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
- 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.); 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
- 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- 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, POTEM, 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 (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

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, ½ MTD, ¼ 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. však10.000 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:

1.10^{-4} až 1.10^{-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 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 EXPONOVÁNY?
- 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 / RUCE -> 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/kg/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

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

PRAKTICKÉ DŮSLEDKY PRO EXPOZICI

- POVRCH TĚLA cm^2
- DÁVKA mg
- HMOTNOST kg
- ABSORBOVANÁ DÁVKA %
- PŘIJATÁ DÁVKA mg/kg

DOSPĚLÝ	DÍTĚ
17.000	2.200
100	13
70	3,4
20	20
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 DÉLKU 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? Dělám 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)