

TOXIKOLOGIE

NAUKA O POVAZE A
MECHANISMU ÚČINKŮ
CHEMICKÝCH LÁTEK

VÝZNAM V PREVENCI

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

PŘEDMĚT PŘEDNÁŠKY

- EXPOZICE ZE VNÍ (INTAKE)
- EXPOZICE 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)- DVĚ FÁZE
- 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)

ÚČINKY

- AKUTNÍ
- SUBCHRONICKÉ
- CHRONICKÉ
- POZDNÍ

ÚČINKY CHEMICKÝCH LÁTEK

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

KARCINOGENY

- GENOTOXICKÉ: VYVOLÁVAJÍ VAZBU NA DNK S NÁSLEDNÝMI MUTACEMI
- EPIGENETICKÉ: NEJSOU MUTAGENNÍ
 - proliferace tkáně, anti-apoptosa, angiogenese, metastasy
 - Endokrinní dysruptory – mění rovnováhu hormonů

GENOTOXICKÁ TEORIE

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

METODY HODNOCENÍ GENOTOXICKÉHO RIZIKA

- AMESŮV TEST MUTAGENITY –
nespecifický, vhodný pro stanovení
mutagenity v ŽP i biol. Materiálu
- CHROMOSOMÁLNÍ ZMĚNY –
nespecifické
- ADDUKTY DNK - specifické

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

ZKOUMÁNÍ ÚČINKŮ

- MATEMATICKÉ MODELOVÁNÍ
 - STUDIE „IN VITRO“
 - EXPERIMENTY
 - STUDIE KLINICKÉ
 - STUDIE EPIDEMIOLOGICKÉ
- ETICKÉ POŽADAVKY

BEZPEČNÉ LIMITY

- PODLE LD-50 SE DĚLÍ NA:
 - INERTNÍ
 - ŠKODLIVÉ
 - JEDY
 - ZVLÁŠŤ NEBEZPEČNÉ JEDY

EXPERIMENTY

- S DÁVKAMI NOEL / LOEL
- EXTRAPOLACE NA MÍRU EXPOZICE ČLOVĚKA – MATEMAT. MODEL Y (lineární vs. exponenciální)
- BEZPEČNÝ PRÁH? - HORMESE!
- BEZPEČNOSTNÍ KOEFICIENT
- NEJVÝŠE PŘÍPUSTNÉ KONCENTRACE

ACCEPTABLE DAILY INTAKE

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

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
- HODNOT 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

- 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

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