

Κωνσταντίνος Γιαγκίνης

Σταμάτιος Θεοχάρης

# ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ



ISBN 978-960-456-452-1

© Copyright: Κωνσταντίνος Γιαγκίνης, Σταμάτιος Θεοχάρης, Εκδόσεις ΖΗΤΗ,  
Θεσσαλονίκη, 2015

---

*Το παρόν έργο πνευματικής ιδιοκτησίας προστατεύεται κατά τις διατάξεις του ελληνικού νόμου (Ν.2121/1993 όπως έχει τροποποιηθεί και ισχύει σήμερα) και τις διεθνείς συμβάσεις περί πνευματικής ιδιοκτησίας. Απαγορεύεται απολύτως η άνευ γραπτής άδειας του εκδότη κατά οποιοδήποτε τρόπο ή μέσο αντιγραφή, φωτοανατύπωση και εν γένει αναπαραγωγή, εκμίσθωση ή δανεισμός, μετάφραση, διασκευή, αναμετάδοση στο κοινό σε οποιαδήποτε μορφή (ηλεκτρονική, μηχανική ή άλλη) και η εν γένει εκμετάλλευση του συνόλου ή μέρους του έργου.*

---

**Φωτοστοιχειοθεσία**

**Εκτύπωση**

**Βιβλιοδεσία**

**Π. ΖΗΤΗ & Σια ΟΕ**

18ο χλμ Θεσ/νίκης-Περαίας

Τ.Θ. 4171 • Περαία Θεσσαλονίκης • Τ.Κ. 570 19

Τηλ.: 2392.072.222 - Fax: 2392.072.229 • e-mail: info@ziti.gr



**www.ziti.gr**

**ΒΙΒΛΙΟΠΩΛΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ - ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ:**

Αρμενοπούλου 27, 546 35 Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310.203.720, Fax: 2310.211.305 • e-mail: sales@ziti.gr

**ΒΙΒΛΙΟΠΩΛΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ - ΠΩΛΗΣΗ ΛΙΑΝΙΚΗ-ΧΟΝΔΡΙΚΗ**

Χαριλάου Τρικούπη 22, 106 79 Αθήνα

Τηλ.-Fax: 210.3816.650 • e-mail: athina@ziti.gr

**ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΒΙΒΛΙΟΠΩΛΕΙΟ:** www.ziti.gr

## Πρόλογος

Το παρόν βιβλίο αποσκοπεί στο να μεταδώσει στους αναγνώστες του, με απλό και κατανοητό τρόπο, όλες τις απαραίτητες και βασικές γνώσεις για την κατανόηση των σύγχρονων θεμάτων που απασχολούν την Επιστήμη της Τοξικολογίας. Αρχικά, παρουσιάζει την εξέλιξη της Τοξικολογίας ανά τους αιώνες και έως σήμερα και αναλύει το ευρύ γνωστικό επιστημονικό πεδίο που καλύπτει η Τοξικολογία. Περιγράφει τις βασικές αρχές που διέπουν την Τοξικολογία όσον αφορά τη σχέση που υπάρχει μεταξύ της δόσης μιας ουσίας και της έντασης της τοξικής δράσης της, εστιάζοντας ταυτοχρόνως σε κρίσιμες παραμέτρους εκτίμησης της τοξικότητας που χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα στην Επιστήμη της Τοξικολογίας. Στη συνέχεια, παρουσιάζει τις κρίσιμες διαδικασίες της αξιολόγησης και της διαχείρισης της επικινδυνότητας των τοξικών ουσιών για την διασφάλιση της δημόσιας υγείας. Ακολουθεί αναλυτική περιγραφή των διεργασιών απορρόφησης, κατανομής, βιομετατροπής και απέκκρισης των τοξικών ουσιών από τον ανθρώπινο οργανισμό, οι οποίες συνδέονται άμεσα με την ένταση της τοξικής δράσης τους. Αναλύονται περαιτέρω οι μηχανισμοί της χημικής καρκινογένεσης και παρουσιάζονται χαρακτηριστικά παραδείγματα καρκινογόνων ουσιών. Στα πλαίσια αυτά, το παρόν βιβλίο αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για σπουδαστές και επαγγελματίες στον ταχέως αναπτυσσόμενο χώρο των επιστημών της υγείας, παρέχοντας όλα τα απαραίτητα εφόδια για την κατανόηση και την διαχείριση των σύγχρονων θεμάτων που απασχολούν την Επιστήμη της Τοξικολογίας.

# Περιεχόμενα

## **1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

1.1	Ιστορική αναδρομή .....	11
1.2	Κλάδοι της Τοξικολογίας .....	17
1.3	Καμπύλη δόσης - αποτελέσματος .....	20
1.3.1	Βαθμιδωτή σχέση δόσης - αποτελέσματος .....	20
1.3.2	Παράμετροι αξιολόγησης της τοξικότητας .....	21
1.3.3	Ποσοτικοποιημένη σχέση δόσης - αποτελέσματος .....	25
1.3.4	Καμπύλη αθροιστικής συχνότητας αποτελέσματος .....	28
1.4	Ταξινόμηση τοξικών ουσιών βάσει της τοξικής ισχύος .....	32
1.5	Όρμηση (Hormesis) .....	35

## **2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ**

2.1	Όριο ασφαλείας (Margin of safety) .....	37
2.2	Αντιστρεπτότητα τοξικού αποτελέσματος .....	43
2.3	Υπερευαισθησία και ανεκτικότητα .....	44
2.4	Φάσεις τοξικής δράσης .....	45
2.4.1	Φάση έκθεσης (Exposure phase) .....	45
2.4.2	Τοξικοκινητική φάση (Toxicokinetic phase) .....	47
2.4.3	Τοξικοδυναμική φάση (Toxicodynamic phase) .....	48
2.5	Αξιολόγηση και διαχείριση επικινδυνότητας .....	48
2.6	Αξιολόγηση και διαχείριση επικινδυνότητας τροφίμων .....	52

## **3 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ**

3.1	Εισαγωγή .....	57
3.2	Απορρόφηση .....	60

3.2.1	Εισαγωγή .....	60
3.2.2	Δομή και σύσταση βιολογικών μεμβρανών .....	60
3.2.3	Τύποι μεταφοράς διαμέσου των βιολογικών μεμβρανών .....	64
3.2.4	Απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα .....	71
3.2.5	Απορρόφηση από τη στοματική κοιλότητα .....	71
3.2.6	Απορρόφηση από τον στόμαχο .....	72
3.2.7	Απορρόφηση από το λεπτό έντερο .....	72
3.2.8	Απορρόφηση από το παχύ έντερο .....	73
3.2.9	Ο ρόλος της τροφής στην απορρόφηση των τοξικών ουσιών ..	73
3.2.10	Μικροβιακή χλωρίδα εντέρου .....	74
3.2.11	Απορρόφηση από το αναπνευστικό σύστημα .....	75
3.2.12	Διαδερμική απορρόφηση .....	76
3.2.13	Απορρόφηση από τους λεμφαδένες .....	77
3.2.14	Αιματοεγκεφαλικός φραγμός .....	78
3.2.15	Πλακουντιακός φραγμός .....	79
<b>4</b>	<b>ΚΑΤΑΝΟΜΗ, ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ</b>	
4.1	Εκδήλωση τοξικής δράσης σε απομακρυσμένες περιοχές από το σημείο έκθεσης .....	81
4.2	Κατανομή .....	84
4.3	Αποθήκευση .....	87
4.3.1	Αποθήκευση στα όργανα του σώματος .....	87
4.3.2	Αποθήκευση στον λιπώδη ιστό .....	88
4.3.3	Αποθήκευση στα οστά .....	88
4.4	Απέκκριση .....	89
4.4.1	Νεφροί .....	89
4.4.2	Επίδραση της ανάπτυξης στην νεφρικά απέκκριση .....	92
4.4.3	Απέκκριση ξενοβιοτικών ουσιών από το παχύ έντερο .....	93
<b>5</b>	<b>ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ</b>	
5.1	Εισαγωγή .....	97
5.2	Θέσεις βιομετατροπής .....	101

