ЗНАЧАЈ ПОЗНАВАЊА БИЉНИХ БИОТОКСИНА ЗА ЗДРАВСТВЕНУ ЗАШТИТУ

Маја Јовић¹, Марко Јовић², Душан Соколовић³

THE HEALTH CARE IMPORTANCE OF KNOWLEDGE ABOUT PLANT BIOTOXINS

Maја Jović, Marko Jović, Dušan Sokolović

Сажетак

Под биотоксинама се углавном подразумевају отрови који се екстрахују из живих организама или које живи организми производе. Поједине биљне врсте које се користе у исхрани људи производе и акумулирају токсине у различитим деловима свог вегетативног апарата. Животиње акумулирају токсине из организама којима се хране (нпр. корала и алги), а који преко риба путем ланца исхране могу доспети до људи.

Циљ рада је био да се систематично прикажу биљке које садрже одговарајуће токсине и сумирају клинички докази из ове области који су од значаја за здравствену заштиту.

Методологија рада је подразумевала анализу и приказ деловања, симптоматологију и начине лечења у случају интоксикације биотоксинама из биљака.

Резултати указују да је познавање биотоксина због њиховог широког дијапазона деструктивног дејства и заступљености од изузетног значаја за здравствену заштиту људи. Смртоносно тровање услед конзумирања биљака је врло ретко, иако многе биљке (са антимускаринским дејством, кристалима калцијум оксалата, кардиогеним гликозидима, проконвулзантима, једињењима цијанида, инхибиторима митозе, алкалоидима налик никотину, прекурсорима алкалоида, активаторима натријумовог канала и отровним протеинима) садрже потенцијално отровне супстанце.

Може се закључити да је у циљу боље превенције и квалитетнијег лечења потребно даље истражити механизме настанка и биолошког преноса биотоксина, посебно њихове недовољно јасне механизме деловања.

Кључне речи: здравствена заштита, токсини биљног порекла, интоксикација.

Summary

Biotoxins are usually defined as toxic elements that are extracted from the living organisms, or produced by them. Certain kinds of eatable plants produce or accumulate toxic elements in various vegetative parts. On the other side, animals accumulate toxic elements by eating toxic food (e.g. corals or algae) that through fish can reach to a human being.

The goal of this study is to summarise systematically the plants that can contain toxic elements, and to summarise the clinic proofs of this topic that are important for the health care.

Methodology of paper included analysis and display of biotoxic action mechanisms, symptomatology and ways of curing in case of intoxication by biotoxins. The results showed that the biotoxin understanding is of a great importance due to their incidence. Life-threatening poisoning is rarely possible although a lot of plants contain potentially toxic substances (e.g. antimuscarinic agents, calcium oxalate crystals, cardiogenic glycosides, pro-convulsants, cyanogenic compounds, mitotic inhibitors, nicotine-like alkaloids, alkylating agent precursors, sodium channel activators and toxic proteins).

It can be concluded that the further research regarding biotoxins formation mechanisms and conveyance research should be done in order of better prevention and sickness treating, in particular, incompletely understood toxin action.

Key words: health care, biotoxins, intoxication.

1 Др мед. Маја Јовић, специјализант академских студија – смер фармацеутска медицина, Медицински факултет Универзитета у Нишу.

2 Др мед. Марко Јовић, докторант академских студија – смер молекуларна медицина, Медицински факултет Универзитета у Нишу.

3 Доц. др Душан Соколовић, специјалиста клиничке биохемије, Институт за биохемију, Медицински факултет Универзитета у Нишу.

УВОД

Под биотоксинама се углавном подразумевају отрови који се екстрахују из живих организама или које ти организми производе. У овој групи природних отрова налазе се и неки од најотровнијих познатих агенаса. По уласку у људски организам, биотоксини се не могу размножавати попут патогених микроорганизама и нису преносиви са једног организма на други. Ричин (врста отровног протеина) и сакситоксин (паралитички отров кога производе одређене врсте шкољки) се налазе на листи конвенције о хемијском наоружању (1).

