

TOKSIKČNE OSOBINE SUPSTANCI

Literatura:

Danilo Popović, Toksikologija – Izvodi sa predavanja, Niš, 2018, str. 72-84.

Toksičnost je veoma značajna osobina hemijskih supstanci .

U zavisnosti od prirode supstanci, one se veoma razlikuju po svojoj toksičnosti, postoje supstance koje su niske toksičnosti do supstanci koje u kontaktu sa živim organizmom predstavljaju ozbiljnu opasnost.

Postoje supstance koje su toksične za ljude a bezopasne su za životinje ili obrnuto.

Jedna ista supstanca u minimalnim količinama može biti neophodna za normalno funkcionisanje organizma, u nešto većim količinama je lek, dok u još većim količinama može predstavljati otrov.



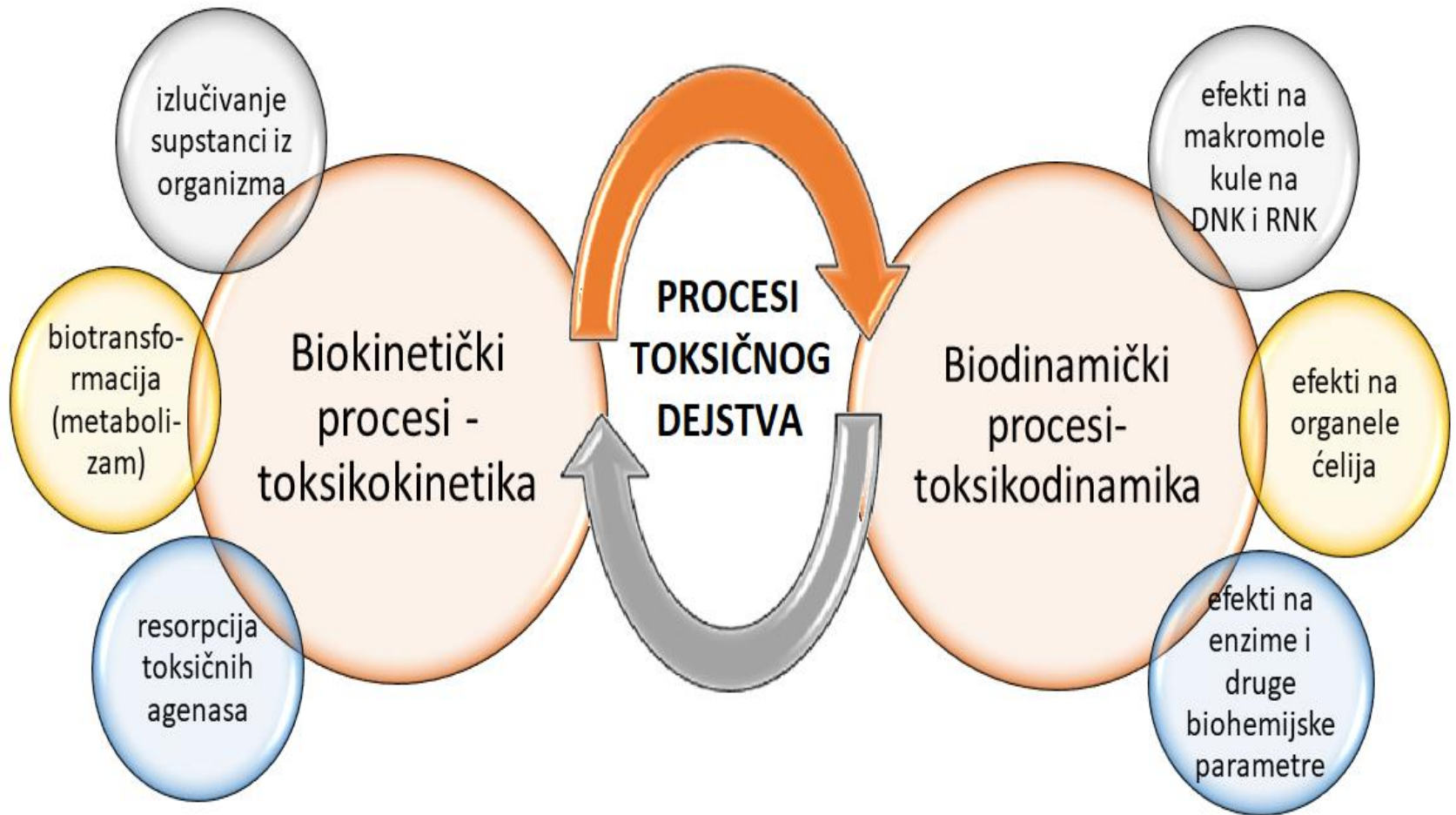
Iz navedenih činjenica, jasno je da toksičnost neke supstance predstavlja njenu osobinu koja se pod određenim uslovima otkriva u međudejstvu sa živim organizmom (biosistemom).

