

# **ХЕМИЈСКИ ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ**

**Проф. др Олгица Б. Михаљевић**

# Хемијски етиолошки фактори

- **ТОКСИНИ** или **ОТРОВИ**
- материје, ендогеног или егзогеног порекла
- ступају у хемијску реакцију са биолошки важним молекулима (у организму)
- изазивају промену њихове активности и поремећај функције осетљивих ћелија
- СЗО: поред кардиоваскуларних и малигних обољења, **акутна тровања** најзначајнији узрочник смртности

# Дефиниција отрова

Отров је било која супстанца која унета у организам у **одређеној количини** и **под одређеним условима** изазива структурне или функционалне поремећаје организма и евентуално смрт.

**ДОЗА**  **ЕФЕКАТ**

# Хемијски етиолошки фактори

## Подела интоксикација:

- **Акутне**

- након једнократног уношења (веће количине) токсичне супстанце

- **Хроничне**

- дуготрајно уношење (мањих количина) токсичне супстанце

# Хемијски етиолошки фактори

До интоксикације може доћи:

- **ненамерним** уношењем токсичне супстанце (**акцидентално** или **задесно**)
- **намерним** уношењем токсичне супстанце у циљу:
  - убиства (**хомоцидно**)
  - самоубиства (**суицидно**)

# Ендогене интоксикације

- **аутоинтоксикације**
- акумулација материја које су синтетисане у самом организму
- оштећење грађе и функције изложених (и осетљивих) ћелија.
- физиолошке концентрације потенцијално токсичних супстанци не испољавају токсична дејства
- **"само доза чини неку материју токсичном"**



Парацелзијус (1493-1541)

“отац токсикологије”

Све супстанце су  
потенцијално токсичне.

**“доза чини супстанцу токсичном”**

Терапијски  
ефекат

Повећање дозе

Токсични  
ефекат

# Ендогене интоксикације

До ендогене интоксикације може доћи услед:

- **повећаног стварања** токсичних супстанци
- нормалног стварања и **смањене способности детоксикације**
- нормалног стварања и **смањене способности елиминације**
- **ресорпције распадних продуката** оштећених ћелија

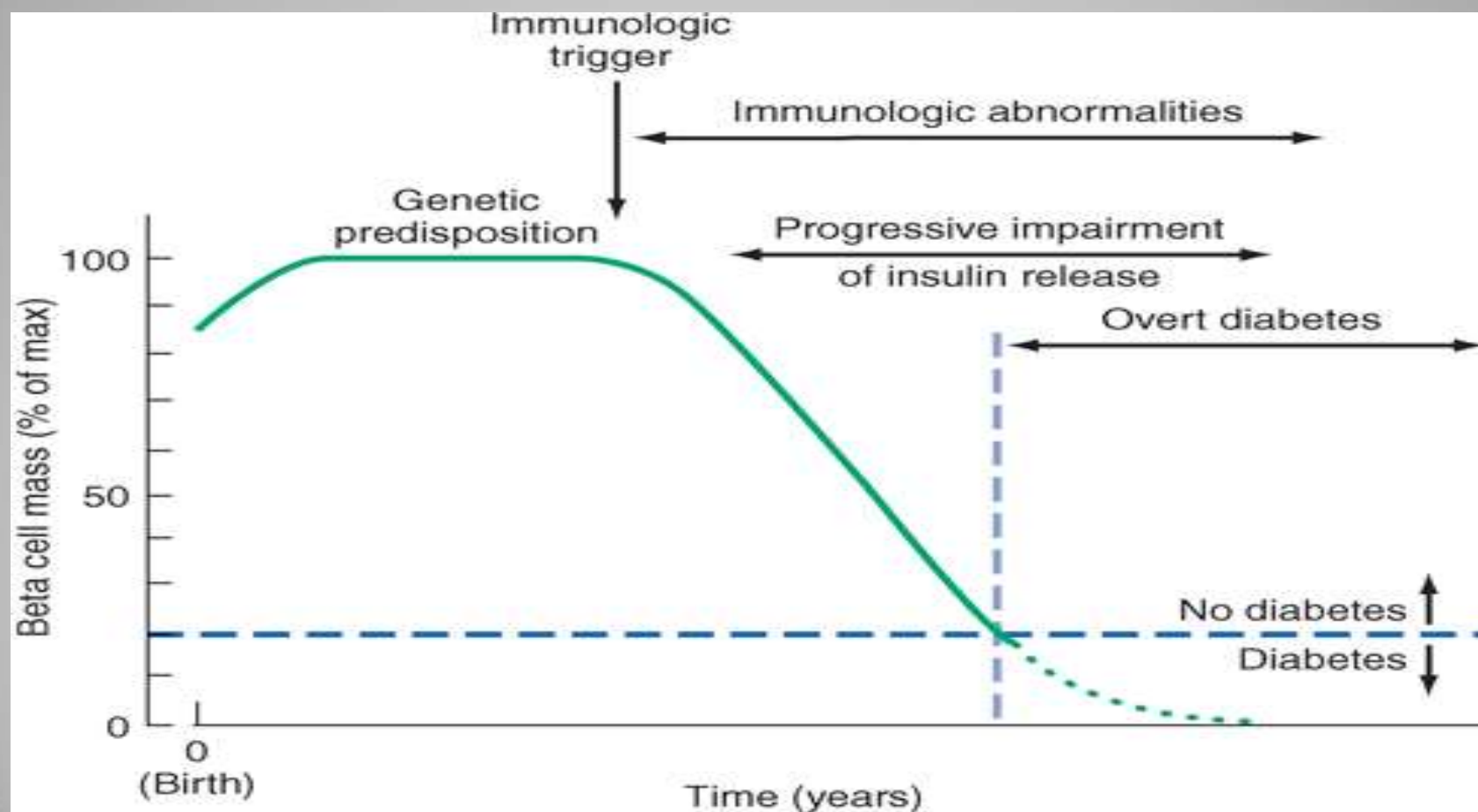


# Дијабетесна кетоацидоза

Озбиљна компликација *Diabetes mellitus*-а

- тип 1 (чешће)
- тип 2

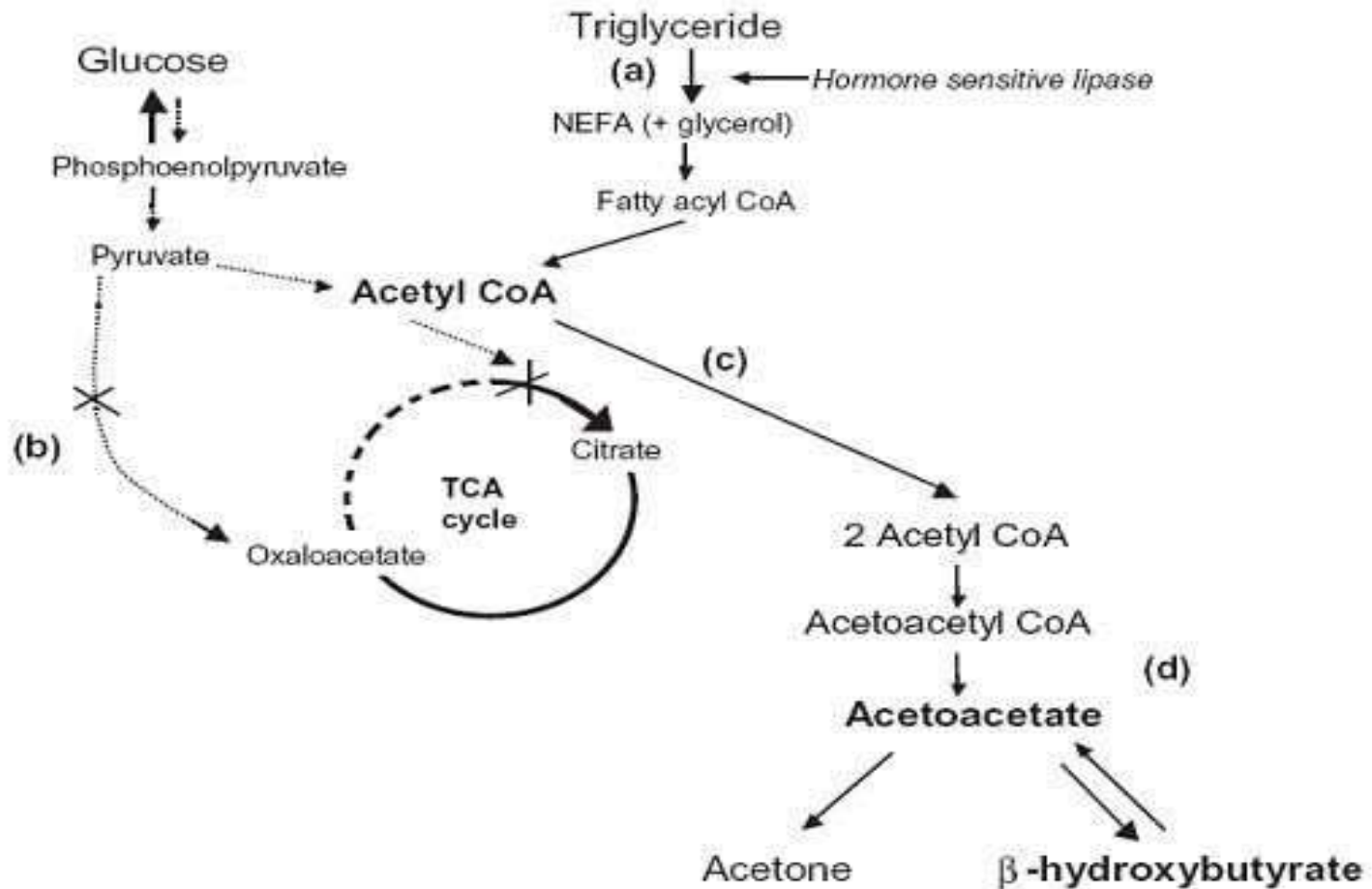
# Развој ДМ тип 1



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

# Дијабетесна кетоацидоза



# Дијабетесна кетоацидоза

- **смањење алкалне резерве** (услед потрошње јона бикарбоната на неутрализацију кетонских тела у крви)
- настанак декомпензоване **метаболичке ацидозе**
- **Дехидратација, ацидоза и поремећаји у концентрацији електролита**
- директно **наркотичко дејство** кетонских тела на ћелије ЦНС-а
- **кетоацидозна дијабетесна кома**

