

1. Токсикология – въведение; исторически аспекти, дефиниция и терминология, задачи, области, класификация на токсични вещества

Доц. д-р М. Мичева дм

1.1.

**КАКВО Е ТОКСИКОЛОГИЯ?
(от *toxicon* – отрова и *logos* – знание, учение)**

ДЕФИНИЦИЯ:

Класическа:

НАУКА ЗА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕТО НА ОТРОВАТА И ОРГАНИЗМА

Съвременна:

НАУКА ЗА ИЗУЧАВАНЕ НА ВРЕДНИТЕ ЕФЕКТИ ОТ РАЗЛИЧНИ ВЕЩЕСТВА

- ХИМИЧНИ ВЕЩЕСТВА, ФИЗИЧНИ АГЕНТИ, ПРОДУКТИ ОТ ПРИРОДЕН ПРОИЗХОД И ПРОДУКТИ НА ЧОВЕШКАТА ДЕЙНОСТ,

ВЪРХУ ЖИВИ ОРГАНИЗМИ

1.2.

ТОКСИКОЛОГИЯ

Що е токсикология?

Наука, която изучава ефектите на отровите.

Произход на отровите: химически вещества, растения, животни, бактерии.



Токсикант - всяко вещество, водещо до увреждане в биологичната система

Ксенобиотик - всички чужди на организма субстанции, попаднали в него

1.3.

Исторически аспекти на ТОКСИКОЛОГИЯТА

1.4.

• Ранна история

Китай (2700 пр.н.е.) – растителни и животински отрови



Египет (1900-1200 пр.н.е.) – документи, съдържащи > от 800 рецепти за лекарства и отрови



Индия (800 пр.н.е.) - Hindu медицина – бележки върху отрови и антидоти



Гърция (50-100 н.е.) – класификация на > от 600 отрови от растителен, животински и минерален произход

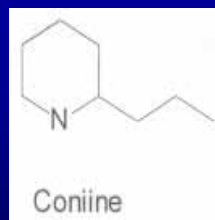
no Larry Johnson, Texas A & M University

1.5.

Рим (50- 400 г.) – използване на отрови за екзекуции...



Гърция - Сократ (470-399 г.) най-известната личност, жертва на отравяне с бучиниш (coniine)



no Larry Johnson, Texas A & M University

1.6.

Avicenna (980-1036)

персийски учен

– Справочник за отровата -
антидоти



Moses Maimonides (1200 пр.н.е.)

- Наръчник за първа помощ
при отравяния,
“Отрови и техни антидоти”



no Larry Johnson, Texas A & M University

1.7.

• Средновековие 15 век (централна Европа)

Отравянията стават обичайно явление...

1. Венеция (Съветът на 10-те - Градски съвет) –

- Изключване на сделките за отравяния на политически врагове

- Публикуване на протоколи с имената на жертвите, наемниците, тип и количество отрова, резултати...

2. Борджиите – известна фамилия, “практикуваща приложна токсикология”
Чезаре, Лукреция и други

- Убийства на съпруги, съпрузи, любовници, политически опоненти, висши духовни лица и други

3. Катерина де Медичи (1519-1589)

Жена на Хенри II (Франция), майка на трима френски крале, управляващи Франция

- Ранна “експериментална токсикология” – отравяне на бедни и болни хора под маската на “храна и помощ”

- Убийства на политически врагове

- Документиране на признаци и симптоми

1.8.



*Aureolus Philippus Theophrastus Bombastus von Hohenheim
ex familia Bombastorum ab Hohenheim
Philosophus, Medicus, Mathematicus, Chymicus
Cabalistus, rerum naturae indagator *
Alterius non fit, qui suus esse potest * Laus Deo
Pax vivis, Requies aeterna sepulchris.*

Ренесанс

4. Paracelsus (1493-1541)
Philipus Aurelius Theophastrus
Bombastus von Hohenheim –
Paracelsus

“...Всички вещества са отрови;
няма такива, които да не са отрова.
Правилната доза отличава
отровата от лекарството...”

Paracelsus

Paracelsus

1.9.

Швейцарският лекар Paracelsus (1493-1541)
“баща на модерната токсикология.”

- Инструментално и логично развитие на токсикологията като наука
- Развива понятието “доза”
- Резултат от действието на химичното вещество – *toxicol*



no Larry Johnson, Texas A & M University

1.10.

5. Орфила – испански лекар (1787-1853)

Личен лекар на Луи XVIII

- Развитие на токсикологията като наука
- Обединява познанията от химична и биологична информация за известни отрови
- Предлага необходимостта от химичен анализ на материалите от аутопсията като доказателство за откриване на причината за уврежданията



no Larry Johnson, Texas A & M University

1.11.