Toksična supstanca je hemijski element ili jedinjenje, koje se jednom ili stalno (ponovljena toksična doza) unosi u organizam ili u njemu stvara u toksičnoj količini (dozi), delujući na njega pod određenim uslovima, hemijski ili fizičko-hemijski, prouzrokujući oboljenje sa lakšim ili težim posledicama ili prestanak egzistencije živog organizma.

Kako definicija toksičnosti proizilazi iz definicije toksične supstance, toksičnost možemo definisati:

Toksičnost je osobina tj. empirijska mera tendencije supstance, koja je pod određenim uslovima u interakciji sa živim organizmom i sposobna je da izazove toksični efekat (patološke promena ili prestank egzistencije).

Toksično dejstvo obuhvata sve *biokinetičke* i *biodinamičke* procese koji se odvijaju istovremeno, a nastaju kao posledica međudejstva toksične supstance i biosistema.



Toksično dejstvo predstavlja međuproces u kome učestvuju dve komponente: toksična supstanca, toksikant (kao delujući faktor) i živi organizam (delovi ćelije, ćelija, tkivo ili organizam) kao reagujuća struktura biosistema.

Pri toksičnom dejstvu dolazi do formiranja prelaznog stanja tj. kompleksa toksikant-živi organizam.

Postoji reverzibilni i ireverzibilni tok reakcije.

Kada je reč o *ireverzibilnoj* reakciji tada *dolazi do toksičnog efekta*, a ukoliko je reakcija *reverzibilna toksični efekat će najčešće izostati* (dolazi do disocijacije kompleksa na polazne komponentne, *dezintoksikacija*)

Način delovanja određene toksične supstance ili grupe jedinjenja može da bude na nivou:

- pojedinih organa ili tkiva;
- ćelijskom nivou;
- subćelijskom nivou;
- molekulskom nivou.

Toksičnost supstance zavisi od sledećih fatora:

- **koncentracije toksične supstance,**
- **dužine ekspozicije,**
- **fizičkih i hemijskih osobina supstance,**
- **načina ulaska u organizam,**
- **vrste organizma,**
- **biokinetike i biodinamike toksične supstance u organizmu,**
- **individualnih osobina organizma,**
- **opšteg zdravstvenog stanja,**
- **starosti,**
- **pola,**
- **hormonskog statusa**
- **faktora radne i životnesredine itd.**

Na osnovu opšte definicije toksičnosti, mogu se definisati i posebne vrste toksičnosti, u zavisnosti koji se aspekt uzima u obzir iz odnosa živog organizma i toksične supstance.

- Selektivna ili specifična toksičnost podrazumeva toksično dejstvo supstance samo na jednom organu ili na jednoj vrsti ćelija ili tkiva.
- Opšta ili nespecifična toksičnost nastaje kada supstanca deluje na više sistema organa ili tkiva.

- *Fizička toksičnost* neke supstance značajna je u slučaju kada je za trovanje odgovorna fizička osobina supstance.
- *Akutna toksičnost* nastupa neposredno nakon unošenja srazmerno velike količine toksikanata.

