

6. Токсикодинамика – видове токсични ефекти. Клетъчно-молекулярни механизми на токсичното действие. Връзка структура – токсичен ефект

Доц. д-р М. Мичева дм

6.1.



6.2.

Токсичният ефект (отговор) зависи от:

- взаимодействие между токсичното вещество и биологичната система – място на действие (активно място)

- концентрацията на токсиканта на активното място

- концентрацията на токсиканта на активното място зависи от приетата доза

6.3.

ВИДОВЕ ТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ

1. Остри (внезапни) ефекти – бързо развита се токсичност при еднократен контакт. Болестно състояние на организма, в резултат на еднократен контакт с по-високи дози или концентрации на токсичното вещество – тежка клинична картина, водеща до смърт.

Например: експозиция на високи дози на CN^- - смърт за няколко минути; остро отравяне с бензен – невротропна отрова.

2. Подостри ефекти – симптомите не са толкова тежки, но токсичните ефекти често са подобни на острите.

3. Хронични ефекти (настъпват бавно) - при продължително, системно постъпване в организма на малки количества, които при еднократно действие не водят до симптоми на отравяне.

Например: хронична експозиция на арсен и тежки метали – олово, живак и др.; хронично отравяне с бензен – хематотропна отрова

6.4.

3.1. Кумулиращи ефекти

Настъпват по два начина:

- Кумулиране на токсиканта (Материална кумулация) – постепенно натрупване на малки количества от веществото.

Например: експозиция на тежки метали (Pb, Hg и др.) с продължителен $t_{1/2}$ – водещи до заболявания, свързани с кумулирането на металите.

- Кумулиране на ефекта (Функционална кумулация) – сумиране на предизвиканите от веществото изменения.

Например: ниски нива на експозиция на пестициди от групата ФОС подтискат активността на холинестеразата до ниво, което води до симптоми на интоксикация.

В началото измененията са незначителни, с времето настъпват по-изразени отклонения, с различни по степен изменения в отделни органи и системи.

6.5.

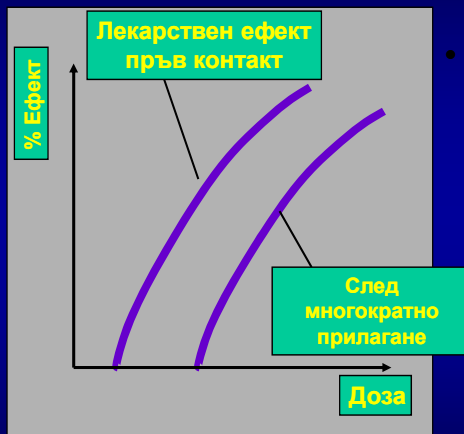
3.2. Толерантност – стадий на хронична интоксикация

В хода на многократното прилагане на веществата - ефектите им намаляват.

- фармакологични агенти
- психоактивни вещества

6.6.

Лекарствена толерантност



- **Толерантност**
 - **Намалява се ефектът при многократно употреба**
 - **необходими са по-високи дози за получаване на първоначалния ефект**

6.7.

4. **Отдалечени ефекти** – обхваща такива изменения в организма, настъпили при действието на малки дози на токсичното вещество, настъпили след различен латентен период. Токсичният агент често пъти не може да бъде открит в кръвта или тъканите, независимо от настъпилите увреждания.

4.1. **Гонадотоксичен ефект** – изменения в репродуктивната система

4.2. **Тератогенен и фетотоксичен ефект** – токсиканти, водещи до интраутерина смъртност и/или нарушаване на пренаталното развитие

Например: талидомид, живак, кадмий, производни на нитрозотиоуреята, диоксините и др.)

6.8.

4.3. Мутагенен ефект – индуциращ промени в наследствената информация, които могат да се унаследят.

Например: живак, оловни съединения, хлорорганични пестициди, бензол и др.