5.3	Αντιδράσεις βιομετατροπής	102
5.3.1	Αντιδράσεις βιομετατροπής φάσης I	103
5.3.1.1	Αντιδράσεις Οξείδωσης	106
5.3.1.2	Εποξείδωση	106
5.3.1.3	Αρωματική υδροξυλίωση	107
5.3.1.4	Αλειφατική υδροξυλίωση	109
5.3.1.5	Αλικυκλική υδροξυλίωση	110
5.3.1.6	Ετεροκυκλική υδροξυλίωση	110
5.3.1.7	N-, S-, O- απαλκυλίωση	112
5.3.1.8	N-οξείδωση	114
5.3.1.9	N-υδροξυλίωση	115
5.3.1.10	S-Οξείδωση	115
5.3.1.11	P-Οξείδωση	116
5.3.1.12	Αποθείωση	117
5.3.1.13	Απαμίνωση	118
5.3.1.14	Οξειδωτική αφαλογόνωση	118
5.3.1.15	Οξείδωση αμινών	119
5.3.1.16	Οξείδωση αλκοολών και αλδεϋδών	119
5.3.1.17	Οξείδωση πουρινών	120
5.3.1.18	Αρωματοποίηση αλικυκλικών ενώσεων	120
5.3.2	Αντιδράσεις αναγωγής	121
5.3.2.1	Αναγωγή νιτρο- και αζω- ομάδων	122
5.3.2.2	Αναγωγή δισουλφιδίων	125
5.3.2.3	Αναγωγή σουλφοξειδίων	125
5.3.2.4	Αναγωγή κετονών και αλδεϋδών	127
5.3.2.5	Αναγωγική αφαλογόνωση	127
5.3.3	Αντιδράσεις υδρόλυσης	128
5.3.4	Ενυδάτωση εποξειδίων	129
5.3.5	Αντιδράσεις βιομετατροπής φάσης II	129
5.3.5.1	Σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ (Γλυκουρονίωση)	132
5.3.5.2	Σύζευξη με θειικό οξύ (ή σουλφούρωση)	137
5.3.5.3	Σύζευξη με γλουταθειόνη	139
5.3.5.4	Σύζευξη με αμινοξέα	143
5.3.5.5	Μεθυλίωση	144
5.3.5.6	Ακετυλίωση	145

## 6 ΕΝΖΥΜΟΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ

6.1	Εισαγωγή .....	147
6.2	Ένζυμα φάσης I .....	148
6.2.1	Κυτόχρωμα P450 .....	149
6.2.2	CYP3A4 .....	155
6.2.3	CYP1B1 .....	157
6.2.4	CYP2E1 .....	159
6.2.5	Φλαβινο-μονοοξυγονάσες (FMO) .....	161
6.2.6	Υπεροξειδάσες .....	163
6.2.7	Υδρολάσες εποξειδίων (Epoxyde Hydrolase, EH) .....	165
6.2.8	Εστεράσες και Αμιδάσες .....	168
6.2.9	Αφυδρογονάσες αλκοολών και αλδεϋδών .....	170
6.2.10	Παραοξονάσες .....	170
6.2.11	Αμινοξειδάσες .....	171
6.3	Ένζυμα της φάσης II .....	172
6.3.1	Γλυκουρονυλοτρανσφεράσες .....	172
6.3.2	Θειοτρανσφεράσες ή σουλφονυλοτρανσφεράσες .....	173
6.3.3	Τρανσφεράσες γλουταθειόνης .....	175
6.3.4	Μεθυλοτρανσφεράσες .....	175
6.3.5	Ακετυλοτρανσφεράσες .....	176

## 7 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

7.1	Εισαγωγή .....	177
7.2	Μακροθρεπτικά συστατικά .....	178
7.2.1	Πρωτεΐνες .....	178
7.2.2	Λίπη .....	180
7.2.3	Υδατάνθρακες .....	181
7.3	Μικροθρεπτικά συστατικά .....	183
7.3.1	Βιταμίνες .....	184
7.3.2	Ιχνοστοιχεία .....	185

## 8 ΧΗΜΙΚΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

8.1	Εισαγωγή .....	187
8.2	Ορισμοί – Βασικές αρχές καρκινογένεσης .....	188
8.2.1	Καλοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα .....	188
8.2.2	Ταξινόμηση καρκινογόνων παραγόντων .....	189
8.2.3	Ογκογονίδια – Ογκοκατασταλτικά γονίδια – Απόπτωση .....	191
8.2.4	Παράγοντες που επηρεάζουν την καρκινογόνο δράση .....	192
8.3	Στάδια καρκινογένεσης .....	195
8.3.1	Έναρξη (initiation) .....	195
8.3.2	Προαγωγή (promotion) .....	197
8.3.3	Εξέλιξη (promotion) .....	198
8.3.4	Αγγειογένεση (angiogenesis) .....	200
8.4	Ταξινόμηση χημικών καρκινογόνων με βάση τον μηχανισμό δράσης τους .....	201
8.4.1	Γενοτοξικοί .....	201
8.4.2	Μη γενοτοξικοί .....	203
8.4.3	Μεταλλαξιγόνοι .....	205
8.5	Διεθνή συστήματα κατάταξης καρκινογόνων ουσιών .....	207
8.6	Επιδημιολογία καρκίνου .....	208
8.7	Ο ρόλος της διατροφής στην πρόληψη του καρκίνου .....	211



# 1

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

### 1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

---

Η Τοξικολογία αποτελεί έναν πολυσύνθετο και αυτόνομο επιστημονικό κλάδο που αξιοποιεί τις βασικές γνώσεις της Ιατρικής, της Βιολογίας, της Χημείας, της Βιοχημείας και άλλων επιστημών του ανθρώπου, προκειμένου να μελετήσει τις επιβλαβείς επιδράσεις (adverse effects) εξωγενών ή ξενοβιοτικών (xenobiotics) χημικών ουσιών στους ζωντανούς οργανισμούς. Ο όρος Τοξικολογία είναι τόσο λατινικής όσο και ελληνικής προέλευσης. Το πρώτο συνθετικό προέρχεται από την λατινική λέξη «toxicum» ή την ελληνική λέξη «τοξικόν» που σημαίνει δηλητήριο με το οποίο άλειφαν τα βέλη. Το δεύτερο συνθετικό προέρχεται από την λατινική λέξη «-logia» που σημαίνει μελέτη. Η επιστήμη της Τοξικολογίας θα μπορούσε να οριστεί ως η επιστήμη εκείνη που μελετά τις επιδράσεις των χημικών, φυσικών και βιολογικών παραγόντων στα βιολογικά συστήματα, με ιδιαίτερη έμφαση στους μηχανισμούς μέσω των οποίων λαμβάνουν χώρα οι επιβλαβείς αυτές επιδράσεις, καθώς επίσης και στις συνθήκες κάτω από τις οποίες οι επιβλαβείς επιδράσεις εκδηλώνονται. Με την ευρεία αυτή έννοια του όρου, η Τοξικολογία περιλαμβάνει περαιτέρω κοινωνικές, οικονομικές, πολιτικές και νομοθετικές προεκτάσεις.

