіотиків

ОСНОВНІ ФАЗИ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ

ІМПОРТ АКТИВАЦІЯ | **ДЕТОКСИКАЦІЯ** | **ЕВАКУАЦІЯ**

КСЕНОБИОТИКІВ

АКТИВНИХ ПРОМІЖНИХ МЕТАБОЛІТІВ

ВИВЕДЕННЯ ВОДОРОЗЧИННИХ НЕТОКСИЧНИХ КОМПОНЕНТІВ

ФАЗА I → **ФАЗА II** → **ФАЗА III**

ВИХІДНИЙ КСЕНОБІОТИК

АКТИВНІ ПРОМІЖНІ ЕЛЕКТРОФІЛЬНІ МЕТАБОЛІТИ

ВОДОРОЗЧИННІ НЕТОКСИЧНІ КОМПОНЕНТИ

ЦИТОХРОМИ P450
ЕПОКСИДГІДРОЛАЗИ
ДЕГІДРОГЕНАЗИ

ГЛУТАТІОНТРАНСФЕРАЗИ
N- АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗИ
UDP ГЛЮКУРОНСУЛЬФОТРАНСФЕРАЗИ

Токсична дія на клітину, оксидативний стрес, мутації, рак

Ферменти метаболізму ксенобіотиків

ФАЗА I активація Утворення або модифікація функціональних груп	ФАЗА II детоксикація реакції кон'югування
Гідроксилювання ароматичного кільця, аліфатичних ланцюгів, амінів або амідів Епоксидація ароматичного кільця або ненасичених олефінів S-, N- и P-окиснення O-, N- и S-деалкілювання Гідроліз ефірів або амідів Окиснювальне дезамінування Редукція епоксидів, гідроксиламінів, нітрозосполук, N- и S- оксидів N- и C-трансоксигенування	кон'югація з: відновлений глутатіон глюкуронат сульфат ацетат метил
Ферменти: цитохроми P450 алькогольдегідрогеназа альдегіддегідрогеназаоксидази пептидази естерази глікозидази	Ферменти: глутатіонтрансфераза ацетилтрансферази метилтрансферази епоксигідролази

Загальна кількість ферментів трансформації ксенобіотиків> 200

Роль ферментів нормального обміну речовин в деградації ксенобіотиків

Система цитохрому Р-450: холестерин => жовчні кислоти, стероїдні гормони; активація вітаміну D; окиснення ліпідів

Глутатіонтрансферази: метаболізм лейкотрієнів і простаноїдів, знешкодження продуктів окислення ліпідів і пероксидів ДНК.

УДФ-глюкороніл-трансферази: знешкодження білірубіну, метаболізм жовчних кислот, токоферолів, стероїдів.

Сульфотрансферази: метаболізм жовчних кислот і гліколіпідів.

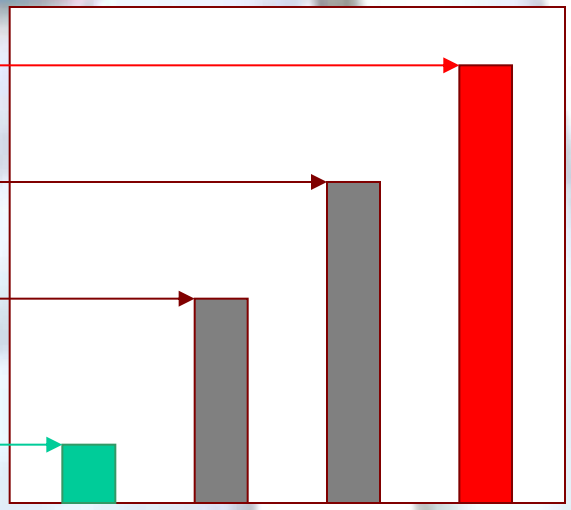
Ацетилтрансферази: метаболізм гексозамінів, синтез ацетилхоліну.

Метилтрансферази: метилювання ДНК, обмін катехоламінів.

http://www.authorstream.com/Presentation/RAKESHCHINTALAPUDI-1431283-biotransformation/

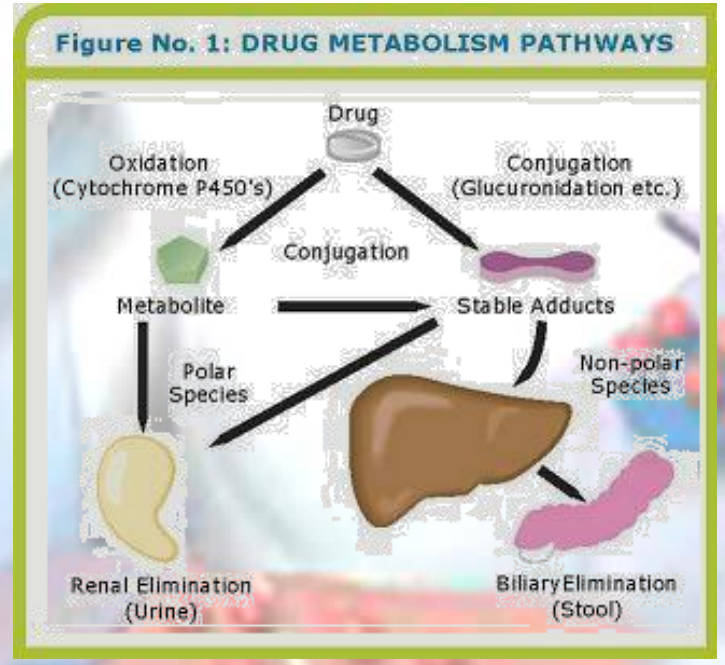
ШВИДКІСТЬ ПРОЦЕСІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ ГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНА

ФАЗА I	ФАЗА II	Ризик розвитку патології
активація	детоксикація	
ВИСОКА	НИЗЬКА	
	ВИСОКА	
НИЗЬКА	НИЗЬКА	
	ВИСОКА	

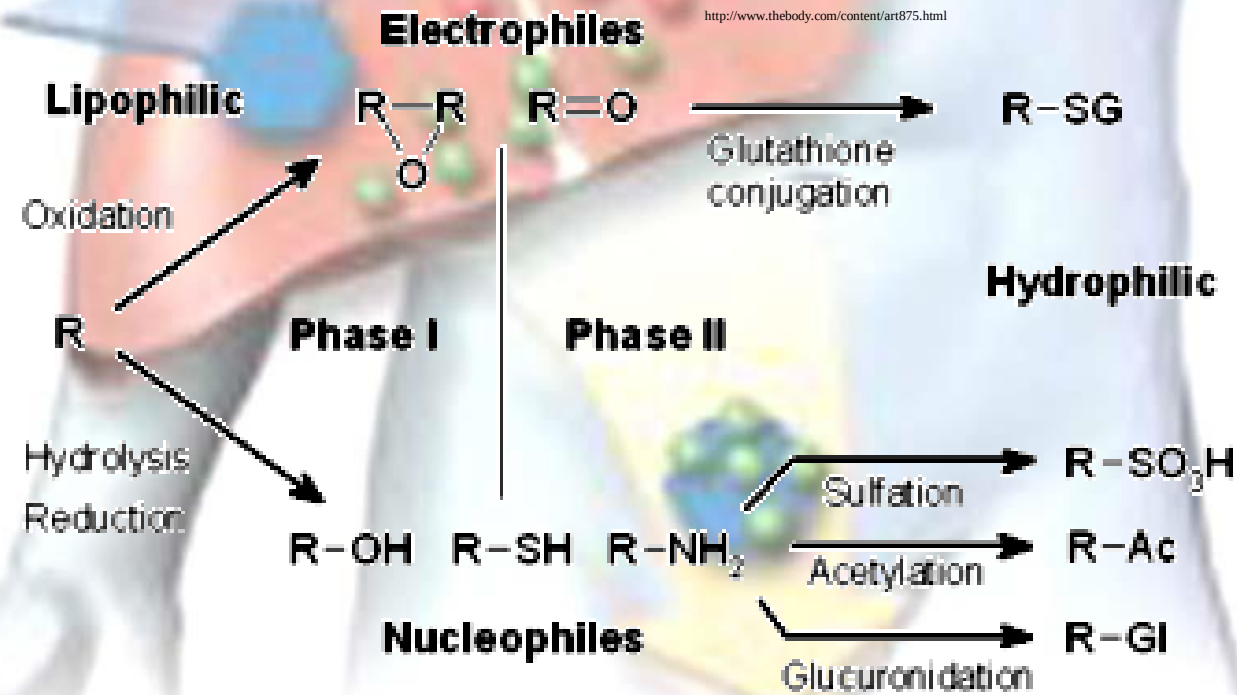


ФАЗА I

висока активність ферментів Фази I на основних шляхах надходження ксенобіотиків в організм:
харчовому - печінка, шлунково-кишковий тракт
дихальному - легені
Ферменти тканиноспецифічні

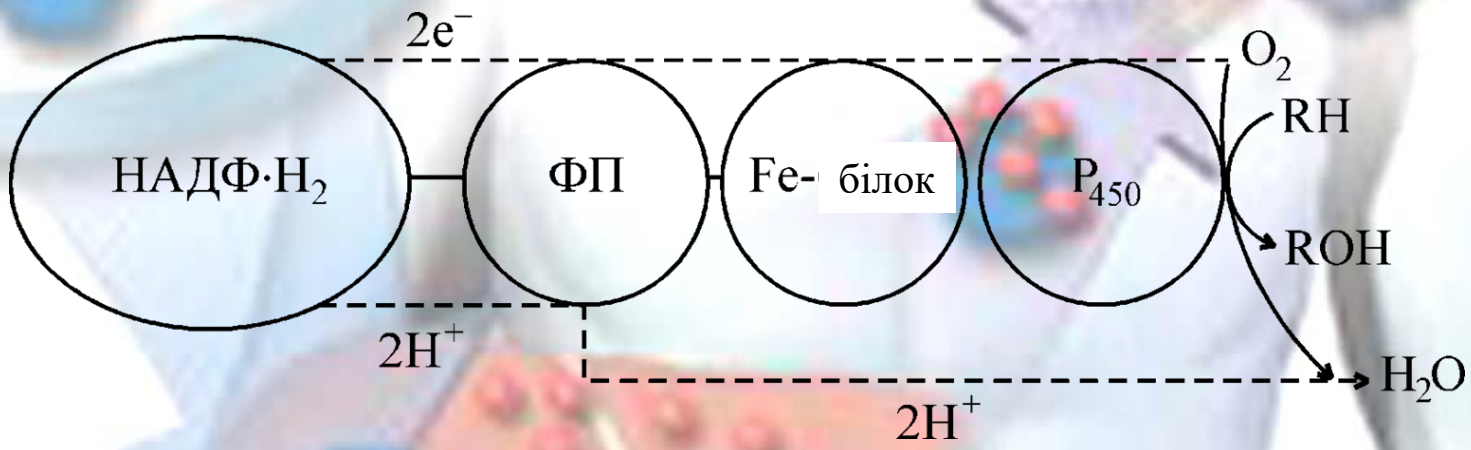


http://www.thebody.com/content/art875.html



https://steemit.com/science/@vandaze/basic-metabolism-biotransformation-of-drug-substances-and-why-you-shouldn-t-drink-grapefruit-juice

І Фаза метаболізму ксенобіотиків



https://ppt-online.org/184278

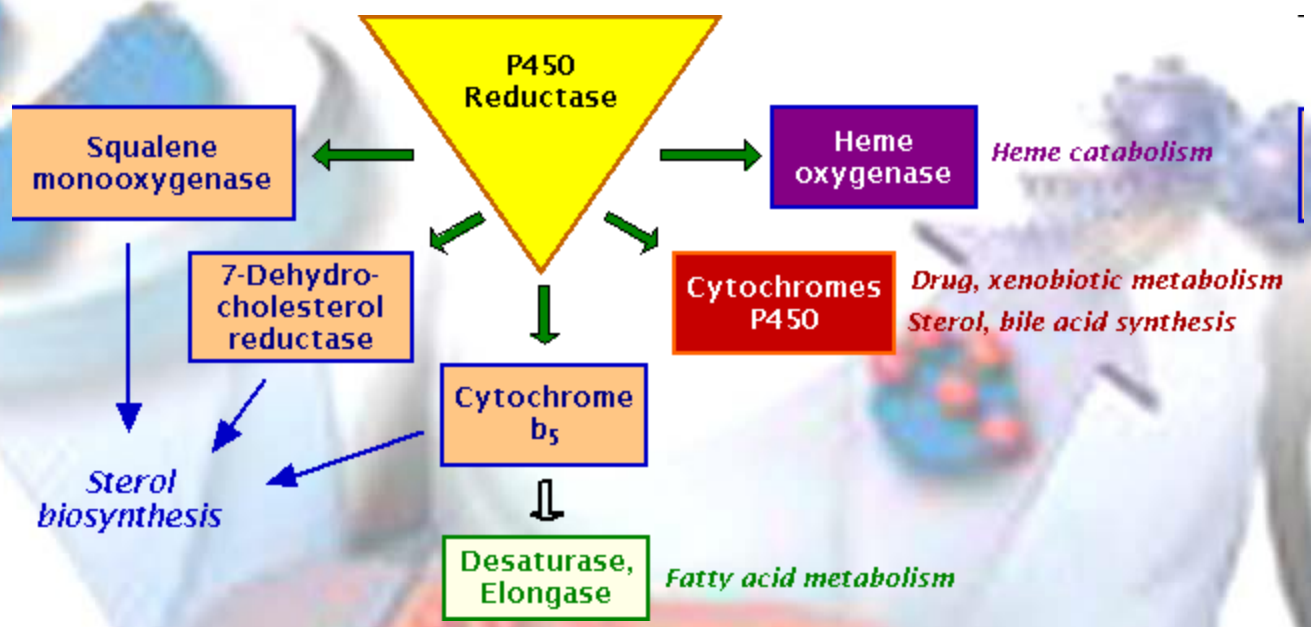
Система цитохрому Р-450 (мікросомальна або монооксигеназна система) різноманіття шляхів метаболізму:

гідроксилювання (бензол, фенол, поліциклічні ароматичні вуглеводні - ПАУ, барбітурати), епоксидування (ПАУ),

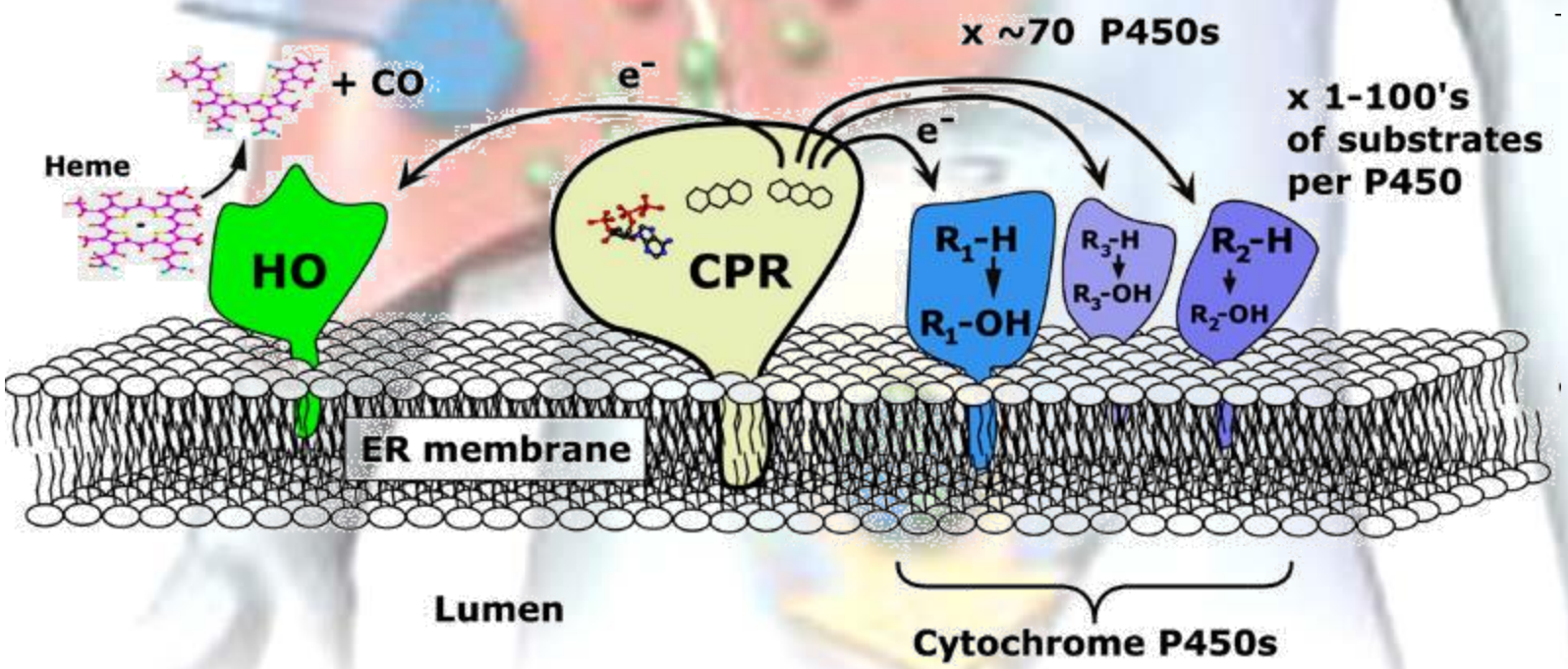
окислення по сульфуру (аміназин) і азоту (аміназин, нікотин),

відновлення нітро- (нітробензол, левоміцетин) і азогруп (сульфасалазин),

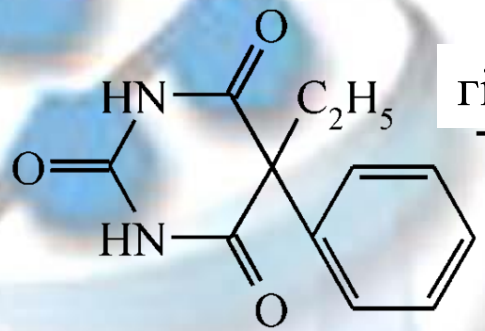
деалкілювання по азоту (морфін, амідопірин), кисню (кофеїн, колхіцин) і сульфуру (6-метілтіопурін) і десульфатування (паратіон, тіобарбітал).



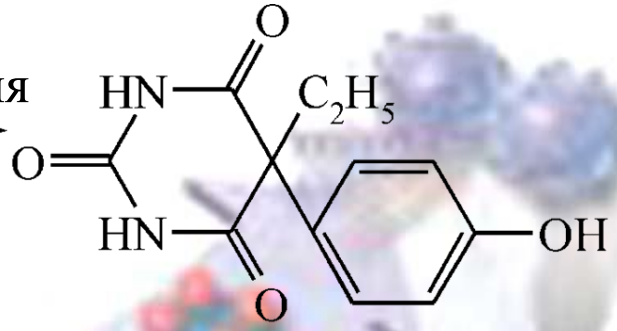
http://orion.chemi.muni.cz/e_learning/=Texty/24-Biologick%C3%A9%20oxidace/24a-CYT_P450.htm



http://fayllar.org/korib-chiqiladigan-savollar.html



гідроксилювання



Фенобарбітал (фенілетилбарбітурова кислота – активна сполука)

Параоксифеніл етилбарбітурова кислота – неактивний метаболіт

На теперішній час відомо понад 7000 сполук, здатних окислюватися за участі монооксигеназного ланцюга. При цьому гідроксилювання робить сполуку більш полярною.

ТОКСИФІКАЦІЯ КСЕНОБІОТИКІВ СИСТЕМОЮ ЦИТОХРОМІВ Р - 450

Хлороформ $CHCl_3$ → Фосген $Cl_2C=O$

Парацетамол → метаболіт, що ушкоджує печінку та нирки

Бензпірен → Дигідроксиепоксид (канцероген)

Активація та детоксикація в біотрансформації бензпірена

Два шляхи метаболізму бензпірену, що співіснують: токсифікація + детоксифікція

БЕНЗПІРЕН (BP) → (Цитохром) → BP-OH, BP-7,8-DIOL

BP-7,8-DIOL → (Глутатіон-трансфераза) → Кон'югати с глутатіоном

BP-7,8-DIOL → (Сульфо-трансферази) → Кон'югати з сульфатом

BP-7,8-DIOL → (Епоксид-гідролаза) → BP-7,8-DIOL-9,10-EPOXID

BP-7,8-DIOL-9,10-EPOXID → ДІЯ НА ДНК → РАК

Цитохром P450A1 - один з перших цитохромів, ген якого був охарактеризований близько 15 років тому

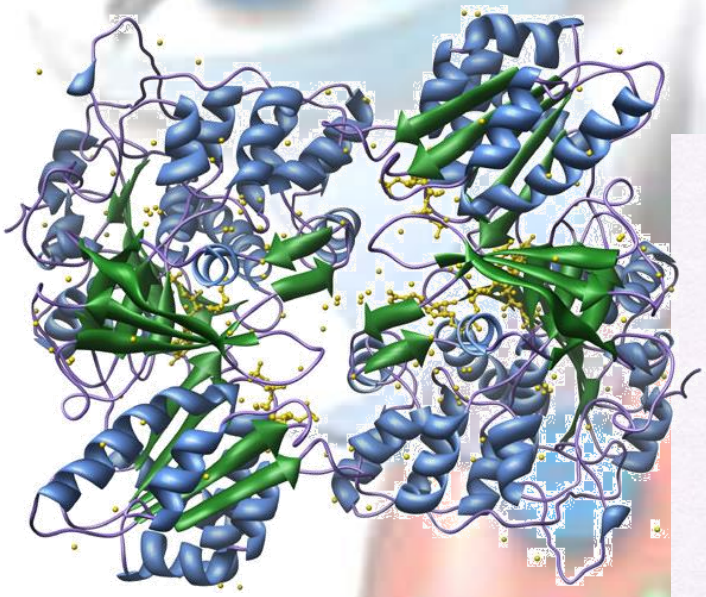
Він метаболізує великий спектр вуглеводнів, в тому числі такого відомого канцерогену як бензпірен (міститься в вихлопних газах автомобіля) - потужного індуктора синтезу цього ферменту в легенях.

ЦИТОХРОМИ Р450 У ПЕЧІНЦІ ЛЮДИНИ (фаза I)

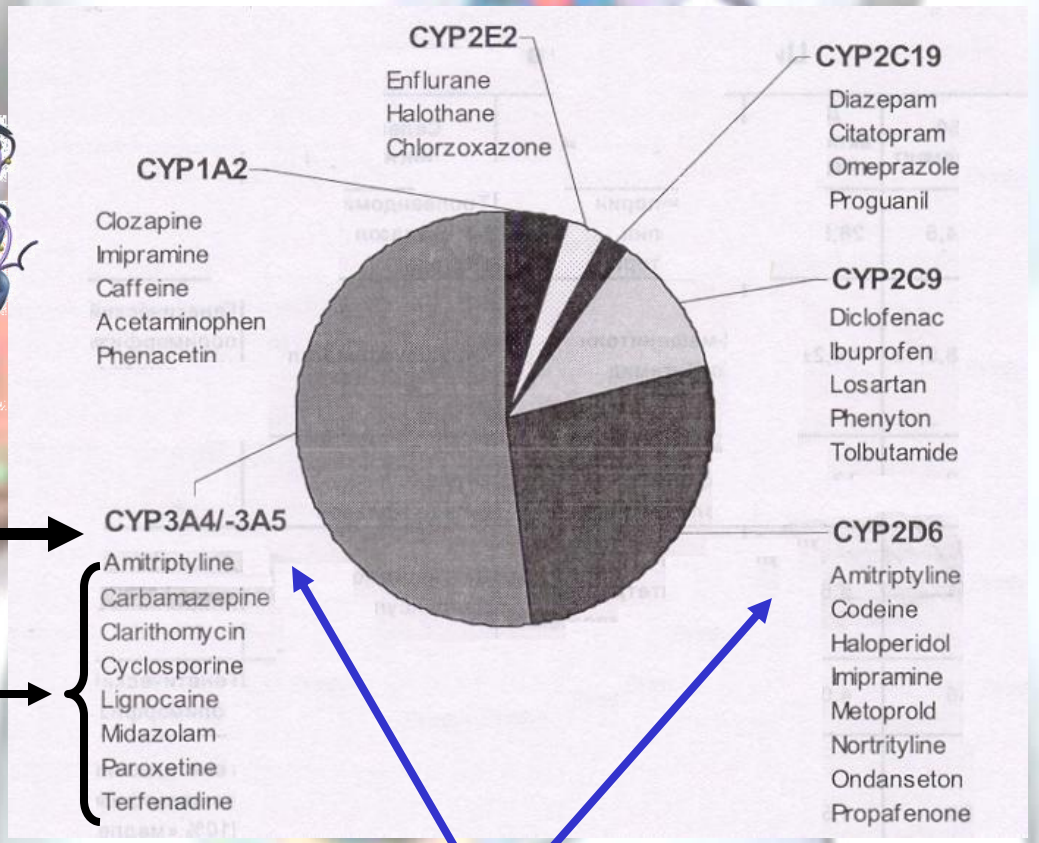
Р450-Ізофермент	Доля активності Р450 (%)	Субстрати	Селективні інгибитори	Варіабельність
CYP3A4,5	28,8 ± 10,4	Циклоспорідин Нителідин Тестостерон	Тролеандомізин Кетоконазол Гестоден	
CYP2C8,9,18	18,2 ± 6,7	R-мефенітоїн Толбутамід	Сульфахафепазол	Генетичний поліморфізм (20% «повільних метаболайзерів»)
CYP1A2	12,7 ± 6,2	Фенацетин Кофеїн Афлатоксин В1	Елірліцин Фурафілін α-Нафтофлавон	
CYP2E1	6,6 ± 2,9	Етанол Карбонтетрахлорид Диметилнітрозоамін	Діетилдитіокарбонат Діалілсульфід	Генетичний поліморфізм?
CYPP2A6	4,0 ± 3,2	Кумарин Диметилнітрозоамін	Метоксален	Генетичний поліморфізм
CYPP2D6	1,5 ± 1,3	Дебризоквін Спартеїн Буфуратол	Квінідин Айталіцин Йохітвін	Генетичний поліморфізм (10% «повільних метаболайзерів»)
CYP2B6	0,2 ± 0,3	Циклофосфамід	Сульфаксофеназол	