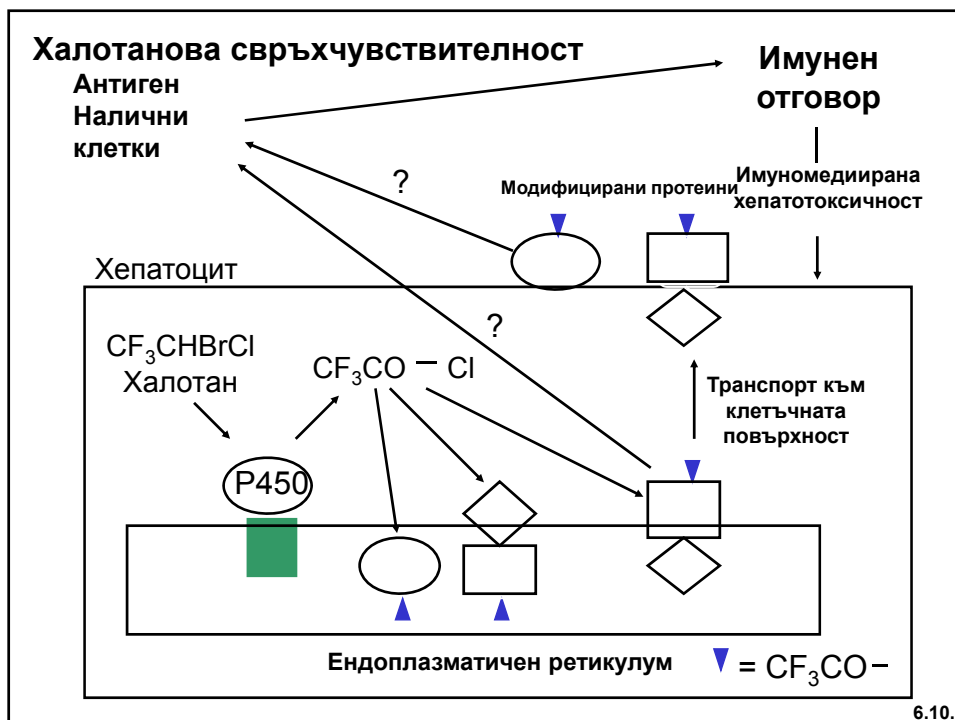
4.4. Канцерогенен ефект – 50%-90% от злокачествените новообразувания у човека се дължат на екзогенни токсиканти – арсен, азбест, ПВВ, ароматни амини, алкилиращи агенти.

Дъщери на майки, приемали диетилстилбестрол по време на бременност, притежават висок риск от развитие на неопластично заболяване на вагината.

5. Алергогенен ефект - молекули, променящи чувствителността на организма. Те придобиват антигенни свойства при свързване с белтъци в организма (алергени - хаптени).

Например: халотан

6.9.



6. Обратими/необратими ефекти

Обратимостта зависи от възможността да настъпи процес на регенериране.

Чернодробната тъкан има способността да регенерира, поради което повечето увреждания могат да бъдат обратими.

Уврежданията на ЦНС са необратими, поради невъзможност да се регенерират.

Карциногенните и тератогенните ефекти обикновено се считат за необратими.

6.11.

7. Локални/системни токсични ефекти

7.1. Локалните ефекти са тези, които настъпват на мястото на първичния контакт на токсиканта с биологичната система.

Например:

- Поемането на корозивни вещества по орален път.
- Инхалиране на дразнещи и разяждащи токсиканти (хлорни, азотни, серни и др. газове).

Силата на токсичните локални ефекти зависи от характеристиката на токсичното вещество и от входната врата – големината на контактното място, анатомо-физиологични особености, включително кръвоснабдяване.

6.12.

7.2. Системните токсични ефекти изискват резорбция и разпределение на токсиканта чрез системното кръвообращение от входната врата до мястото, където проявява токсичните си ефекти.

За някои токсиканти се наблюдават както локална така и системна токсичност.

Например:

- Тетраетилоловото причинява токсични ефекти върху кожата на мястото на попадането. След неговата резорбция чрез системното кръвообращение, той атакува ЦНС и други органи.

Ако локалните токсични ефекти са много изявиени, настъпват индиректни токсични ефекти в различни органи.

Например:

- Тежки увреждания на бъбрека при сериозни киселинни изгаряния, пример за индиректен системен ефект, тъй като токсикантът не достига пряко до бъбрека.

6.13.

Повечето от токсикантите, които предизвикват системна токсичност притежават прицелна активност към определени органи или системи. Таргетният орган на токсичността, най-често не е мястото с най-висока концентрация на токсиканта.

Например:

Оловото се концентрира главно в костната тъкан, но неговата токсичност е свързана предимно с токсичността му върху меките тъкани, включително мозък, кръв (анемия с характерно увреждане на еритроцитите – “пунктирани” еритроцити, поради нарушена хемоглобинова синтеза).

ДДТ се концентрира и се депонира в мастната тъкан, но не води до известни токсични ефекти в тази тъкан

На първо място в системната токсичност стои ЦНС (главен и гръбначен мозък), сърдечно-съдовата система, кръвта и кръвотворната система, паренхимните органи – черен дроб, бъбрек, бял дроб; кожа.

Мускулите, следвани от костите са по-рядко прицелни тъкани на системните ефекти.

6.14.

8. ОБЩИ токсични ефекти

- специфични
- неспецифични

8.1. Специфични – способността на токсиканта да предизвиква съвкупност от ефекти, присъщи само на него. Предпоставка за високата специфичност е изразената избирателност при първичното взаимодействие.