Неки организми садрже биотоксине који потичу из других организама. На пример, динофлагелат *Gymnodinium breve* (врста планктона) је примарни извор бреветоксина који изазива неуротоксично тровање шкољки и отрован је за рибе и људе. Динофлагелат, *Gambierdiscus toxicus*, који живи у епифитној заједници са различитим морским травама и слободно на коралном гребену, ствара маитотоксин и цигуатоксин. Рибе биљоједи се хране остацима мртвих корала и алги, те се у њима акумулира и повећава концентрација отрова који производи *Gambierdiscus toxicus*. Овим рибама се хране веће рибе месоједи, попут баракуде и шарпине, које се користе у хуманој исхрани, што може довести до тровања цигуатера токсином (2).

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се систематично прикажу биљке које садрже одговарајуће токсине и сумирају клинички докази из ове области који су од значаја за здравствену заштиту.

Табела 1. Биљке са антимукаринским дејством.

Врста	Народни назив	Отрови
<i>Atropa belladonna</i>	беладона, велебиље	хиосцијамин, атропин
<i>Brugmansia sanguinea</i>	анђеоска труба	хиосцијамин, атропин
<i>Datura stramonium</i>	татула	хиосцијамин, атропин
<i>Hyoscyamus niger</i>	буника	хиосцијамин
<i>Solanum dulcamara</i>	разводник, пасквица	соланум-алкалоиди, нпр. соланин
<i>Solanum nigrum</i>	помоћница	соланум-алкалоиди
<i>Solanum pseudocapsicum</i>	божићна или јерусалимска трешња	соланум-алкалоиди
<i>Solanum tuberosum</i>	кромпир	соланум-алкалоиди

МЕТОДОЛОГИЈА

Методологија рада је подразумевала анализу и приказ деловања, симптоматологију и начине лечења у случају интоксикације биотоксинама из биљака.

РЕЗУЛТАТ

По живот опасно тровање услед конзумирања биљака је врло ретко, иако многе биљке (са антимукаринским дејством, кристалима калцијум оксалата, кардиогеним гликозидима, проконвулзантима, једињењима цијанида, инхибиторима митозе, алкалоидима налик никотину, прекурсорима алкалоида, активаторима натријумовог канала и токсалбуминима) садрже потенцијално отровне супстанце (3).

Многе биљке садрже гастроинтестиналне отрове који су ретко смртоносни. Неки други биљни отрови могу изазвати специфична оштећења органа, док минимално унете количине бора (genus *Taxus*), олеандера (*Teverin peruviana* и *Nerium oleander*) и водене кукуте (genus *Cicuta*) могу имати смртоносан исход (3, 4).

Биљке са антимукаринским дејством

Биљке које садрже антимукаринске агенсе припадају породици *Solanaceae* (табела 1). Конзумирање биљака које садрже хиосцијамин и/или атропин, дешава се углавном код деце која једу бобице велебиља и доводи до класичног антимукаринског синдрома праћеног тахикардијом, сувом и топлом кожом, ретенцијом мокраће, одсуством цревне перисталтике, делиријумом, халуцинацијама и могућим конвулзијама. Ефекти на централни нервни систем су ређи код ових врста биљака које углавном изазивају гастроинтестиналне тегобе. Симптоми могу трајати од неколико сати до неколико дана. Хоспитализација болесника је неопходна (2, 4).

Биљке са кристалима калцијум оксалата

Неке врсте биљака садрже игличасте кристале калцијум оксалата (табела 2) који се могу одвојити механичком стимулацијом и продрети кроз мукозне мембране и довести до ослобађања хистамина. Контакт са кожом или очима је праћен болом и иритацијом, а даљи унос може довести до запаљења које доводи до отока орофарингса, али не и до системског тровања, будући да су ови кристали нерастворљиви. Деконтаминација коже и очију врши се натапањем или испирањем одговарајућим аналгетиком. Након оралног уноса најважније је обезбедити проходност дисајних путева, а ради процене стања може бити потребан и ендоскопски преглед (3, 4).