ВЗАЄМОДІЯ РІЗНИХ ЦИТОХРОМІВ З ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Цитохроми Р450 - група ферментів з широкою специфічністю, що перекривається



https://comunicacionquimica.wordpress.com/2011/03/13/transferencia-electronica-en-el-complejo-proteico-de-p450/



http://www.chiro.org/nutrition/ABSTRACTS/Detoxification_Enzyme_Systems.shtml

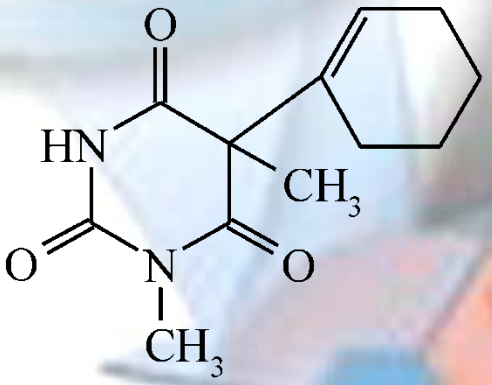
Один фермент

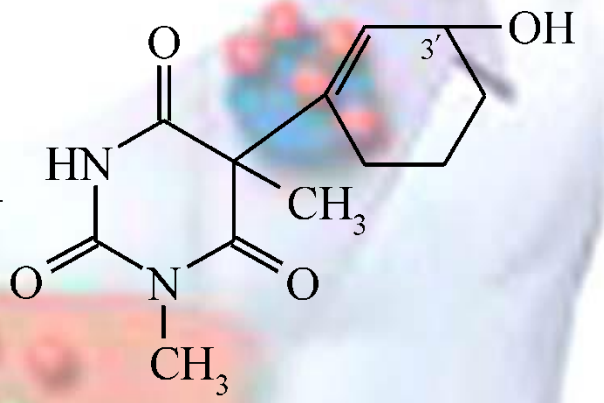
Метаболізує багато ксенобіотиків

Одна і та сама сполука може окиснюватись декількома ферментами

Реакції I фази метаболізму:

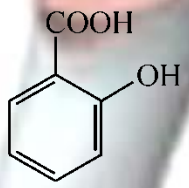
1. *С-Гідроксилювання*



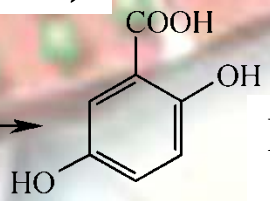


Гексобарбітал (снодійне)

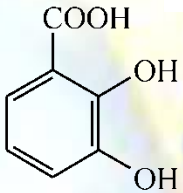
3′- гідроксигексобарбітал



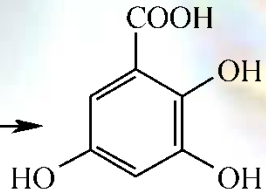
Саліцилова кислота



Гентизинова кислота

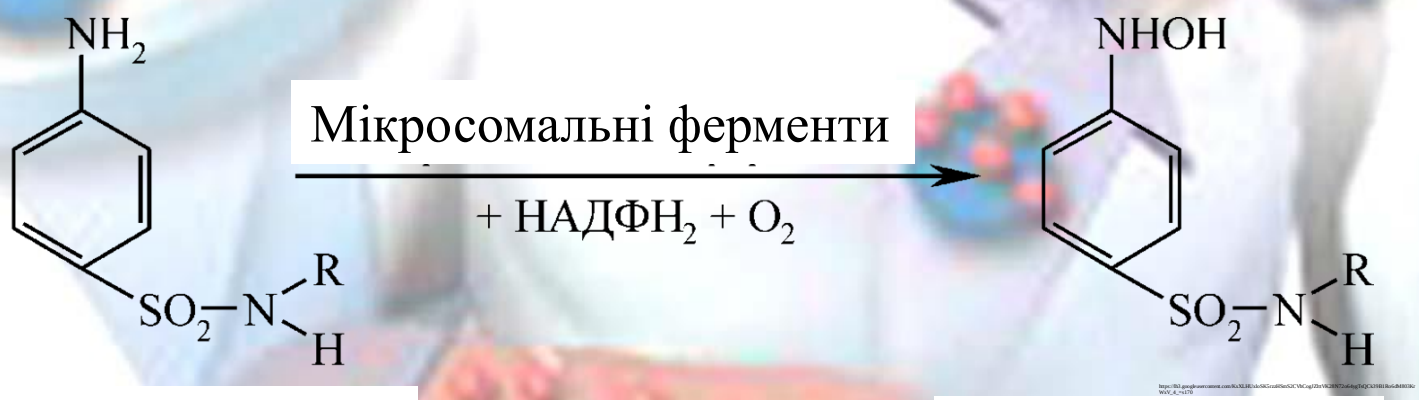


Дигідроксибензойна кислота



Тригідроксибензойна кислота

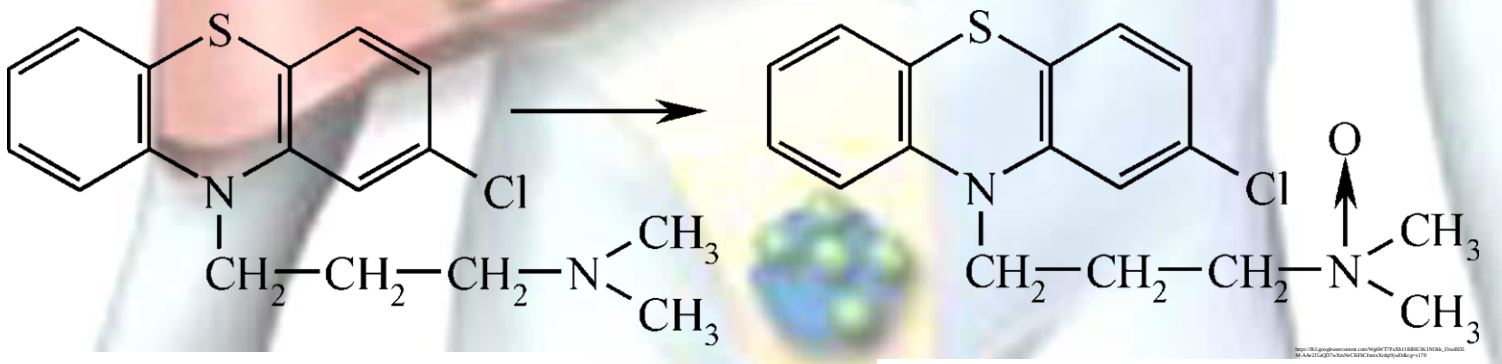
2. *N-гідроксилювання*



Сульфаніламідний препарат

Парагідроксиаміно-бензолсульфамід

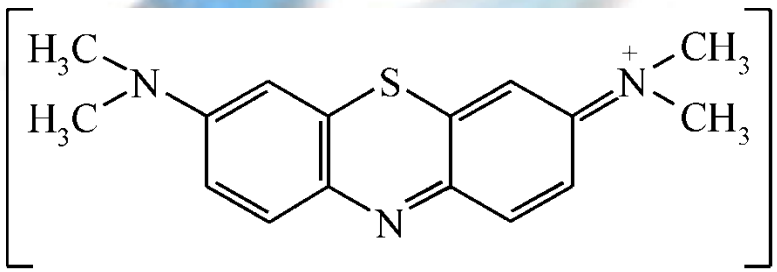
3. *N-окислення*



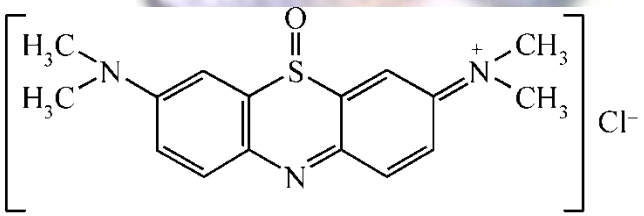
Аміназин (нейролептик)

Аміназин-N-оксид

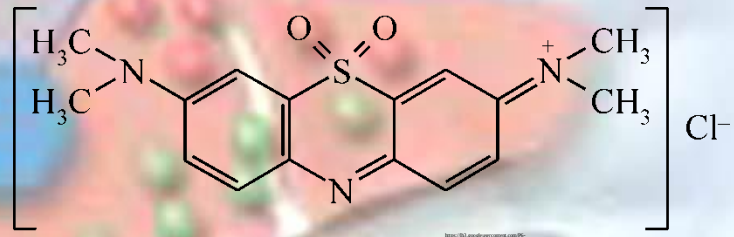
4. *S-окислення*



Метиленовий синій (антисептик)

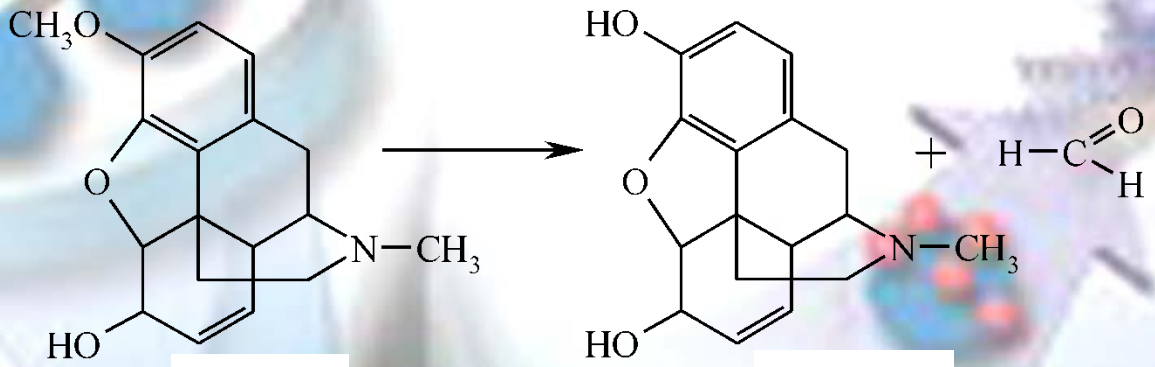


Сульфоксид



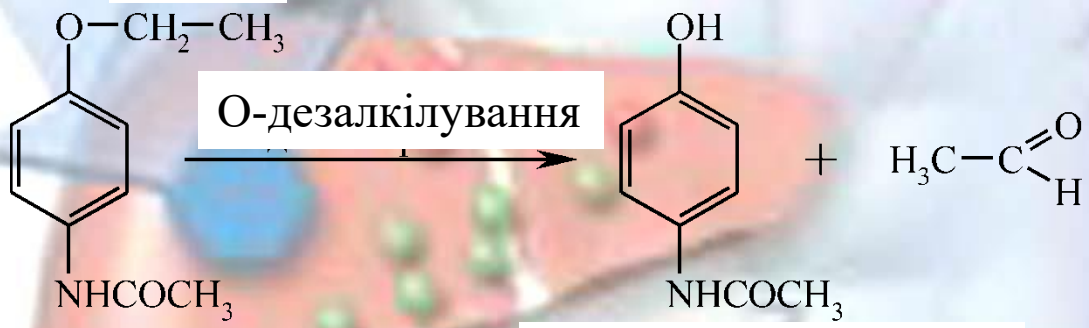
Сульфодіоксид

5. *Дезалкілювання*



Кодеїн

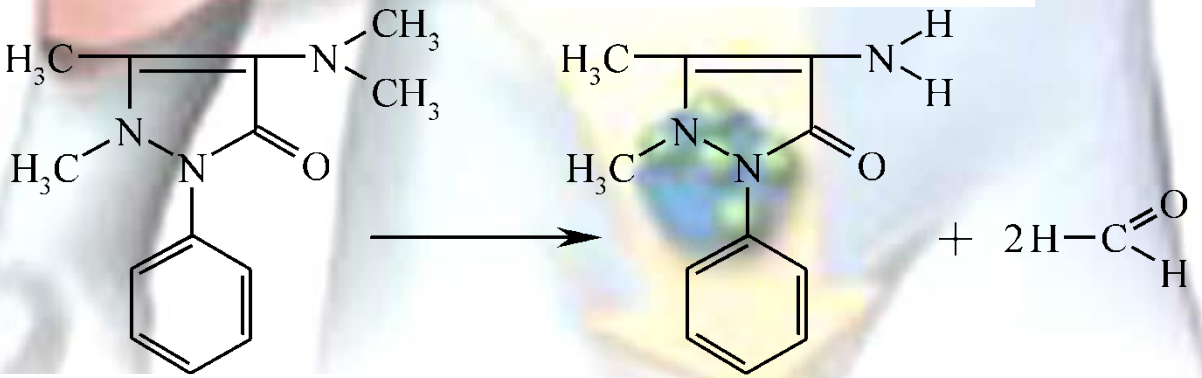
Морфін



О-дезалкілування

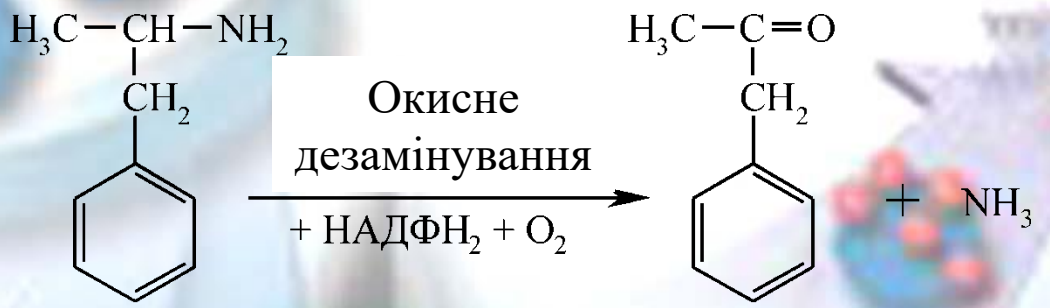
Фенацетин

N-ацетил-n-амінофенол
(парацетамол)