# Хепатична енцефалопатија

Узрок:

- инсуфицијенција јетре
- порто-системски шантови (код цирозе јетре и портне хипертензије)
- **Повећање концентрације:**
  - **Амонијака и других једињења:**
    - фенола,
    - индола,
    - меркаптана,
    - разгранатих аминокиселина
  - масних киселина кратких ланаца

# Хепатична енцефалопатија

- Реакција амонијака у мозгу са алфа-кетоглутарном киселином
- амонијак "**краде**" супстрат из Кребс-овог циклуса трикарбонских киселина
  - смањено стварање АТР-а у Кребсовом циклусу
  - смањење активности неуронске Na-K-АТР-азе
  - настанак реполаризације мембране неурона

# Хепатична енцефалопатија

- **повећање концентрације разгранатих аминокиселина**
  - уз снижење концентрације неразгранатих аминокиселина
- **повећана концентрација масних киселина кратких ланаца**
- **масне киселине кратких ланаца**
  - **компетиција са триптофаном (у везивању за албумине)**
  - **повећање концентрације слободног триптофана (прекурсора серотонина)**

# Хепатична енцефалопатија

## Повећање концентрације амонијака у крви

- не детоксикује се у јетри (настао у метаболизму АК)
- заобилази јетру због портне хипертензије и колатералног крвотока
  - из танког црева (настао при варењу беланчевина)
  - из дебелог црева (дејством бактеријских уреаса на уреју)



# Азотемија (уремија)

- **Узрок: инсуфицијенција бубрега** (акутна или хронична)
- Повећање концентрације **уремијских токсина**:
  - **продукти метаболизма протеина** (уреје, креатинина и мокраћне киселине)
  - **други продукти метаболизма** (индоли, феноли, гванидини, глукуронска киселина)
- **дисбаланс електролита и ацидоза**
- **Клиничке манифестације**:
  - уремијска енцефалопатија и полинеуропатија
  - перикардитис и уремијска плућа
  - губитак апетита, мука, повраћање и крварење

# **Егзогене интоксикације**

## Токсичност неке супстанце зависи од:

- могућности њеног **уласка** (продора) у организам
- **превазилажења препрека** до места испољавања дејства
- **концентрације (дозе)**
- способности **стварања хемијске везе** са важним структурама (молекулима) у организму

# Егзогене интоксикације

## Путеви уласка егзотоксина у организам

- Преко хране или воде (**гастроинтестиналним путем**)
- ваздухом (преко **респираторног система**)
- контактом (преко **коже и слузокоже**)
- **парентералним путем** (уједом, убодом, инјекцијама)

# Путеви уласка егзотоксина у организм

- **Учесталост:**

- ингестија (79%)

- кожа (7%)

- очи (6%)

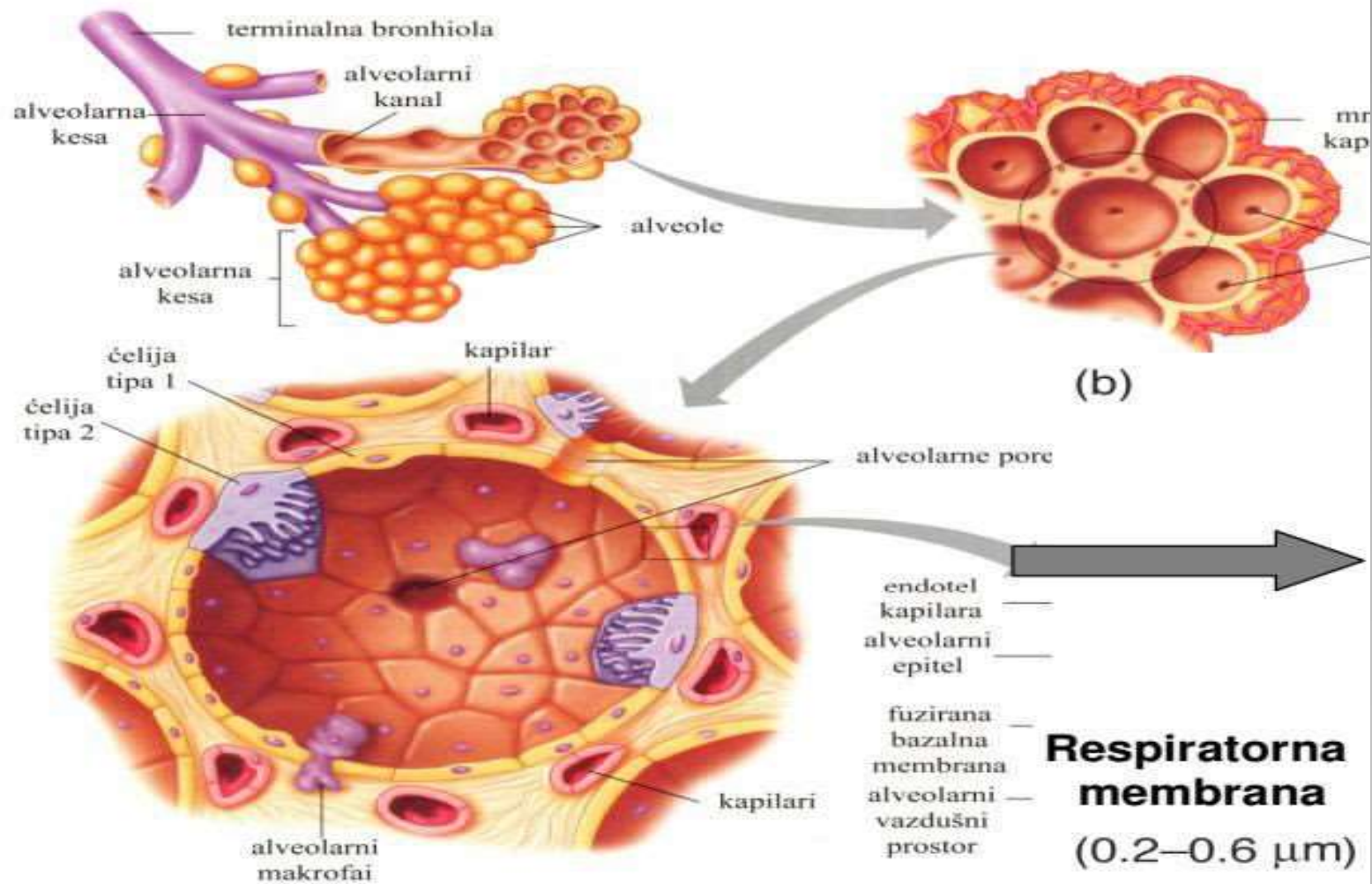
- **удисање (5%)**

- угризи и убоди (3%)

- парентералне инјекције (0,3%)