Специфичният ефект се обезпечавя чрез свързване с определен клетъчен компонент или рецептор (център на ензим, макромолекулна структура).

Напр. ФОС се свързват специфично с активния център на холинестеразата – инхибират го.

Ако токсикантът оказва своя ефект при взаимодействие с относително неспециализиран рецептор (рецептор, обуславящ функции, общи за повечето клетки), то токсичното действие може да се разпростре върху повече тъкани и органи.

Силата на токсичния ефект се определя от концентрацията на агента и количеството на свързаните рецептори. В някои случаи афинитетът на отровата към рецептора може да се промени в хода на интоксикацията, поради изменение на самия рецептор.

6.15.

8.2. Неспецифични (понижена обща резистентност, променена реактивност) – токсикантът засяга важни функции, общи за всички клетки.

Токсиканти с подобно действие се наричат цитотоксични. Такива отрови са цианидите, инхибиращи кислородната консумация на клетките. Тежките метали притежават общата способност да инхибират ензимни системи, важни за нормалния клетъчен метаболизъм. Това води до проява на симптоми от страна на много органи и системи (политропност).

Тъканите и клетките, които най-лесно се увреждат са тези с най-активен метаболизъм или с най-малки резервни възможности за поддържане на нормалните си функции. Бързопролифериращите тъкани – като мукозата на ГИТ, кръвотворната система и високоспециализираните клетки на ЦНС, както и бъбреците най-рано проявяват белези на интоксикация.

6.16.

Има много пътища за отговор на организма на въздействието на токсичните съединения.

Типът отговор зависи от много фактори.

6.17.

ФАКТОРИ , ПОВЛИЯВАЩИ ТОКСИЧНИЯ ЕФЕКТ

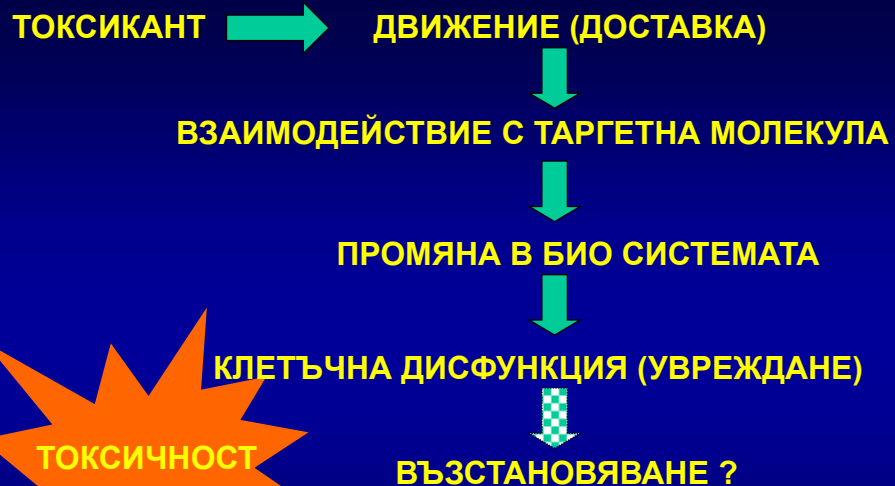
- **Път/място на експозиция. Ефективност в зависимост от пътя на експозиция**
i.v. > inhale > i.p. > i.m. > ingest > topical
- **Продължителност/честота на експозицията (остра; подостра < 1 месец; субхронична 1-3 месеца; хронична > 3 месеца – 2 години)**
- **Скорост на елиминиране vs честота на експозиция**
- **Вид, род/индивидуална вариация**
- **Възраст**
- **Здравен статус – хранителен режим**
- **Физикохимични свойства на токсиканта.....**

6.18.

Клетъчно-молекулярни механизми на токсичното действие

Взаимодействие с ендогенни таргетни молекули (рецептор, ензим, ДНК, протеин, липиди). Това иницира структурно или функционално увреждане.

6.19.



6.20.



ТИПОВЕ РЕАКЦИИ НА СВЪРЗВАНЕ МЕЖДУ КРАЙНИЯ ТОКСИКАНТ И ТАРГЕТНАТА МОЛЕКУЛА

1. Нековалентна връзка – образуване на водородна и йонна връзка (взаимодействие на токсиканта с прицелни молекули като мембранни рецептори, вътреклетъчни рецептори, йонни канали и някои ензими). Тя е обратима.
Например: свързването на стрихнин с глициновия рецептор в моторните неврони на гръбначния мозък.
2. Ковалентна връзка – практически необратима, с най-голямо токсикологично значение.
Например: оловото се свързва ковалентно с тиоловата група на дехидратазата на Δ – аминоклевулинова киселина и блокира синтеза на хем.

