

6. Ksenobiotyki

Ksenobiotykami nazywamy substancje niebędące składnikami żywego organizmu. Są to substancje obce, które przenikają do wnętrza organizmu wraz z pokarmem, wodą czy wdychanym powietrzem. Zalicza się do nich wszystkie związki niewykorzystywane na potrzeby metaboliczne organizmu:

- kosmetyki,
- leki (trucizny),
- używki,
- zanieczyszczenia żywności, powietrza i wody.

W pracy zawodowej kosmetyczka ma kontakt z wieloma ksenobiotykami. Są to preparaty komponowane z różnych związków chemicznych. Zadaniem kosmetyczki jest stosowanie ich u klientek, ale również przygotowywanie w postaci roztworów, kremów, maści oraz aerozoli. Większość związków używanych w gabinecie kosmetycznym jest objęta dla organizmu. Niektóre jednak mogą powodować reakcje alergiczne, być toksyczne lub stać się czynnikiem inicjującym mutacje.

Ksenobiotyki podawane są celowo lub przedostają się do organizmu w sposób przez nas niekontrolowany. W organizmie ulegają różnym procesom, nazywanym najogólniej **metabolizmem ksenobiotyków**. Głównymi procesami składającymi się na metabolizm tych substancji są:

- wchłanianie (absorpcja),
- rozmieszczanie (dystrybucja),
- przemiany biochemiczne (biotransformacja),
- wydalanie z organizmu (eliminacja).

Wchłanianie

Wchłanianie polega na przenikaniu ksenobiotyków ze środowiska zewnętrznego do wewnętrznego, do krwi, limfy, włókien nerwowych. Absorpcja zachodzi wieloma drogami, przy czym najważniejszymi, z punktu widzenia ilości wnikażącej substancji, są trzy z nich:

- pokarmowa (doustna),
- oddechowa (wziewna, inhalacyjna),
- skórna (dermalna).

Wyróżnia się również inne drogi, ale podaje się przez nie głównie leki, choć można także pewne substancje wykorzystywane w kosmetyce. Należą do nich drogi:

- pozajelitowa (parenteralna):
 - podskórna,
 - doskórna,
 - dożylna,
 - domięśniowa,
 - dootrzewnowa,
 - dordzeniowa,
- przez jamy ciała:
 - dospojówkowa,
 - donosowa,
 - dopochwowa,
 - doodbytnicza.

Ilość wchłoniętej substancji zależy od pewnych czynników ułatwiających lub utrudniających wielkość absorpcji. Są to:

- masa cząsteczkowa (im większa masa, tym trudniej związek ulega wchłanianiu),
- rozpuszczalność związku w lipidach (lipofilność) i wodzie (hydrofilność),
- stężenie związku,
- stopień jonizacji i rozdrobnienia,

- kształt cząsteczki (konfiguracja przestrzenna),
- wielkość powierzchni, przez którą odbywa się wchłanianie i stopień jej ukrwienia.

Wchłanianie drogą pokarmową

Najwięcej ksenobiotyków wchłania się drogą pokarmową. Substancja chemiczna po przedostaniu się do przewodu pokarmowego może ulegać wchłanianiu już w jamie ustnej, w przelyku, następnie w żołądku i jelicie cienkim przylegającym do dwunastnicy. Jama ustna jest bardzo dobrze ukrwiona. Wchłaniają się z niej np. nitrogliceryna, nikotyna, kokaína, efedryna, chlorek potasu, alkohole, cyjanki, salicylany, środki znieczulające miejscowo, niektóre witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Długość przewodu pokarmowego dorosłego człowieka wynosi około 8 m. Na poszczególnych odcinkach dochodzi do zmian pH środowiska, dlatego też w jednym miejscu pewne substancje wchłaniane są łatwiej, a inne trudniej. pH soku żołądkowego wynosi 1–2, w dwunastnicy pH wynosi 5–7 i ulega alkalizacji na dalszych odcinkach. W jelitach pH waha się w zakresie 7–8. Wchłanianie związków chemicznych z przewodu pokarmowego odbywa się w tej jego części, w której związek występuje w formie niezjonizowanej. Zatem substancje o charakterze słabych kwasów wchłaniane będą lepiej w żołądku, natomiast słabe zasady głównie w jelicie cienkim. Związki niezjonizowane i rozpuszczalne w tłuszczach przenikają przez błony w procesie dyfuzji biernej (choć nie jest to jedyna forma transportu ksenobiotyków), a szybkość przenikania zależy od różnicy stężenia formy niezjonizowanej po obu stronach błony. Szybkość ta maleje w miarę zmniejszania się różnicy stężeń.