# Егзогене интоксикације

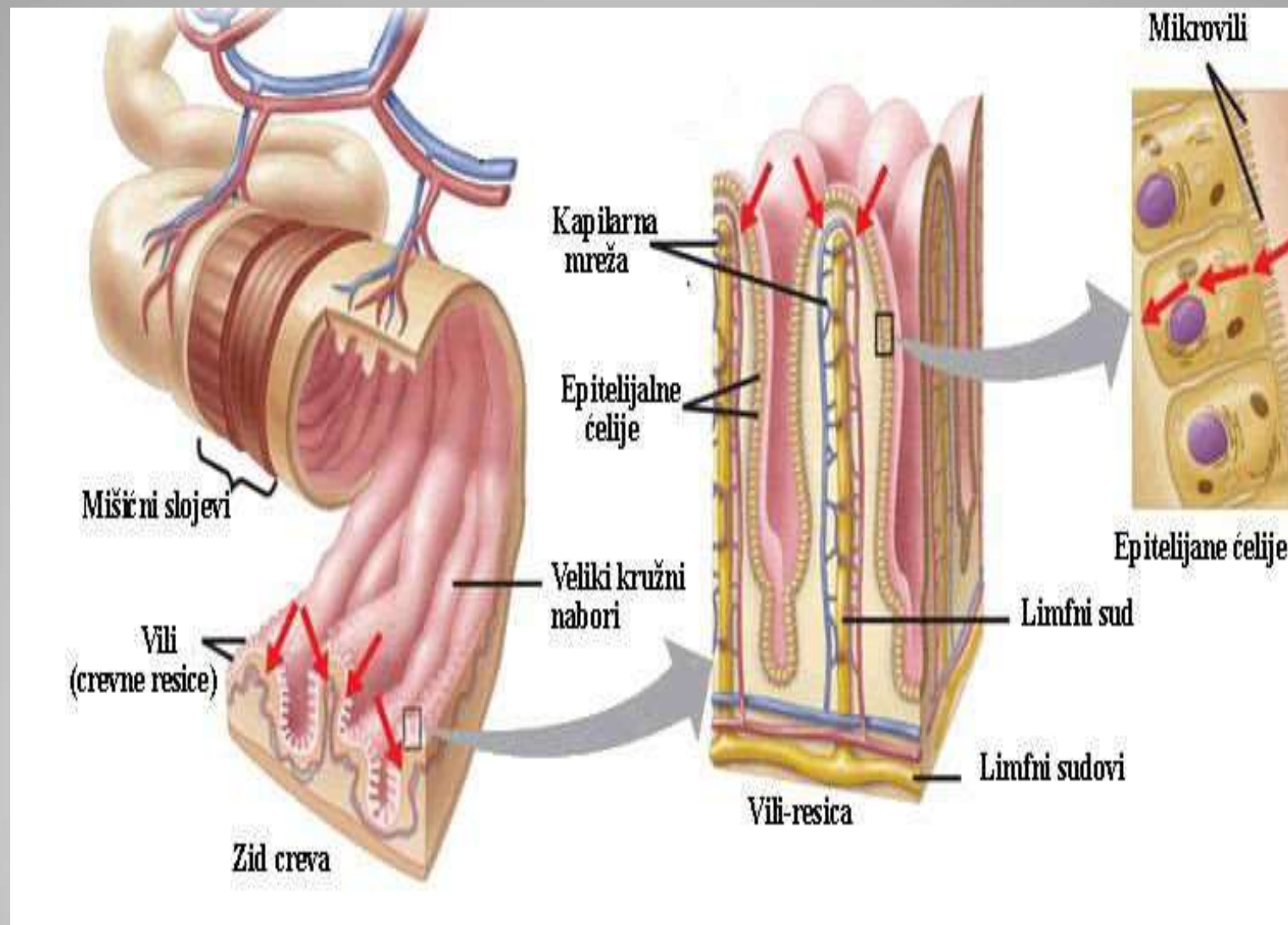
- **респираторни пут - најбржи пренос** токсичних материје до ткива
- **брзина апсорпције зависи од:**
  - разлике у концентрацији између алвеола и капилара, дужине експозиције, површине
  - алвеоло-капиларне мембране, величине вентилације и минутног волумена десне половине срца
- **ресорпција у плућима – крвоток - лево срце - системска циркулација**
- **заобилази се јетра нема детоксикације**



# Егзогене интоксикације

- Гастроинтестинални пут уласка отрова
- Најчешћи пут уласка отрова
- Апсорпција зависи од:
  - дужине задржавања у гастроинтестиналном тракту
  - растворљивости у интестиналним соковима
  - брзине циркулације крви која односи токсичну супстанцу у систем вене порте
  - брзине циркулације лимфе (којом се преносе липосолубилне токсичне материје)
- У детоксикацији је најбитнија функција јетре





# Улазак егзотоксина преко коже

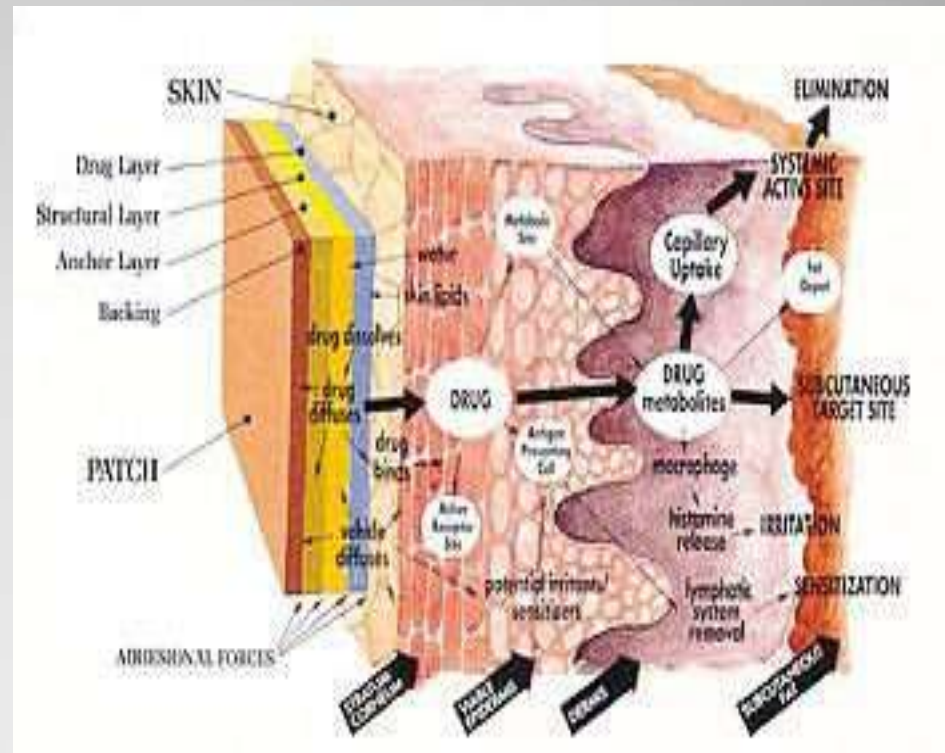
Апсорпција преко интактне *коже* је мала

Апсорпција:

- трансфоликуларно,
- отвори лојних и знојних жлезда

липосолубилне супстанце

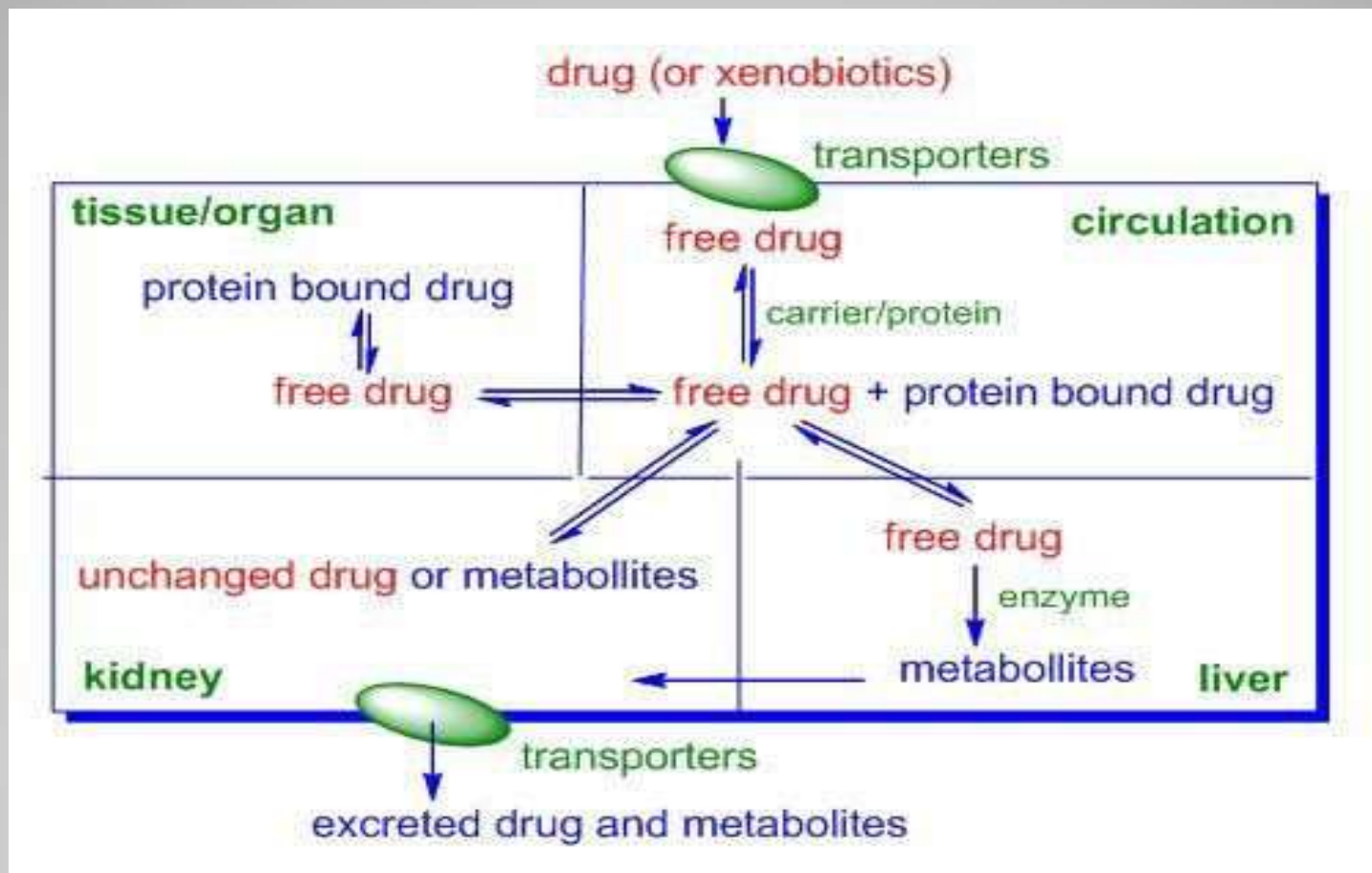
- органски растварачи,
- угљоводоници,
- алдехиди,
- кетони