Амідопірин (анальгетик)

6. *Окисне дезамінування*



Фенамін (амфетамін) психостимулятор

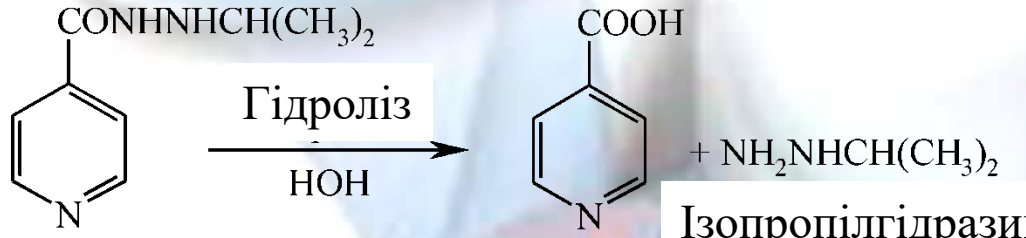
Фенілацетон

7. *Десульфатування*

Фенілтіосечовина

Фенілсечовина

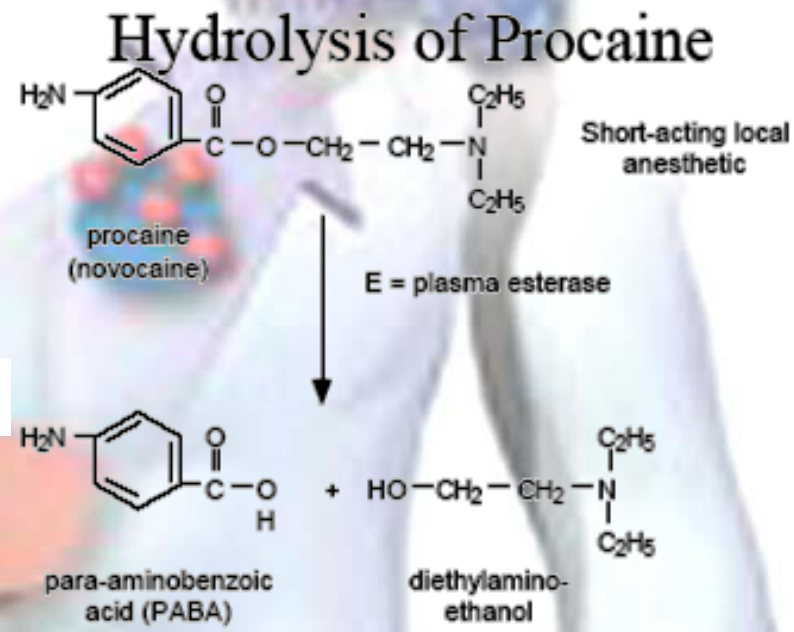
8. *Гідроліз*

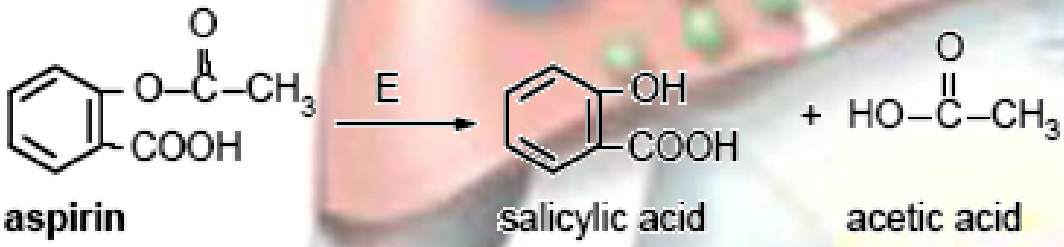


Ізопропілгідразин

Ізонікотинова кислота

Іпроніазид



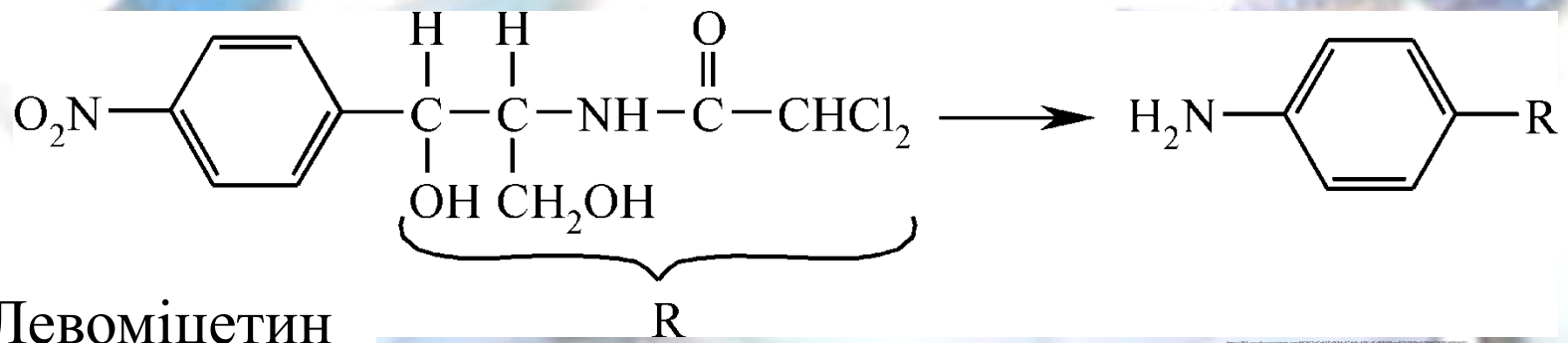


$$(CH_2)_6N_4 + 2H^+ + 6H_2O \longrightarrow 2NH_3 + 6H-C\begin{matrix}O\\H\end{matrix} + 2NH_4^+$$

Гексаметилентетрамін (уротропін)

Формальдегід

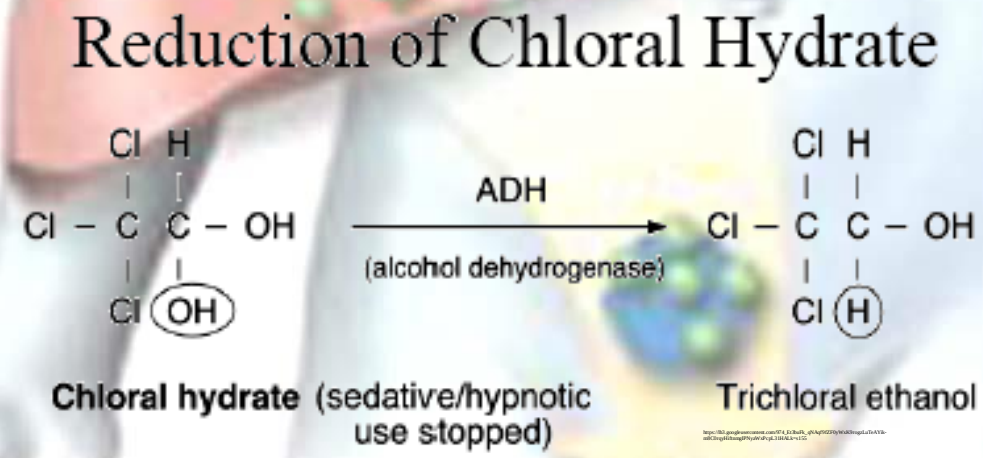
9. ***Відновлення нітросполук***



Левоміцетин

https://lh3.googleusercontent.com/bK7t1ZaCgbZ1FqPZ4cAGs0wdJRCXcf8WBbwIE7kSYRmKZW7YYXLtCbOyU Mec4AaGcB=s170

10. ***Відновлення альдегідів і кислот***



https://lh3.googleusercontent.com/0T4_EC8wfb_qNAqf9ZZ0Ty96ddOrogLuTrAYlk-mfC2rqvlHbanqPPkyzbVdPvpL1HAKLz=s132

Реакції II фази метаболізму:

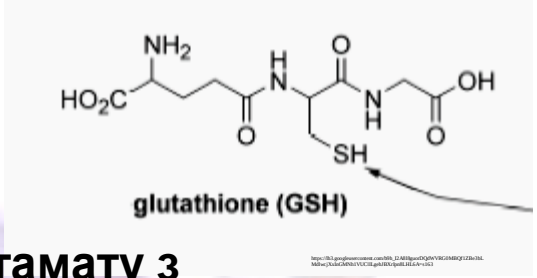
Фермент	Метаболіт, що використовується для кон’югації	Активна форма
Глутатіон-трансферази	GSH	Та сама
УДФ-глюкуроніл-трансферази	Глюкоронат	УДФ-глюкоронат
Сульфо-трансферази	Сульфат	Аденозин-3’-фосфат-5'-фосфосульфат
Ацетил-трансферази	Ацетат	АцетилКоА
Метил-трансферази	Метил	S-аденозилметіонін

Реакції II фази

Реакция	Присоединяемый агент	Функциональная группа ксенобиотика
А. Реакции, протекающие при участии активированных форм присоединяемых агентов		
Конъюгация с глюкуроновой кислотой	УДФ-глюкуроновая кислота	-OH; -COOH; NH_2; -NR_2; -SH; -CH
Конъюгация с глюкозой	УДФ-глюкоза	-OH; -SH; COOH; =NH
Сулфатация	ФАФС	-OH; -NH_2; -SH
Метилирование	S-аденозилметионин	-OH; -NH_2
Ацетилирование	Ацети КоА	-OH; -NH_2
Детоксикация цианида	Сульфон-сульфид	-CN^-
Б. Реакции, протекающие при участии активированных форм ксенобиотиков		
Конъюгация с глутатионом	Глутатион	Ареноксиды; эпоксиды; галогенированные алкильные и арильные углеводороды
Конъюгация с аминокислотами	Глицин; глутамин; орнитин; таурин; цистеин	-COOH

ТИП РЕАКЦІЇ	ЛОКАЛІЗАЦІЯ
Кон'югація з глюкуроновою кислотою	мікросоми
Кон'югація з сульфатом	цитозоль
Ацилювання	мікросоми, цитозоль
Кон'югація з глутатіоном	цитозоль
Метилювання	цитозоль

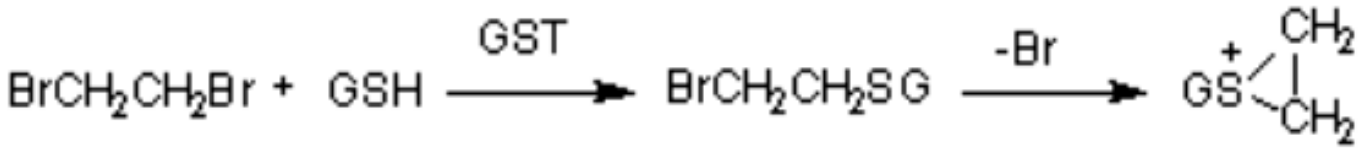
1. Глутатіон-S-трансферази



Глутатіон-S-трансферази каталізують взаємодію глутамату з електрофільними атомами C, N, S, O широкого спектру сполук. Вони здійснюють ферментну кон'югацію сульфгідрильної групи SH2 с органічними електрофільними молекулами ксенобіотиків. Детоксикація ксенобіотиків глутатіонтрансферазами відіграє ключову роль в запобіганні деструкції ДНК. Особливо висока їх концентрація в плаценті, печінці, нирках, легенях, мозку і кишечнику.