Οι ρίζες της Τοξικολογίας εντοπίζονται στην προϊστορική περίοδο κατά την οποία οι πρόγονοί μας επιχείρησαν για πρώτη φορά να εντάξουν στη διατροφή τους ουσίες που δεν είχαν συναντήσει πιο πριν στο περιβάλλον τους. Παρατηρώντας ποιες ουσίες μπορούσαν να ικανοποιήσουν το αίσθημα της πείνας, χωρίς να προκαλούν ασθένειες ή θάνατο, οι αρχαίοι ανέπτυξαν διατροφικές συνήθειες με τις οποίες βελτιώθηκε η επιβίωση και η αναπαραγωγή του είδους τους, στα πλαίσια του παραδοσιακού τους περιβάλλοντος και οι οποίες τους επέτρεψαν να προσαρμόζονται σε νέα περιβάλλοντα. Στη σύγχρονη μορφή της, η Τοξικολογία αντλεί γνώσεις κυρίως από το χώρο της Ιατρικής, της Χημείας και της Βιολογίας και επιδιώκει την λεπτομερή κατανόηση των τοξικών επιδράσεων, αναζητώντας παράλληλα τρόπους για την πρόληψη ή την μείωση της

τοξικότητας. Σε πολλές μάλιστα περιπτώσεις, οι αρχικές ανακαλύψεις τοξινών (toxins), οι οποίες διαπιστώθηκε ότι προκαλούν σοβαρές παθήσεις, οδήγησαν στη χρήση της τοξίνης ως ανιχνευτή (probe) βιολογικής δράσης. Τέτοιες τοξίνες-ανιχνευτές χρησιμοποιούνται μέχρι και σήμερα για τη διερεύνηση τόσο των φυσιολογικών όσο και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα στον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά και στην ανάπτυξη φαρμακευτικών αγωγών για την θεραπευτική αντιμετώπιση ποικίλων νόσων του ανθρώπου, όπως είναι η επιλόχεια αιμορραγία (postpartum hemorrhage), η ψύχωση (psychosis) και ο καρκίνος.

Μια σύντομη αναδρομή στις καταγεγραμμένες χρήσεις τοξικών παραγόντων αναδεικνύει τη σημασία των ουσιών αυτών από αρχαιοτάτων χρόνων. Ο αιγυπτιακός πάπυρος Έμπερς, ένα από τα αρχαιότερα ιατρικά χειρόγραφα που διασώζεται σήμερα και χρονολογείται περίπου από το 1500 π.Χ., περιγράφει τη χρήση πολλών δηλητηρίων όπως το κώνειο, το ακόνιτο, το όπιο, ο μόλυβδος και ο χαλκός. Στην λογοτεχνία των αρχαίων Ελλήνων γίνεται, επίσης, αναφορά σε δηλητήρια και στην χρήση τους. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της Οδύσσειας του Ομήρου (600 π.Χ.) όπου γίνεται αναφορά σε δηλητηριώδη βέλη. Περί το 399 π.Χ., το κώνειο αποτελεί το πλέον διαδεδομένο δηλητήριο για την εκτέλεση της θανατική ποινή στην Ελλάδα, με πιο γνωστή την περίπτωση της εξαναγκασμένης αυτοκτονίας του Σωκράτη. Την ίδια περίοδο (400 π.Χ.), ο Ιπποκράτης αναφέρει την έννοια της βιοδιαθεσιμότητας και της υπερδοσολογίας τοξικών παραγόντων και διατυπώνει τις πρώτες σκέψεις για τις τοξικές ιδιότητες μετάλλων και ουσιών κατά την επαγγελματική δραστηριότητα των αρχαίων, όπως π.χ. σε μεταλλεία μολύβδου. Περί το 350 π.Χ., ο Θεόφραστος, μαθητής του Αριστοτέλη, έκανε αναφορά σε δηλητηριώδη φυτά στο έργο του «*Περί Φυτών Ιστορία*», ενώ οι εσκεμμένες δηλητηριάσεις ήταν ευρέως διαδεδομένες στους κύκλους των αριστοκρατικών κυριών της Ρώμης ως μέσο απαλλαγής από τους ανεπιθύμητους συζύγους τους.

Περί το 75 π.Χ., ο βασιλιάς Μιθριδάτης VI του Πόντου είχε εμμονή με τα δηλητήρια και από πολύ μικρή ηλικία λάμβανε μικρές ποσότητες από 50 διαφορετικά δηλητήρια, ελπίζοντας να αναπτύξει αντίσταση σε καθένα από αυτά. Η τεχνική αυτή προφανώς είχε αποτέλεσμα αφού, σύμφωνα με το μύθο, ο ηττημένος βασιλιάς αποπειράθηκε να αυτοκτονήσει χρησιμοποιώντας δηλητήριο προκειμένου να μην πέσει στα χέρια των εχθρών του, αλλά απέτυχε λόγω της ανοσίας που είχε αναπτύξει. Δεν είναι λοιπόν τυχαίο ότι ο όρος «μιθριδατισμός» χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα και αναφέρεται στην πρακτική αυτοπροστασίας από τη δράση ενός δηλητηρίου μέσω σταδιακής αυτοχορήγησής του σε μη θανατηφόρες δόσεις. Η πρακτική αυτή έχει μέχρι ενός βαθμού επιστημονική βάση με την ανάπτυξη μηχανισμών ανοσίας. Αντιθέτως, η άποψη ότι μικρές δόσεις τοξικών παραγόντων παρέχουν προστασία έναντι των επιβλαβών επιδρά-

σεων από αιφνίδια έκθεση, άποψη που αποτελεί τη βάση της ομοιοπαθητικής, δεν βασίζεται σε επιστημονικά τεκμήρια.

Περί το 82 π.Χ., ο νόμος του Κορνήλιου αποτέλεσε τον πρώτο καταγεγραμμένο νόμο στη Ρώμη, που περιλάμβανε διατάξεις για την ποινικοποίηση των δηλητηριάσεων. Περί το 60 μ.Χ., ο Διοσκουρίδης, ιατρός στο ρωμαϊκό στρατό επί αυτοκρατορίας Νέρωνα, Καλιγούλα και Κλαύδιου, συνέταξε έκθεση έξι ή οχτώ τόμων, στην οποία κατέτασσε δηλητήρια της εποχής με βάση την προέλευσή τους (φυτά, ζώα, ανόργανη ύλη, μεταλλεύματα) και τη βιολογική τους δράση, αποφεύγοντας την κοινή μέχρι τότε πρακτική της ταξινόμησης με βάση τις πομπώδες θεωρίες που συνόδευαν τη δράση διαφόρων ουσιών, όπως η θεωρία των υγρών του σώματος που πρότεινε ότι η λειτουργία του σώματος ρυθμίζεται από την ορθή ισορροπία των υγρών, όπως η επονομαζόμενη μαύρη χολή, η κίτρινη χολή, το φλέγμα και το αίμα. Η ρηξικέλευθη για την εποχή εκείνη έκθεση του Διοσκουρίδη πρότεινε σε πολλές περιπτώσεις αποτελεσματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων, όπως τη χρήση ουσιών που προκαλούν εμετό, και αποτέλεσε την σημαντικότερη βάση δεδομένων αναφοράς για τα επόμενα 1500 χρόνια. Λίγο αργότερα, ο Γαληνός (131-201 μ.Χ.) περιέγραψε τις πρώτες δηλητηριάσεις από μονοξείδιο του άνθρακα.