# Егзогене интоксикације

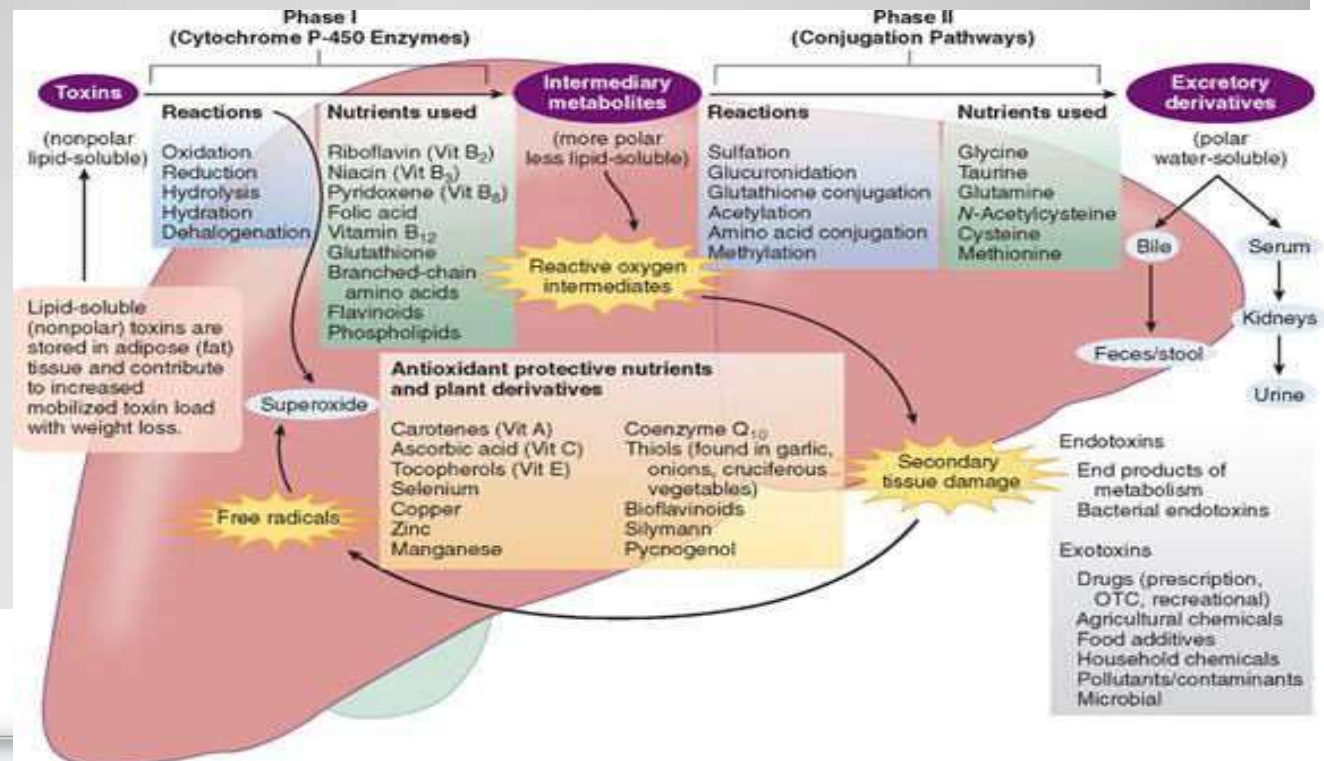
- **интензитет симптома интоксикације** зависи од:
  - количине токсина
  - брзине детоксикације
  - брзине елиминације из организма
- **"само доза чини неку материју отровом"**

# Расподела токсина у организму



# Биотрансформација ксенобиотика

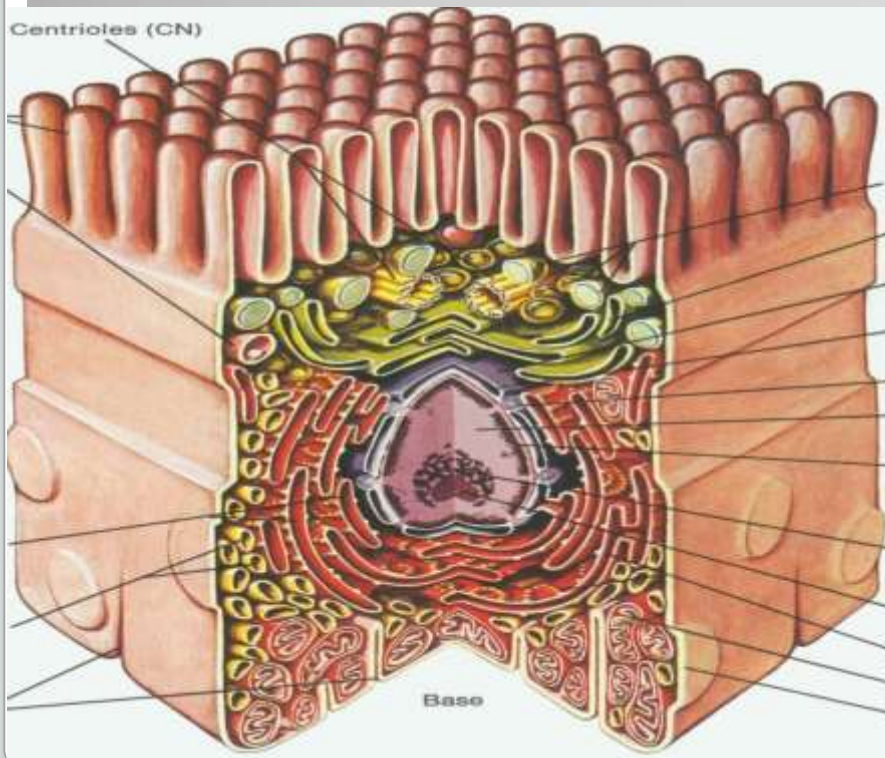
- Микрозомска трансформација
- Немикрозомска трансформација





# Биотрансформација ксенобиотика

- Реакције оксидације - **цитохром П-450**  
**моноксигеназе**



# Биотрансформација ксенобиотика

- **ЕНЗИМИ ФАМИЛИЈЕ СУР450**

- Изоензим флавин-моноксигеназе

- Алкохол дехидрогеназа

- Алдехид оксидаза

- Моноамин дехидрогеназа

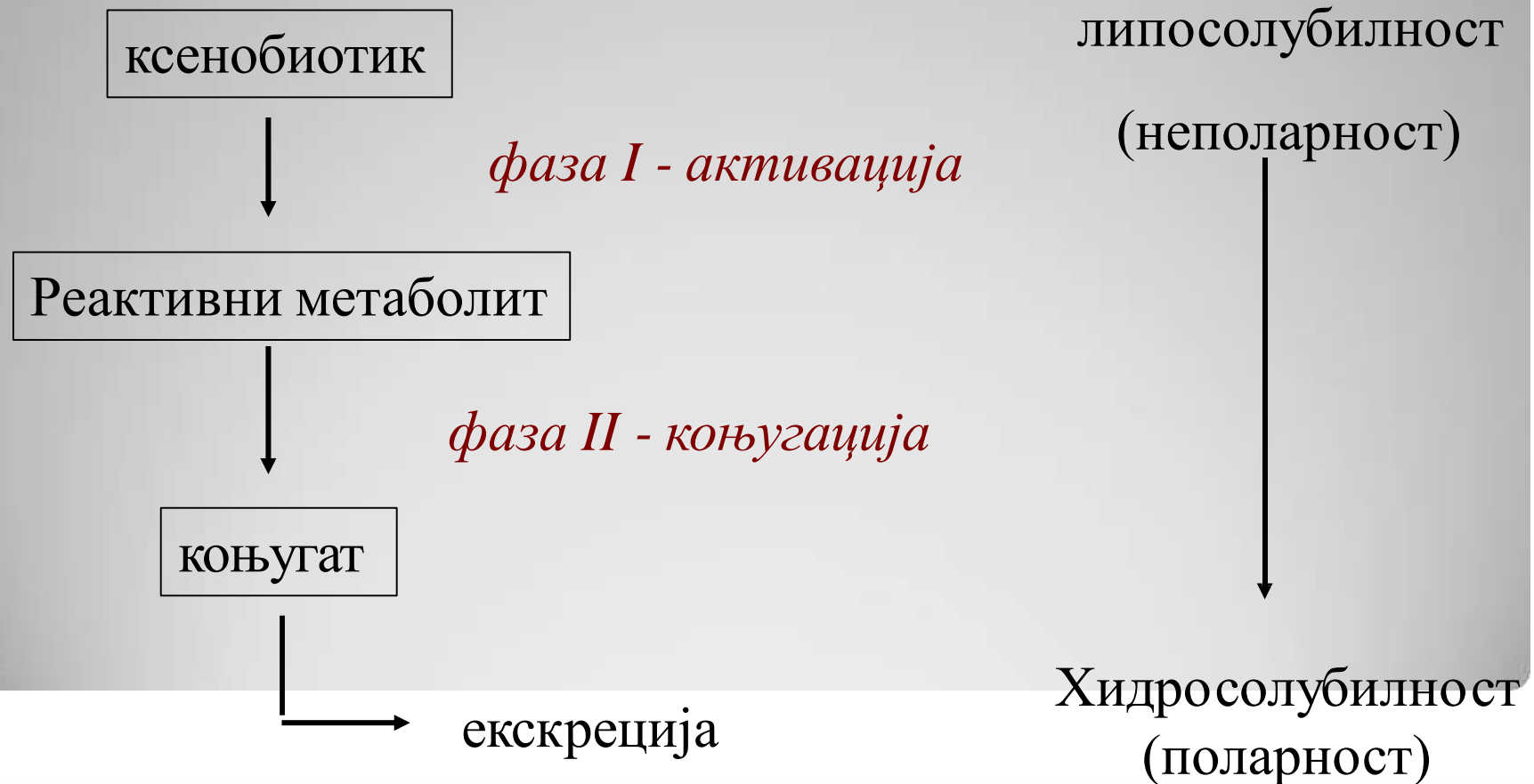
- **Оксидоредукциони потенцијал посредован је порфиринским гвожђем**