Табела 2. Биљке које садрже кристале калцијум оксалата.

Врста	Народни назив
<i>Caladium bicolor</i>	каладијум
<i>Caryota mitis</i>	палма рибљи реп
<i>Colocasia esculenta</i>	колокасија
<i>Dieffenbachia picta</i>	дивенбахија
<i>Epipremnum aureum</i>	ђавољи бршљан
<i>Monstera deliciosa</i>	тропска лијана
<i>Philodendron selloum</i>	филодендрон
<i>Spathiphyllum species</i>	ирес врсте

Код прекомерног уноса оксалата храном, као што је зелено поврће (нарочито спанаћ), парадајз, воће, чај, чоколада, инстант кафа, ораси или прекурсора оксалата (аскорбинска киселина) развија се блага до средња хипероксалурија. Као резултат мултифакторијалних процеса, као што су различити начини исхране и генетски детерминисани метаболички поремећаји, настаје камен од калцијум оксалата као најчешћи тип калкулозе. Како су основни патогенетски механизми у овом пато-

лошком стању хиперкалциурија и хипероксалурија, што више калцијума и оксалата има у урину, већа је шанса за развијање калкулуса. Кристали калцијум оксалата се срећу у киселој, неутралној и базној мокраћи. Као посебна дијететска мера код оксалатних калкулуса забрањује се употреба намирница које садрже много оксалата и угљених хидрата из којих се под дејством микроорганизама и квасних гљивица може стварати оксална киселина, али не треба смањивати количину калцијума, иако се оксалати излучују у виду његових соли. Предност треба дати намирницама чији је пепео алкалне реакције, дакле биљног порекла (осим забрањених намирница) и млеку како би се један део калцијума сјединио са оксалном киселином дајући нерастворљив калцијум оксалат, који се излучује столицом. Такође, треба повећати количину течности, нарочито алкалних минералних вода да би се растварање минералних соли у мокраћи што више олакшало. Исхрана се може допунити оптималним количинама аскорбинске киселине, ретинола и холекалциферола (1, 3, 4, 5).

Кардиотоксични стероиди у биљкама

Неколико врста биљака садрже кардиотоксичне стероиде који се могу сврстати у две главне групе: карденолиди и буфаденолиди (табела 3). Најпознатије представнице су напрстак (*Digitalis purpurea*) и тропски олеандер (*Thevetia peruviana*) које садрже карденолиде, срчане гликозиде, који блокирају ензим Na^+/K^+ АТФ-азу и спречавају транспорт јона кроз натријумову пумпу. Конзумирање ове супстанце изазива синдром сличан тровању дигоксином. Аритмије и хиперкалемије могу се средити увођењем дигоксин-специфичних антитела (6, 7).

Табела 3. Биљке које садрже кардиотоксичне стероиде.

Врста	Народни назив	Отрови
<i>Adonis vernalis</i>	гороцвет, зечији мак	адонитоксозид (карденолид)
<i>Convallaria majalis</i>	ђурђевак, бисерни цвет	конвалатоксозид (карденолид)
<i>Digitalis purpurea</i>	пурпурни дигиталис, напрстак	дигитоксин (карденолид)
<i>Helleborus niger</i>	црни кукурек, црни спреж	хелеборин (буфаденолид)
<i>Hyacinthoides non scripta</i>	звончић	сциларин (буфаденолид)
<i>Nerium oleander</i>	лијандер, олеандер	адинерин (карденолид)
<i>Ornithogalum umbellatum</i>	птичије млеко	конвалатоксин (карденолид)
<i>Thevetia peruviana</i>	тропски олеандер	перувосид (карденолид)
<i>Urginea maritima</i>	приморски лук	сциларин (буфаденолид)

