

DOI: 10.7251/VJRS1302117C

UDK 612.014.46:541.41

Vitomir Ćupić,¹ Biljana Antonijević,² Vesna Matović,² Zorica Bulat,² Saša Vasilev³

KLINIČKE MANIFESTACIJE I MEHANIZMI TOKSIČNOG DELOVANJA HEMIJSKIH SUPSTANCIJA

Kratak sadržaj

Kada određena supstancija uđe u organizam, njeno toksično delovanje se klinički može manifestovati na razne načine, zavisno od vrste poremećaja prouzrokovanog na nivou ćelije. Vezivanjem za određene endogene molekule, toksična jedinjenja mogu prouzrokovati poremećaj genske ekspresije (neoplazija, teratogeneza), poremećaj tekućih ili trenutnih aktivnosti ćelije (tremor, konvulzije, spazam, aritmija), poremećaj integriteta ćelije (poremećaj sinteze proteina, poremećaj funkcije ćelijske membrane, smrt ćelije) i poremećaj odnosa sa drugim ćelijama (poremećaj u hemostazi – krvarenje).

Najteži poremećaji, koji nastaju usled vezivanja hemijskih supstancija sa takozvanim „kritičnim proteinima” (DNK, RNK), klinički se mogu manifestovati kao: mutageneza, karcinogeneza, teratogeneza i imunotoksičnost.

Ključne reči: mutageneza, karcinogeneza, teratogeneza, imunotoksičnost.

Vitomir Ćupić,² Biljana Antonijević,² Vesna Matović,² Zorica Bulat,² Saša Vasilev³

CLINICAL MANIFESTATIONS AND TOXIC EFFECT MECHANISMS OF CHEMICAL SUBSTANCES

Abstract

When chemical compound enter the body, its toxic effect may clinical to demonstrate in different way, depend from kind of disturbance, what that substance induced in the cell. Binding for endogenous molecules toxic substances

¹ Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu.

² Katedra za toksikološku hemiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu.

³ Institut za primenu nuklearne energije, INEP, Zemun.

can induced disturbance of gens expression (neoplasia, teratogenesis), disturbance of curently activities of cell (tremor, convulsions, spasm, aritmia), disturbance of integrity of cell (disturbance of sinthesis of proteins, disturbance of function of cell membrane, death of cell) and disturbance of relation with other cells (disorders of hemostasis – bleeding).

The most serious disturbances which may to begin because of binding chemical substances for so-called “critical proteins” (DNA, RNA) clinical may to demonstrate as: mutagenesis, carcinogenesis, teratogenesis and as immunotoxicity.

Key words: mutagenesis, carcinogenesis, teratogenesis and immunotoxicity.

UVOD

Mogućnost trovanja ljudi, a posebno domaćih životinja, danas je izuzetno velika. Pored mnogobrojnih хемијских супстанција, као што су разни инсектициди (ovicidi, larvicidi, adulticidi, атрактанти и репеленти), родентициди (raticidi и muricidi), фунгициди, лимациди (moluskicidi), herbicidi (silvicidi, desikanti и defoliанти), trovanje kod životinja mogu uzrokovati и неке биљке (odnosno alkaloidi, гликозиди и saponini – тоksične материје садржане у njима), које животинје могу конзумирати, нарочито када су гладне (Bruere и сар., 1990; Plumlee, 2004).

Bez obzira na veliku upotrebu pesticida, нарочито у развијеним земљама, у данашње време хронична trovanja nisu тако чест узрок болести kod životinja. Jedva da se desi u više od jednog slučaja na 100 životinja, bilo које врсте (Bandal и сар., 1981).

Međutim, када су у питању акутна trovanja, број trovanih životinja je daleko veći. Posebno je број позитивних dija-

гноза повећан тамо где постоје докази о контакту или повезаности болести са потенцијалним тоksiчним агенсом или докази да је животinja viđena да конзумира, односно да је била изложена специфичном отрову (Lorgue и сар., 1996).

МЕХАНИЗМИ ТОКСИЧНОГ ДЕЛОВАЊА ХЕМИЈСКИХ СУПСТАНЦИЈА

Da li će се одређени симптоми тоksiчног деловања хемијских супстанција или пак trovanja развити и у коликом stepenu, зависиће од количине апсорбоване супстанције (otrova), затим врсте и старости животинје, njenog општег здравља, индивидуалних варијација и других потенцирајућих или predisponирајућих фактора (Andrews и Humphrey, 1982).

Takođe, stepen тоksičnosti nekog јединjenja зависи и од toga да ли се нека супстанција у организму метаболизује, какви су метаболити по тоksičnosti у односу на изворно јединjenje, да ли та супстанција и/или метаболит делује тоksiчно без реаговања са endogenim mole-

kulima ili pak ulazi u ćelije i u njima (reagujući sa specifičnim receptorima, nukleinskim kiselinama, proteinima, odnosno raznim enzimima) remeti određene bioхемијске процесе значајне за живот ćelije, па самим тим и организма (Vojvodić, 1997). Наравно, у свему овоме велику улогу имају и механизми репарације на молекуларном, ћелијском и ткивном нивоу. Уколико су заштитни механизми којим располажу биолошки системи недovolјни да отклоне све последице деловања тоksiчних супстанција, тада настају различити облици тровања (Jokanović, 2001).

