

# TOXIKOLOGIE



PRO BC. – VÝŽIVA



# DEFINICE

- NAUKA O POVAZE A MECHANISMU TOXICKÝCH ÚČINKŮ LÁTEK NA ŽIVÉ ORGANISMY
- KVANTITATIVNÍ HODNOCENÍ TĚCHTO ÚČINKŮ
- VÝVOJ BEZPEČNÝCH CHEMICKÝCH LÁTEK – OCHRANA ZDRAVÍ



# OBLASTI TOXIKOLOGIE

- **MEDICÍNA:** diagnostika, léčba, prevence
- **POTRAVINÁŘSTVÍ, KOSMETIKA**
- **ZEMĚDĚLSTVÍ:** přípravky ochrany rostlin, léčiva, aditiva
- **CHEMICKÝ A OSTATNÍ PRŮMYSL**



# OBSAH PŘEDMĚTU

- OBECNÁ TOXIKOLOGIE
- SPECIÁLNÍ TOXIKOLOGIE
- LITERATURA:
  - skripta Preventivní lékařství
  - vybrané kapitoly Manuál prevence
  - semináře, praktika



# GLOBÁLNÍ OCHROŽENÍ ZEMĚ

- VELKÉ NEHODY JADERNÉ A CHEMICKÉ
- DESTRUKCE OZONOVÉ VRSTVY
- SKLENÍKOVÝ EFEKT
- EROZE PŮDY
- ROZŠÍŘOVÁNÍ POUŠTÍ
- POPULAČNÍ EXPLOZE



# GLOBÁLNÍ OHROŽENÍ-pokr.

- DEVASTACE ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ
- VYČERPÁNÍ SUROVIN
- ODPADY
- MENTÁLNÍ INSTABILITA, ZÁVISLOST NA TECHNICE, GENETICKÉ MANIP.
- SRÁŽKA S VESMÍRNÝM TĚLESEM



# RIZIKOVÉ FAKTORY ÚMRTÍ

- |                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| ■ KVN:                   | ■ RAKOVINA:         |
| ■ VÝŽIVA: 30-35%         | ■ VÝŽIVA: 35%       |
| obezita, cholesterol, TK | ■ KOUŘENÍ: 30%      |
| ■ KOUŘENÍ: 25-30%        | ■ INFEKCE, SEX: 17% |
| ■ HYPOKINÉZA             | ■ ALKOHOL: 4%       |
| ■ STRES                  | ■ PROFESE: 4%       |
| ■ DIABETES               | ■ ŽP: 5%            |



# CHEMIZACE ŽIVOTA

- 10 MILIONŮ CHEMICKÝCH LÁTEK  
(Chemical Abstract, 1990)
- + 700-3000 NOVÝCH/ROK
- Cca 500.000 V PROSTŘEDÍ
- CCA 70-80 TISÍC BĚŽNĚ POUŽÍVÁNO
- 62 CHEMICKÝCH LÁTEK / SMĚSÍ  
JSOU HUMÁNNÍ KARCINOGENY





# VÝZNAM ZNALOSTÍ

- ANTROPOCENTRICKÝ = ZÁJEM O PŘÍMÉ ÚČINKY NA ČLOVĚKA
- ENVIRONMENTÁLNÍ = ZÁJEM O ÚČINKY NA ŽIVÉ ORGANISMY = NEPŘÍMÉ DŮSLEDKY PRO ČLOVĚKA



# GLOBÁLNÍ KONTAMINACE

- POLYCYKlickÉ AROMATICKÉ U.
- TĚŽKÉ KOVY (Pb, Cd, Hg, As)
- FREONY
- CHLOROVANÉ AROMATICKÉ U.  
(DDT, PCB, PCDD, PCDF)



# LOKÁLNÍ CHEMICKÉ KATASTROFY

- VÝBUCH VESUVU (Dopisy Plinia ml., 1.stol.n.l.);  $\text{SO}_2$  ,pyroplastický efekt
- SMOG REDUKČNÍ + TOXICKÝ: ÚDOLÍ MAASY, 1930; DONORA, 1948; LONDÝN, 1952;
- SMOG FOTOCHEMICKÝ: LOS ANGELES



# LOKÁLNÍ KATASTROFY

- MINAMATA, NIIGATA, 1952 – Hg
- ITAI-ITAI, 1970 – Cd
- YUSHO, YUCHENG, 1968, 1978-PCB
- MICHIGANSKÁ N., 1973/4 - PBB
- SEVESO, 1976 – TCDD
- BHÓPÁL, 1984 - metylisocyanát