Η πρώτη, ωστόσο, συστηματική αξιολόγηση για την δράση των δηλητηρίων και των αντίδοτων τους διατυπώνεται για πρώτη φορά τον μεσαίωνα από τον Μαϊμόνιδη (1135-1204) στο βιβλίο του «*Δηλητήρια και τα αντίδοτά τους*». Το βιβλίο αυτό αποτέλεσε έναν οδηγό πρώτων βοηθειών σε περίπτωση δηλητηριάσεων από έντομα, φίδια ή δαγκώματα σκύλων, προτείνοντας την αναρρόφηση του δηλητηρίου και την επούλωση της πληγής με τη χρήση επιδέσμου. Ανέφερε, επίσης, για πρώτη φορά ότι η πρόσληψη λιπαρών τροφών, όπως γάλα, βούτυρο ή κρέμα, μπορεί να καθυστερήσει την απορρόφηση των τοξινών από το λεπτό έντερο και διατύπωσε τις επιφυλάξεις του ως προς την αποτελεσματικότητα δημοφιλών και παραδοσιακών θεραπευτικών συνταγών της εποχής του.

Οι πρώτες βασικές αρχές της τοξικολογίας ως σύγχρονης επιστήμης εντοπίζονται στο τέλος του μεσαίωνα και διατυπώθηκαν από τον Παράκελσο (1493-1541). Ο Παράκελσος θεωρείται ο πατέρας της Τοξικολογίας ως αντικειμενικής επιστήμης. Εκπαιδεύτηκε στην Ελβετία ως ιατρός και ταξίδεψε στην Ευρώπη και τη Μέση Ανατολή για να εμπλουτίσει τις γνώσεις του στην αλχημεία και σε παραδοσιακές τεχνικές ιατρικής άλλων λαών. Αν και η αστρολογία αποτελούσε σημαντικό κομμάτι της φιλοσοφίας του, απέφευγε τη μαγεία κατά την άσκηση της ιατρικής. Η φήμη του διαδόθηκε σε όλη την Ευρώπη λόγω της πεποίθησής του ότι οι πληγές θεραπεύονται από μόνες τους αν μείνουν καθαρές και στεγνές. Ήταν ο πρώτος που απέδωσε τις επιβλαβείς επιδράσεις που προκαλούνταν μετά από έκθεση σε τοξικές ουσίες, στις ίδιες τις ουσίες και όχι στην υποτιθέμενη σχέση τους με τους δαίμονες, τα οργισμένα πνεύματα και το θεό. Ο Παράκελ-

σος ήταν αυτός που διατύπωσε τη βασική αρχή της τοξικολογίας σύμφωνα με την οποία:

**Όλες οι ουσίες είναι δηλητήρια.  
Δεν υπάρχει καμία ουσία που να μην είναι δηλητήριο.  
Η σωστή δόση είναι αυτή που διαφοροποιεί ένα δηλητήριο από ένα φάρμακο.**

Αν και ιδέες, όπως η παραπάνω, που διατύπωσε θεωρήθηκαν πρωτοπόρες για την εποχή, ο Παράκελσος συνάντησε αντιδράσεις από γνωστούς ιατρούς της εποχής με αποτέλεσμα να αναγκαστεί να εγκαταλείψει την άσκηση της ιατρικής στη χώρα του και να περάσει τα επόμενα χρόνια ταξιδεύοντας. Πέθανε στα 48 του χρόνια και φημολογείται ότι οι εχθροί του ήταν που φρόντισαν για αυτό. Θα ήταν μεγάλη ειρωνεία αν πράγματι ο πατέρας της τοξικολογίας πέθανε από δηλητηρίαση!

Θα ήταν πολύ χρήσιμο να αξιολογήσουμε τη σημασία του αξιώματος του Παράκελσου στην καθημερινή μας ζωή εξετάζοντας παραδείγματα γνωστών ουσιών με χαμηλή ή υψηλή τοξικότητα. Το νερό θεωρείται μία από τις λιγότερο τοξικές ουσίες. Μπορεί να είναι τοξικό; Η αλήθεια είναι ότι υπάρχουν αναφορές περί τοξικότητας του νερού στη βιβλιογραφία. Για παράδειγμα, το 2002 ένας φοιτητής στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια κατά τη διαδικασία μύησής του σε μια αδερφότητα αναγκάστηκε να πει πέντε γαλόνια νερό, επιδιδόμενος ταυτόχρονα σε έντονη σωματική άσκηση και ενώ του πετούσαν ταυτόχρονα παγωμένο νερό. Η κατανάλωση αυτής της ποσότητας νερού σε ένα τόσο σύντομο χρονικό διάστημα οδήγησε στη μείωση των ηλεκτρολυτών στο αίμα του νεαρού με αποτέλεσμα να διαταραχθεί η φυσιολογική νευρολογική λειτουργία του και να πεθάνει. Ας εξετάσουμε τώρα το αντίστροφο, η έκθεση σε μικρή ποσότητα κάποιου χημικού παράγοντα με υψηλή τοξικότητα δεν αναμένεται να έχει πάντα αρνητικές επιπτώσεις. Για παράδειγμα, το βακτήριο *Clostridium botulinum* (προκαλεί αλλαντίαση) μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της τοξίνης botulinum σε τρόφιμα μη επαρκώς αποστειρωμένα σε επίπεδα που να αποβούν θανατηφόρα. Η τοξίνη αυτή θεωρείται από τις πιο τοξικές ουσίες στις οποίες μπορεί να εκτεθεί ένας άνθρωπος μέσω της διατροφής. Η ίδια τοξίνη, ωστόσο, έχει θεραπευτικές ιδιότητες στην περίπτωση της σπαστικής κολίτιδας και χρησιμοποιείται ως καλλυντικό για την αντιμετώπιση των ρυτίδων του δέρματος.

Οι πρώτες αναφορές για την σημασία της τοξικολογίας στη διαφύλαξη της υγείας σε συλλογικό και όχι ατομικό επίπεδο εντοπίζονται ήδη από τον 15<sup>ο</sup> αιώνα. Περί το 1480, ο Ellenbog προειδοποιεί σε εκθέσεις τους για την τοξικότητα του υδραργύρου και του μολύβδου που χρησιμοποιούν οι χρυσοχόοι. Περί το 1556, γίνεται η πρώτη αναφορά από τον Agricole για τις ασθένειες

των μεταλλωρύχων. Λίγο αργότερα το 1567, ο Παράκελσος δημοσιεύει μελέτη για τις ασθένειες των μεταλλωρύχων, όπου εξετάζει την αιτιοπαθογένειά τους και προτείνει τρόπους αντιμετώπισης και θεραπείας. Η επαγγελματική τοξικολογία αναπτύχθηκε περαιτέρω από τον Ramazzini, ο οποίος δημοσίευσε το 1700 βιβλίο με τίτλο «Πηγές ασθενειών των εργατών». Το βιβλίο αυτό πραγματεύεται τους κινδύνους της επαγγελματικής έκθεσης όχι μόνο μεταλλωρύχων, αλλά και άλλων εργατών, όπως υφαντών, τυπογράφων και αγγειοπλαστών. Η γεωμετρική αύξηση των επαγγελματικών ασθενειών κατά την βιομηχανική επανάσταση είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση πληθώρας αναφορών για τους κινδύνους της επαγγελματικής έκθεσης σε τοξικούς παράγοντες. Το 1775 ο Percival Pott αναφέρει για πρώτη φορά αυξημένη συχνότητα καρκίνου των όρχεων σε καπνοδοχοκαθαριστές λόγω έκθεσής τους στην αιθάλη και την καπνιά των καπνοδόχων. Η εργασία αυτή αποτέλεσε και την πρώτη αναφορά για τον ρόλο των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων στην επαγωγή μηχανισμών καρκινογένεσης, ένα πρόβλημα που απασχολεί μέχρι και σήμερα τους τοξικολόγους.

