


TOXIKOLOGIE



PRO BC. –
VÝŽIVA ČLOVĚKA



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

- OBEČNÁ TOXIKOLOGIE
- SPECIÁLNÍ TOXIKOLOGIE
- LITERATURA:
 - skripta Preventivní lékařství
 - vybrané kapitoly Manuál prevence
 - semináře



GLOBÁLNÍ OCHROŽENÍ ZEMĚ

- VELKÉ NEHODY JADERNÉ A CHEMICKÉ
- DESTRUKCE OZONOVÉ VRSTVY
- SKLENÍKOVÝ EFEKT
- EROZE PŮDY
- ROZŠIŘOVÁNÍ 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:
 - VÝŽIVA: 30-35%
obezita, cholesterol, TK
 - KOUŘENÍ: 25-30%
 - HYPOKINÉZA
 - STRES
 - DIABETES
 - RAKOVINA:
 - VÝŽIVA: 35%
 - KOUŘENÍ: 30%
 - INFEKCE, SEX: 17%
 - ALKOHOL: 4%
 - PROFESE: 4%
 - 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.)
- 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
- ROZPOZNÁVACÍ 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- TRANSFERÁZA**
(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)



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 KARCINOGENÉZE**
- **TOXICKÉ - (hemato,- hepato, - kardio,- nefro,- neuro,- ...)**
- **TERATOGENNÍ**



POZDNÍ ÚČINKY

- ALERGIZUJÍCÍ
- KARCINOGENNÍ:
 - GENOTOXICKÉ (kovalentní 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



PROTICHEMICKÁ OBRANA

- KONTINUÁLNÍ OBNOVA POŠKOZENÝCH BUNĚK VSTUPNÍCH CEST
- INDUKCE DETOXIKAČNÍCH METABOLICKÝCH PROCESŮ
- 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 PŘÍMOKOU VYCHÁZEJÍCÍ Z NULY
- CO SE DĚJE V ORGANISMU PŘI NÍZKÝCH DÁVKÁCH?
- 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:
- 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



CHEMOFOBIE

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



SENZACECTIVÍ 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 ZELENINY?

- **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 EXPO NOVÁ NY?
- MOHOU DOSTAT JINOU AKUTNÍ DÁVKU?
- MOHOU DOSTAT JINOU KUMULATIVNÍ DÁVKU?
- MOHOU JINAK REAGOVAT?



EXPOZICE ZEVNÍ (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 ²	3	75
FREKVENCE dechů/min	40	15
MINUTOVÝ OBJEM ml/kg/m ²	133	2



PŘÍJEM VZDUCHU : l/den

■ NOVOROZENEC	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:

m^2/kg

- NOVOROZENEK0,067
- DÍTĚ-PŘEDŠKOLNÍ 0,047
- DÍTĚ ŠKOLNÍ 0,033
- DOSPĚLÝ0,025

PRAKTICKÉ DŮSLEDKY PRO EXPOZICI



	DOSPĚLÝ	DÍTĚ
■ POVRCH TĚLA cm ²	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:

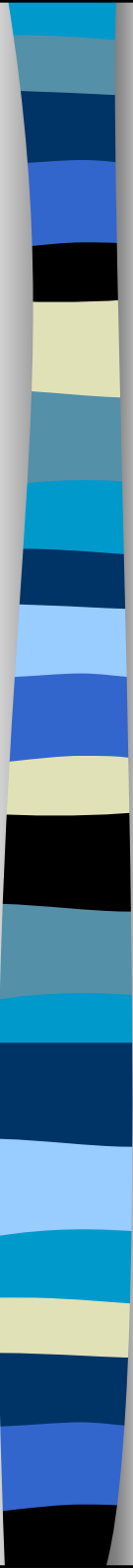
- V PŘÍJMU VZDUCHU
- V PŘÍJMU POTRAVY
- VE SLOŽENÍ VÝŽIVY (MATEŘSKÉ
MLÉKO)
- V PŘÍJMU VODY
- V ABSORPČNÍ PLOŠE POVRCHU
TĚLA



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



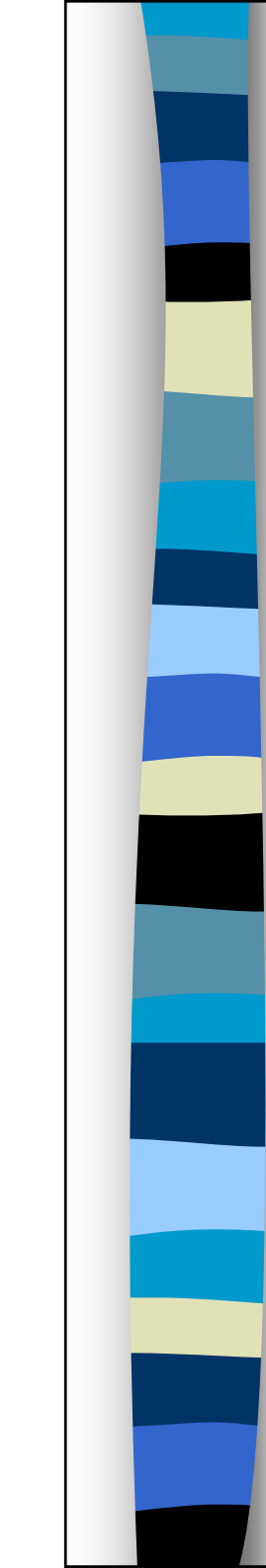
ZÁVĚR 2. ROZDÍLY V EXPOZICI VNITŘNÍ JSOU

- 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
■ POSTIŽENÍ FUNKCÍ CNS	■ 10	40
■ 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 NÁSLEDKÁCH



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 OBTÍŽE:

- 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)