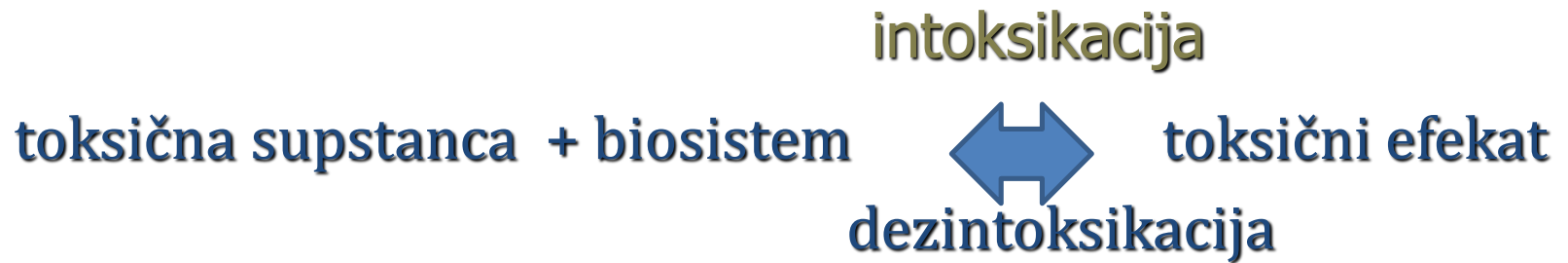
- *Hronična toksičnost* se ispoljava tek posle izvesnog vremena sa slabijim toksičnim efektom od akutne toksičnosti.
- *Genotoksičnost* je osobina supstanci koja dovodi do oštećenja strukture DNK odnosno do poremećaja biohemijskih reakcija kojima se obezbeđuje individualni integritet i međugeneracijski kontinuitet genetičke informacije.



Toksični efekat

Pri hemijskoj interakciji između *toksične supstance* i *živog organizma* (delovi ćelije, ćelija, tkivo ili organizam) kao reagujućih struktura biosistema, dolazi do formiranja prelaznog stanja tj. *kompleksa toksikant-živi organizam*.

Ako je reakcija *ireverzibilna dolazi do toksičnog efekta* odnosno ne dolazi do dezintoksikacije, odnosno disocijacije kompleksa na polazne komponentne.



Interakcija između toksične supstance i organizma može se objasniti na nivou:

- pojedinih organa ili tkiva;
- ćelijskom nivou;
- subćelijskom nivou;
- molekulskom nivou.

Kao posledica ove interakcije javlja se toksični efekat u vidu:

- **Fizioloških**
- **Biohemijskih**
- **Funcionalnih ili**
- **Strukturnih promena pojedinih organa ili organskih sistema.**



Azbestoza pluća



Silikoza pluća-*Fibrozni granulomii*



Trovanje metanolom-cerebralni edem ili nekroza bazalnih ganglia (kao kod Parkinsonizma-moguć oporavak)

Retko se dešava jedna vrsta promena, jer je toksični efekat obično zbir više vrsta promena.

Toksični efekat zavisi od svih faktora koji utiču na toksičnost supstance.

Najznačajniji faktori: koncentracija toksične supstance i dužina (vreme) ekspozicije.

Koncentracija tj. ukupna količina toksične supstance koja dospeva u organizam naziva se doza.

Zavisnost između koncentracije, vremena njenog dejstva i toksičnog efekta data je jednačinom (Haberov zakon):

$$D=c \cdot t$$

Toksični efekat (D-doza koja izaziva toksični efekat) je upravo proporcionalna koncentraciji (c) toksične supstance i vremenu (t) ekspozicije.

Trbalo bi da ovaj odnos (teoretski) bude konstantan.

Kako toksičnost nije strogo definisana osobina sve supstance se ne ponašaju po Haberovom zakonu.

Naime, toksični efekat se pojavljuje kada koncentracija (doza) postigne minimalnu potrebnu vrednost (prag nivo).

Kako je populacija ćelija heterogena, prvo reaguju osetljive ćelije, zatim sa porastom koncentracije reaguje većina i na kraju otporne ćelije.

To je razlog što sa porastom koncentracije (doze) raste postepeno i toksični efekat, jer toksična supstanca reaguje sa izvesnim receptorima na membrani i u unutrašnjosti ćelije, a sa daljim porastom koncentracije stagnira.

Klasifikacija toksičnih efekata na osnovu ekspozicije.

1. Ekspozicije koje ne dovode do toksičnih efekata,
2. Ekspozicije koje mogu izazvati reverzibilne efekte po zdravlje, ali ne izazivaju definitivna oštećenja i oboljenja,
3. Ekspozicije koje mogu izazvati reverzibilna oboljenja,
4. Ekspozicije koje mogu izazvati ireverzibilna oboljenja i smrt.