Проконвулзанти у биљкама

Биљке које садрже проконвулзанте су приказане у табели 4. Постоји велика варијабилност у отровности конвулзаната (на пример, цикутоксин је много јачи конвулзант од ранункулина). Детаљан механизам деловања није разјашњен код свих отрова, али укључује антагонистичко деловање гама-аминобутирне киселине, аминокиселинску мимикрију, неуравнотеженост хомеостазе ацетилхолина, хипогликемију и ометање функције натријумовог канала. Напади изазвани цикутоксином су обично генерализовани тонично-клонични грчеви. Стрихнин блокира постсинаптичке инхибиторе аминокиселине глицина у моторном неурону кичмене мождине изазивајући мишићну хиперактивност без губитка свести. Третман болесника је неопходан, са умереном применом бензодиазепина, иако исти не морају бити делотворни (8, 9).

Једињења цијанида у биљкама

Биљке из породице ружа, Rosaceae, као и *Sambucus nigra* садрже два главна цијаногенична гликозида: пруназин у вегетативним органима (лишћу) и амигдалозид, искључиво у семену (та-

бела 5). Садржај поменутих једињења је низак, тако да је тровање цијанидом једино могуће након уноса велике количине листова или жвакања веће количине семена. У овим случајевима, хидролизно разлагање цијанида у гастроинтестиналном тракту одлаже симптоме тровања за неколико часова. Мучнина, повраћање, епигастрични бол, пролив, саливација, бледило лица, главобоља и дрхтавица могу се јавити заједно са хипотензијом, конвулзијама, метаболичком ацидозом, комом и престанком дисања у тешким случајевима, а забележени су и летални исходи (10).

Инхибитори митозе у биљкама

Поједине биљке садрже инхибиторе митозе (табела 6) који ометају полимеризацију микротубула неопходних за формирање вретена током деобе ћелије. Ефекти су највидљивији на ћелијама које се најбрже деле, укључујући оне у гастроинтестиналном и хематолошком систему. Унос поменутих биљака изазива мучнину и повраћање, што може довести до улцерације и некрозе гастроинтестиналне мукозе. Симптоми тровања централног нервног система укључују главобољу, атаксију, нападе и енцефалопатију. У најтежим случајевима настаје губитак

Табела 4. Биљке које садрже проконвулзант

Врста	Народни назив	Отрови
<i>Aethusa cynapium</i>	дивљи першун	етузин
<i>Anemone coronaria</i>	анемона, шумарица	ранункулин
<i>Blighia sapida</i>	акее	хипоглицин
<i>Caltha palustris</i>	мајски цвет	протоанемонин
<i>Caulophyllum thalictroides</i>	плави какош	метилцитизин
<i>Cicuta virosa</i>	барска кукута	цикутоксин
<i>Clematis vitalba</i>	врста лијане, павити	ранункулин
<i>Conium maculatum</i>	кукута, буцумиш, цволеника	конин
<i>Laburnum anagyroides</i>	златна киша	цитизин
<i>Nicotiana tabacum</i>	дуван	никотин
<i>Oenanthe crocata</i>	вински цвет	енантотоксин
<i>Ranunculus acris</i>	љутић	ранункулин
<i>Strychnos nux-vomica</i>	стрихнин-дрво, курије око	стрихнин

Табела 5. Биљке које садрже једињења цијанида.