# Сврха биотрансформације?

- Редукција молекулске масе
- Одвајање од протеинских носача
- Хидрофилност
- Редукција степена јонизованости



# Конверзија липосолубилне у хидросолубилну супстанцу



# Фазе биотрансформације

- *фаза I*

- ✓ оксидација

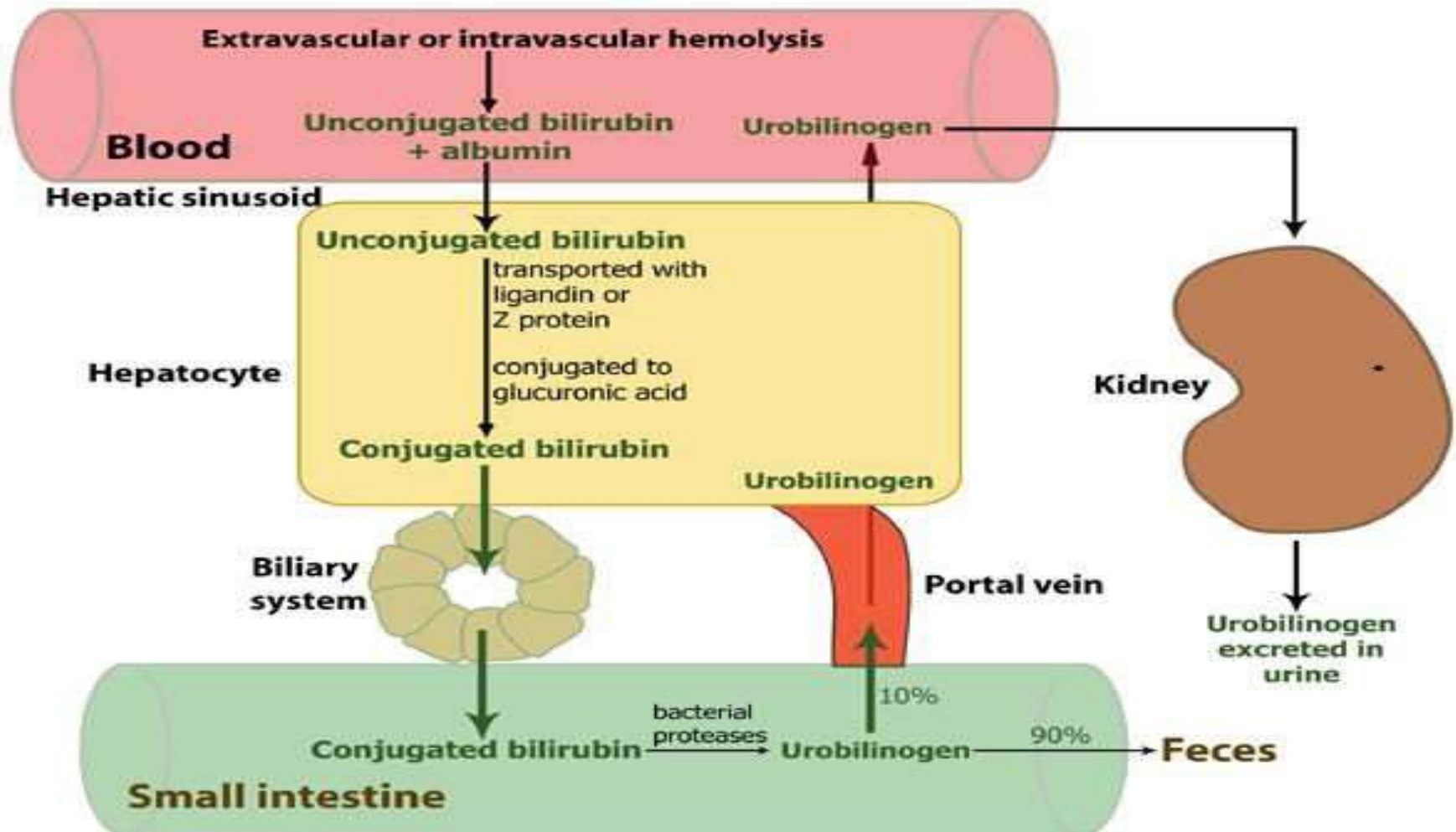
- ✓ редукција

- ✓ хидролиза

- *фаза II*

- ✓ коњугација

# Метаболизм билирубина



# Хемијска повреда

- започиње биохемијском реакцијом између **токсичне супстанце и ћелијске мембране**, која бива оштећена, што доводи до њене повећане пропустљивости.
- Два су кључна механизма оштећења ћелијске мембране:
  - **директна токсичност** комбиновањем са молекулским компонентама ћелијске мембране или органела
  - **слободни радикали (СР)** и липидна пероксидација

# Токсични ефекти на ћелијском нивоу

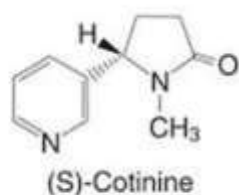
- **Протеини-главно место деловања:**
- Ензими (инхибиција или активација)
- Рецептори
- Јонски канали
- Транспортни протеини (хемоглобин)
- Хормони
- Антитела

# **АКУТНЕ ИНТОКСИКАЦИЈЕ**

- Токсични ефекти пушења и интоксикација **НИКОТИНОМ**
- Интоксикације **наркотицима**
- Интоксикација **етил-алкохолом**
- Интоксикација **органофосфатним једињењима**
- Интоксикација **угљен тетрахлоридом**
- Интоксикација **угљен моноксидом**
- Интоксикација **тешким металима**
- **Интоксикација отровима биолошког порекла**
  - **тровање гљивама**
  - **ујед змије**

# Интоксикација никотином

- **Никотин-алдехид** који се налази у биљкама (дувану, парадајзу, зеленим паприкама, кромпиру)





# Механизам дејства никотина

- Ниске дозе - **стимулација** никотинских холинергичких рецептора
- Високе дозе - **блокада** никотинских холинергичких рецептора
- **Никотин повећава:**
  - Ослобађање бета-ендорфина
  - Ниво допамина

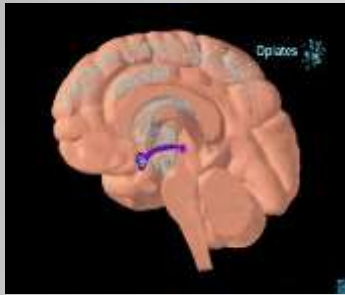
# Интоксикација никотином

- **Акутно** (преко никотинских холинергичких рецептора у неуромишићној синапси; поремећаји и парализа дисања)
- **Хронично** (преко никотинских холинергичких рецептора у симпатичком нервном систему; зависност)

