

DOI: 10.7251/VJRS1302117C

UDK 612.014.46:541.41

Vitomir Ćupić,<sup>1</sup> Biljana Antonijević,<sup>2</sup> Vesna Matović,<sup>2</sup> Zorica Bulat,<sup>2</sup> Saša Vasilev<sup>3</sup>

## 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,<sup>2</sup> Biljana Antonijević,<sup>2</sup> Vesna Matović,<sup>2</sup> Zorica Bulat,<sup>2</sup> Saša Vasilev<sup>3</sup>

## 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

---

<sup>1</sup> Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu.

<sup>2</sup> Katedra za toksikološku hemiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu.

<sup>3</sup> 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 tako čest uzrok bolesti 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-

gnoza povećan tamo gde postoje dokazi o kontaktu или povezanosti bolesti sa potencijalnim тоksičnim agensom или dokazi da je životinja viđena da konzumira, odnosno da je bila izložena specifičnom otrovu (Lorgue и сар., 1996).

## MEHANIZMI TOKSIČNOG DELOVANJA HEMIJSKIH SUPSTANCIJA

Da li će se određeni simptomi тоksičnog delovanja хемијских супстанција или пак trovanja razviti и u kolikom stepenu, zavisice od količine апсорбоване супстанције (otrova), затим врсте и старости животинје, njenog општег здравља, индивидуалних варијација и других potencirajućih или predisponirajućih фактора (Andrews и Humphrey, 1982).

Takođe, stepen тоksičnosti nekog јединjenja zavisи и od toga da li se neka супстанција u organizmu metabolizuje, kakvi су метаболити по тоksičnosti u odnosu на изворно јединjenje, da li та супстанција и/или метаболит делује тоksično без реаговања са ендегеним моле-

kulima ili pak ulazi u ćelije i u njima (reagujući sa specifičnim receptorima, nukleinskim kiselinama, proteinima, odnosno raznim enzimima) remeti određene bioхемијске procese значајне за живот ćelije, па samim tim i organizma (Vojvodić, 1997). Naravno, u svemu ovome veliku ulogu imaju i механизми reparacije na molekularnom, ćelijском i tkivnom nivou. Ukoliko su заштитни механизми kojim raspoložu биолошки системи nedovoljni da otklone sve posledice деловања тоksičnih супстанција, тада nastaju različiti облици trovanja (Jokanović, 2001).

### ПОСЛЕДИЦЕ ТОКСИЧНОГ ДЕЛОВАЊА ХЕМИЈСКИХ СУПСТАНЦИЈА НА ЋЕЛИЈЕ

Ћелије за своје текуће активности, деобу, диференцијацију или програмiranу смрт (apoptozu), те metabolisanje raznih hranljivih sastojaka, koriste brojne sintetičke, metaboličke, kinetičke, transportne i energetske sisteme (Buja i sar., 1993). Ovi sistemi su organizovani u makromolekulske komplekse, u obliku organela ili ćeliјске membrane, pomoću kojih ćelije održavaju unutrašnji integritet i odnos prema drugim ćelijama. Kakav će poremećaj ćeliјске funkcije nastati, zavisi pre svega od toga sa kojim je molekulom тоksična хемијска супстанција (otrov) stupila u interakciju (Gregus, 1996). Ukoliko je taj molekul bio uključen u regulaciju funkcije ćelije, тада може доћи до *poremećaja genske ekspresije* i *poremećaja u trenutnoj aktivnosti ćelija*. S druge strane, ako je molekul sa kojim je stupio u interakciju отров, uključen u

održavanje integriteta ćelije, тада може nastati *poremećaj unutrašnjeg integriteta* i *poremećaj u odnosu sa drugim ćelijama* (Nelson i Pearson, 1990).

U okviru *poremećaja genske ekspresije* може доћи до poremećaja u transkripciji генетских информација sa DNK na RNK, затим poremećaja u transdukciji (prenošenju signala), kao i poremećaja u produkciji signala. Kad je u pitanju *poremećaj tekućih aktivnosti ćelija*, тада може nastati poremećaj u ekscitabilnosti ćelije, затим може доћи до promena u količini izlučenog neurotransmitera, poremećaja usled interakcije otrova i neurotransmiterskih receptora, promena u intracelularnom prenosu signala, kao i zaustavljanju prenosa signala usled dejstva nekog otrova (Coles, 1984).

U okviru *poremećaja integriteta ćelija* mogu nastati poremećaji u očuvanju unutrašnjeg integriteta ćelije, poremećaji u sintezi ATP-a, те poremećaji u koncentraciji jona kalcijuma (Nicotera i sar., 1992). Takođe, neke хемијске супстанције, poznati otrovi, mogu da deluju na ćelije i да доведу до *poremećaja funkcionalnog odnosa istih sa drugim ćelijama*. Tako smanjena sinteza faktora koagulacije u jetri, pod uticajem kumarina, ne izaziva direktne тоksične efekte na jetru, ali može да uzrokuje смрт organizma zbog krvarenja (Albert, 1979).

### КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ ТОКСИЧНОГ ДЕЛОВАЊА ХЕМИЈСКИХ СУПСТАНЦИЈА

Kako će se klinički manifestovati тоksično деловање pojedinih тоksičnih

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

*Поремећај гenske 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 tkивa*, *тератогенеza*), као и поремећаја у синтези протеина (Gregus, 2008).

*Поремећај текућих активности ћелије.* Многе функције у ћелији зависе од концентрације јона калцијума или, прецизније речено, 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 сачувaju 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 речено, клиничких манифестних знакова тоksiчног деловања супстанција, за клиничку праксу су најважнији: *мутагенеza*, *карциногенеza*, *тератогенеza* (Lorgue, 1996; Klaunig и Kamendulis, 2008) и *имунотоксиčnost* (Descote, 1999).

## MUTAGENEZA

Мутагенеza (*mutare* – промена) jeste процес формирања промена у генетском коду или шифри. Постоје три врсте генетских оштећења. То су *гenske 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 менјају структуру, односно број хромозома називају кlastогенима, односно анеугенима (Anđelković и Savković, 1990).

*Гenske мутације.* Гenske мутације (или таčkaste мутације) представљају промене у редоследу базних парова у ДНК, које могу бити ограничene 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 (*alkilirajuć* *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 метаболчки 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 сumporni 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 B<sub>1</sub>, производ гљивиче *Aspergillus flavus* (Ćupić, 1999). Значајно је споменути и то да се у нормалним метаболчким реакцијима 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 леукемија), кадмијум (карцином prostate и плућа), хром и никал (карцином плућа и digestивног тракта). Код експерименталних животиња су карциногену деловање показали берилијум, кобалт,

гвође, олово, титан и цинк (Klaunig и Kamendulis, 2008).

*Карциногенни ефекти влакана.* Познато је да азбестна влакна код људи и животиња могу узроковати појаву канцера. Сличне ефекте испољавују и неке пластичне материје, које се користе за израду медицинских средстава (Jokanović, 2001).

*Хормонски карциногенни.* Хормони су најчешће аминске, стероидне и полипептидне грађе и имају значајну улогу у одржавању унутрашњег интегритета организма. Неки облици канцера могу настати после поремећене продукције хормона или промена у регулацији функције периферних ендокриних жлезда под утицајем предњег режња хипофизе. Код људи је до сада описан значајан број неоплазми штитне жлезде, које настају инхибицијом синтезе или секреције хормона штитне жлезде или услед поремећаја механизма контроле секреције ових хормона под утицајем хипофизе и хипоталамуса. Код пачова је на сличан начин карцином штитне жлезде изазвао и фенобарбитон, који је познати индуктор ензима јетре, који метаболишу тиреоидни хормон  $T_3$ . Услед тога, овог хормона је било мање у циркулацији, па је због тога долазило до поремећаја у контролним механизмима. Поређ тога, код људи је запажено да карциногенни потенцијал имају неки природни хормони (хумани хормон раста, естрогеи) и синтетски хормони (диетилstilbestrol, етинил естрадиол и тамоксифен), док мушки полни хормони имају мањи карциногенни потенцијал (Henderson, 1982).

*Карциногенни ефекти смеша познатог или непознатог састава.* Често се дешава да људи или животиње буду изложени дејству више карциногенних супстанција, што је нарочито случај приликом пушења дувана, удишања издувних гасова аутомобила, удишања производа спаљивања или неких отрова који се налазе у ваздуху. Такође, врло важна хемијска смеша коју људи и животиње свакодневно носе у организам и која може да испољи карциногенно дејство јесте храна. Ово дејство је нарочито карактеристично за веома калоричну храну, етанол, нис контаминаната хране (афлататоксин  $B_1$ ), и неке адитиве (нитрити, боје, разни конзерванси). Уколико у храни постоји дефицит антиоксидантних материја (каротени, селен, витамини А, С и Е), учесталије ће се јављати и неоплазије (Miller и сар., 1994).

## TERATOGENEZA

Тератогенеza се бави проучавањем настајања малформација на плоду за време gravidитета. Штетни ефекти отровних материја, до којих може доћи услед излагања организма мајке за време ембрионалног и феталног развоја, најчешће су изражени као структурне деформације, успорен раст појединих органа или целог организма, ментална ретардираност и смрт. Све ове промене у највећем броју случајева су иреверзбилне. Агенси који изазивају успорен раст целог ембриона или појединих органа називају се *ембриотоксичним*, они који изазивају угинјаванје као *ембриоletalни*, а они који изазивају деформације односно структурне и функционалне поремећаје код живих младунца називају се



*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 урогениталног тракта, органохлорни инсектициди и хлордекон, неки herbicidi, fungicidi, полихлоровани бифенили 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 кардиоваскуларног 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) изoлован 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/dневно (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 лечењу 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 H<sub>2</sub>-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. Његова 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*. 8<sup>th</sup> 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 6<sup>th</sup> 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.