POSLEDICE TOKSIČNOG DELOVANJA HEMIJSKIH SUPSTANCIJA NA ĆELIJE

Ćelije за своје текуће активности, деобу, диференцијацију или програмiranу смрт (apoptozу), те метаболisanje разних хранљивих састојака, користе бројне синтетичке, метаболичке, кинетичке, транспортне и енергетске системе (Буја и сар., 1993). Ови системи су организовани у макромолекулске комплексе, у облику органа или ћелијске мембране, помоћу којих ћелије одржавају унутрашњи интегритет и однос према другим ћелијама. Какав ће поремећај ћелијске функције настати, зависи пре свега од тога са којим је молекулом тоksiчна хемијска супстанција (отров) stupila у интеракцију (Gregus, 1996). Уколико је тај молекул био укључен у регулацију функције ћелије, тада може доћи до *porемећаја genske експресије* и *porемећаја у тренутној активности ћелија*. С друге стране, ако је молекул са којим је stupio у интеракцију отров, укључен у

одржавање интегритета ћелије, тада може настати *porемећај унутрашњег интегритета* и *porемећај у односу са другим ћелијама* (Nelson i Pearson, 1990).

У оквиру *porемећаја genske експресије* може доћи до поремећаја у транскрипцији генетских информација са DNK на RNK, затим поремећаја у трансдукцији (преношењу сигнала), као и поремећаја у продукцији сигнала. Кад је у питању *porемећај текућих активности ћелија*, тада може настати поремећај у екситабилности ћелије, затим може доћи до промена у количини излученог neurotransmitера, поремећаја услед интеракције отрова и neurotransmitерских рецептора, промена у intracelularном преносу сигнала, као и заустављању преноса сигнала услед dejstva nekog отрова (Coles, 1984).

У оквиру *porемећаја интегритета ћелија* могу настати поремећаји у очувању унутрашњег интегритета ћелије, поремећаји у синтези ATP-а, те поремећаји у концентрацији јона калцијума (Nicotera i сар., 1992). Такође, неке хемијске супстанције, познати отрови, могу да делују на ћелије и да доведу до *porемећаја функционалног односа истих са другим ћелијама*. Тако smanjena синтеза фактора коагулације у јетри, под uticajem кумарина, не изазива директне тоksiчне ефекте на јетру, али може да узрокује смрт организма због крварења (Albert, 1979).

KLINIČKE MANIFESTACIJE TOKSIČNOG DELOVANJA HEMIJSKIH SUPSTANCIJA

Како ће се клинички манифестовати тоksiчно деловање појединих тоksiчних

хемијских супстанција, односно отровних материја, зависи, у првом реду, од тога до каквих је поремећаја на нивоу ћелије довео одређени отров.

Поремећај гeнске експресије. Активност ћелија регулишу молекули који активирају специфичне ћелијске рецепторе, који су повезани са системом за преношење сигнала до регулаторних региона на генима и/или до функционалних протеина. Уколико је као последица дејства отрова на специфичне рецепторе дошло до поремећаја експресије гена и других поремећаја у трансдукцији и продукцији сигнала, тада може доћи до поремећаја у деоби ћелија (*неоплазија* и *тератогенеza*), затим апоптозе (*инволуција tkива*, *тератогенеza*), као и поремећаја у синтези протеина (Gregus, 2008).

Поремећај текућих активности ћелије. Многе функције у ћелији зависе од концентрације јона калцијума или, прецизније рeчено, од уласка јона калцијума у цитоплазму и стимулisanja синтезе интрацелуларних секундарних гласника, као што су циклични AMP и инозитол трифосфат. Тако, услед дејства nekог отрова, може доћи до поремећаја у концентрацији јона калцијума, а услед тога до поремећаја неке физиолошке функције, на пример мишића (*tremor*, *конвулзије*, *спазам*, *аритмије* итд.) (Nicotera и сар., 1992).

Поремећај унутрашњег интегритета ћелија. Бројне тоksiчне хемијске супстанције могу да утичу на одржавање интегритета ћелије. У вишећелијским организмима, неопходно је да ћелије сачувају своју функцију и однос са другим ћелијама.

Услед поремећаја унутрашњег интегритета ћелија, може доћи до поремећаја у синтези протеина, поремећаја у функционисању ћелијске мембране, а услед тога и повреде, односно смрти ћелија (Buja и сар., 1993).

Поремећај односа са другим ћелијама. У оквиру овог поремећаја, може доћи до поремећаја у хемостазу, односно долази до крварења.

Од свих наведених поремећаја или, прецизније рeчено, клиничких манифестних знакова тоksičног деловања супстанција, за клиничку праксу су најважнији: *мутација*, *карциногенеza*, *тератогенеza* (Lorgue, 1996; Klaunig и Kamendulis, 2008) и *имунотоksičnost* (Descote, 1999).