# Интотоксикације наркотицима

## Хероин

ТРЕНУТНО И КРАТКОТРАЈНО ПОДИЖЕ  
ДОПАМИН



## Стимуланси

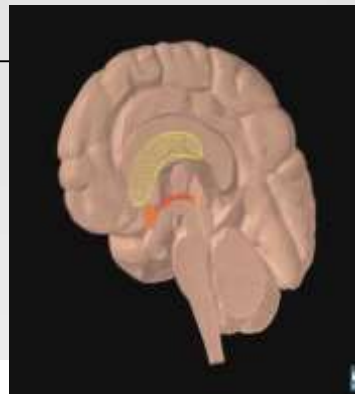
СПРЕЧАВАЈУ ПОНОВНО  
ПРЕУЗИМАЊЕ  
ДОПАМИНА И СЕРОТОНИНА

## Марихуана

СПОРИЈЕ ПОДИЖЕ ДОПАМИН



ПОРАСТ  
ДОПАМИНА



## Халуциногени

ИМИТИРАЈУ ДОПАМИН

# Путеви допамина

Фронтални  
кортекс

striatum

hippocampus

Substantia nigra

nucleus  
accumbens

raphe

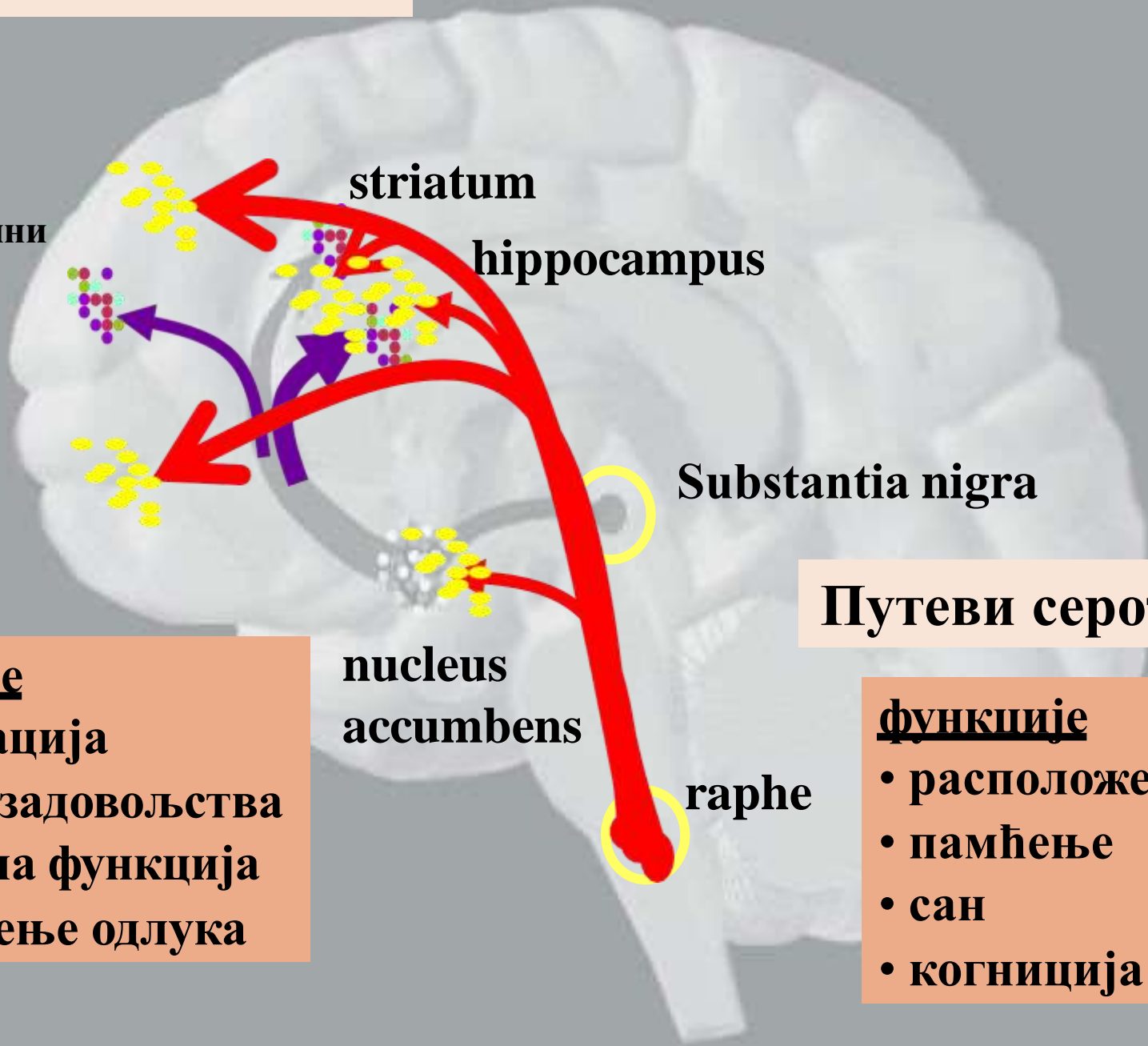
## функције

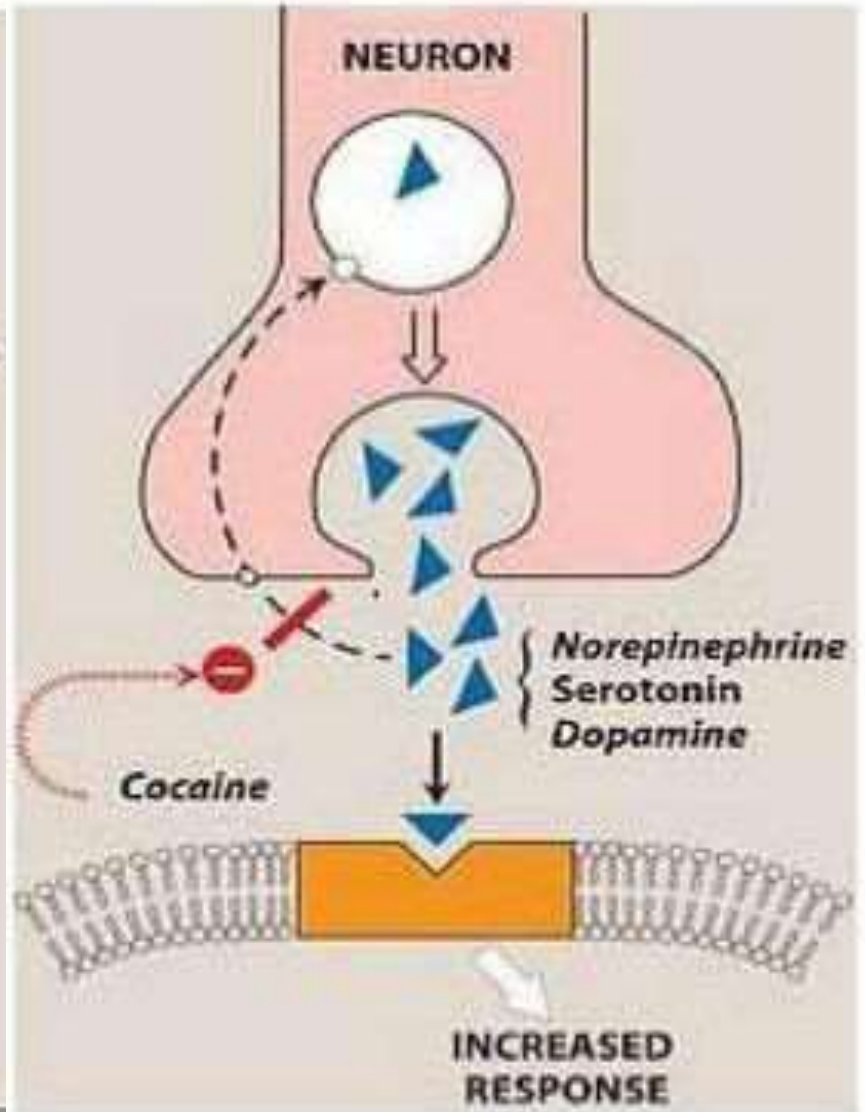
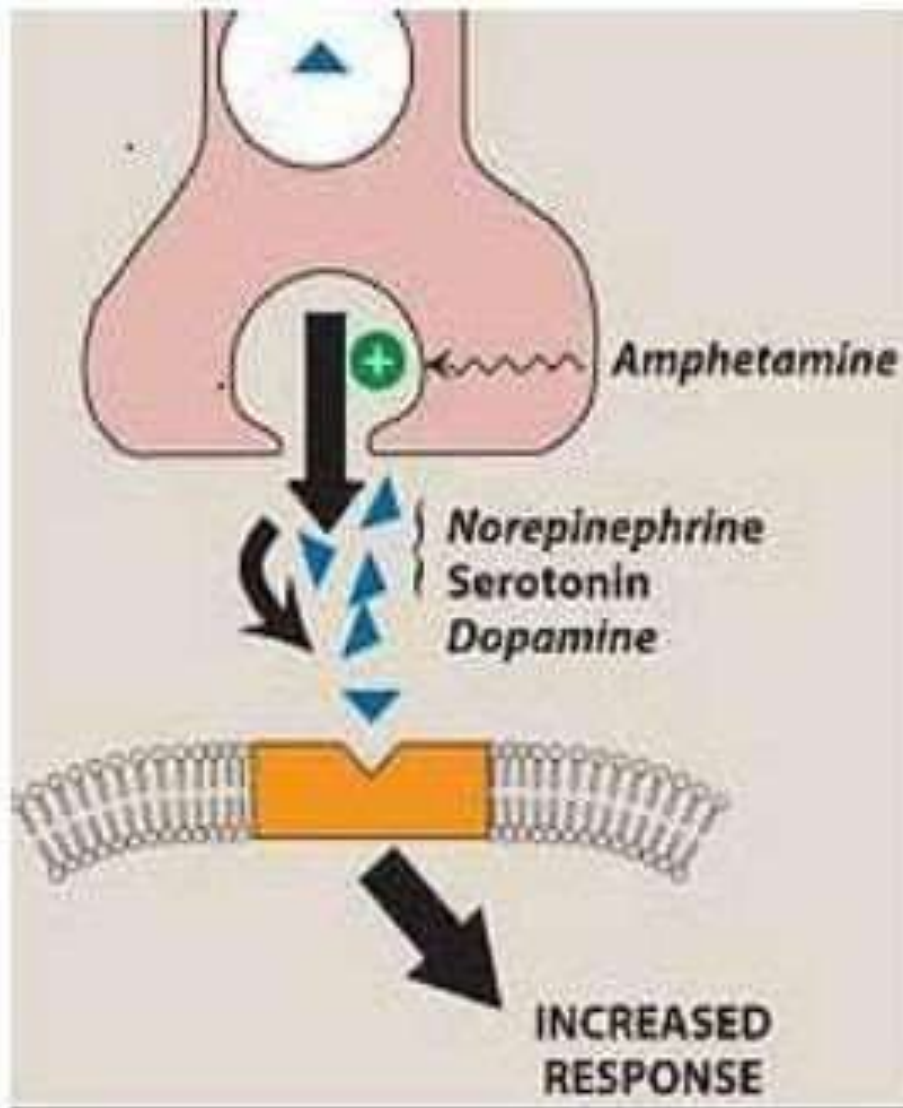
- мотивација
- осећај задовољства
- моторна функција
- доношење одлука