Kada se više supstanci nađe u smeši toksični efekat može biti:

1. Nezavisan-toksične supstance prisutne u smeši izazivaju različite efekte i ne ometaju se međusobno,
2. Sinergetski toksični efekat može biti dvojak: aditivni (ukupni efekat jednak zbiru pojedinačnih) i potencirajući (veći od zbira pojedinačnih)
3. Antagonistički-manji od zbira pojedinačnih efekata toksičnih supstanci.

Pod određenim uslovima toksični efekti mogu imati posebne nazive:

- **Subletalni**-izazivaju ga mikro količine toksičnih supstanci iz tehnoloških procesa, poljoprivrede itd. Manifestuju se u vidu biohemijskih lezija u vitalnim organima (ne kao trovanja),
- **Genotoksični efekti**-promene u strukturi i funkcionisanju genetičkog materijala izazvane genetičkim faktorima,
- **Paradoksalni**-povećanje doze dovodi do smanjenja toksičnog efekta.

Toksikološki parametri

Toksične osobine supstanci kvantitativno se definišu toksikološkim parametrima (pokazateljima), koji se uzimaju kao kriterijum toksičnosti date supstance i njene potencijalne opasnosti.

Postoje veliki problemi pri određivanju toksikoloških parametara:

- Metode za njihovo kvantitativno određivanje nisu egzaktne kao u prirodnim naukama,
- Objekat istraživanja su različiti biosistemi,
- Eksperimenti na osnovu kojih se dobijaju izvode se najčešće na životinjama (pa mogu biti neujednačeni-različite životinje),
- Podaci za humanu populaciju dobijaju se ekstrapolacijom rezultata itd.

Da bi se postigla veća ujednačenost vrednosti pojedinih toksikoloških parametara potrebno je koristiti i metode određivanja toksičnih parametara na osnovu fizičkih i hemijski osobina, odnosno na osnovu određivanja strukture i funkcionalnih grupa.

U osnovne toksikološke parametre spadaju:

- Doza (D)
- Koncentracija (C)
- Maksimalno dopuštena koncentracija (MDK)

Doza (*dosis*) – količina toksične supstance ili leka koja se unese u organizam.

Doza je količina supstance koja dovodi do efekta (toksičnog ili terapijskog) ili količina koja je potrebna za postizanje određene koncentracije date supstance na izvesnom mestu u živom organizmu.

Postoje različite vrste doza u zavisnosti od količine, svrhe unošenja u organizam kao i dejstva koje prouzrokuje.

- **NT (neefektivna doza ili granična količina ili fiziološka doza)-najmanja količina supstance koja je prisutna u organizmu a ne prouzrokuje nikakav efekat,**
- **ED (efektivna doza) - količina supstance koja je veća od neefektivne doze kojom se postiže neki efekat u organizmu (ako je lek, terapijski efekat),**

- TD (toksična doza)-veća količina od efektvne doze koja dovodi do toksičnog efekta, odnosno trovanja,
- LD (letalna doza) – veća količina supstance od toksične doze koja može izazvati smrt.
- Količina supstance koja se daje u svrhu sprečavanja bolesti naziva se ***profilaktička doza.***

Toksičnost neke supstance kvantitativno se označava toksičnim dozama.

Najveća netoksična doza NNTD ili ***maksimalna tolerantna doza*** MTD je najveća količina neke supstance koja ne izaziva toksični efekat i koja se ne sme prekoračiti.

Vrednost NNTD se nalazi između vrednosti maksimalne terapijske i minimalne toksične doze.

Doze određene supstance koje prouzrokuju toksičnost ali ne dovode do smrti nazivaju se toksične doze.

Najmanja toksična doza TD1 je ona količina koja kod 1% tretiranih organizama izaziva toksične efekte.

Srednja toksična doza TD50 kod 50% organizama izaziva trovanje.

Najveća toksična doza TD100 je najmanja količina koja sigurno izaziva toksični efekat kod svih tretiranih organizama.

Količina toksične supstance veća od toksične doze koja može da dovede ne samo do toksičnog efekta već i do smrti naziva ***se smrtna ili letalna doza***.