MUTAGENEZA

Мутација (*mutare* – промена) је процес формирања промена у генетском коду или шифри. Постоје три врсте генетских оштећења. То су *гeнске мутације*, које се још називају и микролезије, затим промене у структури хромозома (*хромозомске aberације*) и броју хромозома (*анеуплоидија*), које се још називају и макролезијама. Супстанције које изазивају мутације, називају се мутагенима, док се оне супстанције које мењају структуру, односно број хромозома називају кlastогенима, односно анеугенима (Anđelković и Savković, 1990).

Гeнске мутације. Гeнске мутације (или таčkасте мутације) представљају промене у редоследу базних парова у ДНК, које могу бити ограничене на један или

mali broj baznih parova. Posle deobe ćelije, ove promene DNK sekvenci se prenose na „ćelije ćerke” tj. ulaze u proces nasleđivanja (Preston i Hoffman, 2008).

Kao što je poznato, DNK se formira od dve purinske (adenin i guanin) i dve pirimidinske baze (citozin i timin), pri čemu se guanin iz jednog lanca uvek vezuje za citozin iz drugog lanca DNK, odnosno adenin za timin. Ukoliko dođe do promene u redosledu vezivanja unutar jednog tipa baza, na primer, umesto guanina vezuje se adenin, ili umesto timina vezuje se citozin, takva mutacija se naziva *tranzicija*. Međutim, ako promena bude takva da, umesto pirimidinske, obuhvati purinsku bazu, takva mutacija se naziva *transverzija*. Genske mutacije mogu da nastanu spontano u molekularnim procesima, za vreme replikacije ili očuvanja DNK pod uticajem različitih gena ili pod dejstvom mutagena iz spoljašnje sredine, kada dolazi do poremećaja u sintezi i rasporedu aminokiselina ili do stvaranja nefunkcionalnog gena. Poseban tip mutacija su tzv. *vanfazne („frameshift”) mutacije*, kod kojih dolazi do dodavanja (insercije) ili gubljenja (delecije) jednog ili dva para baza u molekulu DNK (Preston i Hoffman, 2008).

Hromozomske aberacije. Pod hromozomskim aberacijama se podrazumevaju promene u strukturi hromozoma, koje se mogu posmatrati svetlosnom mikroskopijom. Te promene obuhvataju prekidanje hromozoma, do koga može doći na jednom ili obe hromatide i gru-

pisanjem prekinutih delova hromozoma. Aberacije u kojima učestvuje samo jedna od dve hromatide u replikovanom hromozomu nazivaju se *aberacije tipa hromatida*, a one koje obuhvataju obe hromatide, *aberacije tipa hromozoma*. Jonizujuće zračenje izaziva oba tipa aberacija, i to aberacije tipa hromozoma nastaju kada se ćelije izlože zračenju pre replikacije DNK, a aberacije tipa hromatida, kada se to dogodi posle replikacije DNK. Većina hемијских јединjenja (klastogena) indukuje samo hromatidne aberacije (Anđelković i Savković, 1990).

Aneuploidija. Kada ćelije imaju različit broj hromozoma u odnosu na normalan broj, karakterističan za određenu vrstu, takve ćelije se nazivaju *aneuploidne* i *poliploidne*. Aneuploidija označava gubitak ili dobijanje jednog ili više hromozoma, dok se poliploidija odnosi na kompletnu grupu hromozoma iz jedne ćelije. Aneuploidi kojima nedostaje jedan hromozom su monozomni, a oni koji imaju jedan hromozom u višku su trizomni. Ovakve promene u broju hromozoma su odgovorne i za nastajanje raznih naslednih bolesti, što je naročito izraženo u humanoј medicini.

Genetska oštećenja mogu nastati na polnim i somatskim ćelijama, a mogu ih izazvati brojni хемијски, физички или биолошки агенси. Које ће од наведених мутација настати зависи од тога на којим местима, односно са којим функционалним групамa DNK је дошло до vezivanja određene хемијске супстанције. Све генотoksične супстанције се деле на једи-

njenja prirodnog porekla (*alkaloidi, aflatoksin*), jedinjenja koja se koriste ili nastaju u industrijskim procesima (*alkilirajući agensi, organski rastvarači, organska jedinjenja metala, teški metali, zagađivači vode i vazduha, aldehidi, epoksidi, neorganska i organska jedinjenja arsena, berilijuma, hroma, kobalta, kadmijuma, nikla i olova*), farmaceutske proizvode (*antibiotici, citostatici, anestetici, kontraceptivna sredstva, supstancije koje ulaze u sastav kozmetičkih preparata*), pesticide (*piretrini – aletrin, organohlorna jedinjenja*) i genotoksične agense koji se nalaze u hrani i vodi (*mikotoksini, proizvodi metabolizma bakterija, nitrati, nitriti, saharin i ciklamati*) (Zimonjić, 1990).