Z punktu widzenia mechanizmu transportu przez błony wyróżnia się, oprócz wyżej wymienionej dyfuzji biernej, również dyfuzję przez pory, transport przENOŚnikowy i endocytozę.

Wchłanianie ksenobiotyków w żołądku zależy od:

- pH,
- stopnia wypełnienia żołądka,
- enzymów trawiennych.

Im mniej treści pokarmowej, tym szybsze wchłanianie. Dodatkowo wchłanianie, zwłaszcza substancji lipofilnych, ułatwia obecność tłuszczu w pokarmie. Wchłanianie ksenobiotyków wzmacnia również alkohol, a także spowolniona perystaltyka jelit.

Największą zdolność wchłaniania ksenobiotyków posiada jelito cienkie. Jego powierzchnia wraz ze wszystkimi pofałdowaniami, kosmkami i niszami wynosi około 200–300 m². Z jelit nie wchłaniają się w ogóle lub w niewielkim stopniu silnie zjonizowane związki, natomiast w przypadku substancji trudno rozpuszczalnych szybkość wchłaniania zależy od stopnia rozdrobnienia.

Wchłanianie drogą wziewną

Płuca stanowią dogodne miejsce szybkiego wchłaniania różnych ksenobiotyków w postaci gazu, par, aerozolu. Dostają się do pęcherzyków płucnych i tam dyfundują do krwi. Intensywność dyfuzji określa różnica ciśnień parcjalnych gazu lub pary między powietrzem pęcherzykowym a krwią.

W przypadku wchłaniania aerozoli i pyłów istotnym elementem jest wielkość cząsteczki.

Tabela 6.1. Miejsca zatrzymywania się aerozoli w drogach oddechowych

Średnica cząsteczki [μm]	Miejsce zatrzymywania
5-30	jama nosowo-gardłowa, rozgałęzienie drzewa oskrzelowego
1-5	tchawica, oskrzela
<1 (frakcja respirabilna)	pęcherzyki płucne

Im cząsteczki są mniejsze, tym łatwiej, szybciej i głębiej mogą przenikać. Do pęcherzyków płucnych docierają tylko te cząstki, których średnica jest najmniejsza. Powierzchnia pęcherzyków płucnych wynosi łącznie około 70 m².

W przypadku leków, poprzez dobór wielkości cząsteczek w aerozolach, można z góry planować miejsce ich działania w drogach oddechowych.

O ilości zatrzymanych w drogach oddechowych aerozoli decyduje szybkość przepływu powietrza i sposób oddychania. Zatem wysiłek, stres czy wstrzymywanie powietrza zwiększają ilość zatrzymanej substancji. Spokojne oddychanie natomiast zapewnia usunięcie znacznej ilości ksenobiotyków wraz z wydychanym powietrzem. O szybkości usuwania aerozoli decyduje również ich rozpuszczalność oraz miejsce zatrzymania. Cząsteczki o dużych rozmiarach usuwane są stosunkowo szybko, dzięki sprawnej pracy **nabłonka migawkowego** i wydzielanego przez niego śluzu oraz komórek żernych.

Usuwanie związków w postaci aerozoli lub pyłów zostaje zakłócone, gdy dochodzi do uszkodzenia mechanizmów obronnych (układu śluzowo-migawkowego i komórek żer-

nych). Układ śluzowo-migawkowy może być niszczone pod wpływem substancji cytotoksycznych (np. substancji zawartych w dymie tytoniowym, NO_x, O₃). Zmienia się wówczas ilość wydzielanego śluzu, jego skład, a nawet zdarza się utrata migawek bądź spowolnienie ich ruchów. Oczyszczanie dróg oddechowych z ksenobiotyków jest wówczas utrudnione.

Dodatkowo uszkodzenie makrofagów lub leukocytów obojętnochłonnych (komórki żerne) może spowodować uwolnienie przez nie enzymów lizosomalnych, trawiących ściany pęcherzyków płucnych. W konsekwencji może dojść do rozwoju rozedmy płuc. Komórki te mogą również wydzielać substancje fosfolipidowe, pobudzające tkankę śródmiąższową do syntezy kolagenu, co zapoczątkowuje proces zwłóknienia płuc.