# EXPOZICE

- ZEVNÍ: obsah chemických látek ve vzduchu, vodě, půdě, potravinách
- VNITŘNÍ – INTAKE = CESTY VSTUPU
- VNITŘNÍ – UPTAKE = VSTŘEBÁNÍ DO KREVNÍHO OBĚHU, PŘESTUP DO TKÁNÍ



# VSTUPNÍ CESTY=INTAKE

- RESPIRAČNÍ
- ALIMENTÁRNÍ
- TRANSDERMÁLNÍ
- SLIZNIČNÍ
- PLACENTOU
- PARENTERÁLNÍ



# OBRANNÉ MECHANISMY

- FILTRACE A ÚPRAVA VZDUCHU
- ŘASINKOVÝ EPITEL = MUCOCILIÁLNÍ ESKALÁTOR
- REFLEXY (kašel, kýchání, apnoe)
- pH (sliny, žaludeční šťáva, pot, vaginální sekret, ušní maz, slzy)
- KOŽNÍ FILM



# VSTŘEBÁVÁNÍ = UPTAKE

- PASIVNÍ DIFUSE
- FILTRACE
- TRANSPORTNÍ NOSIČ
- PINOCYTOSA





# OBRANNÉ MECHANISMY

- RŮZNÝ KOEFICIENT VSTŘEBÁVÁNÍ
- ROZPOZNAVACÍ SCHOPNOST BUNĚČNÝCH MEMBRÁN
- BARIÉRA PLACENTÁLNÍ
- BARIÉRA HEMATOENCEFALICKÁ



# METABOLISMUS

- HYDROFILNÍ: EXKRECE
- POLÁRNÍ: KONJUGACE (2. fáze) -> EXKRECE
- LIPOFILNÍ: BIOTRANSFORMACE (1. fáze) -> KONJUGACE (2. fáze) - > EXKRECE
- VYSOCE PERZISTENTNÍ: AKUMULACE



# 1. FÁZE METABOLISMU

- REDUKCE, HYDROLÝZA -> BIOINAKTIVACE (DETOXIKACE)
- OXIDACE -> BIOINAKTIVACE nebo BIOAKTIVACE (VOLNÉ RADIKÁLY)!!!
- NUTNÁ PŘÍTOMNOST KATALYZAČNÍCH ENZYMŮ



# CYTOCHROM P450

- **CYP1A1:** PAU (Ca plic, prsu, dělohy)
- **CYP1A2:** AFLATOXINY, AROM. AMINY, NITROSAMINY (Ca plic, jater)
- **CYP2A6:** NIKOTIN, AFLATOXINY, NITROSAMINY (Ca plic, jater, závislost)
- **CYP1B1:** aktivace prokarcinogenů
- *a mnohé jiné*



## 2. FÁZE METABOLISMU

- GLUKURONIDACE,
- ACETYLACE
- KONJUGACE SE SÍRANY,  
GLUKURONIDY, GLYCINEM
- NUTNÁ PŘÍTOMNOST  
KATALYZAČNÍCH ENZYMŮ



# TRANSFERÁZY

- **GLUTATHION-S-TRANSFERÁZY**  
(GSTM1,2, 3 GSTP1, GSTT1 a další) ->  
ELEKTROFILY, DIOL-EPOXIDY
- **N-ACETYLTRANSFERÁZY** (NAT1,  
NAT2) -> AROMATICKÉ AMINY



# JINÉ ENZYMY 2. FÁZE

- DI-HYDRO-PYRIMIDIN-DEHYDROGENÁZA
- THIOPURIN-S-METYLTRANSFERÁZA
- UDP-GLYKOSYL TRANSFERÁZA
- MONOOXYGENÁZY
- QUINON OXIDOREDUKTÁZA



# CHURCHILŮV GEN?

- SCHOPNOST PRODUKCE ENZYMŮ KATALYZUJÍCÍCH 1. A 2. FÁZI METABOLISMU JE GENETICKY PODMÍNĚNA =
- GENETICKÝ POLYMORFISMUS





# KOMBINACE

■ **P450 - TRANSF. +**

= ŠŤASTNÁ KOMBINACE

(málo aktivních metabolitů z 1.fáze se rychle konjuguje a vyloučí)

■ **P450 + TRANSF. -**

= NEŠŤASTNÁ KOMBINACE

(mnoho aktivních metabolitů se pomalu konjuguje a dlouho setrvává v těle)