KARCINOGENEZA

Karcinogeneza je proces stvaranja neoplazija, poznatih pod imenom kancer, rak ili tumor. Neoplazija u stvari predstavlja nasledno izmenjen i relativno autonoman rast tkiva sa dugim latentnim periodom između prve ekspozicije nekom hemijskom karcinogenu i konačne pojave neoplazije. Danas postoji veliki broj različitih hemijskih supstancija (preko 100.000), koje mogu (preko hrane, vode ili vazduha) ući u ljudski, odnosno životinjski organizam i izazvati stvaranje raznih neoplazija. Neoplazme mogu biti benigne i maligne, koje, za razliku od benignih, imaju metastatski rast i mogu se prenositi na udaljene organe (Anttila, 1993).

Većina hemijskih supstancija, pa tako i otrova, kada uđu u organizam, po-

dležu metaboličkim promenama. Upravo za vreme tih metaboličkih reakcija, neke supstancije postaju karcinogene, dok neki već poznati karcinogeni mogu postati neaktivni. Tako se uvođenjem hidroksilne grupe u neke policiklične ugljovodonike gubi njihov karcinogeni efekat. Isto tako, ukoliko se karcinogeni u organizmu vezuju za neke proteine, može doći do smanjenja njihovog karcinogenog efekta. Jedino ako se vežu sa takozvane kritične proteine, kao što su DNK i RNK, može doći do indukcije kancera. Među reakcijama prve faze biotransformacije za karcinogene supstancije značajne su reakcije aromatične i alifatične hidroksilacije, epoksidacija, N-dealkilacija i redukcija azo i nitro-grupe. U toku druge faze biotransformacije, najčešće se vrši detoksikacija karcinogena, iako ima primera da nastaju jedinjenja koja imaju izraženiji karcinogeni potencijal.

Tako etilen-dibromid i druga halogena alifatična jedinjenja reaguju sa glutatonom u prisustvu glutation S-transferaze, pri čemu se formira veoma reaktivan karcinogen S-episulfonijum etilglutination koji alkiluje DNK i izaziva neoplastične promene u bubrezima.

Takođe, u reakcijama biotransformacije mogu nastati i reaktivni molekuli, usled konverzije u elektrofile i slobodne radikale. Elektrofile su molekuli koji sa drže atom kome nedostaje jedan elektron sa pozitivnim naelektrisanjem, što mu omogućava da, deleći zajednički elektronski par, reaguje sa nukleofilima, koji imaju atom sa jednim elektronom

вишка. Међу јединjenjима која се метаболитички трансформишу у карциногене електрофиле су полициклични угљоводонци и ароматични амини бензидин, нафтиламин и 4-аминобифенил.

Слободни радикали су веома реактивни молекули или делови молекула који имају један или више неспарених електрона у спољашњој орбитали. Слободни радикали се формирају приликом биотрансформације хемијских карциногена, као што су нитрозамини, нитро јединjenja, диетилstilbestrol, и нафтиламин. Стварање слободних радикала, а самим тим и стварање великог броја карциногена, спречавају антиоксиданси – витамини C и E (Guengerich, 2000). Сви данас познати карциногену могу се поделити на *супстанције органског и неорганског порекла, карциногена vlakna, hormone, као и на разна друга јединjenja познатог и непознатог састава* (Vainio и сар., 1985).

Карциногену органског порекла. Још одавно је познато да одређене супстанције изоловане из сировог катрана поседују карциногена својства. То су полициклични ароматични угљоводонци, као што су деривати антрацена и бензо (a) пирена (или 3,4-бензо-пирен). Зapaжено је да ова и њима слична јединjenja (3-метилхолантрен, дибензокарбазол и бензоантрацен), када се у току дућег времена наносе на кожу животиња испољавају карциногена дејства. Поред јединjenja катрана, утврђено је да карциногена својства поседују и азо-јединjenja, која после уношења храном у организам, могу испољити карциногену дејство на јетру. Код људи је зapaжено да карциногену

деловање на мокраћну бешику имају ароматични амини, док 2-ацетаминофлуорен код животиња делује карциногену на млечну жлезду, ушни канал и јетру. Поред тога, код људи карциногену делује бензидин, етил карбамат, азотни и сumpорни иперит и други алкилирајући агенси, а изразит карциногену потенцијал код људи и животиња поседују деривати нитрозамина (диметилнитрозамини, нитрозамин) (Lijinsky, 1977). Утврђено је да чак и неки састојци хране у присуству већих концентрација нитрита (пре свега у анаеробној средини) могу да формирају мале количине нитрозамина и сличних јединjenja. Један од најснажњих карциногена и за људе и животиње је афлатоксин B₁, производ гљивнице *Aspergillus flavus* (Ćupić, 1999). Значајно је споменути и то да се у нормалним метаболитичким реакцијама у организму могу формирати карциногену. Један од примера је етионин, који представља производ физиолошког метаболизма аминокиселине метионина. Иначе, етионин је снажан hepatокарциноген код pacова (Williams and Wisburger, 1986).