Wchłanianie przez skórę

Powierzchnia skóry dorosłego człowieka wynosi 1,5–2 m², a jej grubość, zależnie od umiejscowienia, waha się między 0,25–4 mm. Wchłanianie przez skórę, w porównaniu z innymi drogami, zachodzi stosunkowo wolno i zależy od wielu czynników.

Tabela 6.2. Czynniki wpływające na szybkość wchłaniania ksenobiotyków przez skórę

Czynniki	Wpływ na wchłanianie
Grubość skóry	W tych częściach ciała, w których skóra i warstwa rogowa naskórka są grubsze, wchłanianie zachodzi wolno (dłonie i stopy).
Stan skóry	Skóra skaleczona, poparzona lub zmieniona chorobowo ułatwia wchłanianie.
Ukrwienie skóry	Wcieranie, masowanie, rozgrzewanie powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych i zwiększają wchłanianie.
Wiek	Wraz z wiekiem skóra staje się coraz bardziej zwartą i nieprzenikliwą barierą. Skóra noworodków i małych dzieci bardzo łatwo przepuszcza substancje chemiczne.
Temp. i wilgotność powietrza	Wzrost temperatury i wilgotności powietrza ułatwia wchłanianie.
Nawodnienie naskórka	Ekspozycja na parę wodną ułatwia wchłanianie ksenobiotyków, ponieważ zmniejsza się spistość warstwy rogowej naskórka.
Substancje o charakterze zasadowym	Detergenty i proszki do prania ułatwiają wchłanianie ksenobiotyków, ponieważ zmieniają strukturę keratyny i usuwają wydzielinę gruczołów łojowych, której zadaniem jest utrzymanie stałego pH skóry (4,2-5,6).
Rozpuszczalniki organiczne	Wyplukują lipidy z warstwy rogowej naskórka, ułatwiając wchłanianie.

Wchłanianie przez skórę może odbywać się dwiema drogami:

- **transdermalnie** – przez naskórek i przestrzenie międzykomórkowe; naskórek jest raczej mało przenikliwy dla ksenobiotyków ze względu na grubość (odległość od powierzchni naskórka do ściany naczyń krwionośnych wynosi 0,2–0,4 mm) oraz budowę warstwową; pokryty jest on hydrofobową wydzieliną gruczołów łojowych; dlatego tą drogą wchłaniają się głównie związki lipofilne, o dużym współczynniku podziału olej/woda, i słabo zjonizowane; głównym mechanizmem transportu jest tutaj dyfuzja bierna i dyfuzja przez pory; stosunkowo dobrze wchłaniać się mogą węglowodory aromatyczne i alifatyczne, związki nitrowe, fenole, jod, kwas salicylowy, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach i nikotyna; szybkość wchłaniania przez naskórek jest tym większa, im masa cząsteczkowa ksenobiotyków mniejsza;
- **transfolikularnie** – przez torebki włosowe oraz gruczoły łojowe i potowe (przydatki skóry); wchłanianie zachodzi w mechanizmie absorpcji konwekcyjnej (przez pory); droga ta odgrywa dużo mniejszą rolę niż wchłanianie przez naskórek z racji powierzchni, jaką zajmują przydatki skóry (0,1–1%); w ten sposób wchłaniają się głównie elektrolity oraz metale ciężkie i ich organiczne pochodne.

Dystrybucja

Ksenobiotyki po wniknięciu do krwi rozpuszczają się w osoczu i częściowo zostają odwracalnie związane z białkami osocza. Szczególnymi właściwościami sorpcyjnymi wśród białek osocza charakteryzują się albuminy i różne frakcje globulin. Wiązanie ksenobiotyków z białkami jest istotne, ponieważ w tej formie (związanej) są one nieaktywne, nie wywierają działania biologicznego, nie przenikają do tkanek, nie ulegają biotransformacji i wydalaniu. Stanowią one coś w rodzaju rezerwy (depozytu), która ulega zmniejszeniu w miarę spadku stężenia ich formy wolnej (niezwiązanej z białkami). Między frakcją związaną a wolną istnieje równowaga dynamiczna. Zdolność sorpcyjna białek jest ograniczona. Jeżeli zostanie ona wysycona, to stężenie wolnej frakcji ksenobiotyku we krwi znacznie wzrasta i obserwowane są efekty jego toksycznego lub, w przypadku leków, farmakologicznego działania.

