

## 2. Експериментална токсикология – основен клон на токсикологията, принципи и методи. Степени на токсичност. Добра Лабораторна Практика (GLP) при токсикологичните изследвания

Доц. д-р М. Мичева дм

2.1.

## Експериментална токсикология

*В предклинични условия се провеждат научно-изследователски проучвания *in vivo* и/или *in vitro*:*

- оценява се токсичният потенциал на веществата, с оглед установяване на непосредствени и на отдалечени ефекти, предвид гарантиране безопасността на здравето на човека.

Ползват се методи на дескриптивната и фундаментална токсикология. Експериментите се провеждат при определени изисквания, свързани с подбор на експерименталните животни (вид, възраст, пол, брой и др.), при определени лабораторни условия.

Проучванията върху експерименталните животни се провеждат в научни лаборатории, съгласно изискванията в разпоредбите на регулаторните органи за работа с експериментални животни и добрата лабораторна практика (GLP).

2.2.

### Експериментални животни

“Всъщност всяко  
лекарство в последното  
столетие е постижение,  
зависещо директно и  
индиректно от  
проучванията върху  
експериментални  
животни.”

U.S. Public Health Service



2.3.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ПОДХОДИ ПРИ ТОКСИКОЛОГИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.4.

## Токсикологични, предклинични изследвания върху експериментални животни и *in vitro*\* модели

- Остра
- Подостра
- Субхронична (90 дни при плъхове)
- Хронична (2 години при гризачи)
- Специални изследвания
  - Очна и кожна поносимост
  - Свръхчувствителност
  - Репродукция
  - Тератогенност
  - Мутагенност
  - Карциногенност
- Токсикокинетика и биотрансформация\*
- Изследване механизми на действие\*

2.5.

## Методи в експерименталната токсикология

- **Интегрални** – разкриват отклонения в общото състояние или на отделни органи или системи (промяна в общото състояние, невро-поведенческата активност, телесната маса и др.)
- **Специфични**
  - клинично-лабораторни методи (хематологични, биохимични, анализ на урината, хистологични и др.)
  - определяне кинетика и биотрансформация на изследваното вещество (токсикант)
  - определяне на веществото и/или негов метаболит в биологична среда

**Анализ и интерпретация на получените данни.**

2.6.

## Биологични модели на различни йерархични нива

- **Субклетъчно – митохондрии, микростоми и др.**
- **Клетъчно и тъканно – изолирани клетки и тъканни култури**
- **Органно - изолирани, перфузирани органи**

2.7.

## В зависимост от целите

- **Остър опит**  
- задължително изходно начало при всяко токсикологично проучване - определяне на дози (най-важна задача – определяне на LD50); наблюдения за непосредствени и по-късни (до 14 дни), увреждащи ефекти от еднократна доза; клинична картина на интоксикацията; определяне причината за летален изход. Изследванията се провеждат по стандартни протоколи.
- **Подостър опит (30-90 дни)**  
- различни входни врати, оценка на кумулиращ ефект, с дози от 1/5 до 1/20 от LD50
- **Хроничен опит**  
- биологичен модел от 3 месеца до 1-2 години – охарактеризиране на клиничната картина, определяне на токсикометричните параметри, ефектите на кумулация, кинетични, биотрансформационни проучвания и др.
- **Проучвания върху отдалечените (късни) ефекти** – очна и дермална поносимост, свръхчувствителност, промени в репродукцията, тератогенност, мутагенност, канцерогенност

2.8.

## Степени на токсичност на изследвани съединения (Gleason)

### Степен на токсичност (LD50)

	mg/kg
6. Супертоксично	<5
5. Извънредно токсично	5 – 50
4. Много токсично	50 – 500
3. Умерено токсично	500 mg – 5g
2. Слабо токсично	5g – 15g
1. Практически нетоксично	>15 g/kg

2.9.

## G.L.P. (Добра лабораторна практика)

Система от правила и общопризнати стандарти за планиране, организиране, провеждане, контролиране, документиране и отчет на лабораторните изследвания, която има за цел да осигури висок стандарт на изследванията

- **Организация**

Водещ изследовател – лице, отговорно за цялостният процес на проучването в научно-изследователската лаборатория

Екип от квалифицирани специалисти (аналитици, експериментатори - фармаколози, токсиколози, патоморфолози и др.), координиращи своята дейност съобразно целите на проекта и отговарящи за представянето и анализа на резултатите

Лаборатория, отговаряща на изискванията на GLP – апаратура, персонал, методични възможности, експериментални животни, манипулационна, тест-субстанции, тегловна, компютърна техника и системи, осигуряващи провеждането на експеримента.

2.10.

## G.L.P.

- **Планиране**  
Протоколи  
Стандартно действащи процедури, осигуряващи  
точност и качество на получените данни
  - **Изпълнение**  
Изисквания към експерименталните животни,  
съобразени с регулаторните изисквания и  
използваните материали (вкл. тест-субстанция и  
референтна субстанция – пълна информация за  
тяхната идентичност, характеристика и съхранение)
- Колекциониране и документиране на данни
- Обработка, обобщаване и подготовка на отчетен доклад

2.11.