Najmanja letalna doza je ona količina neke supstance koja ubije 1% eksperimentalnih životinja.

Srednja letalna doza dovodi do smrti 50% životinja.

Najmanja količina supstance koja dovodi do sigurne smrti kod svih životinja, 100% uginuća, naziva se ***maksimalna letalna doza***.

Srednja letalna doza LD50 koristi se za izračunavanje terapijskog indeksa.

Ona predstavlja jedan od najvažnijih kriterijuma toksičnosti supstance i treba je, pri toksikološkoj oceni, koristiti sa što većim brojem ostalih osobina supstance.

Terapijski indeks predstavlja odnos srednje letalne doze LD50 i srednje terapijske doze ED50.

$$TI = \frac{LD50}{ED50}$$

Toksični parametar LD50 se izražava odnosom mase (mg) toksične supstance i telesne mase (kg) korišćene eksperimentalne životinje (mg / kg).

Pored date vrednosti za LD50 treba naznačiti način unošenja toksične supstance (inhalaciono, oralno, perkutano itd.) i vrstu eksperimentalne životinje.

Kategorije toksičnosti

Oznaka toksičnosti	Kategorija toksičnih supstanci	LD ₅₀ za čoveka težine 70 kg
0	Netoksične	15 g/kg
1	Slabo toksične	5-15 g/kg
2	Umereno toksične	0,5-5 g/kg
3	Veoma toksične	50-500 mg/kg
4	Ekstremno toksične	5-50 mg/kg
5	Super toksične	<5 mg/kg

Koncentracija

Kako se vrednosti za dozu odnose se na supstance najčešće u čvrstom i tečnom agregatnom stanju, koncentracija se koristi za gasove ili pare, odnosno za inhalaciona trovanja.

Takođe, koriste se za trovanja preko organa za varenje ako se supstance nalaze u hrani ili vodi za piće itd.

Kao i doze i koncentracije mogu biti: neefektivne, terapijske, toksične i letalne.

Količina gasova i para u atmosferskom vazduhu tj. pri inhalacionom unošenju toksičnih supstanci može se izraziti u: cm^3/m^3 , $\text{cm}^3/\text{m}^3 \cdot 100\%$, mg/m^3 , ppm, ppb itd.

Maksimalno dopuštene koncentracije MDK

Pod **MDK** se podrazumevaju one prosečne koncentracije toksičnih supstanci (gasovi, pare, aerosoli) koje pri svakodnevnom osmočasovnom radu, za vreme radnog veka, ne dovode do paroloških promena ili oboljenja, pod normalnim mikroklimatskim uslovima, neforsiranom disanju, za srednje teške fizičke poslove, za radnike kojima pre stupanja na rad nisu lekarskim pregledima ustanovljene zdravstvene smetnje za rad sa toksičnim spstancama.

Određivanje i istraživanje **MDK** vrednosti odnosi se na „prosečnog“ čoveka.

One ne obuhvataju individualne razlike i osetljivost, koja je vrlo različita i zavisi od:

- Pola
- Starosti
- Genetskih poremećaja
- Načina ishrane
- Zdravstvenog stanja itd.

Pogrešno je tumačiti da će koncentracije toksičnih supstanci koje nisu štetne za izvestan broj ljudi (prosečnih) biti netoksične za sve.

Kontrola koncentracija toksičnih supstanci u radnoj atmosferi može da bude nepouzdan pokazatelj ekspozicije izloženih radnika, ako pored inhalacije, oralni dermalni unos predstavljaju značajan put unosa u organizam.

Radna atmosfera najčešće sadrži smešu supstanci, a MDK vrednosti odnose se na pojedinačne supstance. Primeše nekad mogu biti toksičnije od osnovne supstance.

Vrednosti MDK smatraju se nedovoljno pouzdanim naročito ako su određene na osnovu eksperimenata na životinjama.

Koncentracije toksičnih supstanci u radnoj atmosferi iako manje od MDK vrednosti mogu biti opasne po organizam u uslovima:

- **Povećane temperature i/ili vlažnosti, pritiska,**
- **Teškog fizičkog rada,**
- **Prisustva drugih supstanci,**
- **Loših higijeskih navika**
- **Pušenja, alkoholizma i sl.**

Navedene činjenice nisu jedini i dovoljni kriterijum za ocenjivanje stepena zagađenosti radne atmosfere.