Врста	Народни назив	Отрови
<i>Cotoneaster horizontalis</i>	хоризонтална дуњарица	пруназин, амигдалозид
<i>Malus sylvestris</i>	дивља јабука	пруназин, амигдалозид
<i>Prunus armeniaca</i>	марелица	пруназин, амигдалозид
<i>Prunus domestica</i>	шљива	пруназин, амигдалозид
<i>Prunus dulcis</i> var. <i>amara</i>	горки бадем, слатки питоми бадем	пруназин, амигдалозид
<i>Prunus laurocerasus</i>	ловорвишња, зеленичје	пруназин, амигдалозид
<i>Sambucus nigra</i>	зова, базга	пруназин

функције више органских система, као и оштећење костне сржи, а забележени су и смртни исходи. Терапија је неопходна и по потреби укључује конвенционални третман за оштећење костне сржи (11).

Алкалоиди налик никотину у биљкама

Унос биљака које садрже алкалоиде сличне никотину стимулише никотинске холинергичке рецепторе, што доводи до појаве хипертензије, тахикардије, знојења, хиперсаливације, повраћања, мишићних грчева и малаксалости. У тежим случајевима се могу јавити деполаризација неуромишићне спојнице, напади и смрт. Биљке из ове категорије (табела 7) одликују се и проконвулзантичним ефектима алкалоида сличних никотину. Хоспитализација је неопходна (12).

Прекурсори алкалоида у биљкама

Пиролизидни алкалоиди које ове биљке садрже (табела 8) метаболишу се у пироле који оштећују синусоиде јетре и плућне ендотелне ћелије. Оштећење ендотела и хипертрофија доводи до зачепљења

вена. Симптоми су благи, у почетку, праћени неспецифичном анорексијом и абдоминалним боловима који воде ка цирози јетре. Тровања код људи најчешће су се јављала услед хроничне употребе биљних чајева, и млевеног зрнелца контаминираног семенем биљака које садрже ове алкалоиде (13).

Активатори натријумовог канала у биљкама

Неке биљке (табела 9) изазивају константан пролаз натријума кроз мембране на нервним и срчано-мишићним ћелијама тако што стабилизују отворено стање натријумових канала. Деполаризација ћелијске мембране је одложена, што доводи до напада и аритмије. Други симптоми укључују повраћање, пролив праћен грчевима, парестезије, фасцикулације мишића, малаксалост и парализу (14, 15). Ниједна специфична терапија против аритмије није се показала као успешна, мада на основу механизма деловања отрова, блокатори натријумовог канала попут лидокаина, флекаинида или амиодарона могу бити корисни. Магнезијум дат интравенски успешно елиминише вентрикуларну тахикардију која настаје услед дејства ових биљака (16).

Табела 6. Биљке које садрже инхибиторе митозе.

Врста	Народни назив	Отрови
Catharanthus roseus	мадагаскарски зимзелен	винкамин, винкрестин
Colchicum autumnale	јесењи каћунак, мразовац	колхицин
Gloriosa superba	љилијан славе	колхицин
Podophyllum peltatum	мајска јабука	подофилотоксин
Vinca minor	мали зимзелен	винкамин, винкрестин

Табела 7. Биљке које садрже алкалоиде сличне никотину.

Врста	Народни назив	Отрови
Caulophyllum thalictroides	плави какош	метилцитизин
Canium maculatum	кукута	конин
Laburnum anagyroides	златна киша	цитизин
Nicotiana tabacum	дуван	никотин

Табела 8. Биљке које садрже прекурсоре алкалоида.

Врста	Народни назив	Отрови
Echium plantagineum	трпутаста лисичина	екхимидин
Senecio jacobaea	костриш, жабуља трава	јакобин, сенеционин

Табела 9. Биљке које садрже активаторе натријумовог канала.

Врста	Народни назив	Отрови
Aconitum napellus	једић, јадић	аконитин
Kalmia angustifolia	калмија	грајанотоксин
Pieris formosa	браник	грајанотоксин
Rhododendron ponticum	азалеја	грајанотоксин
Veratrum album	бела чемерика	протоврин
Zigadenus paniculatus	камас	зигаденин

Отровни протеини (токсалбумини) у биљкама

Биљке које садрже токсичне албумине (табела 10) инхибирају синтезу протеина у организму. Главни токсини из ове групе су рицин и абрин.