Карциногену неорганског порекла. Зapaжено је да и неки метали могу да буду карциногену за људе и животиње. Код људи који раде у индустрији и топоницима, за сада су карциногену дејство испољили арсен (карцином коже и плућа и leukemija), кадмијум (карцином prostate и плућа), хром и никал (карцином плућа и digestивног тракта). Код експерименталних животиња су карциногену деловање показали берилијум, кобалт,

gvožđe, olovo, titan i cink (Klaunig i Kamendulis, 2008).

Karcinogeni efekti vlakana. Poznato je da azbestna vlakna kod ljudi i životinja mogu uzrokovati pojavu kancera. Slične efekte ispoljavaju i neke plastične materije, koje se koriste za izradu medicinskih sredstava (Jokanović, 2001).

Hormonski karcinogeni. Hormoni su najčešćeaminske, steroidne i polipeptidne građe i imaju značajnu ulogu u održavanju unutrašnjeg integriteta organizma. Neki oblici kancera mogu nastati posle poremećene produkcije hormona ili promena u regulaciji funkcije perifernih endokrinih žlezda pod uticajem prednjeg režnja hipofize. Kod ljudi je do sada opisan značajan broj neoplazmi štitne žlezde, koje nastaju inhibicijom sinteze ili sekrecije hormona štitne žlezde ili usled poremećaja mehanizma kontrole sekrecije ovih hormona pod uticajem hipofize i hipotalamusa. Kod pacova je na sličan način karcinom štitne žlezde izazvao i fenobarbiton, koji je poznati induktor enzima jetre, koji metabolišu tireoidni hormon T₃. Usled toga, ovog hormona je bilo manje u cirkulaciji, pa je zbog toga dolazilo do poremećaja u kontrolnim mehanizmima. Pored toga, kod ljudi je zapaženo da karcinogeni potencijal imaju neki prirodni hormoni (humani hormon rasta, estrogeni) i sintetski hormoni (dietilstilbestrol, etinil estradiol i tamoksifen), dok muški polni hormoni imaju manji karcinogeni potencijal (Henderson, 1982).

Karcinogeni efekti smeša poznatog ili nepoznatog sastava. Često se dešava da ljudi ili životinje budu izloženi dejstvu više karcinogenih supstancija, što je naročito slučaj prilikom pušenja duvana, udisanja izduvnih gasova automobila, udisanja proizvoda spaljivanja ili nekih otrova koji se nalaze u vazduhu. Takođe, vrlo važna hemijska smeša koju ljudi i životinje svakodnevno unose u organizam i koja može da ispolji karcinogeno delovanje jeste hrana. Ovo dejstvo je naročito karakteristično za veoma kaloričnu hranu, etanol, niz kontaminanata hrane (aflatatoksin B₁), i neke aditive (nitriti, boje, razni konzervansi). Ukoliko u hrani postoji deficit antioksidantnih materija (karoteni, selen, vitamini A, C i E), učestalije će se javljati i neoplazije (Miller i sar., 1994).

TERATOGENEZA

Teratogeneza se bavi proučavanjem nastajanja malformacija na plodu za vreme graviditeta. Štetni efekti otrovnih materija, do kojih može doći usled izlaganja organizma majke za vreme embrionalnog i fetalnog razvoja, najčešće su izraženi kao strukturne deformacije, usporen rast pojedinih organa ili celog organizma, mentalna retardiranost i smrt. Sve ove promene u najvećem broju slučajeva su ireverzibilne. Agensi koji izazivaju usporen rast celog embriona ili pojedinih organa nazivaju se *embriotoksičnim*, oni koji izazivaju uginjavanje kao *embrioletalni*, a oni koji izazivaju deformacije odnosno strukturne i funkcionalne poremećaje kod živih mladunaca nazivaju se

teratogenima (Clegg и сар., 1986; Bartik и Piskac, 1981).

Токсични ефекти који могу да настану после излагања ембриона/ фетуса одређеним супстанцијима са тоksiчним деловањем зависе од степена њиховог развоја, односно старости и од хемијске структуре супстанција (отрова). После експозиције ембриона непосредно након оплођења, а пре имплантације у ендометријум материце (6–7. дан трудноће код људи или 5–6. дан код пасова), тоksiчне ефекте (углавном угинјаванје) изазивају DDT, никотин и неке супстанције које утичу на синтезу ДНК. Период органогенезе односно формирања органа и ткива, који код људи траје између 21. и 56. дана трудноће, а код пасова од 6. до 15. дана, карактерише се брзом деобом ћелија, њиховим миграцијима, интеракцијима и морфолошким обликовањем. После органогенезе настаје фетални период, који одликују диференцијација ткива, раст и физиолошко sazревање. У тој фази формирање органа није завршено, али они већ тада постоје и могу се препознати. Период феталног развоја је посебно осетљив на дејство отрова, па могу настати функционалне промене у нервном систему и репродуктивним органима. Ови ефекти се могу видети пре рођења. Функционалне промене које се испољавују после порођаја могу да представљају осетљиве индикаторе који указују на тоksiчне ефекте настале у ранијим фазама gravidитета и развоја организма (Dixon и Hall, 1982).