# EXTRÉMNÍ FORMY KOMBINACE

- JSOU VZÁCNÉ,
- ČASTĚJŠÍ JSOU FORMY, KDY JEDINEC JE VNÍMAVÝ K JEDNÉ LÁTCE,
- A NAOPAK ODOLNÝ K JINÝM
- PODLE SCHOPNOSTI INDUKCE JEDNOTLIVÝCH ENZYMŮ



# PRAKTICKÝ VÝZNAM?

- GENETICKÝ POLYMORFISMUS VÝZNAMNĚ OVLIVŇUJE INDIVIDUÁLNÍ VNÍMAVOST K ÚČINKŮM CHEMICKÝCH LÁTEK, ZEJMÉNA KARCINOGENŮ
- SLEDOVÁNÍ G.POLYMORFISMU JE SOUČÁSTÍ MODERNÍCH TOXIKOLOGICKÝCH STUDIÍ



# PRAKTICKÉ VYUŽITÍ

- VÝZKUM – POCHOPENÍ SOUVISLOSTÍ
- PREVENCE OHROŽENÍ VNÍMAVÝCH OSOB (riziková pracoviště)
- ETICKÉ A SOCIÁLNÍ ZÁBRANY (stigmatizace, diskriminace)



# JINÉ FAKTORY

- PRODUKCE CYTOCHROMU P450 MŮŽE BÝT PODPOŘENA I NĚKTERÝMI CHEMICKÝMI LÁTKAMI (DDT, PCB, PCDD, košťálovou zeleninou)



# VYLUČOVÁNÍ

- VYDECHOVANÝM VZDUCHEM
- MOČÍ, STOLICÍ
- SLINAMI, POTEEM, SLZAMI
- VLASY, NEHTY, ZVRATKY, HLENY
- EJAKULÁTEM
- MATEŘSKÝM MLÉKEM!!!



# BIOLOGICKÉ EXPOZIČNÍ TESTY

- STANOVENÍ LÁTKY (specifický)
- STANOVENÍ SPECIFICKÉHO METABOLITU (specifický)
- STANOVENÍ KONJUGÁTU (nespecif.)
- STANOVENÍ ČASNÝCH MARKERŮ ÚČINKU (nespecifický)



# BIOLOGICKÝ MATERIÁL

- MOČ, KREV, VYDECHOVANÝ VZDUCH
- SLINY, STOLICE, MATEŘSKÉ MLÉKO
- EJAKULÁT, FOLIKULÁRNÍ TEKUTINA
- TKÁNĚ: BIOPSIE (tuk, placenta),  
AUTOPSIE (cílové nebo kumulační orgány)





# MARKERY EXPOZICE

- ZEVNÍ: koncentrace v médiu + příjem kontaminovaného média (voda, vzduch, potraviny, léky, drogy)
- VNITŘNÍ: koncentrace v kritickém orgánu, vylučované množství



# MARKERY EFEKTU

- **ATRIBUTIVNÍ PROPORCE =**  
FREKVENCE NEMOCI V ZÁVISLOSTI  
NA HODNOTĚ MARKERU (COHb ->  
příznaky otravy)
- **PREDIKTIVNÍ HODNOTA =**  
FREKVENCE NEMOCI V  
SOUVISLOSTI S POZITIVNÍM  
NÁLEZEM (ChA a rakovina)



# VÝVOJOVÉ TRENDY

- ZVÝŠENÍ VALIDITY STÁVAJÍCÍCH MARKERŮ
- HLEDÁNÍ NOVÝCH MARKERŮ
- ZLEPŠENÍ INFORMOVANOSTI O VÝZNAMU SLEDOVÁNÍ A HODNOCENÍ EXPOZICE



# ÚČINKY CHEMICKÝCH LÁTEK

- **PODLE MANIFESTACE V CÍLOVÉM ORGÁNU**
- **DRÁŽDIVÉ – CHR. ZÁNĚT V KARCINOGENÉZI**
- **TOXICKÉ - (hemato,- hepato, - kardio,- nefro,- neuro,- ...)**
- **TERATOGENNÍ, EMBRYOTOXICKÉ**



# POZDNÍ ÚČINKY

- ALERGIZUJÍCÍ
- KARCINOGENNÍ:
  - GENOTOXICKÉ (kvalentní vazba na DNK)
  - EPIGENETICKÉ (druhově selektivní karcinogenní odpověď nemutagenů)



# GENOTOXICKÁ KARCINOGENÉZE

- INICIACE MUTAGENNÍ ZMĚNY – ČASNÝ GENETICKÝ ÚČINEK
- (REPARACE DNK)
- UPEVNĚNÍ MUTACE
- PROMOCE
- POSTIŽENÍ STRUKTURY/FUNKCE
- PROGRESE
- METASTÁZY