**Πίνακας 1.1:** Ιστορική αναδρομή και εξέλιξη της τοξικολογίας.

Προϊστορική περίοδος	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εμπειρική παρατήρηση και επιλογή τροφών που ικανοποιήσουν το αίσθημα της πείνας χωρίς να προκαλούν ασθένειες ή θάνατο.</li> <li>• Πάπυρος Έμπερς (1500 π.Χ.): Περιγραφή της χρήσης δηλητηριωδών.</li> <li>• Λογοτεχνία αρχαίων Ελλήνων (600 π.Χ.): Ομήρου Οδύσσεια, Εποχή του Σιδήρου, αναφορά σε δηλητηριώδη βέλη.</li> </ul>
Αρχαιότητα	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δηλητηρίαση Σωκράτη (399 π.Χ.).</li> <li>• Αναφορά Ιπποκράτη στην έννοια της βιοδιαθεσιμότητας και της υπερδοσολογίας τοξικών παραγόντων (380 π.Χ.).</li> <li>• Αναφορά Θεόφραστου σε δηλητηριώδη φυτά στο έργο του «Περί Φυτών Ιστορία» (350 π.Χ.).</li> <li>• Εμφάνιση του όρου «μιθριδατισμός» (75 π.Χ.): Πρακτική αυτοπροστασίας από τη δράση ενός δηλητηριού μέσω σταδιακής αυτοχορήγησής του σε μη θανατηφόρες δόσεις.</li> <li>• Νόμος του Κορνήλιου (82 π.Χ.): Ο πρώτος καταγεγραμμένος νόμος που περιλάμβανε διατάξεις για την ποινικοποίηση των δηλητηριάσεων.</li> <li>• Διοσκουρίδης (60 μ.Χ.): Κατάταξη δηλητηριωδών με βάση την προέλευση και τη βιολογική τους δράση.</li> <li>• Γαληνός (131-201 μ.Χ.): Περιγραφή δηλητηριάσεων από μονοξείδιο του άνθρακα.</li> </ul>

Μεσαίωνα/ Αναγέννηση/ Βιομηχανική εποχή	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μαϊμονίδης (1135-1204): «Δηλητήρια και τα αντίδοτά τους».</li> <li>• Παράκελσος (1493-1541): Ο πατέρας της Τοξικολογίας.</li> <li>• Ορφήλιος (1785-1853): Οι πρώτες μελέτες στις επιβλαβείς επιδράσεις των τοξικών ουσιών στους ζωντανούς οργανισμούς.</li> <li>• Schmiedeberg (1838-1921): Μηχανισμοί αποτοξίνωσης ήπατος.</li> <li>• Lewin (1850-1929): Μηχανισμοί τοξικότητας ναρκωτικών ουσιών, μεθανόλης, χλωροφορμίου, ακρολεΐνης.</li> </ul>
Εικοστός αιώνας	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πρώτος και δεύτερος παγκόσμιος πόλεμος: Εφαρμογή τοξικών ουσιών και αερίων.</li> <li>• Κινητοποίηση της κοινής γνώμης για τις τοξικές δράσεις φυτοφαρμάκων, πρόσθετων τροφίμων και φαρμάκων.</li> <li>• Μόλυνση του περιβάλλοντος από βιομηχανικά κατάλοιπα και μεταφορά τοξικών ουσιών διαμέσου της τροφικής αλυσίδας στον άνθρωπο.</li> <li>• Η τραγική ιστορία της θαλιδομίδης (1961).</li> </ul>

Οι ρίζες της σύγχρονης τοξικολογίας αποδίδονται στον ισπανικής καταγωγής και γεννημένο στο νησί της Μινόρκα Ορφήλιο (1785-1853). Το 1815 ο Ορφήλιος δημοσίευσε το πρώτο κλασσικό βιβλίο που είναι αποκλειστικά προσηλωμένο στις επιβλαβείς επιδράσεις των τοξικών ουσιών στους ζωντανούς οργανισμούς. Το βιβλίο αυτό διατυπώνει πολλές αρχές της τοξικολογίας που ισχύουν μέχρι και σήμερα. Περιγράφει επίσης τη σχέση που υπάρχει μεταξύ της παρουσίας ενός χημικού παράγοντα στο σώμα και των συμπτωμάτων από δηλητηρίαση, αλλά αναφέρει και μηχανισμούς μέσω των οποίων οι χημικοί παράγοντες απεκκρίνονται από το σώμα καθώς και τη χρήση αντίδοτων για την θεραπεία δηλητηριάσεων. Υπήρξε δε ο πρώτος τοξικολόγος που εφάρμοσε πειραματικές μεθόδους, όπως την αυτοψία και την χημική ανάλυση, προκειμένου να αποδείξει την τοξική δράση και τις επιβλαβείς συνέπειες της έκθεσης σε τοξικούς παράγοντες. Λίγο αργότερα, ο Magendie (1844) διατυπώνει μηχανισμούς δράσης της εμετικής, της στρυχνίνης και των δηλητηρίων των βέλων των τόξων, ενώ ο μαθητής του Claude Bernard (1850) συνεχίζει την έρευνά του στα δηλητήρια των βελών των τόξων αλλά και στο μηχανισμό δράσης του μονοξειδίου του άνθρακα, ενώ συνέγραψε ένα από τα πλέον κλασσικά βιβλία τοξικολογίας της εποχής την «Εισαγωγή στην πειραματική ιατρική». Στα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα εμφανίζονται και οι πρώτες συνθετικές τοξικές ουσίες, όπως το φωσγένιο ( $\text{COCl}_2$ ) και το αέριο της μουστάρδας (1825) που χρησιμοποιήθηκαν μετέπειτα στον πρώτο παγκόσμιο πόλεμο με τραγικές συνέπειες. Ακολούθως, στα τέλη του 19<sup>ου</sup> και στις αρχές του 20<sup>ου</sup> οι γερμανοί τοξικολόγοι Schmiedeberg (1838-1921) και Lewin (1850-1929) αποτέλεσαν δύο από τους πλέον σημαντικούς τοξικολόγους

συμβάλλοντας καθοριστικά στην εξέλιξη της επιστήμης της Τοξικολογίας. Από τα σημαντικότερα επιστημονικά επιτεύγματα του Schmiedeberg υπήρξε η διερεύνηση της σύνθεσης του ιππουρικού οξέος στο ήπαρ και η μελέτη των μηχανισμών αποτοξίνωσης του ήπατος. Ο Lewin συνέβαλλε στην διερεύνηση των μηχανισμών χρόνιας τοξικότητας ναρκωτικών ουσιών και άλλων αλκαλοειδών, της μεθανόλης, της γλυκερόλης, της ακρολεΐνης και του χλωροφορμίου.