У групу јединjenja која испољавују тоksiчне ефекте на развој фетуса спадају

супстанције као што су етанол (Blot, 1992), који изазива фетални алкохолни синдром, кокаин, који изазива перфорацију плаценте, прерани порођај, микроцефалију и деформације уrogenиталног тракта, органохлорни инсектициди и хлордекон, неки herbicidi, fungicidi, полихлоровани бifenili и микотоксини (Faster и Gray, 2008). Међу лековима који могу да утичу на развој фетуса су диетилstilbestrol, nesteroидни estrogen који се примењује у хуманој и ветеринарској медицини, и за који је поуздано утврђено да изазива vaginalни adenokarcinom и друге врсте тумора код деце чије су мајке узимале овај лек током трудноће, затим retinoidи и витамин А, ukoliko се узима у већој дози током gravidитета, talidomid и valproinska kiselina, која се користи као antikonvulziv, односно antiepileptik, и која може да изазове деформације прстију и kardiоваскуларног система код фетуса (Jokanović, 2001; Ćupić и сар., 2007). Такође, познато је да се у току gravidитета код животиња не смеју применјивати tetraciklinи, albendazol и бројни други лекови (Campbell и Hodgson, 1993; Ćupić и сар., 2007).

ИМУНОТОКСИЧНОСТ

Бројне хемијске супстанције, а међу њима и лекови, могу деловати штетно на органе и имунокомпетентне ћелије (Т и В лимфоците) имунолошког система. Пошто такве супстанције, приликом тоksiчног деловања, доводе до имunosупресије, називају се и имunosупресивима, па се због тога нека од ових јединjenja (лекови) могу користити и у терапијске сврхе. То су лекови који се користе за супри-

miranje сва четири типа (I, II, III и IV) реакција преосетљивости, укључујући и специфичне аутоимуне болести. Они се могу користити, такође, и против канцера, а испољавaju одређену корист и у спречавању одбацивања транспланта. Познато је да имunosупресивно дејство поседују глукокортикостероиди, циклоспорин, азатиоприн, антинеопластичне супстанције (цитостатици), истамин, антилимфocитни глобулин и L-аспариганза (Ћупић, 1988; Ћупић и сар., 2007). Наравно, поред ових, постоји велики број отровних материја које, између осталих органа и органских система, оштећују и имунолошки систем и које се због своје велике тоksičnosti не могу користити и у терапијске сврхе, ради постизања имunosупресије.

Глукокортикостероиди. Глукокортикостероиди делују лимфocитички. Они смањују величину лимфних чворова и слезине, као и садржај лимфocита у њима, а да при томе немају тоksiчно деловање на пролиферацију мијелoидних и еритроидних матичних ћелија костне сржи. Глукокортикостероиди делују на ћелијски циклус активираних лимфocитних ћелија. Врло је важно споменути да се ендогени глукокортикостероиди ослобађају за време стреса и доводе до јакoг инхибитoрног ефекта на имуни систем код животиња (Brander и сар., 1994; Adams, 2001; Ћупић и сар., 2007).

Циклоспорин. Циклоспорин (или циклоспорин А) јесте циклични пептид (антибиотик) изолован из гљива *Cylindrocarpon lucidum* и *Trichoderma polysporum*. Овај лек високоспецифично и селективно инхибише активацију Т-лимфocита, без дејства на

експресију супресорских Т-лимфocита. Овај свој ефект циклоспорин постиже на тај начин што инхибира одговор Т-лимфocита на интерлеукин-1, тако да ови не могу продукovati, односно стварати и отпуштати интерлеукин-2. Циклоспорин не делује на функцију В-ћелија. Лек није цитотоксичан у уобичајеним концентрацијama и мора се апликовати пре пролиферације Т-ћелија, односно пре излагања специфичном антигену. Циклоспорин је показао импресивну ефикасност у превенiranju одбацивања калема, после извршене трансплантације органа код људи. Нажалост, ова имunosупресија изазива нефротоксичност и може проузроковати благо повишење нивоа креатинина у крви, па чак и озбиљну олигурију (White, 1986). Поред класичног објашњења да *циклоспорин А* имуномодулаторни ефект остварује пре свега инхибицијом синтезе интерлеукина-2, резултати новижих експеримената указују на то да овај ефект настаје и услед инхибитoрног деловања овог антибиотика на мононуклеарне фагоците. Клиничка примена циклоспорина у ветеринарској медицини је углавном ограничена на аутоимуне болести.

Азатиоприн. Азатиоприн је имидазолски дериват пуринског антагонисте 6-меркаптопурина (6-MP). У организму се конвертује скоро у потпуности у 6-MP, али је око 10 пута активнији као имunosупресор, што указује на његову интерференцију са одговором лимфocита на антиген. По механизму деловања, азатиоприн припада групи структурних аналога или антиметаболита. Иако највероватније делује посредством меркаптопури-

на, азатиоприн се ипак далеко више употребљава као имunosupresiv него сам меркаптопурин. Азатиоприн је мање ефикасан као имunosupresivни лек од циклофосфамида, а поред тога има и неколико нежељених ефеката. Главна тоksičnost азатиоприна је повезана са депресијом костне срџи, која се обично манифестује као леукопенија, тромбоцитопенија, а могу настати и крварења. Виоке дозе изазивају и гастроинтестиналне поремећаје. Перорална доза азатиоприна за псе износи 2,2 mg/kg/дневно (Rosenthal, 1985).