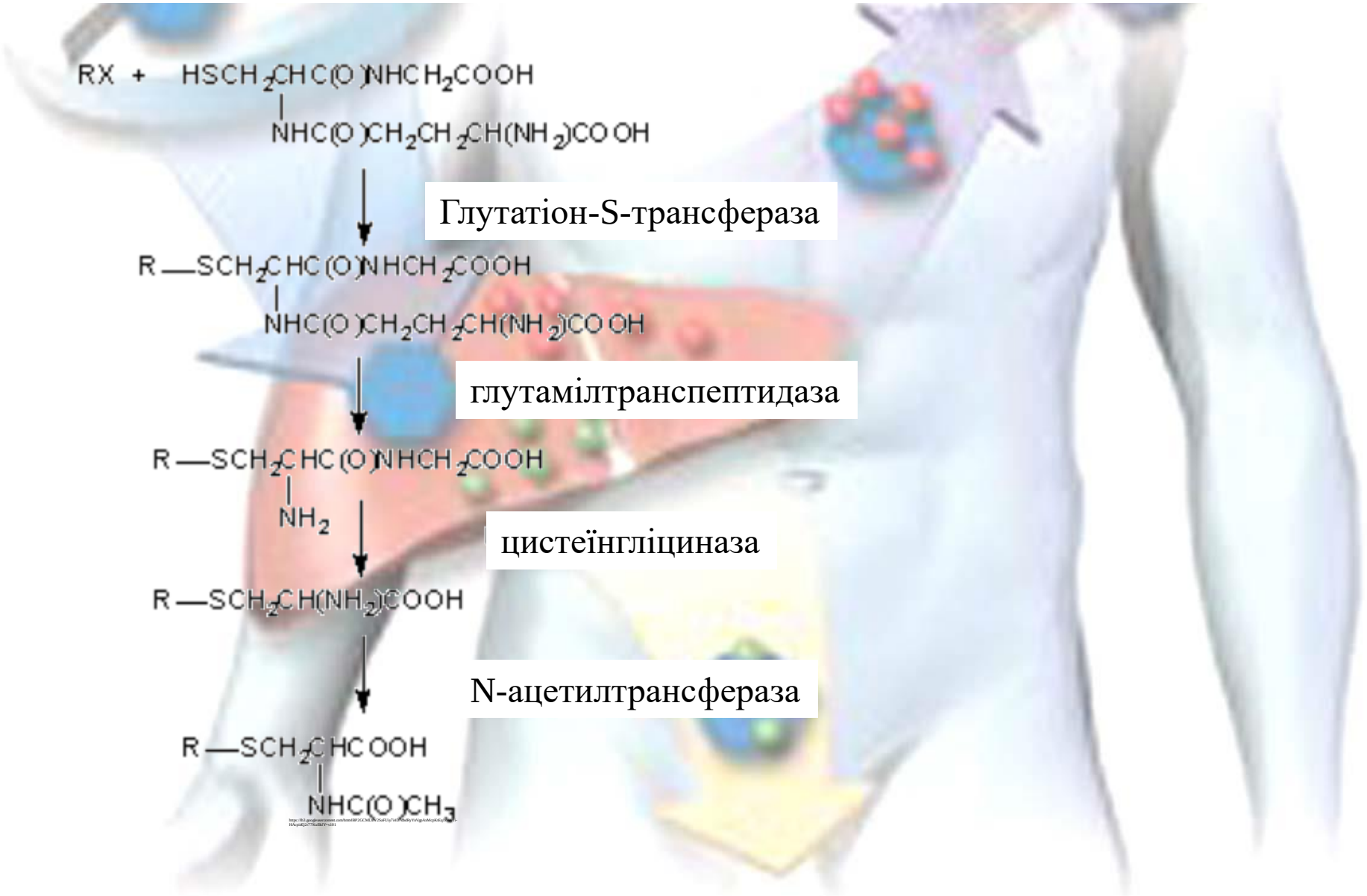
П’ять класів глутатіонтрансфераз та їх хромосомна локалізація

КЛАС	A (α)	M (μ)	P (π)	T (θ)	Мікросо-мальна
Локалізація	6p12	1q13	11q13	22q11.23	12



Біоактивація диброметану за участі глутатіон-S-трансферази

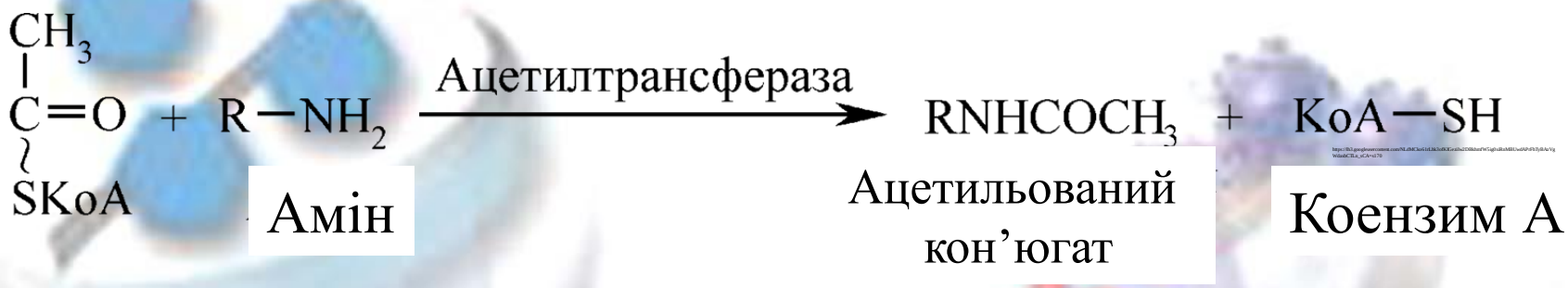
Глутатіон, що вступив у реакцію кон’югації зі сполукою, піддається розщепленню. В результаті – з організму виділяється метаболіт у зв’язаній з N-ацетилцистеїном формі (меркаптурові кислоти).



2. Ацетилювання

Лікарські засоби, що піддаються ацетилюванню

Група препаратів	Лікарські засоби
Серцево-судинні засоби	Прокаїнамід, гідралазин
Сульфаніламіди	Сульфасалазин, сульфаметоксозол, сульфадіазин, сульфацетамід
Інгібітори стероїдогенезу	Аміноглутетимід
Протитуберкульозні препарати	Ізоніазид, ПАСК
Бензодіазепіни	Нітрозепам
Інші препарати	Кофеїн, ПАБК



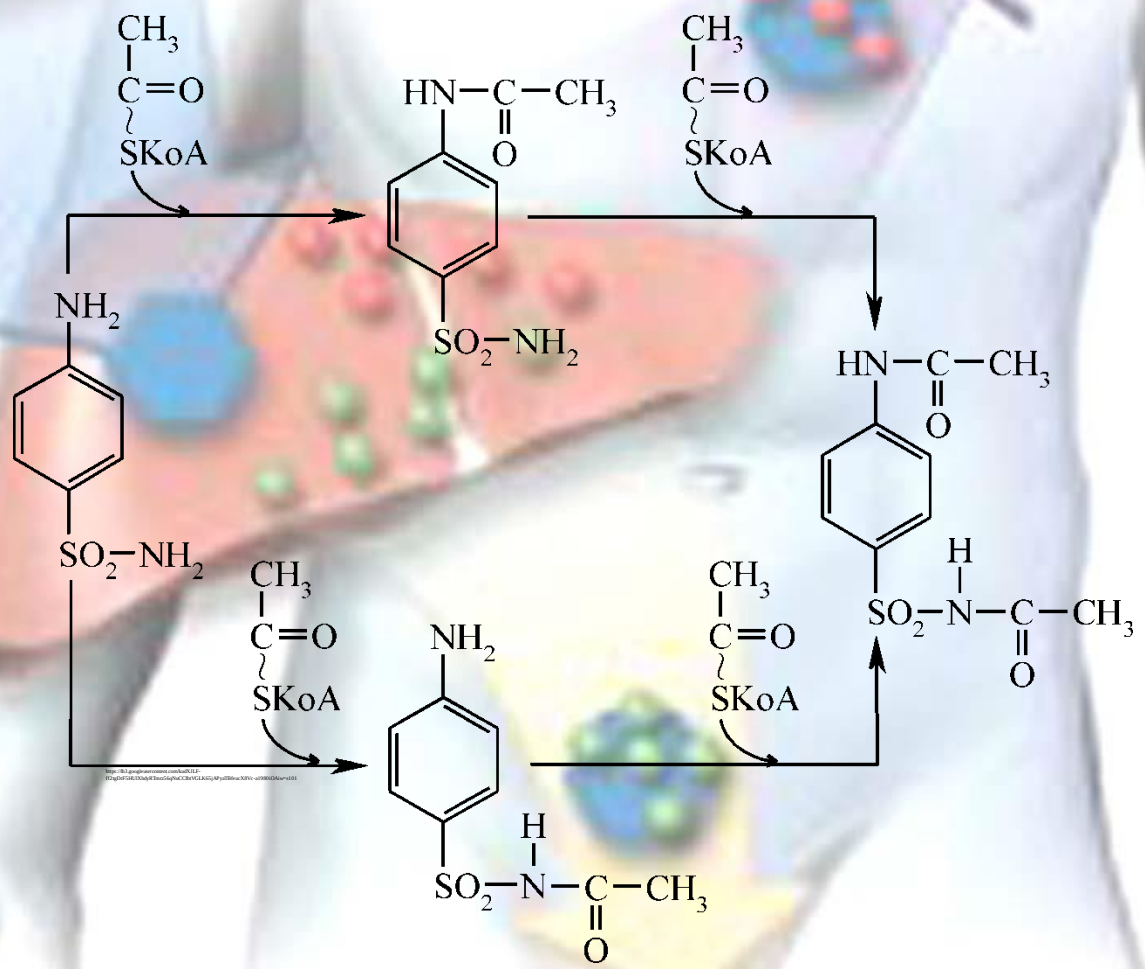
У людей виражені генетично обумовлені відмінності в здатності до реакції N-ацетилювання. Уповільнене ацетилювання відмічається у гомозиготних за рецесивним аллелем індивідів. Висока активність ацетилювання відмічається у гетерозиготних індивідів або людей, гомозиготних за домінантним алелем.

Частота раку сечового міхура у «повільних» ацетиляторів

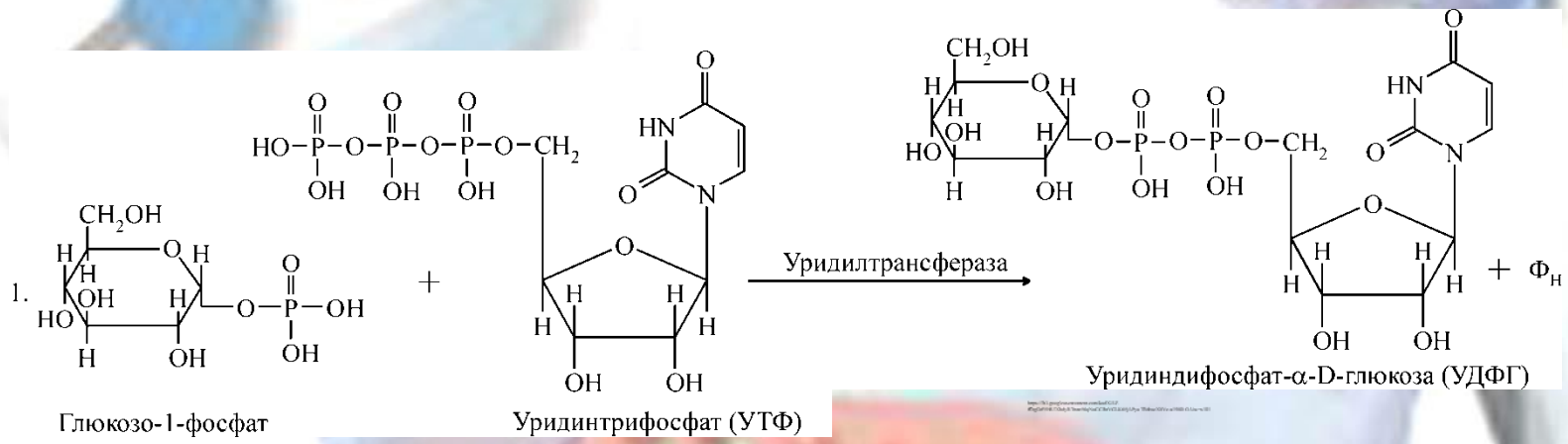
в 2-3 рази більше, ніж у «швидких» ацетиляторів.