Η τοξικολογία εξελίσσεται με την σημερινή της μορφή από τις αρχές του εικοστού αιώνα. Τον εικοστό αιώνα τα επιστημονικά επιτεύγματα στις βασικές επιστήμες αξιοποιούνται ολοένα και περισσότερο στο πολυσύνθετο επιστημονικό πεδίο της Τοξικολογίας. Η διαρκής εξέλιξη της Οργανικής Χημείας οδήγησε στην σύνθεση πολυάριθμων ουσιών με ποικίλες εφαρμογές, όπως των φυτοφαρμάκων, των πρόσθετων τροφίμων, των φαρμάκων κ.λπ. Η εξέλιξη στο πεδίο της Αναλυτικής Χημείας οδήγησε στην ανάπτυξη αναλυτικών μεθόδων και τεχνικών για τον προσδιορισμό τοξικών ουσιών. Ο πρώτος και μετέπειτα ο δεύτερος παγκόσμιος πόλεμος αποτέλεσαν πεδίο πειραματικής εφαρμογής τοξικών ουσιών και αερίων με τραγικές, ωστόσο, συνέπειες για τους εκτιθέμενους πληθυσμούς. Η τραγωδία δε της θαλιδομίδης, η μεγάλη διαρροή βιομηχανικών καταλοίπων στο περιβάλλον, η μεταφορά τοξικών ουσιών διαμέσου της τροφικής αλυσίδας στον άνθρωπο, η υπερβολική χρήση παρασιτοκτόνων στις γεωργικές καλλιέργειες και οι δυσμενείς συνέπειες τους κινητοποίησαν σε μεγάλο βαθμό το κοινό αίσθημα για την σημαντικότητα της τοξικολογίας στη βελτίωση του τρόπου ζωής του σύγχρονου ανθρώπου. Η τραγική δε ιστορία της θαλιδομίδης το 1961 αποτέλεσε σταθμό για την ενεργοποίηση της κοινής γνώμης, αναδεικνύοντας τη σημασία και την πολυπλοκότητα της επιστήμης της Τοξικολογίας στην διαφύλαξη της δημόσιας υγείας.

## 1.2 ΚΛΑΔΟΙ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

---

Η επιστήμη της Τοξικολογίας γνώρισε μεγάλη άνθηση από την πρώτη στιγμή της εμφάνισής της συνδεδεμένη αρχικά με μύθους και προκαταλήψεις, ενώ σήμερα επηρεάζει ολοένα και περισσότερο πολλές πτυχές του σύγχρονου τρόπου ζωής μας. Η σύγχρονη Τοξικολογία αξιοποιεί ποικίλες γνώσεις από μεγάλο φάσμα επιστημών, όπως η Ιατρική, η Χημεία και η Βιολογία, ενώ υποστηρίζεται και από σύγχρονες υπολογιστικές επιστήμες, προκειμένου να αντιμετωπίσει προβλήματα που αφορούν τοξικούς παράγοντες σε ποικίλους εξειδικευμένους τομείς.

Οι βασικές εξειδικεύσεις της Τοξικολογίας σχετίζονται με συγκεκριμένες ανάγκες της κοινωνίας μας. Κάθε εξειδίκευση έχει τις δικές της εκπαιδευτικές

απαιτήσεις, ενώ η επαγγελματική απασχόληση σε κάποιους τομείς της Τοξικολογίας απαιτεί πιστοποιημένη άδεια ασκήσεως επαγγέλματος. Η **Κλινική Τοξικολογία** (clinical toxicology) ασχολείται με την πρόληψη, τη διάγνωση και την θεραπευτική αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων σε ένα νοσοκομείο ή μια κλινική. Ο κλινικός τοξικολόγος αξιοποιεί τις γνώσεις του από την ιατρική επιστήμη για να μελετήσει τις επιβλαβείς επιδράσεις τοξικών και φαρμακευτικών ουσιών στην υγεία του ανθρώπου προκειμένου να προτείνει άμεσα θεραπεία για την αντιμετώπισή τους. Η Κτηνιατρική Τοξικολογία (veterinary toxicology) ταυτίζεται με τον κλάδο της κλινικής τοξικολογίας με την διαφορά ότι εστιάζει την προσοχή της στα ζώα των κτηνοτροφικών μονάδων, αλλά και τα οικόσιτα, διερευνώντας παράλληλα την μεταφορά τοξινών και παθογόνων μικροοργανισμών στον άνθρωπο μέσω της διατροφής. Η **Αναπαραγωγική ή Αναπτυξιακή Τοξικολογία** (reproductive ή developmental toxicology) μελετά όλους εκείνους τους παράγοντες που επηρεάζουν την περίοδο αναπαραγωγής και προκαλούν διαταραχές στη ανάπτυξη του εμβρύου κατά την κύηση με αποτέλεσμα τη μειωμένη λειτουργικότητα και διάπλαση των οργάνων του κατά τα πρώτα στάδια της ζωής του και τον πρόωρο θάνατο του. Χαρακτηριστικό παράδειγμα εμβρυοτοξικότητας που αποτέλεσε και σταθμό για την ευρύτερη επιστήμη της τοξικολογίας αποτέλεσε η τραγική ιστορία της θαλιδομίδης (1961). Η **Ιατροδικαστική Τοξικολογία** (forensic toxicology) εφαρμόζει ιστολογικές αναλύσεις και καθιερωμένες αναλυτικές τεχνικές με σκοπό τον εντοπισμό φαρμάκων ή δυνητικά τοξικών ουσιών σε βιοψίες ή βιολογικά υγρά. Η ιατροδικαστική τοξικολογία αξιοποιεί τις τοξικολογικές και ιστολογικές αναλύσεις στην ερμηνεία των αιτιών και των συνθηκών θανάτου από την έκθεση σε δυνητικά τοξικές ουσίες και συνδέεται άμεσα με την εφαρμογή της ισχύουσας νομοθεσίας. Η **Επαγγελματική Τοξικολογία** (occupational toxicology) αναζητά και εντοπίζει πιθανούς παράγοντες που θα μπορούσαν να προκαλέσουν επιβλαβείς επιδράσεις στο χώρο εργασίας, ορίζει τις προϋποθέσεις υπό τις οποίες επιτυγχάνεται ασφαλής χρήση εργαλείων και οργάνων, θεσμοθετεί νομοθετικές ρυθμίσεις που διασφαλίζουν την υγεία των εργαζομένων και αποσκοπεί γενικότερα στην πρόληψη της έκθεσης σε επιβλαβείς ουσίες στο χώρο εργασίας.

Η **Περιβαλλοντική Τοξικολογία** διερευνά τις επιβλαβείς επιδράσεις των χημικών ουσιών στους ζώντες οργανισμούς, είτε αυτές προκαλούνται από τον άνθρωπο είτε από το φυσικό περιβάλλον. Οι κυριότερες έρευνες της περιβαλλοντικής τοξικολογίας αφορούν την μελέτη των χημικών και τοξικών ουσιών που μεταφέρονται στο περιβάλλον και τη διατροφική αλυσίδα και επεκτείνεται στην επίδραση των ουσιών αυτών στην υγεία του ανθρώπου. Η **Οικοτοξικολογία** (ecotoxicology), αποτελεί τομέα της περιβαλλοντικής τοξικολογίας και εξετάζει την κατανομή των χημικών και φυσικών τοξικών παραγόντων στο περιβάλλον, καθώς και τις επιβλαβείς επιδράσεις τους σε πληθυσμούς και κοινότητες με ζω-



ντανούς οργανισμούς εντός καθορισμένων οικοσυστημάτων. Σε αντίθεση με την παραδοσιακή περιβαλλοντική τοξικολογία που μελετά τις τοξικές επιδράσεις μεμονωμένων οργανισμών, η οικοτοξικολογία εστιάζει την προσοχή της στις επιπτώσεις που προκαλούνται σε πληθυσμούς ζωντανών οργανισμών ή σε ολόκληρα οικοσυστήματα.