Antineoplastične supstancije. Неколико антимерболита синтезе нуклеинских киселина, као и многи цитотоксици алкилирајући агенси могу се користити као хемијски имunosupresivни лекови. Цитотоксици лекови су вероватно активни у следећим фазама имуног одговора. Фаза I – препознавање и/или обрада антигена (макрофази, активирани B и T-ћелије): циклофосфамид и цитимун (безбедан аналог циклофосфамида). Фаза II – амплификација (лимфоцити у blastogeneзи, макрофази, B-ћелије и T-ћелије): циклофосфамид, цитимун, 5-fluorouracil, 6-меркаптопурин, citarabin. Фаза III – продукција антитела: циклофосфамид и цитимун. Фаза IV – имуни ефект или одговор (плазма ћелије, мали лимфоцити, B-ћелије и T-ћелије): циклофосфамид, цитимун, метотрексат, citarabin, хлорамбуцил и мelfalan. Клиничке индикације за примену антинеопластичних агенаса као имunosupresora су следеће:

Циклофосфамид и цитимун се могу користити у леchenju multiplog мијелома,

макроглобулинемие, аутоимуне хемолитичке анемије и реуматоидног артритиса. Хлорамбуцил и мelfalan су ефикасни код multiplog мијелома и макроглобулинемие (Brander и сар., 1994; Ćupić и сар., 2007).

Histamin. Мada је од ограниченог клиничког значаја, треба свакако споменути да хистамин има инхибиторни ефект на активност мастоцитних ћелија и базофила. Такође, хистамин депримира ослобађање лизозомалних ензима из неутрофила и секрецију имуноглобулина и лимфокина из лимфоцита. На тај начин хистамин може деловати као умерени модулатор имунолошки посредованих инфламаторних реакција углавном преко H₂-рецептора (Vragić и Milošević, 2012).

Antilimfocitni globulin (ALG). Антилимфоцитни серум се добија инкулацијом разних врста животиња са пурификованом суспензијом лимфоцита који потичу од друге врсте животиња. Касније се добијени серум pročисти, да буде активан само против лимфоцита. Антилимфоцитни глобулин супримира ћелијски имуни одговор, док на хуморални нема ефекта. У ствари, антитела из овог антисерума делују пре свега на мале периферне лимфоците који циркулишу између крви и лимфе. Антитела се везују за површину ових малих T-лимфоцита, који иначе служе за препознавање антигена. Нjegова примена је ограничена, јер индукује имуни одговор против самог себе, а поред тога може изазвати и реакције преосетљивости (Vragić и Milošević, 2012).

L-Asparaginaza. Ova antineoplastična supstancija se sada dobija iz *Escherichia coli*, korišćenjem DNK rekombinantne tehnologije. Ona suprimira fazu amplifikacije imunog odgovora (limfocitnu blastogenezu, makrofage, kao i B i T-limfocite) (Medleau, 1983).

Pored svih navedenih jedinjenja, poznato je da određeni antibiotici, kao što su tetraciklini, aminoglikozidi, hloramfenikol, te određena antimikotična sredstva (amfotericin B, ketokonazol i niridazol) imaju takođe imunosupresivno delovanje (Ćupić, 1988; Ćupić i sar., 2007).

LITERATURA

- Adams R. H. (2001): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8th edition, Iowa State University Press/Ames, Iowa, Eight Edition.
- Andrews A. H. and Humphrey, D. J. (1982): *Poisoning in Veterinary Practice*, National Office of Animal Health. Enfield, Middlesex, England.
- Albert A. (1979): *Selective toxicity*. London, Chapman & Hall.
- Anđelković M., Savković N. (1990): *Principi detekcije i evaluacije efekta genotoksičnih agenasa*. U knjizi: Zimonjić D., Savković N. i Anđelković. Genotoksični agensi –efekti, principi i metodologija detekcije, Beograd: Naučna knjiga 158–171.
- Anttila A., Salmen M., Hemminki K. (1993): *Carcinogenic chemicals in the occupational environment*. Pharmacol. Toxicol, 72: 69–76.
- Bandal K. S., Marco J. G., Leng L. M. (1981): *The pesticide chemist and modern toxicology*. Washington DC: ACS symposium series: 160.
- Bartik M. and Piskac A. (1981): *Veterinary Toxicology*. Elsevier. Amsterdam.
- Blot W. J. (1992): *Alcohol and cancer*. Cancer Res 52: 2119–2123.
- Brander G. C., Pugh D. M., Bywater R. J., Jenkins W. L. (1994): *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. Bailliere Tindall. London, Philadelphia, Toronto.
- Bruere A. N., Cooper B. S. and Dillon A. E. (1990): *Veterinary Clinical Toxicology*. Veterinary Continuing Education. Palmerston North. New Zealand.
- Buja L. M., Eigenbrodt M. L., Eigenbrodt E. H. (1993): *Apoptosis and necrosis: Basic types and mechanisms of cell death*. Arch Pathol Lab Med 117: 1208–1214.
- Campbell A. and Hodgson L. (1994): *The Veterinary Poisons Information Service an outline of the service and review of enquires in 1993*. In: Proceedings of the 6th International Congress, p. 112. Blackwell Scientific. Oxford.
- Clegg E. D., Sakai C. S., Voytek P. (1986): *Assessment of reproductive risks*. Biol Reprod 34: 5–16.
- Coles B (1984): *Effects of modifying structure on electrophilic reactions with*

