

# TOXIKOLOGIE

NAUKA O POVAZE A  
MECHANISMU ÚČINKŮ  
CHEMICKÝCH LÁTEK

# CHEMIE KOLEM NÁS

- > 10,000.000 - IDENTIFIKOVÁNO
- 500.000 - ROZŠÍŘENO
- 1.000 - TESTOVÁNO
- NOVÉ LÉKAŘSKÉ POZNATKY VEDOU  
K PŘEHODNOCOVÁNÍ  
DOSAVADNÍCH NÁZORŮ NA  
CHEMICKÁ RIZIKA

# VÝZNAM V PREVENCI

- STUDIUM FARMAKOKINETIKY, FARMAKODYNAMIKY A ÚČINKŮ
- VÝVOJ BEZPEČNÝCH CHEMICKÝCH LÁTEK
- STANOVENÍ BEZPEČNÝCH LIMITŮ

# EXPOZICE

- ZEVNÍ (INTAKE)
- VNITŘNÍ (UPTAKE)
- METABOLISMUS
- VYLUČOVÁNÍ

# VSTUP CHEMICKÝCH LÁTEK

- DÝCHACÍ CESTY
- TRÁVICÍ A ZAŽÍVACÍ
- KŮŽÍ
- PARENTERÁLNÍ
- APLIKACE LÉKŮ (OČI, UŠI,  
KONEČNÍK, POCHVA)

# VSTŘEBÁVÁNÍ

- PASIVNÍ DIFUSE
- FILTRACE
- POMOCÍ NOSIČE
- PINOCYTOSA (POHLCENÍ BUŇKOU)

# METABOLISMUS

- PŘÍMÉ VYLUČOVÁNÍ (HYDROFILNÍ)
- PO KONJUGACI (POLÁRNÍ)
- METABOLICKÁ TRANSFORMACE (LIPOFILNÍ)
- DLOUHODOBÁ KUMULACE (LIPOFILNÍ)

# METABOLICKÁ TRANSFORMACE I

- OXIDACE, REDUKCE, HYDROLÝZA
- ZA ÚČASTI KATALYTICKÝCH  
INZYMŮ
- KOMPLEX P 450
- VÝSLEDKEM JE BIOINAKTIVACE,  
NEBO BIOAKTIVACE



# METABOLICKÁ TRANSFORMACE II

- KONJUGACE :
  - a) POLÁRNÍCH LÁTEK,
  - b) METABOLITŮ Z I. FÁZE
- SE SÍRANY, GLUKURONIDY, ...
- ZA ÚČASTI KATALYTICKÝCH ENZYMŮ  
„TRANSFERÁZ“
- VÝSLEDKEM JE BIOINAKTIVACE

# GENETICKÝ POLYMORFISMUS

- VROZENÁ ROZDÍLNÁ VÝBAVA  
OVLIVŇUJÍCÍ SCHOPNOST  
VYPLAVOVAT MIKROSOMÁLNÍ  
ENZYMY
- OVLIVŇUJE ROZDÍLNOU  
VNÍMAVOST K ÚČINKŮM  
CHEMICKÝCH LÁTEK

# VYLUČOVÁNÍ

- MOČÍ, STOLICÍ
- VYDECHOVANÝM VZDUCHEM
- SLINAMI, SLZAMI
- POTE M, KOŽNÍMI ADNEXY
- MATEŘSKÝM MLÉKEM

# BIOLOGICKÉ EXPOZIČNÍ TESTY

- STANOVENÍ LÁTKY NEBO JEJÍHO SPECIFICKÉHO METABOLITU
- STANOVENÍ KONJUGÁTU
- STANOVENÍ ODPOVĚDI ORGANISMU
- STANOVENÍ VNÍMAVOSTI JEDINCE (POPULACE)

# GENOTOXICKÁ EXPOZICE

- AMESŮV TEST – nespecifický, vhodný pro stanovení mutagenity v ŽP i biologickém materiálu
- CHROMOSOMÁLNÍ ZMĚNY – nespecifický test
- ADDUKTY DNK - specifický test

# ÚČINKY

- AKUTNÍ
- SUBCHRONICKÉ
- CHRONICKÉ
- POZDNÍ

# ÚČINKY CHEMICKÝCH LÁTEK

- DRÁŽDIVÉ
- TOXICKÉ (NA CÍLOVÉM ORGÁNU)
- ALERGIZUJÍCÍ
- KARCINOGENNÍ
- TERATOGENNÍ A EMBRYOTOXICKÉ

# KARCINOGENY

- GENOTOXICKÉ: VYVOLÁVAJÍ VAZBA NA DNK S NÁSLEDNÝMI MUTACEMI
- EPIGENETICKÉ: NEJSOU MUTAGENNÍ



# GENOTOXICKÁ TEORIE

- INICIACE MUTAGENNÍ ZMĚNY  
(kovalentní vazba karcinogenu na DNK)
- REPARACE
- UTVRZENÍ MUTAGENNÍ ZMĚNY
- PŮSOBENÍ PROMOTORA
- PROLIFERACE A DĚLENÍ
- METASTÁZY

