



# ОБЩА ТОКСИКОЛОГИЯ

# ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ:

**1. Токсикология** – наука за взаимодействието на отровата и живите организми.

- изучава промените, които токсичните фактори предизвикват на **тъканно, клетъчно и молекулярно ниво**.
- използват се **информация и методи от биологията, химията, математиката, физиката**.

**2. Отрова** – всяко химично съединение, което попаднало в организма:

- взаимодейства с неговите структури
- нарушава функциите му в различна степен, вкл. до настъпване на смърт.

→ Всички известни химикали имат потенциалната способност в достатъчно високи дози да предизвикват увреждания или смърт.

→ Според Парацелз всички вещества са отровни и няма такива, които не са отровни. Дозата разграничава отровата от лекарството.

# ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ:

**3. Токсичност** – свойство на веществата в определено количество да предизвикват патологични изменения в организма.

— измерва се с величините **токсична доза** (концентрация) и **летална доза** (концентрация)

**4. Токсична доза** (концентрация) – най – малкото количество от веществото на **килограм телесна маса** (респ. **мг/м<sup>3</sup> въздух**), което предизвиква **патологични промени** в организма.

# ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ:

**5. Летална доза** – най – малкото количество вещество на **килограм телесна маса** (респ. **мг/м<sup>3</sup> въздух**), което предизвиква **смъртен изход** в експеримент върху животни. В експерименталната токсикология широко се използват величините **ЛД<sub>50</sub>** (средна смъртна доза) и **ЛД<sub>100</sub>** (абсолютна летална доза, респ. концентрация).

# Биологични ефекти на токсичните съединения:

□ **Остри отравяния** – при еднократно въздействие с високи дози

□ **Хронични отравяния** – при продължително постъпване в организма на малки количества от веществото

# Биологични ефекти на токсичните съединения:

- ❑ **Фудроятна форма** – при много високи дози (концентрации) отравянията протичат **мълниеносно**

Различни по характер увреждания в зависимост от начина на приложение:

- a. **еднократно**
- b. **многократно**

Пример:

**остра бензолна интоксикация** – увреждане на нервната система

**хронична бензолна интоксикация** - уврежда хемопоезата

# Биологични ефекти на токсичните съединения:

## Отдалечени ефекти:

- ➡ гонадотоксичен
- ➡ ембриотоксичен
- ➡ мутагенен
- ➡ канцерогенен

## Други ефекти:

- ➡ алергични реакции
- ➡ привикване към отровата, разглежда се като стадии на хроничната интоксикация – морфин, арсеник, органични разтворители и др.

**Кумулация** – свойството на химичните вещества при повторно въздействие върху организма да усилят токсичния си ефект

Видове кумулация:

- ❑ **материална** – натрупване на токсичното съединение в тъканите
- ❑ **функционална** – натрупване ефектите на токсичното съединение

Количествено измерване на кумулацията:

**коэффициент на кумулация:**

- ❑ под 1 – свръхкумуляция
- ❑ 1 – 3 – изразена кумулация
- ❑ 3 – 5 – умерена кумулация
- ❑ над 5 – слабо изразена

$$\sum D = LD_{50}$$

$$KK = \frac{\sum D}{LD_{50}} \quad KK,$$

**еднократно  $LD_{50}$**

където KK е коэффициент на кумулация

# Връзка между химичната структура, химичните и физичните свойства на веществата и тяхната ТОКСИЧНОСТ

- ✓ Зависимост на биологичното действие на химичните съединения от тяхната структура, респ. хим. активност, физични и хим. свойства.
- ✓ използване на теоретично установените закономерности в практиката от токсиколозите и фармаколозите
- ✓ възможност за предвиждане на характера и силата на токсичното им действие

## Що е токсикокинетика?

- проучва **постъпването, отлагането, разпределението, биотрансформацията (метаболизма) и екскрецията на отровите**, както и протичането на тези процеси във времето
- изучава закономерностите, по които се осъществява **преминаването на отровата през организма**.
- **предопределя токсикодинамиката** (силата на токсичното действие), тъй като действието на отровата зависи от **количеството и вида**, в който тя достига **съответните рецептори** в организма.
- Токсикокинетиката и токсикодинамиката съставят **патогенезата** на отравянето.

# Биотрансформация на ксенобиотиците

1. **Ксенобиотици** – чуждите на организма химични съединения, вкл. отровите.
2. По – голяма част от ксенобиотиците подлежат на **биотрансформация**.
3. Малко са хим. съединения, които се отделят от организма непроменени – **благородни газове**, някои **нисши алифатни въглеводороди**, **силни киселини и основи** и др.
4. Др. вещества (сложни естери на мастните киселини и алифатните спиртове) метаболизират напълно до **крайните продукти** на обмяната – **CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O**.