Ksenobiotyki obecne we krwi żyłą wrotną przedostają się do wątroby, gdzie ulegają dalszym przemianom. Dystrybucja ksenobiotyków odbywa się również przez chłonkę i włókna nerwowe.

Tabela 6.3. Miejsca kumulacji wybranych pierwiastków (za Karczewskim 2002)

Miejsce	Pierwiastki
Tkanka tłuszczowa	wanad
Układ nerwowy	bor, chrom, miedź, ołów
Serce	miedź, wanad
Płuca	bismut, krzem, tytan, kadm, mangan
Wątroba	kadm, cynk, bar, arsen, kobalt, miedź, mangan, molibden, ołów, wolfram
Nerki	antymon, kadm, ołów, rtęć, kobalt, bismut
Skóra	arsen, mangan, molibden
Paznokcie	cynk, arsen
Włosy	cynk, antymon, arsen
Kości	beryl, chrom, bar, kadm, molibden, wanad, ołów, stront, rtęć, rad
Zęby	beryl, bar, molibden

Substancje silniej wiązane przez białka w mniejszym stopniu przenikają do narządów. Część ksenobiotyków gromadzi się wybiórczo w niektórych narządach, np. wątrobie czy nerce. Inne zaś ulegają kumulacji, np. w tkance tłuszczowej (związki lipofilne), kościach i zębach (tetracykliny).

W obrębie ustroju znajdują się rejony oddzielone od pozostałych narządów barierami, które zapewniają im pewną autonomię. Do barier ustrojowych należą:

- **bariera krew/mózg** – oddziela mózg od reszty ustroju; szybkość przenikania substancji z krwi przez barierę krew/mózg zależy od ich rozpuszczalności w tłuszczach; im większy współczynnik podziału substancji olej/woda, tym szybciej przenikają one przez barierę; związki częściowo zjonizowane i słabo rozpuszczalne w lipidach transportowane są bardzo wolno; substancje zjonizowane lub posiadające dużą masę cząsteczkową przez barierę nie przenikają; dlatego np. związki organiczne metali ciężkich łatwiej przenikają przez barierę niż zjonizowane związki nieorganiczne; bariera ta jest dużo bardziej przepuszczalna w życiu płodowym i niemowlęcym, dlatego pewne związki są bardziej toksyczne dla dzieci niż dorosłych. Przenikalność bariery krew/mózg dla różnych związków znacznie wzrasta w stanach chorobowych;
- **bariera łożyskowa** – oddziela ustrój matki od płodu; jest ona stosunkowo słabą barierą ustrojową; większość substancji chemicznych przechodzi przez barierę łożyskową na zasadzie dyfuzji biernej; w okresie ciąży łożysko ulega ciągłemu rozwojowi, zmienia się również jego czynność; powierzchnia wymiany łożyska wynosi w setnym dniu ciąży ok. 1,2 m², a tuż przed urodzeniem 12–14 m²; równocześnie zmienia się grubość łożyska; ulega ona zmniejszeniu z 25 mm, na początku ciąży, do 2 mm, w okresie końcowym; wchłanianie ksenobiotyków może być zatem bardzo szybkie; przez łożysko stosunkowo łatwo przenikają związki małej cząsteczkowej o masie <600, ze znaczną trudnością związki o masie >1000; masę cząsteczkową <600 ma więk-

sza część leków znieczulających (etanol, narkotyki, kofeina, barbiturany, większość antybiotyków, salicylany); szczególnie niebezpieczne, zwłaszcza w pierwszym trymestrze (pierwsze trzy miesiące ciąży), jest przenikanie czynników teratogennych (uszkodzających płód), które mogą być przyczyną wad rozwojowych bądź obumarcia płodu; wśród tych czynników wymienia się substancje zawarte w dymie tytoniowym, cytostatyki, etanol, wirusy, bakterie, a także różne toksyny środowiskowe (np. dioksyny); w przypadku niektórych leków może się zdarzyć, że ich stężenie we krwi lub tkankach płodu przekroczy stężenie we krwi i tkankach matki, dlatego w czasie ciąży należy do minimum ograniczyć przyjmowanie leków i używek;

- **bariera jądrowa** – jest barierą stosunkowo zwartą, zatrzymuje wiele substancji, nie dopuszczając do ich oddziaływania na komórki rozrodcze.