# EPIGENETICKÁ TEORIE

- ZMĚNY V PROLIFERACI, DIFERENCIACI BUNĚK – význam chronických zánětů či jiných příčin velké ztráty tkáně
- ZMĚNY BUNĚČNÝCH MEMBRÁN
- ÚLOHA HORMONŮ – ENDOKRINNÍ DYSRUPTORY (MODULÁTORY)

# EPIGENETICKÉ F. – pokrač.

- INDUKCE MIKROSOMÁLNÍCH ENZYMŮ
- ZMĚNY FENOTYPU BUŇKY
- ZMĚNY V ANGIOGENEZI
- ZMĚNY V IMUNITĚ (buněčné i látkové)

# ZKOUMÁNÍ ÚČINKŮ

- MATEMATICKÉ MODELOVÁNÍ
  - STUDIE IN VITRO
  - STUDIE EXPERIMENTÁLNÍ
  - STUDIE KLINICKÉ
  - STUDIE EPIDEMIOLOGICKÉ
- ETICKÉ POŽADAVKY

# EXPERIMENTY

- S DÁVKAMI NOAEL / LOAEL
- JSOU VÝZNAMNĚ VYŠŠÍ NEŽ HODNOTY EXPOZICE U BĚŽNÉ POPULACE
- BLÍŽÍ SE HODNOTÁM PROFESIONÁLNÍCH EXPOZIC

# EXTRAPOLACE

- VÝSLEDKŮ EXPERIMENTÁLNÍCH STUDIÍ NA EXPONOVANOU POPULACI JE ZÁSADNÍ PROBLÉM
- JAKÝ JE VZTAH DÁVKA – ÚČINEK:  
LINEÁRNÍ?  
EXPONENCIÁLNÍ?  
HORMESE?
- EXISTUJE BEZPEČNÝ PRÁH?

# PODLE LD-50

- LÁTKY INTERTNÍ
- LÁTKY ŠKODLIVÉ
- JEDY
- ZVLÁŠŤ NEBEZPEČNÉ JEDY

# KAŽDÁ CHEM. LÁTKA

- POUŽÍVANÁ V PRAXI MÁ
- **BEZPEČNOSTNÍ LIST**, který obsahuje
- „**R VĚTY**“ (o specifické rizikivosti)
- „**S VĚTY**“ ( standardní bezpečnostní pokyny)



# KARCINOGENY A TERATOGENY

- 1A – prokázané humánní
- 1B - vysoce pravděpodobné
- 2 - pravděpodobné
- 3 - potenciální
- 4 - nepravděpodobné

# KARCINOGENY tř. 1

- 73 CHEMICKÝCH LÁTEK NEBO JEJICH SMĚSÍ
- 67 SE NACHÁZÍ V CIGARETOVÉM KOUŘI
- NEJNOVĚJI JE NIKOTIN POKLÁDÁN ZA KOMPLETNÍ KARCINOGEN

# TERATOGENY tř. 1A

- ALKOHOL
- CIGARETOVÝ KOUŘ
- NIKOTIN
- METYLRTUŤ
- THALIDOMID

# TERATOGENY tř. 1B

- OLOVO, KADMIUM
- ORGANICKÁ ROZPUSTIDLA
- KOKAIN, HEROIN

# PROTICHEMICKÁ OCHRANA

- SNÍŽENÍ VSTUPU (DÝCHACÍ ÚSTROJÍ)
- SNÍŽENÍ VSTŘEBÁVÁNÍ (TRÁVICÍ ÚSTROJÍ, BARIÉRA PACENTÁLNÍ, HEMATOENCEFALICKÁ)
- STÁLÁ OBMĚNA POŠKOZENÝCH BUNĚK VSTUPNÍCH CEST
- DETOXIKAČNÍ METABOLICKÉ PŘEMĚNY

# OCHRANA – pokračování

- AKTIVNÍ EXKRECE HYDROFILNÍCH LÁTEK
- REPARAČNÍ SCHOPNOSTI DNK

VYVÍJELA SE V EVOLUCI VLIVEM  
EXPOZICE CHEMICKÝM LÁTKÁM V  
PŘÍRODĚ

# BEZPEČNOSTNÍ LIMITY

- S PŘIHLÉHNUTÍM NA VÝSLEDKY EXPERIMENTŮ A EPIDEMIOLOGICKÝCH STUDIÍ
- BEZPEČNOSTNÍ KOEFICIENT
- NEJVÝŠE PŘÍPUSTNÉ KONCENTRACE VE ZDROJÍCH EXPOZICE