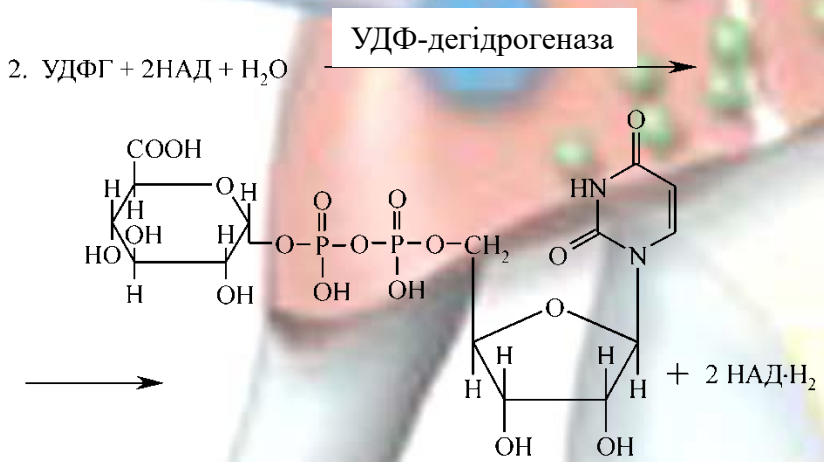
Серед «швидких» ацетиляторів в 1,8 разів частіше зустрічається колоноректальний рак.

Під впливом ферментів в присутності ацетил-КоА антимікробні сульфаніламіди ацетилюються і в такому вигляді виводяться із сечею.



3. Кон'югація з глюкуроновою кислотою



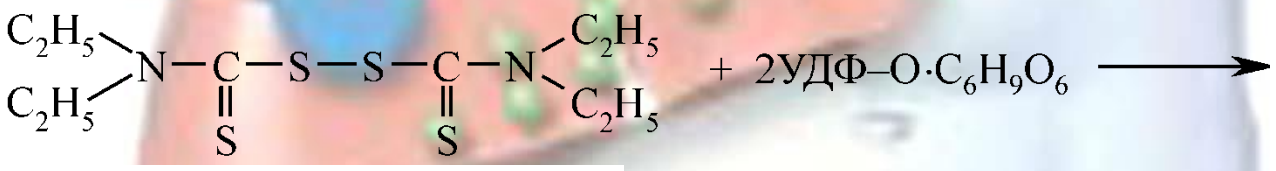


Утворення УДФГК

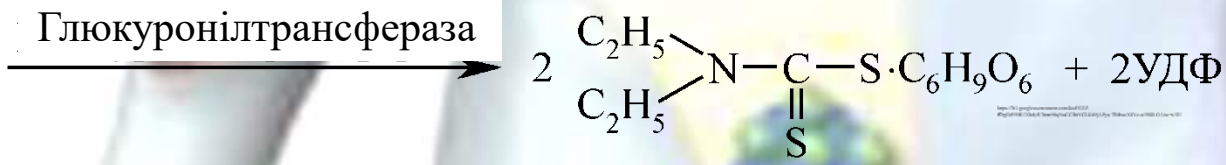
Кон’югація

Саліцилова кислота

О-карбоксифенілглюкуронід
(β-конфігурація)



Тетраетилтіурамідисульфід

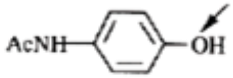


Диетилдитіокарбамілглюкуронід

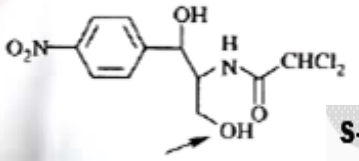
O-Glucuronide

Hydroxyl

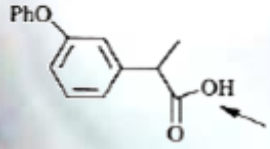
phenol — **acetaminophen**



alcohol — **chloramphenicol**



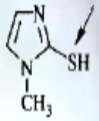
Carboxyl — **fenoprofen**



S- and C-Glucuronidation

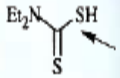
S-Glucuronide

Sulfhydryl — **methimazole**



Carbodithioic acid

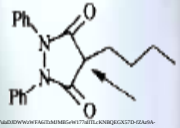
disulfiram



(reduced metabolite)

