

# 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 ZE VNÍ 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

- 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