# MARKERY GENOTOXICKÝCH ÚČINKŮ

- AMESŮV TEST MUTAGENITY
- CHROMOSOMÁLNÍ ABERACE
- VÝMĚNA SESTERSKÝCH  
CHROMATIDŮ
- ADDUKTY DNK
  
- VZTAH MARKERŮ K RAKOVINĚ



# EPIGENETICKÉ ÚČINKY

- NEPŘÍMÁ INICIACE (hormonální disruptory, faktory podpory proliferace)
- POTLAČENÍ APOPTOZY, IMUNITY
- PODPORA PRO-RŮSTOVÝCH FAKTORŮ
- REVASKULARIZACE
- SNÍŽENÍ ADHERENCE BUNĚK





# PROTICHEMICKÁ OBRANA

- KONTINUÁLNÍ OBNOVA POŠKOZENÝCH BUNĚK VSTUPNÍCH CEST,
- ŘASINKOVÝ EPITEL V DÝCH. ÚSTROJÍ
- KOŽNÍ FILM, pH
- DETOXIKAČNÍ METABOLICKÉ PROCESY
- AKTIVNÍ EXKRECE HYDROFILNÍCH LÁTEK
- REPARACE DNK



# PROTICHEMICKÁ OBRANA

- JE NESPECIFICKÁ
- VYVÍJELA SE BĚHEM CELÉHO HISTORICKÉHO OBDOBÍ VLIVM EXPOZICE CHEMICKÝM LÁTKÁM



# ZKOUMÁNÍ ÚČINKŮ

- MATEMATICKÉ MODELOVÁNÍ
- STUDIE „IN VITRO“
- STUDIE EXPERIMENTÁLNÍ
- STUDIE KLINICKÉ
- STUDIE EPIDEMIOLOGICKÉ

ETICKÁ KRITÉRIA STUDIÍ



# PRAVIDLA EXPERIMENTU

- 2 DRUHY HLODAVCŮ, 50 samic, 50 samců na každou dávku
- event. DALŠÍ DRUHY
- ZJIŠTĚNÍ MTD
- 3 DÁVKY: MTD,  $\frac{1}{2}$  MTD,  $\frac{1}{4}$  MTD
- EXPOZICE 6 t – 24 měs.(hlodavci)
- EXTRAPOLACE PRO EXPOZICI ČLOVĚKA



# DŮVODY ROZDÍLŮ V EXPOZICI

- PŘIJATELNÉ RIZIKO U LIDÍ =  
asi 10 „PŘIDANÝCH“ ÚMRTÍ VLIVEM  
CELOŽIVOTNÍ EXPOZICE 1 MILIONU  
OBYVATEL
- V POKUSE OMEZENÝ POČET  
ZVÍŘAT,
- NUTNOST POUŽÍT VYŠŠÍ DÁVKU



# EXTRAPOLACE JE ZÁSADNÍ PROBLÉM

- TEORIE: VZTAH „DÁVKA – ÚČINEK“ JE NEJLÉPE REPREZENTOVÁN PŘÍMKOU VYCHÁZEJÍCÍ Z NULY
- CO SE DĚJE V ORGANISMU PŘI NÍZKÝCH DÁVKÁCH?
- EXISTUJE „BEZPEČNÝ PRÁH“?
- TO (dosud) NIKDO (přesně) NEVÍ



# HOMEOPATIE?

- H. Schulz, R. Arndt, 1888
- NÁMITKY: HOMEOPATIKA  
NEPŮSOBILA POŠKOZENÍ JAKO  
NĚKTERÉ POUŽÍVANÉ LÉKY, ale  
NEMAJÍ LÉČEBNÝ ÚČINEK



# HORMESE

- PŘÍZNIVÉ PŮSOBENÍ VELMI NÍZKÝCH DÁVEK CHEMICKÝCH LÁTEK (min. však 10.000 x vyšších než u homeopatie); příklady:
- VITAMINY, STOPOVÉ PRVKY
- HERBICIDY => RŮST MÁTY PEPRNÉ
- RADIOAKTIVITA => NIŽŠÍ VÝSKYT RAKOVINY (Japonsko, Colorado, Čína, britští lékaři, experimentální myši)
- DIOXINY => MÉNĚ CA V EXPERIMENTU





# TEORII HORMESE

- **PODPORUJE B. AMES, CALABRESE**
- **ZAMÍTÁ EPA:**
  - obavy ze zneužití chem. průmyslem
  - pozitivní účinky jen u některých druhů
  - u jiných druhů účinky stejných dávek jsou negativní



# EIA / SEA

- ENVIRONMENTAL IMPACT ASSESSMENT
- STRATEGIC ENVIRONMENTAL ASSESSMENT
- POSUZOVÁNÍ VLIVŮ NA ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ A VEŘEJNÉ ZDRAVÍ
- ZÁK.100/2001 Sb.