6. Средновековие 1800...

- Развитие на аналитичните методи (As, Hg, алкалоиди ...)

1.12.

- **Съвременна токсикология**
- 20-ти век...



Rachel Carson – алармира обществото за опасността от пестицидите в околната среда.



no Larry Johnson, Texas A & M University 1.13.

20-ти век – значим напредък в развитието на токсикологията

- развитие на клетъчна и молекулярна токсикология

1.14.

РАЗВИТИЕ НА ТОКСИКОЛОГИЯТА ВЪВ ФАРМАЦЕВТИЧЕН ФАКУЛТЕТ, МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ



Проф. д-р Цанко Стойчев
Член-кореспондент на БАН
(1922-1996)

1968 г. - Лекарствена токсикология към Фармацевтичен факултет.
За първи път лекционен курс по "Лекарствена токсикология"
- проф. д-р Цанко Стойчев
към Катедра "Фармацевтична и Органична химия"

1.15.

1973 г. – пълен курс на лекции и упражнения.
За първи път се провеждат практически занятия по токсикология
(редовно избран асистент по токсикология)

1978 г. - интегрирано преподаване с фармакология

1999 г. - самостоятелна дисциплина с лекции и упражнения по токсикология

2008 г. – 1 доцент, 4 асистенти

4 доктори, 4 докторанти

1.16.

Катедра по “Фармакология, фармакотерапия и токсикология”

Дисциплина: ТОКСИКОЛОГИЯ

Курс на обучение по токсикология - 8 семестър

Лекции – 30 часа

Обща токсикология и Специална токсикология

Практически упражнения – 60 часа

Свободно избираеми дисциплини (СИД) към токсикологията:

“Лекарствен метаболизъм и лекарствена токсичност”

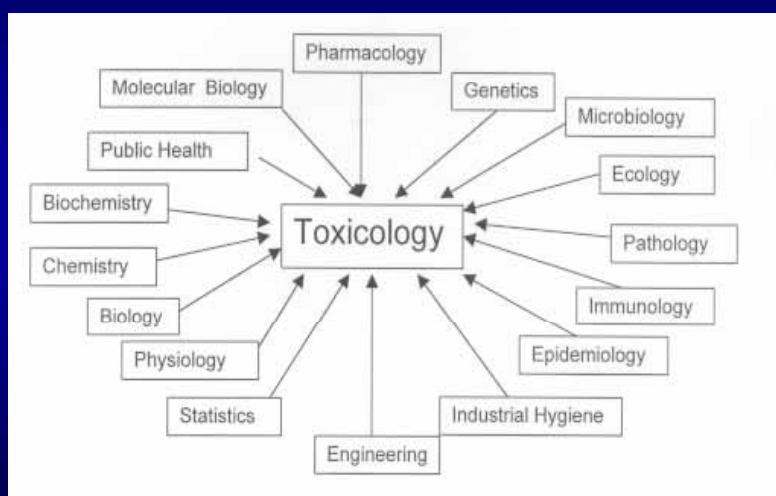
“ Наркомании”

Научна лаборатория към токсикологията:

“Лекарствен метаболизъм и лекарствена токсичност”

1.17.

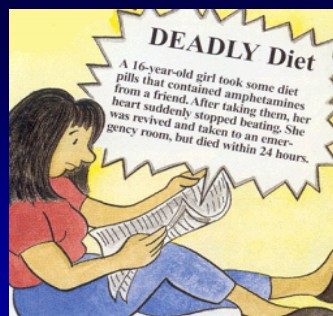
Токсикология – взаимодействие с други области на науката



1.18.

Токсикологията е наука:

- изясняваща **КАК** се продуцират токсичните ефекти
- изучаваща много от патологичните състояния - резултат от **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕТО** на съответните агенти с организма
- която от описателна наука, се развива в наука, способна да установи **ВАЖНИ ЗАКОНОМЕРНОСТИ**, да прогнозира силата и характера на токсичното действие и на неговото възможно противодействие.



Чрез приложение на постигнатите научни познания, **ТОКСИКОЛОГИЯТА** води до решаване на важни проблеми на човешкото здраве, околната среда и обществото.

1.19.

Терминология

Ксенобиотици – всички чужди субстанции, попаднали в организма *хело* (гръцки) – чужд. Ксенобиотиците могат да бъдат полезни и вредни.

Отрова – всеки агент, способен да предизвика увреждане на биологичната система, водещо до сериозни нарушения на нейната функция, завършващи с летален изход

Токсично вещество – всяка субстанция, която може да причини остро или хронично увреждане на човешкия организъм или се предполага, че може да го причини

Токсикант – всяко вещество, водещо до увреждане в биологичната система, често продукт на човешката дейност или комбинация от вещества

Токсин – токсичен агент от природен произход – бактериални токсини, фитотоксини, микотоксини, от животински произход и др.