Η **Μηχανιστική Τοξικολογία** (mechanistic toxicology) διερευνά τους κυτταρικούς, βιοχημικούς και μοριακούς μηχανισμούς μέσω των οποίων οι χημικές ουσίες προκαλούν επιβλαβείς επιδράσεις στους ζωντανούς οργανισμούς. Η αποσαφήνιση των μηχανισμών εκδήλωσης της τοξικής δράσης που πιστοποιούνται στο εργαστήριο, αξιοποιούνται περαιτέρω για την πρόβλεψη της τοξικότητας νέων δυνητικά τοξικών ουσιών. Η **Περιγραφική Τοξικολογία** (descriptive toxicology) αξιοποιεί τις δοκιμασίες ελέγχου τοξικότητας σε επίπεδο κυτταροκαλλιιεργειών, αλλά και επίπεδο πειραματόζων με σκοπό την παροχή δεδομένων για την εκτίμηση της ασφάλειας των χημικών ουσιών και την υποστήριξη των νομοθετικών ρυθμίσεων. Η **Ρυθμιστική Τοξικολογία** (regulatory toxicology) περιλαμβάνει τη συλλογή, επεξεργασία και αξιολόγηση των δεδομένων της μηχανιστικής και της περιγραφικής τοξικολογίας, έτσι ώστε να ληφθούν επιστημονικά τεκμηριωμένες αποφάσεις με στόχο την προστασία των ανθρώπων από τις επιβλαβείς επιδράσεις των χημικών ουσιών. Επιπλέον, ο κλάδος αυτός της τοξικολογίας υποστηρίζει την ανάπτυξη και θεσμοθέτηση πρότυπων πειραματικών πρωτοκόλλων και μεθόδων ελέγχου, έτσι ώστε να βελτιώνονται διαρκώς οι επιστημονικές βάσεις πάνω στις οποίες βασίζονται οι διαδικασίες λήψης αποφάσεων.

Η **Τοξικολογία Τροφίμων** (food toxicology) εστιάζει την προσοχή της στην ανάλυση και στις επιβλαβείς επιδράσεις τοξικών ουσιών που συναντώνται στα τρόφιμα. Η τοξικολογία τροφίμων είναι ένας ξεχωριστός κλάδος που αξιολογεί τις επιπτώσεις που μπορούν να προκληθούν στα θρεπτικά συστατικά των τροφίμων από τη δράση τοξικών παραγόντων. Οι τοξικοί παράγοντες των τροφίμων μπορεί να αποτελούν φυσικά ενδογενή συστατικά ή προϊόντα μεταβολισμού τους που παρέχουν προστασία στα φυτά έναντι ξένων εισβολέων, όπως έντομα και άλλοι οργανισμοί. Οι τοξικοί παράγοντες μπορούν επίσης να μολύνουν τα τρόφιμα κατά τη διαδικασία παραγωγής, επεξεργασίας ή συντήρησής τους. Η τοξικολογία τροφίμων μελετά περαιτέρω τις δυσμενείς επιδράσεις των τοξικών παραγόντων στην υγεία του ανθρώπου, οριοθετώντας κανόνες ασφαλείας στη διαδικασία παραγωγής, επεξεργασίας και συντήρησης των τροφίμων και τεκμηριώνοντας με επιστημονικά κριτήρια τα κρίσιμα επίπεδα πιθανών τοξικών παραγόντων στα τρόφιμα. Η **Διατροφική Τοξικολογία** (nutritional toxicology) διαφοροποιείται από την τοξικολογία τροφίμων στο γεγονός ότι εστιάζει την προσοχή της στην επίδραση της διατροφής στην εκδήλωση της τοξικότητας των ξеноβιοτικών ουσιών, καθώς επίσης και των μηχανισμών μέσω των οποίων

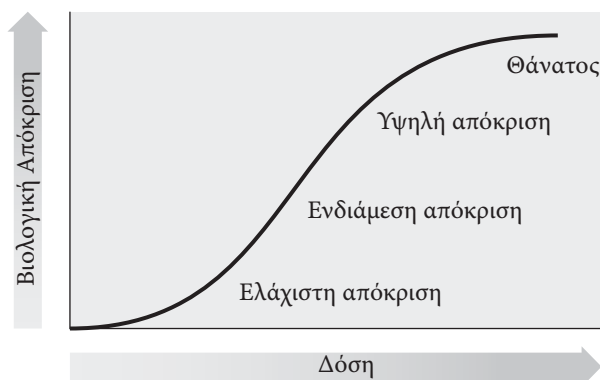
υπαισέρχεται η επίδραση αυτή. Η Διατροφική Τοξικολογία εξετάζει, επίσης, τον ρόλο των μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών των τροφών στην απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση των τοξικών ουσιών ενός οργανισμού.

## 1.3 ΚΑΜΠΥΛΗ ΔΟΣΗΣ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

Η έκθεση ενός οργανισμού σε μια τοξική ουσία προκαλεί μια βιολογική απόκριση ή ένα βιολογικό αποτέλεσμα (biological response), το οποίο εκδηλώνεται με τη μορφή επιβλαβών επιδράσεων (adverse effects), πολλές φορές θανατηφόρων. Το βιολογικό αποτέλεσμα, το οποίο μπορεί να είναι και εν δυνάμει τοξικό (toxic response), εξαρτάται από τη δόση της ξеноβιοτικής ουσίας στην οποία εκτίθεται ο εκάστοτε οργανισμός. Η σχέση που συνδέει την δόση της ξеноβιοτικής ουσίας με την τοξικότητά της αποτελεί την πλέον σημαντική βασική αρχή της τοξικολογίας. Το βιολογικό αποτέλεσμα εκφράζει μια οποιαδήποτε βιοχημική ή παθοφυσιολογική μεταβολή ή μεταβολή συμπεριφοράς που μπορεί να προσδιοριστεί και να ποσοτικοποιηθεί με αξιοπιστία στο εργαστήριο.

### 1.3.1 Βαθμιδωτή σχέση δόσης-αποτελέσματος

Δεδομένου ότι υπάρχουν τόσο τοξικές όσο και μη τοξικές δόσεις για κάθε ουσία, κρίνεται απαραίτητο να εξετάσουμε τις πιθανές επιδράσεις των ενδιαμέσων δόσεων. Γενικά, η ένταση μιας βιολογικής απόκρισης ενός οργανισμού είναι ανάλογη προς τη συγκέντρωση της υπό εξέτασης ουσίας στο σημείο του σώματος του εκτιθέμενου οργανισμού στο οποίο εκδηλώνει τη δράση της. Η συγκέντρωση της υπό εξέτασης ουσίας στο σημείο εκδήλωσης της δράσης της θεωρείται συνήθως ανάλογη της δόσης της ουσίας στην οποία εκτίθεται ο οργανισμός. Ως εκ τούτου, όσο αυξάνεται η δόση της υπό εξέτασης ουσίας τόσο αυξάνεται και η ένταση της βιολογικής απόκρισης, ώσπου εν τέλει η δόση να φτάσει σε τόσο υψηλά επίπεδα που να προκαλεί επιβλαβείς επιδράσεις στον εκτιθέμενο οργανισμό που μπορούν να καταστούν ακόμα και θανατηφόρες. Αυτή η **σχέση δόσης-αποτελέσματος** αναφέρεται σε έναν μεμονωμένο οργανισμό και μπορεί να παρουσιαστεί ως μια καμπύλη που να απεικονίζει το βαθμό της έντασης ενός οποιοδήποτε μετρήσιμου βιολογικού αποτελέσματος, όπως είναι η ενζυμική δραστηριότητα, η αρτηριακή πίεση ή η αναπνευστική συχνότητα, κ.λπ., ως συνάρτηση της δόσης. Η προκύπτουσα γραφική παράσταση του τοξικού αποτελέσματος σε συνάρτηση με το δεκαδικό λογάριθμο ( $\log_{10}$ ) της συγκέντρωσης απεικονίζεται ως σιγμοειδή καμπύλη (Σχήμα 1.1).