# PROCES HODNOCENÍ ZDRAVOT. RIZIKA -HRA

- IDENTIFIKACE NEBEZPEČNOSTI
- CHARAKTER NEBEZPEČNOSTI (dávka-  
účinek) U rakoviny Unit Cancer Risk / Slope Factor –  
pravděpodobnost vzniku nádoru při průměrné denní dávce
- HODNOCENÍ EXPOZICE
- CHARAKTERISTIKA RIZIKA
- ŘÍZENÍ RIZIKA



# EXPOZICE

- CDI – chronic daily intake
- ADD – average daily dose
- LADD – lifetime average daily dose



# CHARAKTER. RIZIKA

- HQ – hazard quotient
- HI – hazard index (sumární index pro expozici směsím chemických látek) => suma jednotlivých HQ by měla být menší než 1
- INTERAKČNÍ DATABÁZE miXie – odhad aditivity (pro cca 650 látek)



# U RIZIKA RAKOVINY

- ILCR – individual lifetime cancer risk
- ELCR – exces lifetime cancer risk
- APCR – annual population cancer risk
- PŘIJATELNÁ MÍRA RIZIKA:

$1 \cdot 10^{-4}$  až  $1 \cdot 10^{-6}$



# ŘÍZENÍ RIZIKA

- NEJVYŠŠÍ PŘÍPUSTNÉ KONCENTRACE NPK
- V PRACOVNÍM /ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ
- PRŮMĚRNÉ / NÁRAZOVÉ
- HYGIENICKÉ PŘEDPISY - HLAVNÍ HYGIENIK



# CHEMOFOBIE

- DDT
- SACHARIN
- ALAR
- D-LIMONEN
- TRIS
- DIOXINY
- NEMOC ŠÍLENÝCH KRAV, TERORISMUS





# SENZACECHTIVÍ NOVINÁŘI

- VYVOLÁVAJÍ ENVIRONMENTÁLNÍ HYSTERII
- POTLAČUJÍ SKUTEČNÉ RIZIKO Z AUTOAGRESIVNÍCH CHOVÁNÍ, Z NEZDRAVÉHO ŽIVOTNÍHO STYLU



# A CO PŘÍRODNÍ CHEMICKÉ LÁTKY?

- IDENTIFIKOVÁNO cca 10 TISÍC
- TESTOVÁNO cca 60
- V EXPERIMENTU NA HLODAVCÍCH MÁ 50% KARCINOGENNÍ ÚČINKY
- STEJNÝ PODÍL JAKO U PRŮMYSLOVÝCH CHEMICKÝCH L.



# PŘÍRODNÍ PESTICIDY

- HALOGENOVANÉ AROMATICKÉ A ALIFATICKÉ UHLOVODÍKY
- PODOBNÉ ÚČINKY JAKO SYNTETICKÉ LÁTKY
- MAJÍ SCHOPNOST KUMULACE (solanin, solanidin, chaconin)



# PŘÍRODNÍ PESTICIDY

- ROSTLINY MOHOU MĚNIT JEJICH PRODUKCI (podle nebezpečí)
- ROSTLINY MOHOU MĚNIT JEJICH SLOŽENÍ (při vzniku rezistentních predátorů)



# VÍCE NEŽ 10 ppm KARCINOGENŮ:

- Brambory, celer, čaj, grapefruit, hořčice, hlávkový salát, houby, hrozny, hrušky, jablka, káva, kmín, kopr, křen, květák, mango, med, mrkev, petržel, pastinak, pomeranč, sezam, švestky, tymián, zelí
- V KÁVĚ: furfuraly, hydroquinon, katecholy, kyselina kofeinová, peroxid vodíku



# DENNÍ PŘÍJEM PRŮMĚRNĚ:

- 1.500 mg „PŘÍRODNÍCH PESTICIDŮ“
- 2.000 mg BIOLOG. AKTIVNÍCH LÁTEK  
Z KULINÁŘSKÉ ÚPRAVY
  
- **0,09 mg REZIDUÍ UMĚLÝCH  
PESTICIDŮ**
-



# NÁMITKY:

- NA „PŘÍRODNÍ PESTICIDY“ SI ČLOVĚK VYTVOŘIL OBRANU



# SKUTEČNOST:

- KONZUMACE MNOHA POTRAVIN AŽ PO GEOGRAFICKÝCH OBJEVECH A ROZVOJI CESTOVÁNÍ, V NEDÁVNÉ DOBĚ HISTORIE
- V PŘÍRODĚ JE MNOHO ÚČINNÝCH JEDŮ
- NENÍ SPECIFICKÁ PROTICHEMICKÁ OCHRANA