# Путеви серотонина

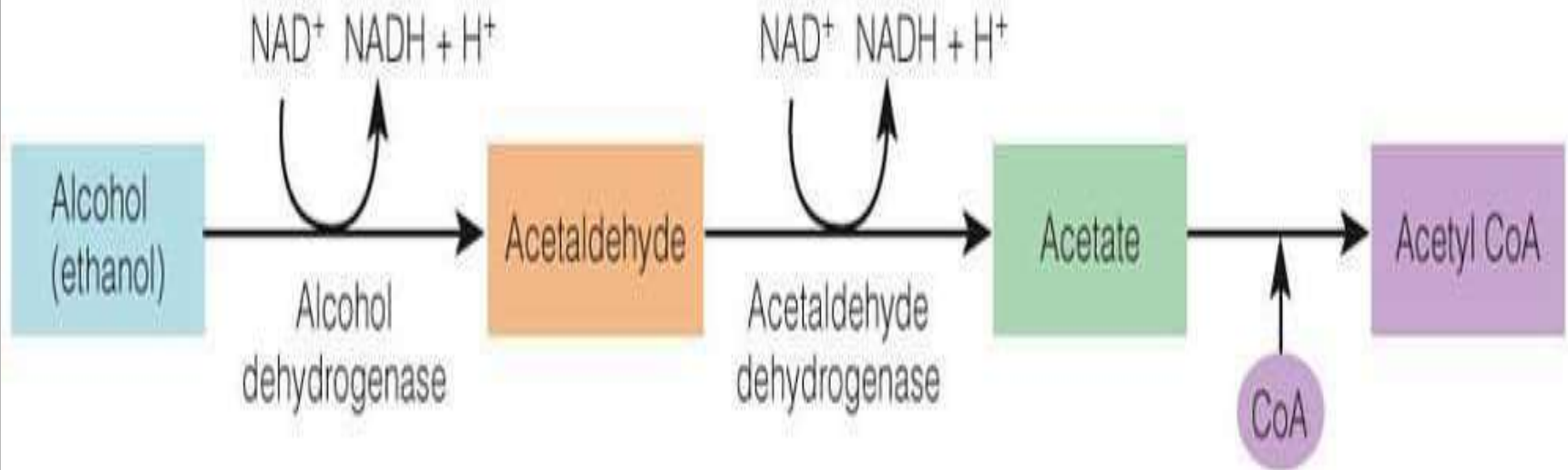
## функције

- расположење
- памћење
- сан
- когниција

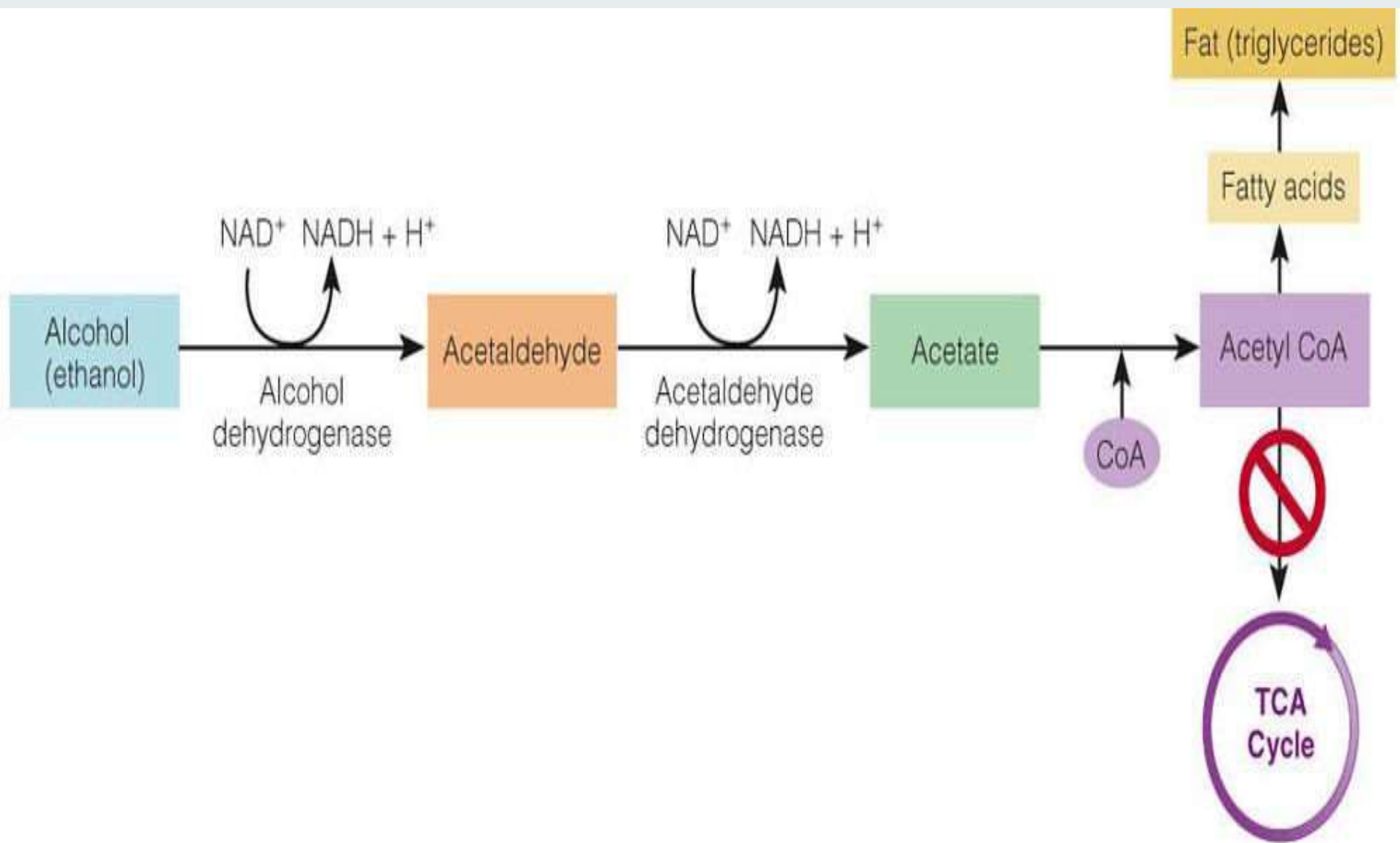




# Интотоксикација алкохолом



The conversion of alcohol to acetyl CoA requires the B vitamin niacin in its role as the coenzyme NAD. When the enzymes oxidize alcohol, they remove H atoms and attach them to NAD. Thus NAD is used up and NADH accumulates. (Note: More accurately, NAD<sup>+</sup> is converted to NADH + H<sup>+</sup>.)



Acetyl CoA molecules are blocked from getting into the TCA cycle by the high level of NADH. Instead of being used for energy, the acetyl CoA molecules become building blocks for fatty acids.





## Прогресија интоксикације

- **Телесна маса**
- **Метаболизам**
- **Врста алкохола**
- **Брзина конзумације**
- **Присуство хране у желуцу**



# Ефекти интоксикације

## Кардиоваскуларни систем

- Пораст крвног притиска и срчане фреквенце
- Вазодилатација у кожи
- Појачано одавање топлоте

## Уринарни систем

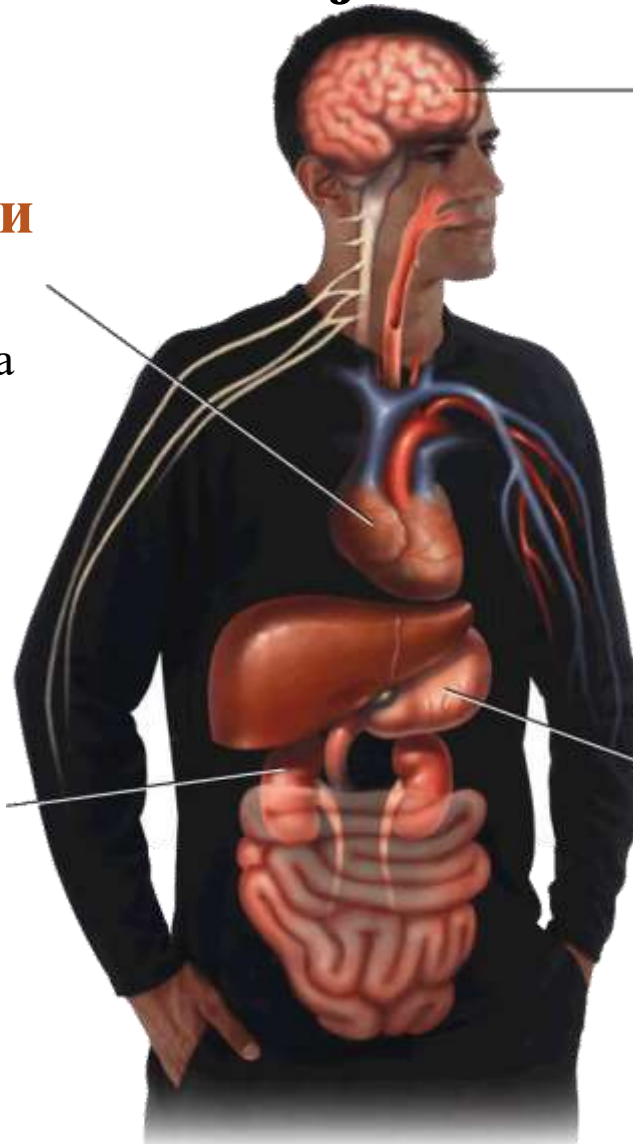
- Повећање диурезе
- Дехидратација

## Нервни систем

- Брадипсихичност
- Поремећај координације
- Поремећај сензорне перцепције
- Хипорефлексија