# Биотрансформация на ксенобиотиците

Определение – **сбор от процеси, чрез които токсичните съединения се подлагат на химични изменения от живия организъм.**

- молекулата на получените метаболити се различава от изходното съединение
- метаболитите стават по – полярни, по – водноразтворими. ➔ ➔

- намалява способността на ксенобиотиците да преминават през биологичните мембрани
- увеличава се тубуларната и интестиналната екскреция
- понижава се отлагането им **в тъканите**

# Биохимични реакции на биотрансформацията

- Повечето биохимични реакции са **ензимни**.
- Реакциите протичат в 2 фази:

I. Фаза: включват: **окисление, редукция и хидролиза.**

II. Фаза: включват: **реакции на конюгация** (синтезни)

- Най – важната функция на реакциите от I фаза е **прибавянето на функционални групи** – хидроксилни, сулфхидрилни, аминни и карбоксилни.
- Посочените химически групи са основната причина ксенобиотиците да са по – полярни, по-реактивностпособни и ги подготвят за II фаза. ➔ ➔

## Биохимични реакции на биотрансформацията

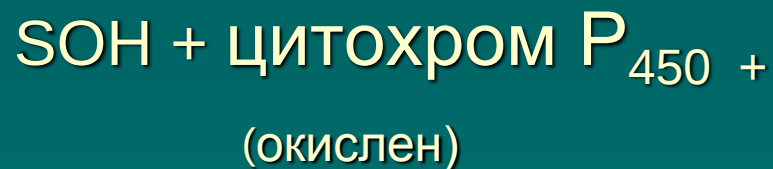
- Прибавянето на функционални групи става с участието на 2 окислителни системи:
  - **системата на цитохром P<sub>450</sub> (хидроксилираща ензимна с-ма, полисубстратна монооксигеназна с-ма, оксидази със смесена функция);**
  - **системата на аминоксидазите със смесена функция (флавинооксигеназите)**
- Двете ензимни системи **прибавят хидроксилни групи към** метаболизиращите химични съединения.
- В биотрансформацията главна роля има **с-мата цитохром P<sub>450</sub> → →**

## Биохимични реакции на биотрансформацията

- Ензимът **цитохром P<sub>450</sub>** се свързва с мембраната, намира се в **ендоплазмения ретикулум на клетките** (предимно хепатоцити).
- По – малко е количеството на ензима в **белите дробове, бъбреците, тънките черва, тестисите, плацентата, надбъбречните жлези.**
- Превръщане на ендоплазмения ретикулум в малки мухурчета (**микрозоми**) след хомогенизиране и фракциониране на клетките. Поради това ензимите на системата цитохром P<sub>450</sub> са известни като **микрозомални ензими.**

## Биохимични реакции на биотрансформацията

- Изискване за **НАДФН** и молекулярен  $O_2$  от реакциите, катализирани от ХЕС:



- цитохром  $P_{450}$  **няма субстратна специфичност.**
- ХЕС метаболизира както **екзогенни вещества** (пестицид, медикамент, органичен разтворител ил др. ксенобиотик), така и **ендогенни субстрати** – холестерол, стероидни хормони, простагландини, мастни киселини и др.)

## Биохимични реакции на биотрансформацията

Разлики между микрозомалното окисление (с ХЕС)

Различия:

- митохондриалното окисление е процес на преобразуване и акумулиране на енергия
- микрозомалното окисление е “пластичен”, синтезен процес, при който се образува ново съединение, с нови физикохимични свойства.

# Биохимични реакции на биотрансформацията

## Особености на реакциите на II фаза на биотрансформацията:

- биосинтезни са
- необходима е **енергия (АТФ)** за протичането им
- включват процеси на присъединяване към молекулата на ксенобиотика на **достъпни, ендогенни субстрати.** → → →

- осъществяват се от **трансферази**, които прехвърлят **активирани остатъци** от обмяната на в-вата в/у молекулата на ксенобиотика.
- **конюгация** към съществуващи групи в съединението или прибавяне към образувана в I фаза химична група (хидроксилна).

- Участващите във II фаза на биотрансформация ендogenous субстрати определят вида на конюгацията: глюкуронова, сулфатна, ацетилова, метилова, конюгация с глутатион.

## Глюкоронизация:

- най – важната реакция от II фаза:
- участва в превръщането на екзо- и ендogenous съединения до **полярни, водноразтворими метаболити.**
- глюкоронидите се елиминират от организма чрез урината и жлъчката.

## Сулфониране

- важна роля в биотрансформацията на ксенобиотиците.
- катализира се от **сулфотрансферазите** (в черния дроб, бъбреците, тънките черва и белите дробове)
- Сулфотрансферазите пренасят неорганични сулфати до хидроксилните групи на фенолите и алифатните алкохоли.

Останалите синтезни реакции:

- **метиране**
- **конюгиране с аминокиселини**
- реакции с участието на глутатион- S-трансферата роданаза
- биотрансформация на ариламините от N-ацетил трансферазите, имат по – ограничено разпространение.

**Детоксикиращи ензими – ензимите от двете фази на биотрансформацията**, които превръщат екзогенните химични вещества в по – безвредни метаболити.

В много случаи метаболитните продукти са **по – токсични от изходните съединения**:

- Процесите се наричат **“летален синтез”** и се наблюдават при някои канцерогенни вещества и химически агенти.
- Тези вещества/ агенти предизвикват некроза в **белите дробове, черния дроб, бъбреците**.

Пример:

- ✓ токсичният ефект на  $\text{CH}_3\text{OH}$  се определя изцяло от метаболитите му – **формалдехид и мравчена киселина**.
- ✓ “летален синтез” при фосфорорганичния пестицид паратион, който се превръща в **параоксон** – мощен инхибитор на холинестеразата.