# OBÁVAT SE OVOCE A ZELENNINY?

- **V ŽÁDNÉM PŘÍPADĚ !!!**
- **KARCINOGENNÍ ÚČINKY ZJIŠTĚNY U HLODAVCŮ PO VYSOKÝCH DÁVKÁCH**
- **EPIDEMIOLOGICKÉ STUDIE POTVRZUJÍ PROTEKTIVNÍ ÚČINKY PROTI RAKOVINĚ**



# A CO BYLINKY?

- TADY JE OBEZŘETNOST NA MÍSTĚ
- NEJSOU ZNÁMÉ KONCENTRACE ÚČINNÝCH LÁTEK



# A BIOPOTRAVINY?

- OZNAČENÍ „ZDRAVÉ“ POTRAVINY JE ZAVÁDĚJÍCÍ
- NIŽŠÍ VÝNOSY => VYŠŠÍ CENY
- NIŽŠÍ DOSTUPNOST
- PARADOXNĚ MOŽNOST VYŠŠÍHO VÝSKYTU RAKOVINY



# ENVIRONMENTÁLNÍ HYSTERIE

- JE VYVOLÁVÁNA PROPAGANDOU, KTERÁ IGNORUJE OBJEKTIVNÍ SKUTEČNOST
- VĚDCI BY MĚLI PŘESNĚ A PRAVDIVĚ PREZENTOVAT JEJICH VÝSLEDKY ŠPATNĚ INFORMOVANÉ A ZMATENÉ VEŘEJNOSTI



# JAKÁ JE SKUTEČNOST?

## ■ PODÍL NA ÚMRTÍ:

- STRAVA 35%
- TABÁK 30%
- INFEKCE 10%
- SEX 7%
- ALKOHOL 3%

## ■ PODÍL NA ÚMRTÍ:

- PROFESE 4%
- ŽIVOT.PROSTŘ. 5%
- LÉKY 1%
- KONTAMINACE POTRAVIN < 1%
- JINÉ



# ROZDÍLY MEZI DĚTMI A DOSPĚLÝMI

- JSOU DĚTI JINAK EXPONOVÁNY?
- MOHOU DOSTAT JINOU AKUTNÍ DÁVKU?
- MOHOU DOSTAT JINOU KUMULATIVNÍ DÁVKU?
- MOHOU JINAK REAGOVAT?



# EXPOZICE ZE VNÍ (INTAKE):

- DĚTI MAJÍ DÝCHACÍ ZÓNU NA JINÉ ÚROVNI NEŽ DOSPĚLÍ : U LÁTEK TĚŽŠÍCH NEŽ VZDUCH -> VÝZNAMNÉ ZVÝŠENÍ **RESPIRAČNÍ EXPOZICE**
- DĚTI OLIZUJÍ PŘEDMĚTY / RUCI -> VÝZNAMNÉ ZVÝŠENÍ **ALIMENTÁRNÍ EXPOZICE**



# EXPOZICE RESPIRAČNÍ:

	■ DÍTĚ	DOSPĚLÝ
OBJEM VDECHU ml/kg	■ 10	10
POVRCH ALVEOLŮ m <sup>2</sup>	■ 3	75
FREKVENCE dechů/min	■ 40	15
MINUTOVÝ OBJEM ml/kg/m <sup>2</sup>	■ 133	2





# PŘÍJEM VZDUCHU :l/kg/den

■ NOVOROZENEK .....	250
■ KOJENEC .....	400
■ DÍTĚ DO 10 LET .....	450
■ DOSPĚLÁ ŽENA .....	350
■ DOSPĚLÝ MUŽ .....	310



# PŘÍJEM POTRAVY : g/kg/den

■ KOJENEC .....	45
■ DÍTĚ-PŘEDŠKOLNÍ .....	35
■ DÍTĚ ŠKOLNÍ .....	25
■ ADOLESCENT – MUŽ.....	15
■ ADOLESCENT – ŽENA .....	12
■ DOSPĚLÝ MUŽ .....	13
■ DOSPĚLÁ ŽENA .....	10