Токсичност – определено биологично увреждане, резултат от въздействието на токсичното вещество при определени условия

Токсикоза – болестно състояние в резултат на отравяне

1.20.

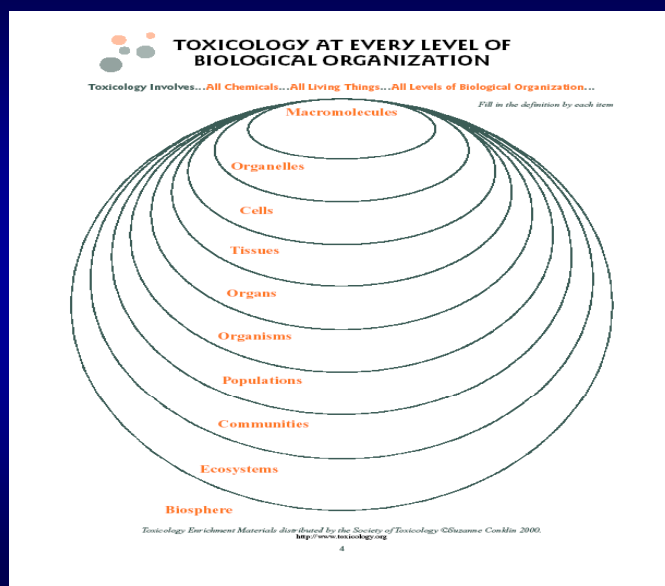
ЗАДАЧИ НА СЪВРЕМЕННАТА ТОКСИКОЛОГИЯ

Постигане на научни познания относно:

- токсичността на веществото(та)
- изясняване механизмите на токсично действие
- изготвяне на основателни предположения относно опасността за човешкото здраве и предприемане на адекватна превенция

1.21.

ИЗЯСНЯВАНЕ НИВАТА НА ТОКСИЧНО ДЕЙСТВИЕ



1.22.

РЕШАВАНЕ НА ОСНОВНИ ВЪПРОСИ, СВЪРЗАНИ С ТОКСИКОЛОГИЯТА

- **КОЛКО Е ТОКСИЧНО ВЕЩЕСТВОТО?**
- ЧРЕЗ ТЕСТ (ПРОТОКОЛ) ЗА ТОКСИЧНОСТ
- **ЗАЩО Е ТОКСИЧНО?**
- ИЗСЛЕДВАНИЯ И РАЗКРИВАНЕ НА ТОКСИЧНИЯ МЕХАНИЗЪМ
- ПРИЦЕЛНИ СТРУКТУРИ
- **КАКЪВ Е РИСКЪТ?**
- ОЦЕНКА НА РИСКА
- **КАК СЕ ИЗМЕРВА ТОКСИЧНОСТТА?**
- КОЛИЧЕСТВЕНИ АСПЕКТИ (ДОЗА, ДОЗА-ОТГОВОР, КРИВИ)
- КАЧЕСТВЕНИ АСПЕКТИ (БИОМАРКЕР)
- **КАК ДА СЕ ПРОТИВОДЕЙСТВА?**
- МЕХАНИЗМИ НА ПРОТЕКЦИЯ
- ЕВЕНТУАЛНИ АНТИДОТИ

1.23.

ОБЛАСТИ НА ТОКСИКОЛОГИЯТА

I. ДЕСКРИПТИВНА ТОКСИКОЛОГИЯ

II. ФУНДАМЕНТАЛНА ТОКСИКОЛОГИЯ

III. ПРИЛОЖНА ТОКСИКОЛОГИЯ

IV. РЕГУЛАТОРНА ТОКСИКОЛОГИЯ

1.24.

I. ДЕСКРИПТИВНА ТОКСИКОЛОГИЯ

“Какво се случва?”

- Оценка на токсичността на лекарството (хранителна добавка и др. продукти; фактори на околната среда) на *ниво цял организъм*
- Определяне *връзка доза/отговор*
- “*In vitro*”, “*In vivo*” експериментално тестване *върху животни и модели; и/или наблюдения при клинични проучвания*
- Проучванията са *съобразени с изискванията на регулаторните органи*
- Проучванията се *провеждат в научни лаборатории*

1.25.

II. ФУНДАМЕНТАЛНА ТОКСИКОЛОГИЯ (ИЗЯСНЯВАЩА МЕХАНИЗМИТЕ)

“Как?”