Biotransformacja

Substancje obce po przedostaniu się do wątroby ulegają przemianom chemicznym zwanym biotransformacją. Celem tych przemian jest przekształcenie związków rozpuszczalnych w tłuszczach i apolarnych na związki polarne i rozpuszczalne w wodzie, po to aby mogły być one usunięte z organizmu. Związki rozpuszczalne w tłuszczach i nieposiadające ładunku (apolarne) są wchłaniane zwrotnie w kanalikach krętych nerek i bardzo wolno wydalane z ustroju. Głównym miejscem biotransformacji jest wątroba. W niewielkim stopniu zachodzi ona również w innych narządach (nerkach, płucach, jelitach, skórze, gonadach). Biotransformacja jest procesem zachodzącym pod wpływem enzymów mikrosomalnych. Do mikrosomów wnikają tylko cząsteczki rozpuszczalne w tłuszczach.

Ksenobiotyki w procesie biotransformacji ulegają bardzo różnym reakcjom. Można je podzielić na dwie grupy:

● **reakcje pierwszej fazy** (niesyntetyczne).

Zaliczane są do nich reakcje:

- utleniania (S-, N-, O-oksydacji),
- hydroksylacji,
- epoksydacji,
- deaminacji,
- cyklizacji,
- dehalogenacji,
- redukcji,
- desulfuracji,
- hydrolizy.

Jak wcześniej wspomniano, reakcje te mają zwiększyć polarność związku i, poprzez przyłączenie odpowiedniej grupy funkcyjnej, umożliwić jego rozpuszczalność w wodzie, aby mógł być usunięty z ustroju; pomimo iż celem biotransformacji jest ułatwienie wydalania ksenobiotyków z organizmu, często w procesie tym powstają związki o aktywności większej lub porównywalnej z substancją wyjściową; może zdarzyć się również, że z nieczynnej substancji wyjściowej powstaną związki biologicznie aktywne; najczęściej jednak związek chemiczny poddany reakcjom pierwszej fazy traci swoją aktywność biologiczną; podstawowe enzymy katalizujące reakcje tej fazy zaliczane są do monoooksygenaz grupy cytochromu P-450; związki powstałe w procesach fazy pierwszej, charakteryzujące się większą niż pierwotny związek aktywnością, określane są mianem **metabolitów aktywnych**; mogą one oddziaływać na makromolekuły (zwłaszcza DNA), wywoływać mutacje i inicjować procesy nowotworowe;

● **reakcje drugiej fazy** (syntetyczne, sprzęgania) – to głównie reakcje sprzęgania związków pierwotnych lub ich metabolitów z tzw. **związkami endogennymi**; aby związek mógł ulec reakcjom tej fazy, musi posiadać jedną z następujących grup funkcyjnych: hydroksylową, fenolową, karboksylową, aminową lub sulfhydrylową; każda z tych grup określa charakter reakcji sprzęgania, zwiększając polarność cząsteczek i ułatwiając ich wydalanie przez nerki lub drogami żółciowymi; reakcje tej fazy często określane są mianem reakcji **detoksyfikacji** (odtruwania); do reakcji drugiej fazy zalicza się:

- sprzęganie z kwasem glukuronowym,
- sprzęganie z kwasem siarkowym,
- sprzęganie z glutationem,
- sprzęganie z glicyną,
- sprzęganie z kwasem octowym (acetylacją),
- sprzęganie z grupą metylową (metylację).

Szybkość metabolizowania ksenobiotyków jest różna, zależy przede wszystkim od predyspozycji genetycznych, wieku, płci, stanu zdrowia, zdrowia wątroby, temperatury ciała, pory dnia, diety. Szybkość biotransformacji zmienia również ciąża.

Wydalenie

Ksenobiotyki mogą być usuwane z organizmu różnymi drogami, a mianowicie przez:

- **skórę** wraz z potem, przez **włosy, paznokcie,**
- **płuca** wraz z wydychanym powietrzem,
- **gruczoły ślinowe** ze śliną,
- **wątrobę** z żółcią,
- **błonę śluzową jelit** wraz z kałem,
- **nerki** z moczem,
- **gruczoły mleczne** wraz z mlekiem.