# PŘÍJEM VODY: g/kg/den

- KOJENEC .....27
- DÍTĚ PŘEDŠKOLNÍ .....28
- DÍTĚ ŠKOLNÍ ..... 17
- ADOLESCENT – MUŽ ..... 12
- ADOLESCEN – ŽENA ..... 11
- DOSPĚLÝ MUŽ ..... 10
- DOSPĚLÝ ŽENA ..... 11

# VSTUP KŮŽÍ - POVRCH:

$\text{m}^2/\text{kg}$

- NOVOROZENEC .....0,067
- DÍTĚ-PŘEDŠKOLNÍ ..... 0,047
- DÍTĚ ŠKOLNÍ ..... 0,033
- DOSPĚLÝ .....0,025

# PRAKTICKÉ DŮSLEDKY PRO EXPOZICI



	DOSPĚLÝ	DÍTĚ
■ POVRCH TĚLA cm <sup>2</sup>	17.000	2.200
■ DÁVKA mg	100	13
■ HMOTNOST kg	70	3,4
■ ABSORBOVANÁ DÁVKA %	20	20
■ PŘIJATÁ DÁVKA mg/kg	0,28	0,76



# ZÁVĚR 1: ROZDÍLY V ZEVNÍ EXPOZICI JSOU:

- V PŘÍJMU VZDUCHU
- V PŘÍJMU POTRAVY
- VE SLOŽENÍ VÝŽIVY (MATEŘSKÉ MLÉKO)
- V PŘÍJMU VODY
- V ABSORPČNÍ PLOŠE POVRCHU TĚLA



# EXPOZICE VNITŘNÍ (UPTAKE)

- KOŽNÍ – STEJNÁ
- PLICNÍ – VÍCE LIPOFILNÍCH LÁTEK
- GASTROINTESTINÁLNÍ – VELKÉ ROZDÍLY U HLODAVCŮ (10x až 100x vyšší absorpce u mláďat)
- U ČLOVĚKA MÁLO POZNATKŮ



# UPTAKE OLOVA (příklad)

■ VĚK 0-2 roky	42-53%
■ 2-6 roků	30-40%
■ 6-7 roků	18-24%
■ DOSPĚLÝ	7-15%





# METABOLISMUS

- NOVOROZENCI A BATOLATA MAJÍ NIŽŠÍ AKTIVITU MIKROSOMÁLNÍCH KATALYZAČNÍCH ENZYMŮ
- V I. i II. FÁZI METABOLISMU
- => VYŠŠÍ VNÍMAVOST PRO VOLNÉ RADIKÁLY



# VYLUČOVÁNÍ

- STOLICÍ I MOČÍ JE VÝRAZNĚ PRODLOUŽENÉ U NOVOROZENCŮ A KOJENCŮ
- U DĚTÍ OD 1 ROKU UŽ PODOBNÉ JAKO U DOSPĚLÝCH



## ZÁVĚR 2. ROZDÍLY V EXPOZICI VNITŘNÍ JSOU

- DÍTĚ MÁ (asi) VĚTŠÍ KOEFICIENT VSTŘEBÁVÁNÍ V PLICÍCH a GIT
- DÍTĚ MÁ MENŠÍ RYCHLOST METABOLICKÝCH PŘEMĚN
- DÍTĚ MÁ SNÍŽENOU RYCHLOST VYLUČOVÁNÍ



# BIOKINETIKA OLOVA příklad

- Poměr DÍTĚ : DOSPĚLÝ
- PŘÍJEM INHALACÍ 5x více
- POTRAVOU 4x více
- PRACHEM 35x více
- ABSORPCE V PLICÍCH 3x více
- V GIT 8x více
- EXKRECE 3x méně
- RETENCE **30x více**



# ÚČINKY (LOEL pro OLOVO)

	■ DÍTĚ	DOSPĚLÝ
■ ENCEFALOPATIE	■ 80-100	100-120
■ ANEMIE	■ 70	80
■ REDUKCE Hb	■ 40	50
■ ZPOMALENÍ VEDENÍ VZRUCHU	■ 20	30
■ <b>POSTIŽENÍ FUNKCÍ CNS</b>	■ <b>10</b>	<b>40</b>
■ ZVÝŠENÍ Tk	■ 7	10



# KLINICKÉ MARKERY

- PRENATÁLNÍ EXP.
- PORUCHA MENZES
- POTRAT
- VROZENÁ VADA
- RETARDACE TĚLESNÁ / PSYCHICKÁ
- POSTNATÁLNÍ EXP
- RETARDACE VÝVOJE
- NEMOCNOST
- ÚMRTNOST