Pored njih značajno je odrediti i biološke MDK vrednosti.

Pored toga treba voditi računa i o ostalim faktorima radne sredine.

Iz navedenog jasno je da su MDK vrednosti s jedne strane vrlo koristan pokazatelj toksičnosti, a s druge strane ne smeju se smatrati isključivim kriterijumom za ocenjivanje stepena opasnosti, već samo orjentacionim i indikativnim parametrom.

Kvantitativni rezultati hemijske analize radne atmosfere ne mogu zameniti u potpunosti medicinsku kontrolu eksponiranih radnika i obrnuto.

Pravilnu ocenu stepena opasnosti zagađene radne atmosfere, odnosno korektnu interpretaciju rezultata kvantitativni analize radne atmosfere i kritičku primenu MDK može izvršiti samo iskusan toksikolog radne sredine.

Pod graničnom vrednošću izloženosti (GVI) na radnom mestu, podrazumeva se prosečna koncentracija opasne hemijske materije u vazduhu na radnom mestu u zoni disanja zaposlenog, pri normalnim mikroklimatskim uslovima rada i uz lakši fizički rad, a izračunata u određenom vremenskom periodu, u odnosu na naznačeni referentni period, za koju se smatra da nije štetna po zdravlje zaposlenog, ako zaposleni radi pri koncentraciji opasne hemijske materije koja je niža ili jednaka graničnoj vrednosti opasne hemijske materije, osam sati dnevno, a izražena u mg/m^3 ili ml/m^3 [ppm].

Granična vrednost izloženosti data je za osmočasovnu izloženost.

Granična vrednost za pare i gasove je data za temperaturu od 20°C i pritisak od $1,013 \times 10^5 \text{ Pa}$.

Pod kratkotrajnom graničnom vrednošću izloženosti (KGVI) podrazumeva se koncentracija opasne hemijske materije kojoj zaposleni može biti izložen bez opasnosti po oštećenje zdravlja kraće vreme.

Izloženost takvoj koncentraciji opasne hemijske materije može trajati najviše 15 minuta i ne sme se ponoviti više od četiri puta tokom radnog vremena. Između dva perioda izloženosti takvoj koncentraciji mora proći najmanje 60 minuta.

Vrednost i kratkotrajne izloženosti izražavaju se u mg/m^3 ili ml/m^3 [ppm].

MDK za smeše toksičnih supstanci u radnoj atmosferi

MDK vrednosti odnose se na pojedinačne supstance.

Radna atmosfera najčešće sadrži smešu supstanci.

Nedovoljno je uporediti izmerenu koncentraciju i MDK vrednost.

Treba odrediti zajedničko toksično dejstvo cele smeše u radnoj atmosferi.

Istraživanjem ovog problema ustanovljena su četiri osnovna tipa kombinovanih dejstava.

Kao kriterijum klasifikacije uzet je toksični efekat koji smeša izaziva:

- Nezavisan efekat,
- Sumarni (adicioni) efekat,
- Sinergetski efekat,
- Antagonistički efekat.

Biološke MDK toksičnih supstanci

Osnovni zadatak industrijske toksikologije je da utvrdi da li postoji ekspozicija radnika nekoj toksičnoj supstanci radi preduzimanja mera za njihovu zaštitu i nalaženje medicinskih mera za njegovo ozdravljenje.

Smatra se da rezultat toksikološke analize biološkog materijala (biološki ekspozicioni test) realnije odražava stepen zagađenosti radne atmosfere od rezultata analize radne atmosfere.

Kako za ovo ne postoji dokaz, rezultati pomenutih analiza se dosta dobro dopunjuju i doprinose pravilnijoj oceni stepena zagađenosti radne atmosfere toksičnim supstancama.

Za toksične supstance koje se ne nalaze normalno u organizmu svaki pozitivan rezultat u biološkom materijalu predstavlja znak ekspozicije.

Prekoračenje bioloških MDK znači ujedno i prekoračenje MDK u radnoj sredini.

Biomarkeri Biološki monitoring predstavlja procenu ukupne ekspozicije hemijskim toksičnim supstancama, na osnovu merenja pogodnih pokazatelja (biomarkera) u biološkim uzorcima sakupljenim od eksponiranih osoba u određenom vremenskom periodu.