- biological nucleophiles*. Drug Metab Rev 15: 1307–1334.
15. Ćupić V. (1998): *Imunomodulacija pod dejstvom lekova*. Veterinarski glasnik 52: 57–69.
16. Ćupić V. (1999): *Najčešća trovanja u veterinarskoj medicini*, Beograd: Stručna knjiga.
17. Ćupić V., Muminović M., Kobal S., Veleв R. (2007): *Farmakologija za studente Veterinarske medicine*. Beograd, Sarajevo, Ljubljana, Skoplje: Heleta.
18. Descote J. (1999): *An introduction to Immunotoxicology*. Taylor Francis. Lyon.
19. Faster M. D., Gray L. E. J. R. (2008): *Toxic responses of the reproductive system*. In: Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology – The Basic Science of Poisons. Seventh edit. New York: McGraw-Hill 762–807.
20. Dixon R. L., Hall J. L. (1982): *Reproductive toxicology*. In: Principles and methods of toxicology. New York: Raven Press 107–140.
21. Gregus Z. (2008): *Mechanisms of toxicity*. In: Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology – The Basic Science of Poisons. Seventh edit. New York: McGraw-Hill, 2008: 45–107.
22. Guengerich F. P. (2000): *Metabolism of chemical carcinogenesis*. Carcinogenesis 21: 345–351.
23. Henderson B. E., Ross R. K., Pike M. C., Casagrande J. T. (1982): *Endogenous hormones as a major factor in human cancer*. Cancer Res 42: 3232–3239.
24. Jokanović M. (2001): *Toksikologija*. Beograd: Elit Medica.
25. Klaunig J. E., Kamendulis L. M. (2008): *Chemical carcinogens*. In: Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology – The Basic Science of Poisons. Seventh edit. New York: McGraw-Hill, 329–381.
26. Lijinsky W. (1977): *Nitrosamines and nitrosamides in the etiology of gastrointestinal cancer*. Cancer 40: 2446–2449.
27. Lorgue G., Lechenet J., Riviere A. (1996): *Clinical Veterinary Toxicology*. Oxford, London: Blackwell Science.
28. Medleau L., Dawe D. L., Calvert C. A. (1983): *American Journal of Veterinary Research* 44: 176–180.
29. Miller A. B., Berrino F., Hill M. (1994): *Diet in the aetiology of cancer: A review*. Eur J Cancer 30A: 207–220.
30. Nelson S. L., Pearson P. G. (1990): *Covalent and noncovalent interactions in acute lethal cell injury caused by chemicals*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 30: 169–195.
31. Nicotera P., Bellomo G., Orrenius S. (1992): *Calcium mediated mechanisms in chemically induced cell death*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 32: 449–470.
32. Plumlee H. K. (2004): *Clinical Veterinary Toxicology*. St. Louis: Copyright. Mosby Inc.

33. Preston J. R., Hoffman G. R. (2008): *Genetic toxicology*. In: Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology – The Basic Science of Poisons. Seventh edit. New York: McGraw-Hill, 381–415.
34. Rosenthal R. C. (1985): *Handbook of Small Animal Therapeutics*. New York: Churhill Livingstone, 175–188.
35. Lehman-McKeeman L. D. (2008): *Absorption, distribution, and excretion of toxicants*. In: Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology – The Basic Science of Poisons. Seventh edit. New York: McGraw-Hill, 131–161.
36. Varagić V. M., Milošević M. (2012): *Farmakologija*. Beograd: Elit Medica.
37. Vojvodić V. (1997): *Toxicology: Issues, Problems and Challenges*. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 5(3): 305–370.
38. Vainio H., Hemminki V., Wilbourn J. (1985): *Data on the carcinogenicity of chemicals in the IARC Monoographs programme*. Carcinogenesis 6: 1653–1665.
39. White J. V. (1986): JAVMA; 189: 566–569.
40. Zimonjić D. (1990): *Hemijski genotoksični agensi i njihovo dejstvo*. U knjizi: Zimonjić D., Savković N., Anđelković M. *Genotoksični agensi: efekti, principi i metodologija detekcije*. Beograd: Naučna knjiga, 88–122.