**Σχήμα 1.1:** Μια τυπική σιγμοειδής καμπύλη δόσης-αποτελέσματος από την οποία προκύπτει ότι η αύξηση της δόσης ενός τοξικού παράγοντα αυξάνει σταδιακά την ένταση του τοξικού αποτελέσματος.

Η σιγμοειδής καμπύλη δόσης-αποτελέσματος είναι σχεδόν γραμμική σε ενδιάμεσες συγκεντρώσεις και ασυμπτωτική στα σημεία όπου το βιολογικό αποτέλεσμα τείνει να είναι αμελητέο ή να λαμβάνει τη μέγιστη δυνατή τιμή του. Η σιγμοειδής αυτή καμπύλη δόσης-αποτελέσματος αναφέρεται σε έναν μόνο μεμονωμένο οργανισμό και καλείται **βαθμιδωτή σχέση δόσης-αποτελέσματος** (graded dose-response relationship) λόγω του ότι η ένταση του αποτελέσματος αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση της συγκέντρωσης της υπό εξέταση ουσίας. Η ανάλογη, ωστόσο, σχέση δόσης-αποτελέσματος ισχύει για μια περιοχή ενδιάμεσων συγκεντρώσεων και όχι για πολύ χαμηλές ή πολύ υψηλές τιμές συγκεντρώσεως της υπό εξέταση ουσίας. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) το οποίο δεσμεύεται στην προσθετική ομάδα της αίμης της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος. Το CO ανταγωνίζεται για τις θέσεις πρόσδεσης στην αιμοσφαιρίνη με το οξυγόνο. Όσο περισσότερα μόρια CO καταλαμβάνουν τις θέσεις πρόσδεσης στην αιμοσφαιρίνη, τόσο μεγαλύτερη είναι και η τοξική δράση του CO. Ωστόσο, σε υψηλές συγκεντρώσεις CO, καταλαμβάνονται σχεδόν όλες οι θέσεις πρόσδεσης με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται πλέον περαιτέρω αύξηση της τοξικής δράσης. Πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι το σχήμα της καμπύλης δόσης-αποτελέσματος, δηλαδή η κλίση του ευθύγραμμου τμήματος αλλά και τα ασυμπτωτικά σημεία ελάχιστου και μέγιστου αποτελέσματος, παρέχουν σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά το είδος της τοξικότητας που προκαλείται και τον μηχανισμό εκδήλωσης της τοξικής δράσης.

### 1.3.2 Παράμετροι αξιολόγησης της τοξικότητας

Η καμπύλη δόσης-αποτελέσματος προσδιορίζεται συνήθως πειραματικά στο

εργαστήριο με τη χρήση πειραματόζων. Τα πειραματόζωα χωρίζονται σε ομάδες και σε κάθε μια από τις ομάδες χορηγείται διαφορετική δόση της υπό εξέτασης ουσίας. Τα πειραματόζωα εξετάζονται στη συνέχεια για συμπτώματα που οφείλονται στη χορήγηση του τοξικού παράγοντα και τα οποία αποτελούν το τελικό αποτέλεσμα, το οποίο θα πρέπει να είναι μετρήσιμο και να μπορεί να ποσοτικοποιηθεί. Το τελικό αποτέλεσμα μπορεί να είναι μια φυσιολογική απόκριση, μια βιοχημική μεταβολή ή ακόμα και μια μεταβολή στη συμπεριφορά των πειραματόζων, η οποία ποσοτικοποιείται και εκφράζεται συναρτήσει της δόσης του τοξικού παράγοντα στις καμπύλες δόσης-αποτελέσματος. Οι τελευταίες αξιοποιούνται για τον προσδιορισμό παραμέτρων έκφρασης της έντασης της τοξικής δράσης του τοξικού παράγοντα που χορηγείται στα πειραματόζωα.

Οι σημαντικότεροι παράμετροι που μπορούν να προσδιοριστούν γραφικά από την καμπύλη δόσης-αποτελέσματος είναι η αποτελεσματική δόση **ED** (**Effective Dose**), η τοξική δόση **TD** (**Toxic Dose**) και η θανατηφόρος δόση **LD** (**Lethal Dose**). Η ED χρησιμοποιείται συνήθως όταν θέλουμε να εκφράσουμε τη συγκέντρωση ενός φαρμάκου συναρτήσει της θεραπευτικής του δράσης. Οι TD και LD χρησιμοποιούνται σε τοξικολογικές μελέτες για την έκφραση της συγκέντρωσης ενός ξеноβιοτικού παράγοντα συναρτήσει της τοξικής του δράσης, με την LD να εφαρμόζεται κυρίως σε μελέτες οξείας τοξικότητας όπου η τοξικότητα του ξеноβιοτικού παράγοντα προκαλεί τον θάνατο. Και στις δύο περιπτώσεις, προσδιορίζεται συνήθως η δόση εκείνη που προκαλεί το αναμενόμενο αποτέλεσμα στο 50% του πληθυσμού των πειραματόζων. Συγκεκριμένα, η **ED<sub>50</sub>** αναφέρεται στην δόση εκείνη η οποία προκαλεί το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα, π.χ. αναισθησία ή αναλγησία, στο 50% του πληθυσμού των πειραματόζων. Αντίστοιχα, η **TD<sub>50</sub>** αναφέρεται στην στατιστικά προσδιορισμένη εκείνη δόση η οποία προκαλεί ένα προκαθορισμένο τοξικό αποτέλεσμα στο 50% του πληθυσμού των πειραματόζων και η **LD<sub>50</sub>** στην δόση εκείνη η οποία προκαλεί τον θάνατο στο 50% του πληθυσμού των πειραματόζων (Σχήμα 1.2). Εκτός από τις παραμέτρους **ED<sub>50</sub>**, **TD<sub>50</sub>** ή **LD<sub>50</sub>**, μπορούν να προσδιοριστούν και οι δόσεις που αντιστοιχούν σε μικρότερα ή μεγαλύτερα ποσοστά του πληθυσμού, π.χ. **LD<sub>10</sub>** ή **LD<sub>90</sub>**. Δεδομένου ότι οι τιμές TD και LD προσδιορίζονται στατιστικά και βασίζονται στα αποτελέσματα πολλών πειραμάτων μεγάλου αριθμού πειραματόζων, οι τιμές αυτές θα πρέπει να συνοδεύονται από μέσους όρους (μέσες τιμές) στους οποίους συνυπολογίζεται η διακύμανση των τιμών αυτών. Το όριο στατιστικής σημαντικότητας (*p* value), που συνήθως χρησιμοποιείται, είναι ευρέως αποδεκτό ότι δεν πρέπει να υπερβαίνει την τιμή 0,05. Η τιμή 0,05 υποδηλώνει ότι θα προσδιορίζεται ίδια τιμή για τους όρους TD και LD στις 95 από τις 100 υποτιθέμενες επαναλήψεις των πειραμάτων.