Merenja pogodnih pokazatelja podrazumeva analizu hemijskih toksičnih supstanci, njihovih metabolita ili njihovih specifičnih efekata u biološkom materijalu (tkivima, sekretu, ekskretima i izdahnutom vazduhu).

Biološki monitorig pomoću biomarkera izvodi se prema kriterijumima SZO. Ovaj monitorig je našao značajnu primenu u industrijskoj toksikologiji, kod izlaganja radnika hemijskim štetnostima u radnoj sredini.

Klasifikacija biomarkera:

- ***Biomarkeri ekspozicije*** (monitoring stepena izloženosti-pračenje unošenja toksičnih supstanci u organizam u određenom vremenu ekspozicije)
- ***Biomarkeri toksičnog efekta*** (pračenje toksičnih efekata)
- ***Biomarkeri osetljivosti*** (pračenje urođenih ili stečenih razlika u pogledu pojave osetljivosti na toksično delovanje otrova).

Biomarkeri ekspozicije prate koncentracije supstanci unetih u organizam, njihovih metabolita ili reakcionih produkata u telesnim tečnostima ili tkivima.

Bioindikator ukazuju samo na prisustvo ili odsustvo neke supstance u biološkom materijalu.

Biomarkeri pokazuju tačne količine supstanci u biološkom mediju.

Ovi biomarkeri mogu se primeniti samo za supstance sa poznatim mehanizmom biotransformacije i moraju biti dovoljno specifični i osetljivi da pokazuju pozitivnu korelaciju sa ekspozicijom u radnoj sredini.

Merenje hemijskih štetnosti ili produkata njihove biotransformacije, kao i specifičnih bioloških odgovora organizma može se vršiti u:

- krvi,
- urinu,
- fecesu,
- izdahnutom vazduhu,
- sputumu,
- salivi,
- noktima,
- kosi,
- znoju,
- zubima i sl.

U biomarkere ekspozicije spadaju:

- **Hemijske supstance u biološkom materijalu (metali-živa, olovo, *arsen* i sl., organski rastvarači-benzen, toluen, ksilen, fenoli sl., međuprodukti ili krajnji produkti biotransformacije-hipurna kiselina, metilhipurna kiselina aminofenol i sl.).**
- **Biološki pokazatelji fiziološko-toksičnog odgovora: methemoglobin, sulfhemoglobin, acetilholinesteraze i sl.**

Kod hemijskih supstanci koje se sa posebnim afinitetom deponuju u određenim tkivima, kao što se slučaj sa Cd u jetri i bubrezima, Pb u kostima, metilživom u mozgu, prašinom Fe u plućima, nekim organskim rastvaračima u masnom tkivu i sl., ne mogu se pomoću biomarkera precizno odrediti ukupni sadržaji otrova u organizmu tj odrediti unutrašnja integralna doza konkretnog otrova.

Za određivanje integralne doze otrova u organizmu koriste se tehnike:

- Neutron-aktivaciono merenje Cd, *in vivo* u jetri i bubrezima
- Fluorescencija X zracima za Pb
- Magnetna-pneumografija za Fe u plućima itd.

Biomarkeri toksičnih efekata mere napredovanje bolesti, odnosno, stepen trovanja, npr. biomarkeri ranog gubitka ploda, proizvodnje antigena, supresije gena itd.

Biomarkeri se radije koriste za prognozu nego za efekte.

Ovi biomarkeri otkrivaju biohemijske, fiziološke, bihevioralne i druge promene organa i sistema u organizmu.

Navedeni biomarkeri se koriste direktno u postupku identifikacije profesionalnih štetnosti ili kao deo procene odnosa doza-odgovor.

Koriste se u svakodnevnoj praksi za postavljanje kliničke dijagnoze.

Biomarkeri osetljivosti otkrivaju pojedinačni genotip ili polimorfizam (kao što su genetski markeri osetljivosti za kancere) ili mogu nagovestiti bolest kao što je predkancerogeni polip.

Individualne urođene ili stečene razlike u odgovorima organizma (toksični efekti) koji su izazvani ksenobioticima identifikuju se pomoću biomarkera osetljivosti.