C-Glucuronide

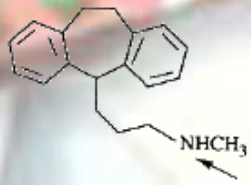
phenylbutazone



N-Glucuronidation

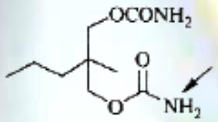
N-Glucuronide

Amine — **desipramine**

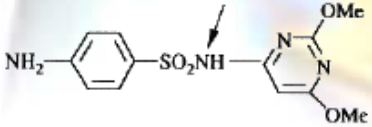


Amide

carbamate — **meprobamate**

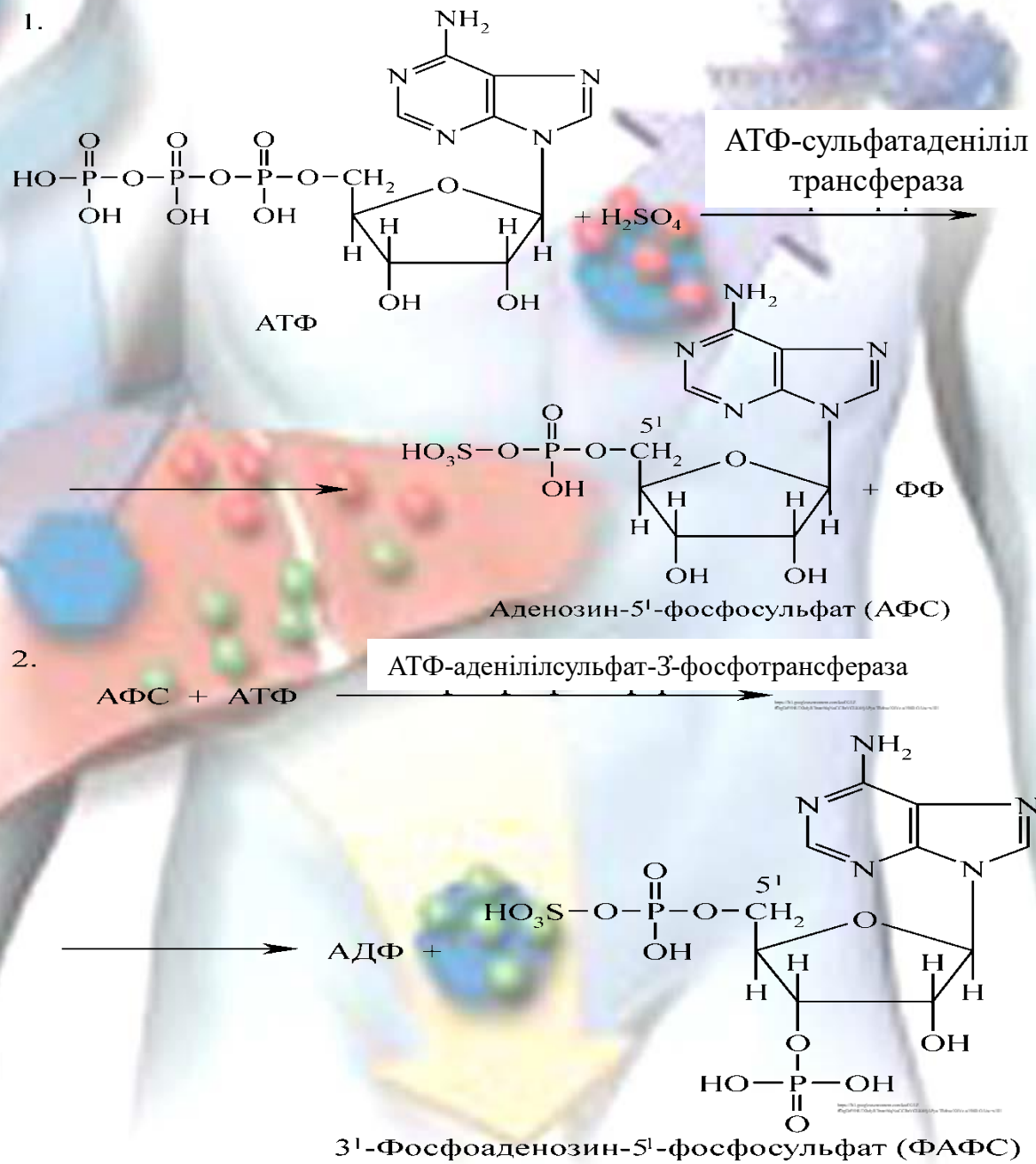


Sulfonamide — **sulfadimethoxine**

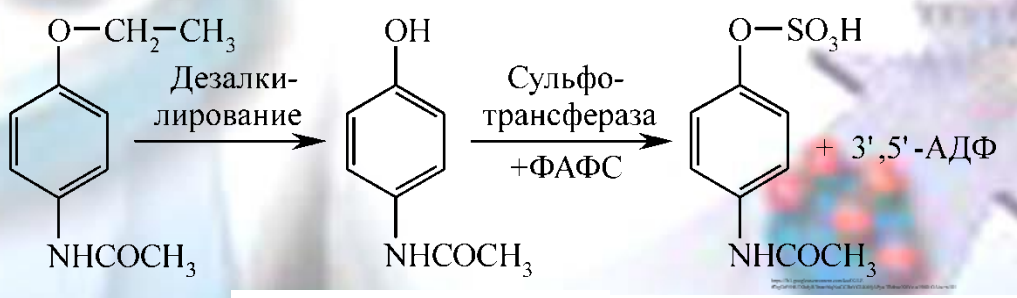


3. Сульфатна кон'югация

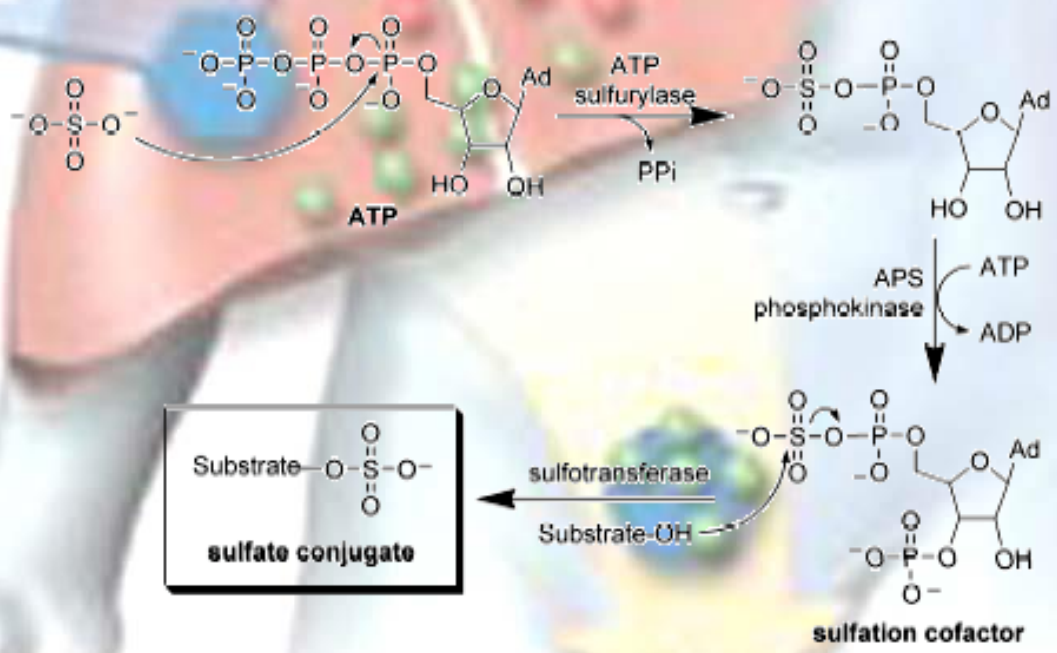
Утворення ФАФС



Кон’югація

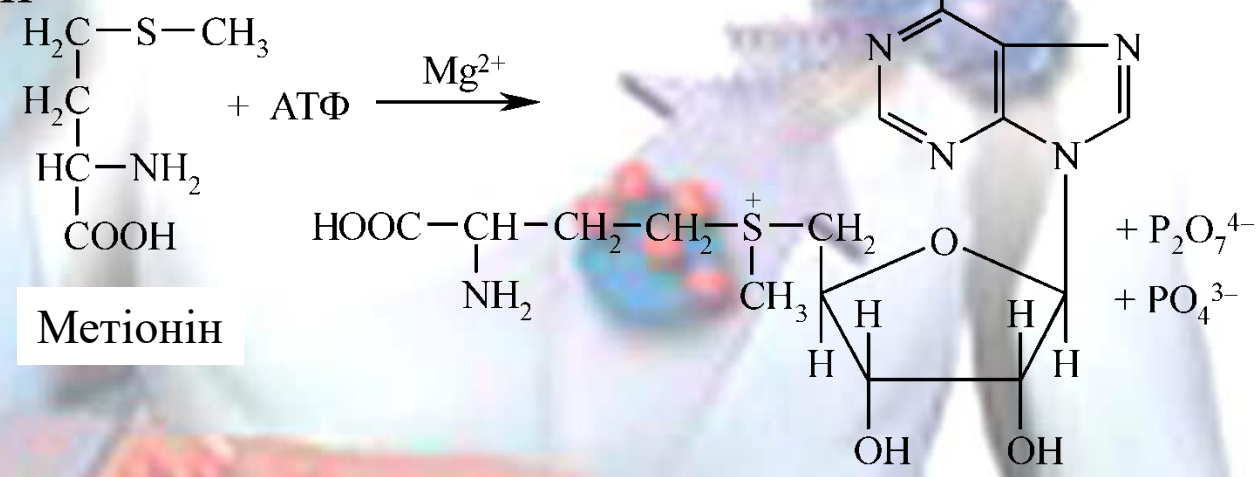


Фенацетин | Параацетамінофенол | Параацетамінофенілсульфат



4. Метилювання

Утворення S-аденозин-метіоніну



Метіонін

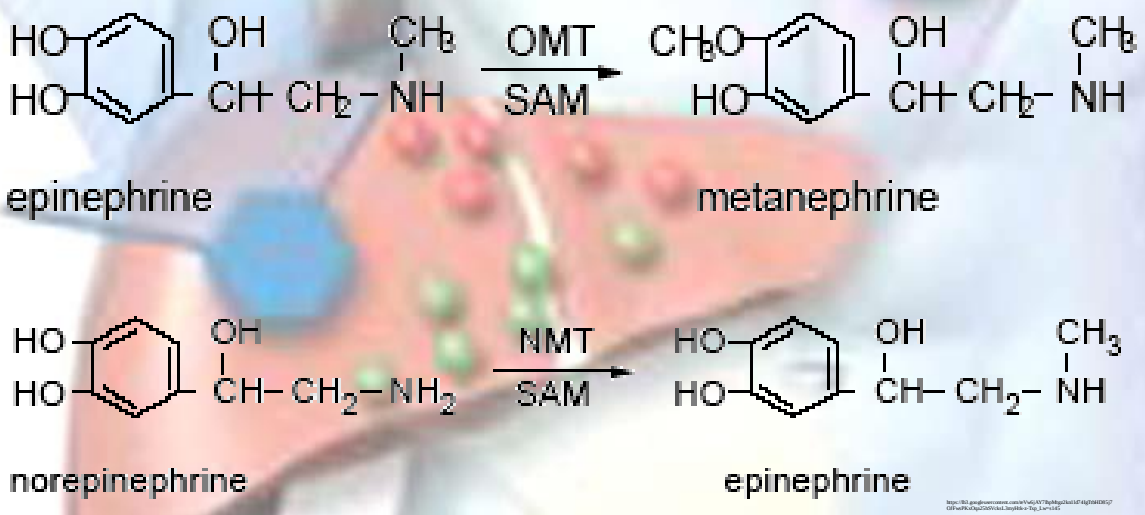
S-аденозилметіонін

Кон'югація

Ізоніазид

1-N-метилізоніазид

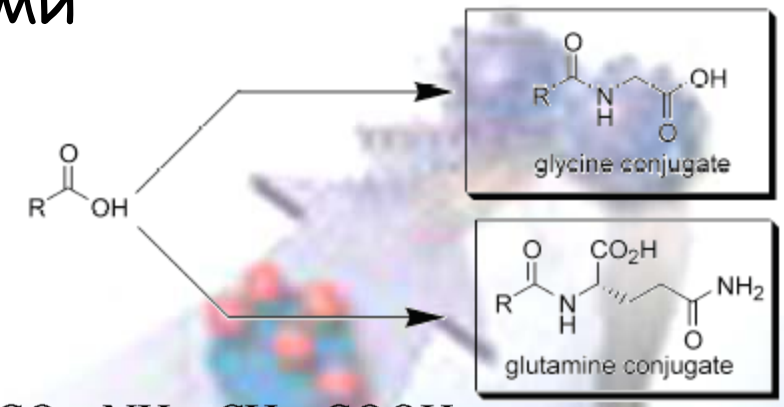
Серед ендогенних речовин, таким чином, за участі ферменту катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) метаболізується адреналін, норадреналін, дофамін. При цьому утворюються малоактивні 3-метоксипохідні катехоламінів.



O-, N-methyltransferase (OMT & NMT)
S-Adenosylmethionine (SAM)

5. Кон'югація з амінокислотами

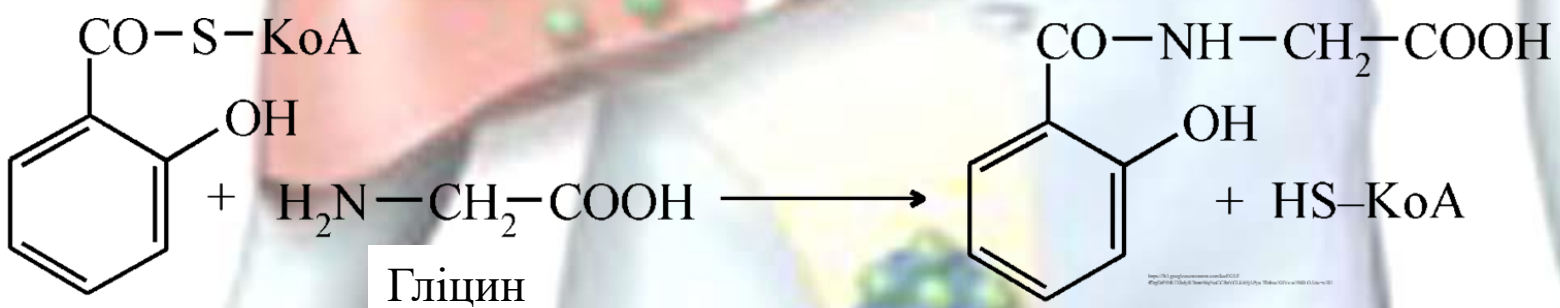
Найчастіше - з *гліцином*



Бензоїл-коензим А

Гліцин

Гіпурова кислота

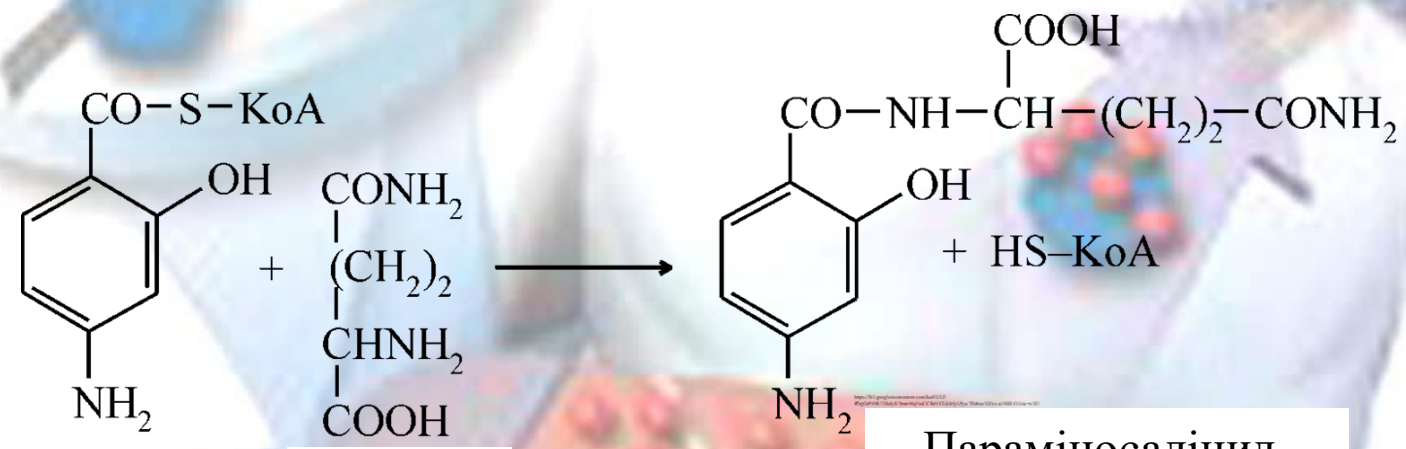


Гліцин

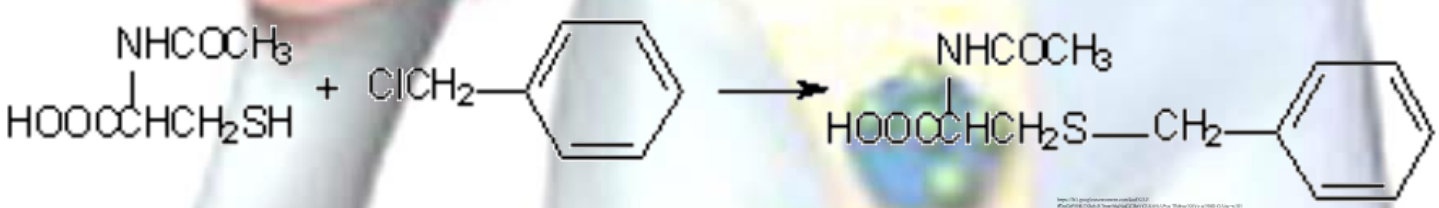
Саліцил-коензим А

Саліцилурова кислота

З глутаміном:



Аналогічним чином відбувається взаємодія ксенобіотиків з цистеїном та ацетилцистеїном:



N-ацетилцистеїн Бензоїлхлорид Бензилмеркаптурова кислота

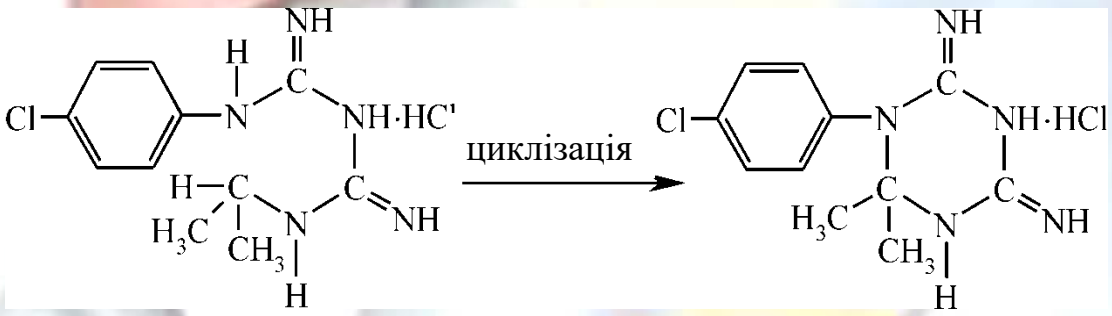
Наслідки трансформації препаратів

1. Інактивація

Фенобарбітал (фенілетилбарбітурова кислота – активна сполука)

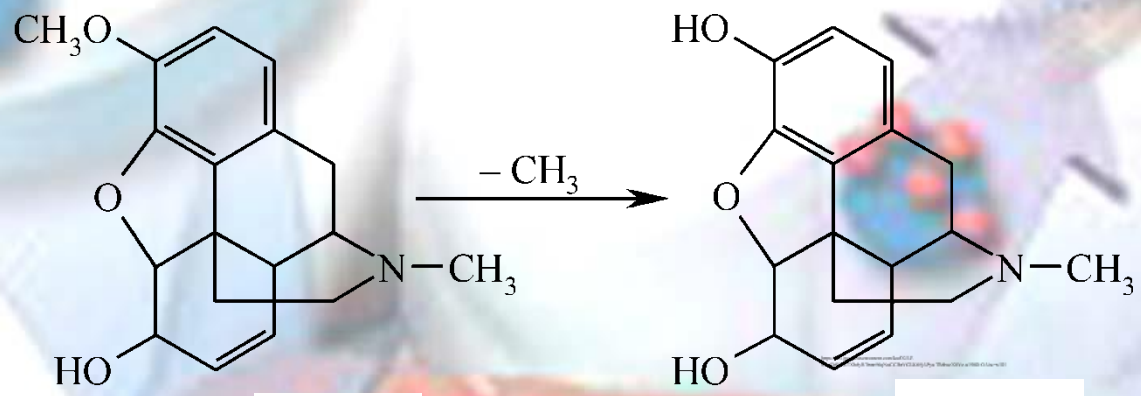
Параоксифеніл етилбарбітурова кислота – неактивний метаболіт

2. Активація



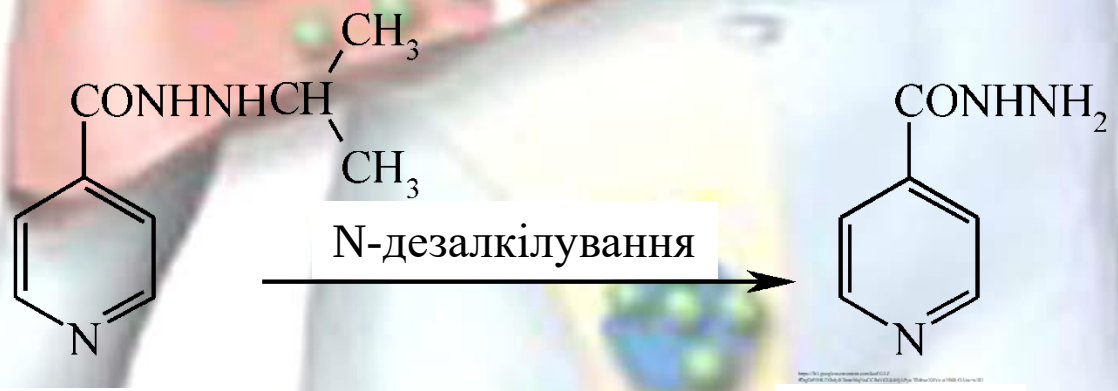
бігумаль (прогуаніл)