- Проучвания *върху процесите на резорбция, разпределение, метаболизъм и екскреция – токсикокинетика*
- Проучвания, *разкриващи механизмите на токсично действие (токсичността) на различни нива - субклетъчно (биохимично и молекулярно нива), клетъчно, тъканно, органно и ниво организъм – токсикодинамика*
- Проучванията се *провеждат чрез използването на фундаментални научно-изследователски методи на различни науки - биологични (клетъчна биология), медицински (физиология, фармакология, биохимия и др.), химични и др. науки*
- Проучвания, *свързани с механизми на детоксикация, на протекция и на антидотно действие*

Изследванията се провеждат в научни - академични и производствени лаборатории

1.26.

III. ПРИЛОЖНА ТОКСИКОЛОГИЯ

КЛИНИЧНА ТОКСИКОЛОГИЯ
СЪДЕБНО-АНАЛИТИЧНА ТОКСИКОЛОГИЯ
ПРОФЕСИОНАЛНА (ТРУДОВА) ТОКСИКОЛОГИЯ
ТОКСИКОЛОГИЯ НА ОКОЛНАТА СРЕДА
ЕКОТОКСИКОЛОГИЯ
ВОЕННА ТОКСИКОЛОГИЯ
ТОКСИКОЛОГИЯ НА ПЕСТИЦИДИТЕ
ЛЕКАРСТВЕНА ТОКСИКОЛОГИЯ
ТОКСИКОЛОГИЯ НА ЗАВИСИМОСТИТЕ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ТОКСИКОЛОГИЯ И ДР.

1.27.

1. Клинична токсикология

- оказване на първа помощ при свръхдозирание и отравяния (терапевтични подходи)
- количествено и качествено идентифициране на причинителя
- клиничен контрол върху интоксикацията

2. Съдебна/аналитична токсикология

- медицинско - правните аспекти на отравянията
- качествено и количествено определяне на отровата
- установяване на връзка между тъканните нива на токсиканта и вероятната причина за смъртта

1.28.

3. Професионална токсикология

- оценка на безопасността на работещите
- мерки за безопасност
- тестване на средата

4. Токсикология на околната среда

- изучава кръговрата и ефекта на токсичните вещества в природата

5. Екотоксикология

- “Проучвания, свързани с токсичните ефекти, причинени от природни и синтетични замърсители върху компонентите на екосистемите (интерактивна система между група живи организми и обитаваната от тях среда)” (Truhaut, 1977).

1.29.

6. Военна токсикология

7. Токсикология на пестицидите

8. Лекарствена токсикология

- нежеланите и вредни ефекти на лекарствата, токсикокинетика, токсикодинамика, механизми на токсично действие, токсикологични аспекти на лекарствените взаимодействия, лекарствена зависимост

9. Токсикология на зависимостите

10. Експериментална токсикология – основен клон на токсикологията (отделен въпрос от конспекта)

1.30.

IV. РЕГУЛАТОРНА ТОКСИКОЛОГИЯ

ОСИГУРЯВА ОПАЗВАНЕ НА ЗДРАВЕТО И ОКОЛНАТА СРЕДА

Регулаторните процеси за разрешаване на определени продукти включват етапите на проучвания – предклинични, клинични и постмаркетингови.

Анализ на токсикологичните данни, необходими за оценка на риска.

Осигуряване на безопасност на лекарства, хранителни добавки и други химични вещества.

Регулацията - Национални и Международни структури въз основа на съответното законодателство

1.31.

Регулаторна токсикология



1.32.

Международно законодателство

- Международно регулиране и хармонизация
- Изследователски стратегии: Европейски съюз
- Оценяване: международни експертни комитети
- EMEA, EU, FDA, WHO
- Нормативи: национални и международни

1.33.

Класификация на токсичните вещества

1. Произход

- природен (органичен и неорганичен)
- синтетичен произход (продукти на човешката дейност)

2. Физично състояние – газове, течности...

3. Химичен състав – ароматни амини, халогенирани въглеводороди, тежки метали, фосфороорганични, органични разтворители ...

4. В зависимост от употребата – пестициди, хранителни добавки, лекарства, злоупотреба с лекарства

5. В зависимост от токсикологичния потенциал – крайно токсични, високо токсични, умерено токсични и слабо токсични

6. В зависимост от механизма на действие – (рецептор-медиран или на молекулярно ниво), оксидативен стрес, процес на прекисно окисление, мутагенеза, апоптоза и др.

7. В зависимост от биохимичния механизъм – сулфхидрилни инхибитори, холинестеразни инхибитори, метхемоглибинообразуватели и др.

8. В зависимост от органната токсичност – черен дроб, бъбрек, ЦНС, ССС, репродуктивна система, кръвотворна система и кръв и т.н.

1.34.