# ACCEPTABLE DAILY INTAKE

- SUMA DENNĚ PŘIJATÉ DÁVKY
- NPK PRO:
  - OVZDUŠÍ VENKOVNÍ A PRACOVNÍ
  - POTRAVINY
  - VODU
  - PŘEDMĚTY DENNÍHO UŽÍVÁNÍ



# PROBLÉMY:

- ROZDÍLY V INDIVIDUÁLNÍ VNÍMAVOSTI
- EKONOMICKÉ
- POLITICKÉ

# ROZDÍLY U DĚTÍ

- VYŠŠÍ ZEVNÍ EXPOZICE:
  - JINÁ ÚROVEŇ DÝCHACÍ ZÓNY
  - VYŠŠÍ PŘÍJEM VZDUCHU, VODY, POTRAVY (na kg hmotnosti)
  - VĚTŠÍ POVRCH KŮŽE (na kg hmotnosti)
  - JINÉ CHOVÁNÍ (olizování předmětů, rukou)

# ROZDÍLY U DĚTÍ

- VYŠŠÍ VNITŘNÍ EPOZICE
- VYŠŠÍ VSTŘEBÁVÁNÍ V GIT
- VYŠŠÍ VSTŘEBÁVÁNÍ V PLICÍCH  
(lipofilní látky)
- VSTŘEBÁVÁNÍ KŮŽÍ STEJNÉ JAKO U  
DOSPĚLÝCH

# ROZDÍLY U DĚTÍ

- MENŠÍ SCHOPNOST INDUKCE MIKROSOMÁLNÍCH ENZYMŮ => METABOLISMUS PROBÍHÁ POMALEJI
- HODNOTY DOSPĚLÝCH JE DOSAŽENO MEZI 1. AŽ 20 ROKEM ŽIVOTA

# ROZDÍLY U DĚTÍ

- NIŽŠÍ BILIÁRNÍ SEKRECE
- NIŽŠÍ FUNKCE LEDVIN

= >

POMALEJŠÍ VYLUČOVÁNÍ

# ROZDÍLY U DĚTÍ

- ÚČINKY SE (pravděpodobně)  
MANIFESTUJÍ PO NIŽŠÍ DÁVCE
- Příklad: ENCEFALOPATIE PŘI  
HODNOTÁCH PLUMBEMIE:  
40 ug/l U DOSPĚLÝCH  
10 ug/l U NOVOROZENCŮ/KOJENCŮ

# ROZDÍLY U DĚTÍ

- ÚČINKY NARUŠUJÍCÍ VÝVOJ JSOU U DĚTÍ ZÁVAŽNĚJŠÍ
- DĚTI MAJÍ VĚTŠÍ KUMULATIVNÍ EXPOZICI

# ZÁVĚR 1

- DĚTI MOHOU BÝT VÍC EXPONOVÁNY
- MAJÍ MENŠÍ OBRANNÉ SCHOPNOSTI
- ÚČINKY JSOU ZÁVAŽNĚJŠÍ
- MÁME JEN MÁLO ZNALOSTÍ =>
- MÁME JEN MÁLO PRINCIPŮ  
SPECIFICKÉ OCHRANY TĚTO  
SPECIÁLNÍ CÍLOVÉ SKUPINY



# ZÁVĚR 2

- NEJZÁVAŽNĚJŠÍM ZDROJEM EXPOZICE DĚTÍ CHEMICKÝM ŠKODLIVINÁM JE JEJICH POBYT V ZAKOUŘENÉM PROSTŘEDÍ
- USILUJME O „SMOKE-FREE HOMES“

# ZÁVĚR 3

- TOXIKOLOGIE JE VĚDA DYNAMICKY SE ROZVÍJEJÍCÍ
- PŘINÁŠÍ VZRUŠUJÍCÍ DOBRODRUŽSTVÍ NOVÝCH POZNÁNÍ
- VYUŽITELNÝCH PŘI OCHRANĚ I PODPOŘE ZDRAVÍ

# ZÁVĚR 4

- NEDOVOLME, ABY URČUJÍCÍ VLIV NA PERCEPCI CHEMICKÉHO RIZIKA MĚLI SENZACECHTIVÍ NOVINÁŘI
- NAUČME SE KOMUNIKOVAT O RIZICÍCH OHROŽUJÍCÍCH ZDRAVÍ POPULACE