3. Посилення активності



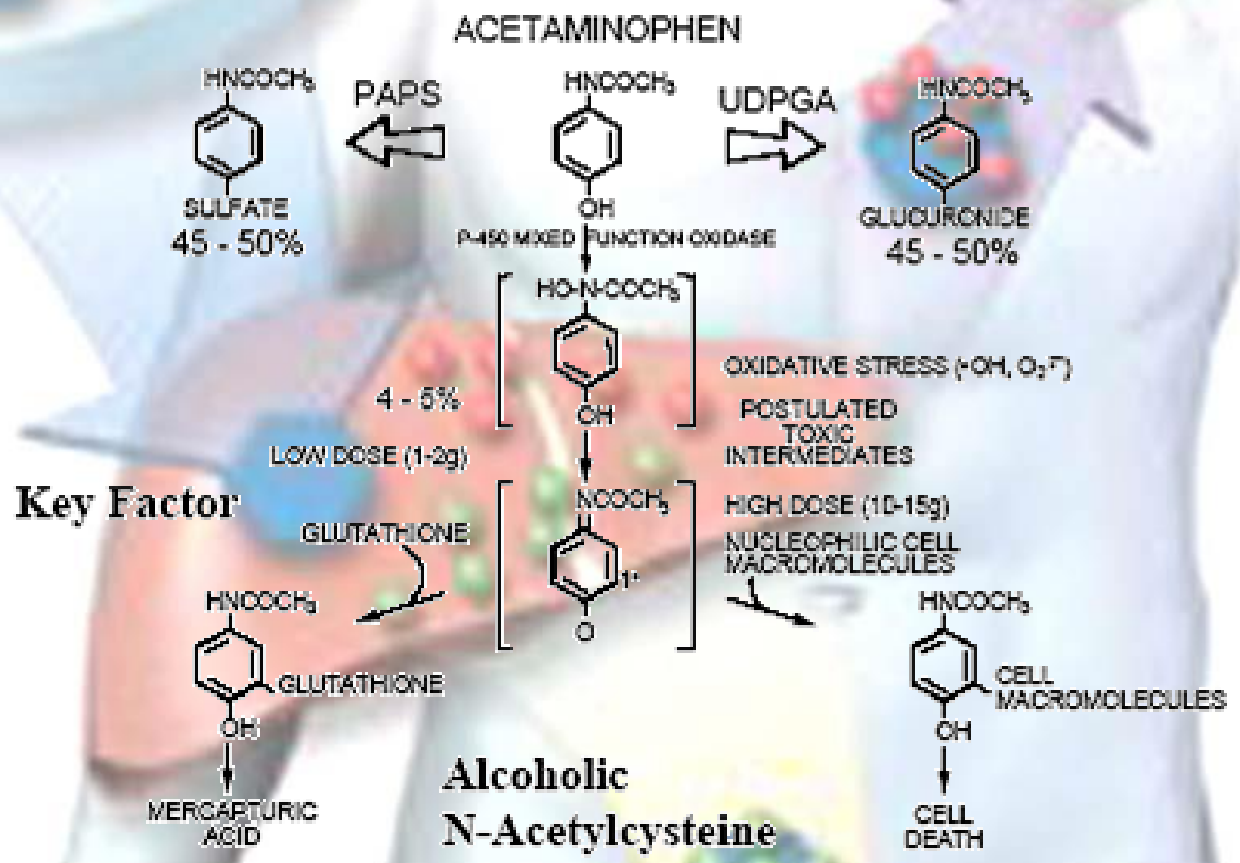
кодеїн морфін

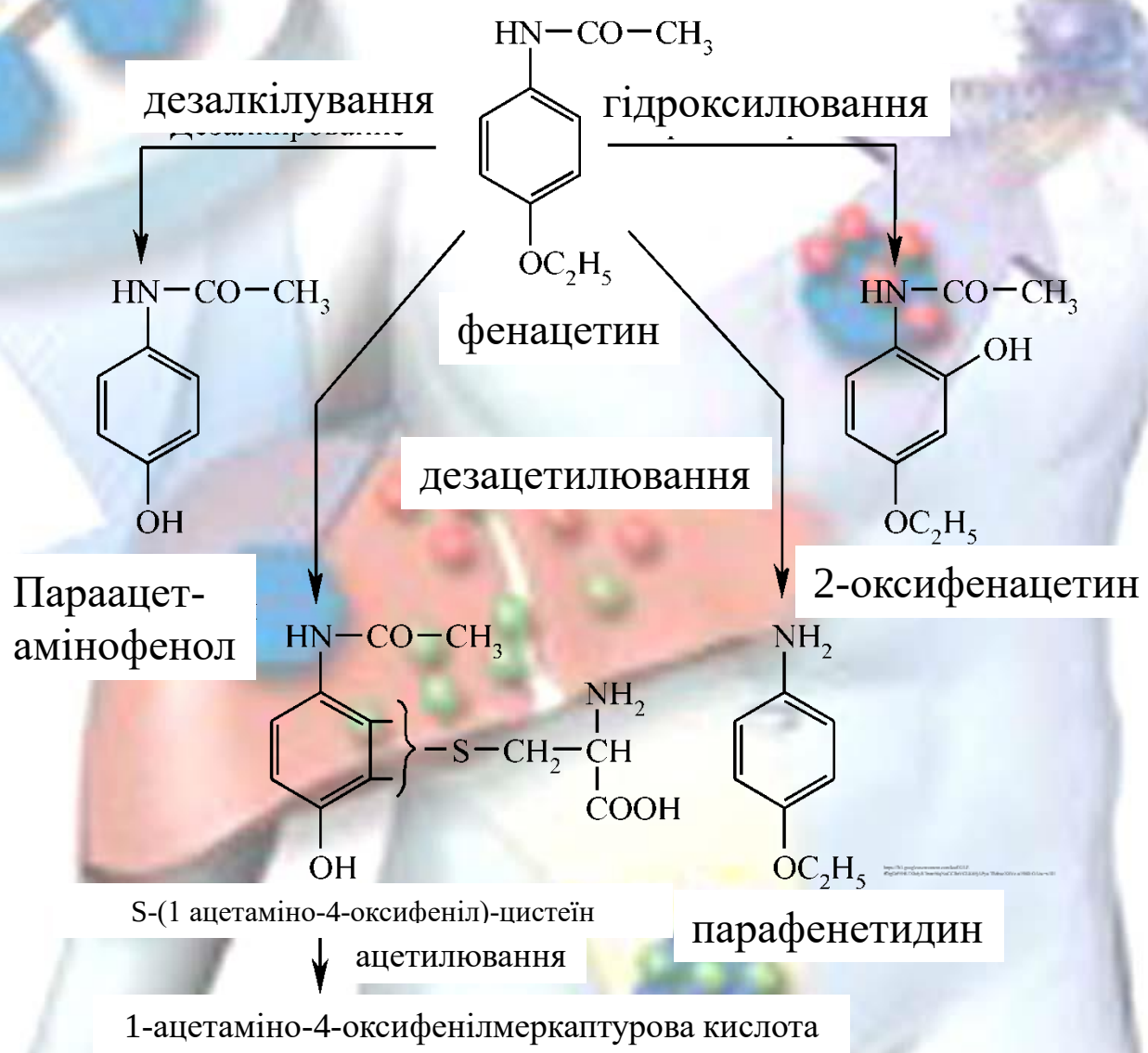
4. Зміна направленості фармакологічної дії

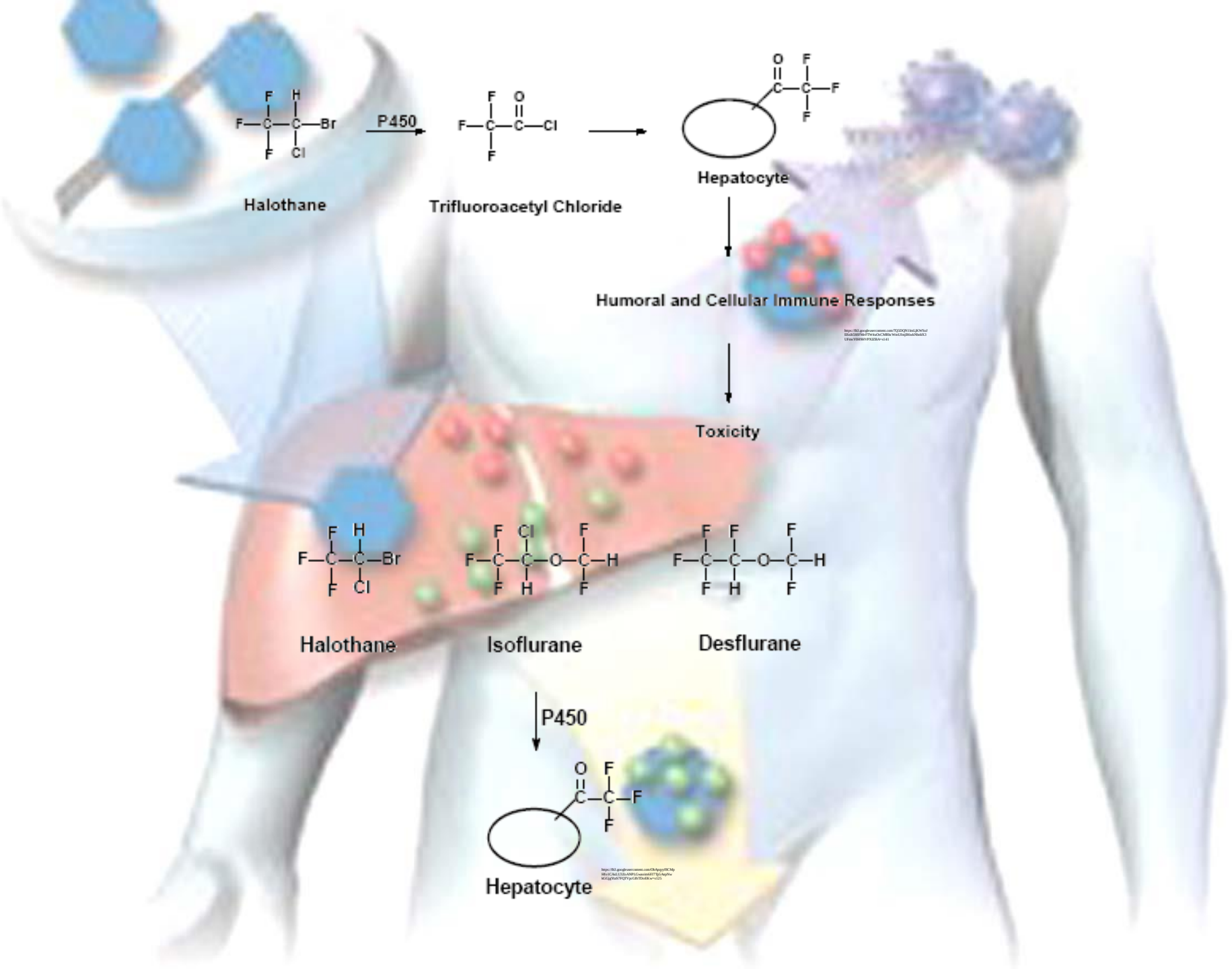


Іпроніазид Ізоніазид

5. Токсифікація




дезалкілування
гідроксилювання
фенацетин
дезацетилювання
Параацет-
амінофенол
2-оксифенацетин
S-(1 ацетаміно-4-оксифеніл)-цистеїн
парафенетидин
ацетилювання
1-ацетаміно-4-оксифенілмеркаптурова кислота


Halothane
P450
Trifluoroacetyl Chloride
Hepatocyte
Humoral and Cellular Immune Responses
Toxicity
Halothane
Isoflurane
Desflurane
P450
Hepatocyte

Висновки

1. Лікарська речовина, потрапляючи в організм проходить декілька стадій: введення та вивільнення із лікарської форми, всмоктування, біотранформація, розподіл та виведення.
2. Лікарські препарати класифікуються на біогенні (складаються із природних, властивих людському організму речовин) та чужорідні.
3. Біотрансформація лікарських засобів (ксенобіотиків) здійснюється, переважно, мікросомальними ферментами. Основні реакції перетворення лікарських речовин проходять стадію модифікації (при цьому молекули стають більш полярними) та стадію кон'югації.
4. Реакції метаболізму поділяються на окиснювально-відновні, гідролітичні, реакції кон'югації та ін.

Дякую за співпрацю та старання!