- 3. Отнемане на водород – отнемането на водород от ненаситените мастни киселини води до образуването на липидни радикали и инициране на процеси на перекисно окисление на липидите.**
- 4. Електронен трансфер – желязо (II) се превръща от хемоглобина в желязо (III) и се образува метхемоглобин. Нитрит образува метхемоглобин.**
- 5. Ензимни реакции – рицин индуцира хидролитично фрагментиране на рибозоми и нарушава протеинния синтез; змийската отрова, съдържа хидролитични ензими, предизвикващи деструкция на биомолекули.**

6.23.

КРАЕН ЕФЕКТ НА ТОКСИЧНИЯ АГЕНТ НА ТАРГЕТНОТО МЯСТО

- 1. Дисфункция – Ковалентното свързване на афлатоксина води до образуването на гуанинов адукт, при което се засяга функцията на ДНК.**
- 2. Деструкция – Алил-изопропилацетамид се метаболизира до реактивен метаболит, който алкилира хема на цитохром P450, което води до неговата загуба и порфирия.**
- 3. Образуване на неоантигени**
Например: при метаболизма на халотан се образува трифлуороацетилхлорид, който се свързва като хаптен с различни протеини на микрозомите и клетъчната повърхност на хепатоцита, което води до продукцията на антитела

6.24.

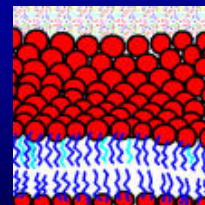
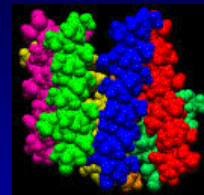
Токсичност, свързана с не таргетни молекули

- Етиленгликол образува водонеразтворими преципитати в реналните тубули.
- Сулфонамиди окупира билирубин-свързващото място на албумин и индуцират билирубинова токсичност при новородени (ядрен иктер).
- CO измества кислорода от алвеолите и причинява задушаване.

6.25.

Нарушаване на нормалната клетъчна функция

- Свързване и увреждане на протеини (структурни, ензими)
- Свързване и увреждане на ДНК (мутации)
- Свързване и увреждане на липиди
- Образуване на "свободни радикали", увреждащи липиди, протеини, ДНК



6.26.

Механизми на токсично действие (по Timbrell, 2003)

Токсичните съединения увреждат по различен механизъм таргетните органи и причиняват комплекс от процеси – първични, вторични и третични.

Първични процеси:

- липидна пероксидация
- ковалентно свързване
- промени в SH-статус (ензими)
- исхемия

6.27.

Механизми на токсично действие (по Timbrell, 2003)

Вторични процеси (следват първичните):

- промени в клетъчната структура и пермеабилитет на мембраната
- промени в цитоскелетона, митохондриално увреждане
- инхибиране на митохондриалната функция
- ДНК увреждания
- лизозомална дестабилизация
- стимулиране на апоптоза
- увреждане на ендоплазматичния ретикулум

Понякога могат да бъдат първични.

6.28.

Механизми на токсично действие (по Timbrell, 2003)

Третични процеси (крайни):

- стеатоза/мастно увреждане на клетката
- хидрофобна дегенерация
- апоптоза
- некроза

6.29.

Токсични ефекти

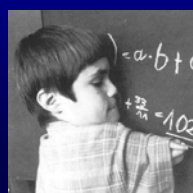
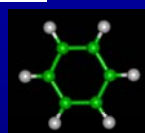
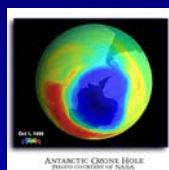
Смърт - арсеник, цианиди

Органно увреждане –
озон, Pb

Мутагенеза – UV лъчи

Карциногенеза - бензен, азбест

Тератогенеза - thalidomide



6.30.

Органна токсичност

ЦНС – Рb

Имунна система – изоцианати

Черен дроб - етанол, парацетамол

Респираторна система –

тютюнев дим, азбест, озон

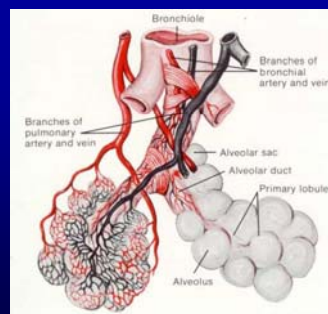
Очи - UV лъчи (слънчева светлина)

Бъбреци - метали

Кожа - UV лъчи, Au, Ni

Репродуктивна система –

дибромохлоропропан



6.31.



6.32.