## Дигестивни систем

- Повећање секреције и убрзање перисталтике



# Акутна интоксикација метил алкохолом

- при уношењу у организам лоше дестилисаних жестоких алкохолних пића (са високим садржајем метил алкохола) или намерним додавањем метил алкохола
- дејством алкохолне дехидрогеназе стварају се изузетно **токсични метаболити метил алкохола** (формалдехид и мравља киселина)
- Терапија: препоручује се ингестија 40% **етил-алкохола**

# Интоксикација органофосфатним једињењима

- у саставу великог броја бојних отрова, пестицида (паратион)
- улазе путем коже, слузокозе, дигестивног и респираторног тракта
- симптоми: 30 минута до 2 сата након излагања
- Механизам дејства: **инхибиција ензима холинестеразе - интоксикација ацетил холином**
- Ефекти:
- **Периферни:** завршеци свих преганглијских и пост-ганглијских холинергичких влакана, соматских моторних влакана у неуромишићној спојници, влакана која инервишу знојне и сузне жлезде и срж надбубрежне злезде
- **Централни:** синапсе у централном нервном систему

## мускарински ефекти

- појачано лучење суза, пљувачке и зноја (стимулације **жлезда**)
- појачана секреција **bronхијалних жлезда**
- поремећаји **вида** (сужење зеница и поремећај акомодације на близину),
- успорен срчани рад,
- појачана секреција и перисталтика,
- учестало и неконтролисано мокрење

- **никотински ефекти**

- отежана концентрација,
- поремећај свести,
- депресија центра за дисање,
- тахикардија,
- вазоконстрикција у крвним судовима коже и абдомена и пораст крвног притиска,

- **поремећаји неуромишићне спојнице**

- лако замарање,
- фасцикулације и клонични грчеви,
- слабост респираторних мишића
- диспнеја,
- цијаноза

# Тровање угљен-моноксидом

- CO је гас без мириса и боје
- Тровању CO **изложене су особе** које:
  - удишу загађен ваздух из машина које раде на бензин или из неисправних пећи;
  - раде у рудницима угља, као ложачи ватре и вариоци и
  - пуше цигарете, цигаре или лулу
- На ефекте CO посебно је осетљив **фетус**
  - концентрација карбоксиемоглобина за 10 до 15% већа него у крви мајке

# Тровање угљен-моноксидом

- Иако је СО хемијска супстанца, као крајње оштећење изазива поремећај дисања, одн. **недостатак кисеоника**
- Нормално,  $O_2$  се преноси до ткива везан за хемоглобин (Hgb) еритроцита
  - **афинитет СО према Hgb 200 (до 300) пута већи** у односу на  $O_2$ , брзо се везује Hgb, спречавајући везивање  $O_2$
- Минималне количине СО могу да произведу значајне количине **карбоксихемоглобина** (СО везан за Hgb)

# Тровање угљен-моноксидом

- Веже се и за:
  - миоглобин
  - **митохондријалну цитохром-оксидазу** (чиме се инхибира ћелијско дисање)
- Резултат је:
  - хипоксија ткива
  - анаеробни метаболизам
  - лактацидоза



# Тровање оловом

- тежак метал присутан у нашем окружењу
- важан извор: бензин који садржи олово



# Тровање оловом

- **посебно су угрожени:**
  - нервни систем,
  - хематопоезиски систем
  - бубрези
- олово **постаје супституент за калцијум**
  - неки везујући протеини за калцијум везују олово
- врло мале концентрације олова (ниже од  $\text{pmol}$ )  
**активишу протеин киназу C** (PKC) током процеса који је зависан од калцијума
- пораст унутарћелијског слободног калцијума узрок је ћелијског оштећења

# Тровање живом

- **акутно тровање живом:**

- симптоми надражаја и оштећења **респираторног система** (иритативни бронхитис или токсични едем плућа)
- оштећења **слузокоже ГИТа**
- оштећења епитела **тубула**, акутна бубрежна инсуфицијенција

- **хронично** уношење мањих количина живе:

- кумулативни ефекат
- **оштећење бројних органа, посебно нервних ћелија:**
  - неуролошки испади
  - психички поремећаји ("*eretismus mercurialis*")

# Тровање арсеном

- познат као узрок многих намерних или задесних тровања
- токсично дејство услед:
  - **везивања за сулфхидрилне групе беланчевина (ензима)**
  - **замене фосфора у једињењима богатим енергијом**
- **акутна интоксикација:**
  - симптоми надражаја гастроинтестиналног тракта, неуролошки поремећаји, поремећаји функције јетре и бубрега
- **хронична интоксикација:**
  - најизраженије у хематопоезном систему (апластична анемија)
  - може настати и малигна трансформација ћелија

**Amanita muscaria**



**Amanita phalloides**



**Биолошки отрови**



# Тровање гљивама

*Amanita* печурке  
*A. Muscaria*,  
“мухара”, обично није  
токсична, може да буде



*A. Phalloides*; “зелена  
пупавка”

**90% свих тровања  
печуркама**



# Подела печурака (према активном принципу)

**I.ЦИКЛОПЕПТИДИ**

**II.МУСЦИМОЛ**, иботенска киселина

III.монометилхидразин

IV.мускарин

V коприн

VI индоли

VII различ. хем. структура - ГИТ иританси

# Циклопептиди

- не денатуришу се кувањем;
- LD50 аматоксина 0.1 mg/kg (један шеширић за одраслу особу);
- Клиничка слика тровања:
  - **I фаза** - ГИТ поремећаји
  - **II фаза** (12-48h)- опоравак, па нагло погоршање функције јетре (ензими↑)
  - **III фаза** (2-4 дана)- слабљење срца и бубега; ДИК; конвулзије и смрт...



# Мусцимол, иботенска киселина



- *Amanita muscaria* – мувара
- мусцимол – халуциноген;
- Иботенска киселина – инсектицид;
- Користила се у ритуалима (више од 3000 година) азијских и индијанских племена;
- **ефекти**: несигуран ход, еуфорија, халуцинације; **предозирање** – психоза, и кома..

# Змијски токсини

- Сачињени од *бројних ензима*
- обично се у змијском отрову налазе:
  - **протеолитички ензими** (протеиназе)
  - **липолитички ензими** (фосфолипазе и холинестеразе)
  - ензими укључени у **разградњу везивног ткива** (хијалуронидазе)
- садржај ензима у отрову различитих змија може да се разликује

✓ ДИК

✓ Покретање алергијске реакције у одговору на  
антигене змијског отрова



# Примери хроничних интоксикација

- Токсичне **хепатопатије**
- Токсичне **нефропатије**
- Токсичне **неуропатије**
- Токсичне **пнеумопатије**
- Токсичне **хематопатије**

# Токсичне хепатопатије

Настају:

- као последица процеса **биотрансформације** у јетри
- услед **накупљања** токсичних супстанци које ремете синтезу протеина у хепатоцитима
- **оштећења паренхима јетре**, са стимулацијом везивног ткива и настанком **цирозе јетре**

# Токсичне нефропатије

- настају:
- Услед излучивања токсичних супстанци бубрезима,
- нарочито је изражено нефротоксично дејство:
  - **токсичних метала**
  - **раствора који садрже угљоводонике.**
- доминантна су оштећења тубулске функције бубрега (реапсорпције или секреције)
- ређе се јављавају оштећења функције гломерула

# Токсичне неуропатије

- зависе од **врсте хемијске везе** коју токсично једињење остварује на нивоу нервног система
- **органофосфатна једињења** реагују са **естеразама** ћелијске мембране неурона, инхибишући њихово дејство, па настаје **аксонска дегенерација** са појачаном активношћу моторних неурона
- **органска једињења живе** изазивају оштећења функције малог и великог мозга и сензорних неурона

# Токсичне пнеумопатије

- акутно повећање пропустљивости на нивоу алвеоло-капиларне мембране и настанка **плућног едема**
- хронично таложење неразградивих честица, пролиферација везивног ткива са настанком **пнеумокониозе**
- алергени могу проузроковати настанак **астме**
- дуготрајна иритација супстанцама присутним у удахнутом ваздуху **хронични бронхитис**



# **Токсичне хематопатије**

- **смањено сазревање леукоцита, еритроцита и тромбоцита у костној сржи (панцитопенија)**
- **поремећаји у синтези фактора коагулацији крви (коагулопатије)**
- **малигна трансформација ћелија крви**

**Хвала на пажњи!**