# ZÁVĚR 3: ROZDÍLY V ÚČINCÍCH JSOU

- ZNÁMKY FUNKČNÍCH PORUCH SE U DĚTÍ PROJEVUJÍ PŘI NIŽŠÍCH EXPOZICÍCH NEŽ U DOSPĚLÝCH



# KUMULATIVNÍ DÁVKA

- DĚTI A DOSPĚLÍ MAJÍ PŘI NOVÉ EXPOZICI ROZDÍLNOU OČEKÁVANOU DÉLTKU ŽIVOTA
- POŠKOZENÍ ORGÁNŮ VE STÁDIU VÝVOJE SE PROJEVÍ ODLIŠNĚ NEŽ PŘI POŠKOZENÍ PO DOSAŽENÍ ZRALOSTI





# ZÁVĚR 4: ROZDÍLY JSOU

- MEZI DĚTMI A DOSPĚLÝMI:
- V AKUTNÍ EXPOZICI
- V KUMULATIVNÍ EXPOZICI
- VE VNÍMAVOSTI
- V NÁSLEDCÍCH



# NORMATIVY - ADI

- OVLIVŇUJÍCÍ FAKTORY PŘI TVORBĚ ADI:
- PODLE JAKÉ ZMĚNY ZDRAVÍ HODNOTIT ÚČINEK
- ROZDÍLY VE VNÍMAVOSTI: INTER- A INTRA-INDIVIDUÁLNÍ
- INTERAKCE SMĚSÍ



# NORMATIVY - NPK

- ZDROJE PŘÍJMU
- FREKVENCE PŘÍJMU
- BĚŽNÁ x VYBRANÁ POPULACE
- INDIVIDUÁLNÍ ODCHYLKY



# POLITICKÉ A SPOLEČENSKÉ TLAKY

- POLITIK: Co to stojí? Přijme to veřejnost? Budou mne znovu volit?
- VÝROBCE: Co konkurence? Budu mít zisk? Zvýši se image firmy?
- ŽURNALISTA: Zajímá to někoho?
- OBČAN: Co z toho budu mít? Dělán to dobrovolně? Neomezují mou svobodu?



# HODNOCENÍ RIZIKA:

- NEBEZPEČNOST (hazard) = VLASTNOST CHEM. LÁTKY
- RIZIKO (risk) = PRAVDĚPODOBNOST OHROŽENÍ/ POŠKOZENÍ ZDRAVÍ PŘI DANÉ MÍŘE EXPOZICE



# HODNOCENÍ RIZIKA ZAHRNUJE

VYPRACOVÁNÍ VZTAHU DÁVKA -  
ÚČINEK

PROJEKCI KŘIVKY DO  
BEZPEČNOSTNÍCH LIMITŮ

ZVÁŽENÍ ROZDÍLŮ VE VNÍMAVOSTI



# HLAVNÍ OBŤÍŽE:

- MÁLO ÚDAJŮ O EXPOZICI
- MÁLO ÚDAJŮ O MECHANISMECH ÚČINKŮ
- MÁLO ÚDAJŮ O VZTAZÍCH DÁVKA-ÚČINEK
- INDIVIDUÁLNÍ VARIABILITA (vrozená, získaná)



# PRIORITY VÝVOJE TOXIKOLOGIE

- FARMAKOKINETIKA (vztah zevní expozice – vnitřní dávka)
- FARMAKODYNAMIKA (vztah dávka – účinek, extrapolace experimentu)
- NOVÉ BIOMARKERY (expozice, účinku, vnímavosti)
- KOMUNIKACE O RIZIKU





# VÝVOJ OCHRANY A TVORBY ŽP

- STANOVENÍ ÚNOSNÉHO ZATÍŽENÍ
- PŘESNĚJŠÍ HODNOCENÍ VLIVŮ NA ČLOVĚKA
- MEZINÁRODNÍ ÚMLUVY A DOHODY
- TRVALE UDRŽITELNÝ ROZVOJ  
(nízkoenergetická výroba, obnovitelné zdroje, třídění a recyklace)



# VÝZNAM PRO PREVENCI

- PESTRÁ STRAVA DLE VÝŽIVOVÝCH DOPORUČENÍ
- PESTRÝ VÝBĚR NÁPOJŮ
- ZABEZPEČENÍ KVALITY POTRAVIN, NÁPOJŮ, PŘEDMĚTŮ UŽÍVÁNÍ
- VYVAROVÁNÍ SE RESPIRAČNÍ EXPOZICE (nekouření, hygiena pracovního prostředí, osobní ochrana při požárech, haváriích)