Droga eliminacji ksenobiotyków zależy w dużej mierze od właściwości fizykochemicznych związków, ale praktycznie każdy związek może być eliminowany kilkoma drogami naraz. Jednak najważniejszą drogą usuwania ksenobiotyków są nerki. Ksenobiotyki mogą być usuwane w postaci niezmienionej lub jako polarne metabolity.

Przez skórę wydalają się głównie związki o charakterze kwasowym. Im większa kwasowość związku, tym większe wydalanie wraz z potem. Wśród substancji usuwanych z organizmu przez skórę wymienia się etanol, kwas salicylowy, kwas benzoesowy, metale ciężkie Pb, As, Hg, Fe. Niektóre substancje wydalane przez skórę mogą powodować jej podrażnienie, np. jod, brom, fenol.

Podsumowanie

Ksenobiotyki to substancje obce, niebędące składnikami żywego organizmu, które przenikają do jego wnętrza wraz z pokarmem, wodą czy wdychanym powietrzem. Zaliczamy do nich kosmetyki, leki (trucizny), używki, zanieczyszczenia żywności, powietrza, wody.

Metabolizm ksenobiotyków to losy substancji obcych w organizmie. Ksenobiotyki w organizmie ulegają: wchłanianiu (absorpcji), rozmieszczaniu (dystrybucji), przemianom biochemicznym (biotransformacji), wydalaniu (eliminacji).

Wchłanianie odbywa się wieloma drogami, najważniejsze z nich to:

- droga pokarmowa (doustna),
- droga oddechowa (wziewna, inhalacyjna),
- droga skórna (dermalna),
- a także istotne zwłaszcza we wchłanianiu leków: droga pozajelitowa (parenteralna) – podskórna, doskórna, dożylna, domięśniowa, dootrzewnowa, dordzeniowa oraz droga przez jamy ciała – dopojówkowa, donosowa, dopochwowa, doodbytnicza.

O szybkości wchłaniania drogą pokarmową i ilości wchłoniętej substancji decydują:

- budowa chemiczna,
- pH,
- rozpuszczalność w tłuszczach,
- stopień wypełnienia żołądka,
- zawartość i rodzaj treści pokarmowej,
- szybkość perystaltyki jelit.

O wchłanianiu drogą wziewną decydują:

- postać substancji (gaz para, aerozol, pył),
- w przypadku aerozoli średnica cząsteczeki, szybkość przepływu powietrza i sposób oddychania.

Fracja respirabilna jest to frakcja pyłów o najmniejszym stopniu rozdrobnienia. Do tej frakcji zalicza się pyły o średnicy mniejszej od 5 μm (frakcja PM-5).

We wchłanianiu przez skórę o szybkości i ilości wchłoniętej substancji decyduje:

- grubość skóry,
- stan skóry,
- ukrwienie skóry,
- wiek,
- temperatura i wilgotność powietrza,
- nawodnienie naskórka,
- substancje o charakterze zasadowym,
- rozpuszczalniki organiczne.

Związki chemiczne wchłaniane są przez skórę dwiema drogami:

- transdermalnie – przez naskórek i przestrzenie międzykomórkowe,
- transfolikularnie – przez torebki włosowe oraz gruczoły łojowe i potowe (przydatki).

Dystrybucja jest to rozmieszczanie ksenobiotyków w organizmie, które odbywa się głównie drogą krwi i chłonki. W obrębie ustroju znajdują się rejony oddzielone od pozostałych narządów barierami, które zapewniają im pewną autonomię. Do barier ustrojowych należą:

- bariera krew/mózg,
- bariera łożyskowa,
- bariera jądrowa.

Biotransformacja to przemiany chemiczne ksenobiotyków, które zachodzą głównie w wątrobie. W niewielkim stopniu również w nerkach, przewodzie pokarmowym, płucach, skórze. Biotransformacja przebiega w dwóch etapach:

- **reakcje pierwszej fazy** – na tym etapie dochodzi do reakcji, których celem jest takie przekształcenie ksenobiotyku, aby stał się rozpuszczalny w wodzie,
- **reakcje drugiej fazy** (sprzęgania, detoksykacji) – to głównie reakcje sprzęgania

związków pierwotnych lub ich metabolitów z tzw. związkami endogennymi.

Wydalenie jest to proces usuwania ksenobiotyków z organizmów różnymi drogami, wraz z:

- potem,
- z powietrzem wydechowym,
- ze śliną,
- żółcią,
- moczem,
- mlekiem matki.