ЗАКЉУЧАК

Може се закључити да је у циљу боље превенције и квалитетнијег лечења потребно даље

истражити механизме настанка и биолошког преноса биотоксина. Од посебног значаја за здравствену заштиту представља потенцијал даљег истраживања свих недовољно јасних механизма деловања појединих биотоксина како у смислу имплементације нових сазнања у фармаколошке и терапијске сврхе, тј. у развоју нових и бољих лекова и третмана пацијената са интоксикацијом, тако и у превентиви могућих канала преноса и извора токсикације.

Табела 10. Биљке које садрже отровне протеине.

Врста	Народни назив	Отрови
Abrus precatorius	крабино око, индијски сладић	абрин
Hura crepitans	песковито дрво	хуратоксин
Momordica charantia	горка диња, тиква	момордин
Phoradendron tomentosum	америчка имела	форатоксин
Ricinus communis	морска кудеља	рицин
Robinia pseudoacacia	багрем	робин

Литература

1. Jon Ayres, Roy Harrison, Gordon Nichols, Robert Maynar. Environmental medicine. Edward Arnold Ltd, London, 2010; 276–279.
2. Томислав Клапец, Кемпијске и физикалне опасности у храни. Хрватска агенција за храну, Осиек, 2010; 11–30.
3. Rang Humphrey, Dale Maureen, Ritter James, Moore Philip, Farmakologija. Data Status, 5. izdanje 2005; 145–148.
4. Мирослав Радовановић, Јевтић Зденка, Уџбеник хигијене. Медицинска књига, Београд, 3. издање 1992, 464–469.
5. Маја Николић, Дијететика. Медицински факултет Универзитета у Нишу, WUS Austria, 2. издање 2008; 59–80.
6. Eddleston M, Rajapakse S, Rajakanthan, Jayalath S, Sjöström L, Santharaj W. et al. Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. Lancet, 2000; 355(9208): 967–72.
7. Rajapakse S. Management of yellow oleander poisoning. Clin Toxicol (Phila), 2009; 47(3): 206–12.
8. Schep LJ, Slaughter RJ, Becket G, Beasley DM. Poisoning due to water hemlock. Clin Toxicol (Phila), 2009; 47(4): 270–8.
9. Shadnia S, Moienasadat M, Abdollahi M. A case of acute strychnine poisoning. Vet Hum Toxicol, 2004; 46(2): 76–9.
10. Lasch EE, El Shawa R. Multiple cases of cyanide poisoning by apricot kernels in children from Gaza. Pediatrics, 1981; 68: 5–7.
11. Sundov Z, Nincevic Z, Definis-Gojanovic M, Glavina-Durdov M, Jukic I, Hulina N, et al. Fatal colchicine poisoning by accidental ingestion of meadow saffron-case report. Forensic Sci Int, 2005; 149(2–3): 253–6.
12. Heath KB. A fatal case of apparent water hemlock poisoning. Vet Hum Toxicol, 2001; 43(1): 35–6.
13. Kumana CR, Ng M, Lin HJ, Ko W, Wu PC, Todd D. Hepatic veno-occlusive disease due to toxic alkaloid herbal tea. Lancet, 1983; 2(8363): 1360–1.
14. Moritz F, Compagnon P, Kaliszczak IG, Kaliszczak Y, Caliskan V, Girault C. Severe acute poisoning with homemade Aconitum napellus capsules: toxicokinetic and clinical data. Clin Toxicol (Phila), 2005; 43(7): 873–6.
15. Lin CC, Chan TY, Deng JF. Clinical features and management of herb-induced aconitine poisoning. Ann Emerg Med, 2004; 43(5): 574–9.
16. Travis AD, Gummin DD, McCann P, Knuths JR. Monkshood-induced dysrhythmia treated with magnesium. J Toxicol Clin Toxicol, 2002; 40: 646.