

Lékařská toxikologie

RNDr. Ondřej Zvěřina, Ph.D.
podzim 2020

*Všechny látky jsou jedy, je to jen dávkou,
když nějaká látka přestává být jedem.*

Paracelsus

(1493 Einsiedeln – 1541 Salcburk)



*Všechny látky jsou jedy, je to jen dávkou,
když nějaká látka přestává být jedem.*

Paracelsus



Téměř vše každá látka může poškodit zdraví, např.:

- čtvrt kila NaCl,
- demineralizovaná voda,
- léky (typický příklad; ostrý přechod prospěšný–toxický)

Častá představa (prospěšné X toxické látky) je zavádějící.

Toxikologie: **různé stupně toxicity** (podle dávky nutné k poškození organismu, viz. tab)

Skupina látek	Letální dávka		Příklady
	v mg/kg	v objemových jednotkách ^{a)}	
Prakticky netoxické	> 15 000	> 1 litr	BaSO ₄ , inertní polymery, silikagel
Málo toxické	5 000 až 15 000	0,5 až 1 litr	ethanol ^{b)} , aceton, oxid chromičitý, penicilin G
Mírně toxické	500 až 5 000	0,05 až 0,5 litru	NaCl, Aspirin, MgCl ₂ , CaCl ₂ .6H ₂ O
Silně toxické	50 až 500	čajová lžička až 0,5 litru	kofein, fenobarbital, K ₂ Cr ₂ O ₇ , morfin, paracetamol
Extrémně toxické	5 až 50	7 kapek až čajová lžička	HgCl ₂ , fenol, Tl ₂ SO ₄ , BaCl ₂ , KCN, fentanyl
Supertoxické	< 5	< 7 kapek	nikotin, strychnin, sarin, TCDD, fluoracetát, botulotoxin

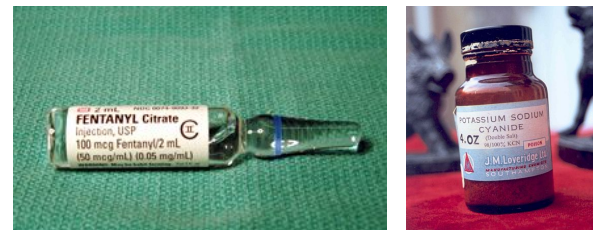
^{a)} vztaženo na „průměrného“ dospělého člověka;

^{b)} letální dávka pro děti je jen 3,5 g/kg.

stupnice akutní toxicity látek

Letální dávky odhadnuté na základě textů na zvířatech.

lék vs. jed



opioid Fentanyl vykazuje toxicitu jako kyanid draselný

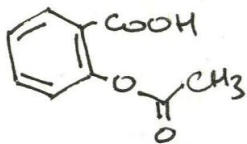
řád mg/kg: alkaloidy nikotin, strychnin

desetiny mg/kg: fluoroctová, tetrodotoxin

µg/kg: TCDD - tetrachlordibenzodioxin

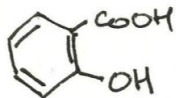
ACETLSALICTLOVÁ KYS.

ASPIRIN, ACETLPTERIN, ANOPTERIN



ASPIRIN
Patentovaný 1899
1. syntetický lék

H⁺ hydrolyza



kys. salicylová

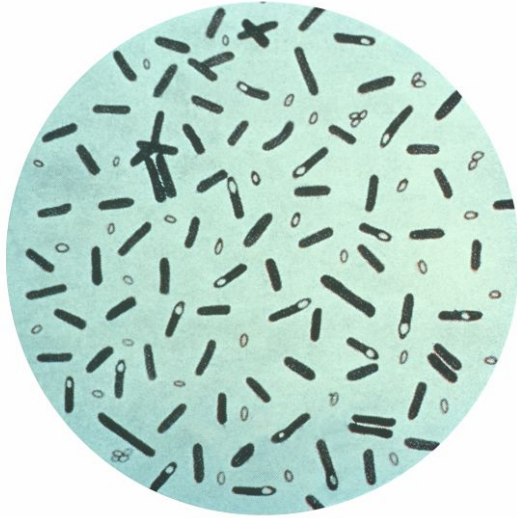
LD₅₀ (nejvyšší smrt. d.)

300 mg/kg (na 80 kg: 24g)

při horečce i 4g

+ CH₃COOH
kys. octová





Botulotoxin

nejtoxickéjší známá látka

produkt anaerobních bakterií *Clostridium botulinum*

letální dávka **několik ng/kg**

otrava = **botulismus** (v Česku max. několik ročně)

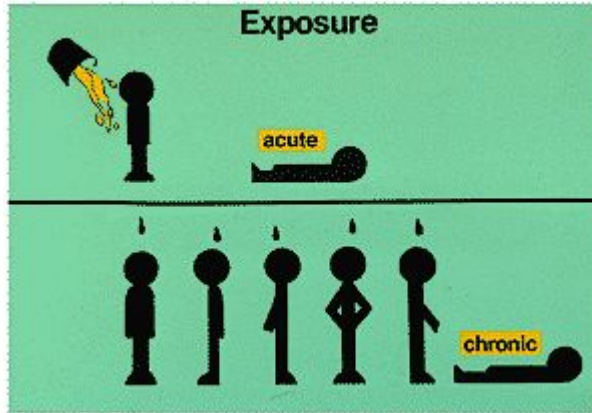
„klobásový jed“ (lat. botulus – klobása)

Toxin tvořen **v anaerobním prostředí** (např. **konzervy**). Nebezpečné konzervy nafouklé, nažluklé chuti a nedostatečně tepelně zpracované. Botulotoxin je **citlivý na teplo**, záření (včetně světla) a vysoce alkalické prostředí. Toxiny jsou ničeny varem po cca deseti minutách.

Využití v kosmetice ([Nicole Kidman after botox](#))

→ *toxicitou nevynikají pouze syntetické látky, naopak, spíše přírodní*

nejen **akutní toxicita** - třeba zvážit celková spojená rizika, dlouhodobé riziko



příklad

alkohol vs paracetamol vs kofein

akutní toxicita

alkohol < paracetamol < kofein

dlouhodobé riziko

alkohol > paracetamol > kofein

Co je tedy jed?

Jed je látka, která již v malém množství může po vniknutí do organismu vyvolat jeho poškození.

⇒ Posouzení jedu záleží na kontextu.

Častá záměna: **Toxin** – jed pocházející ze živé přírody (živočišný, rostlinný, mikrobiální).

>> tzn. nemoc způsobená bakteriemi je vlastně otrava jejich toxinem.

Vývoj toxikologie

dlouhé předvědecké období

historický pohled na jedy

traviči: zákeřný nástroj k trávení

lékaři: příčina porušení fyziologické rovnováhy - možnost kompenzace

→ toxikologie vznikla ze snahy porozumět dějům při interakci organismů s cizorodými látkami

Směry toxikologie

popisná - popis průběhů otrav, vlastností látek

experimentální - zkoumání za definovaných podmínek

predikční - předpověď toxických vlastností podle struktury

+ další odvětví (ekotoxikologie, [soudní lékařství](#), průmyslová t., ...)

K čemu je toxikologie?

- vytváření přijatelných limitů expozice
- vytváření pravidel pro nakládání s látkami
- léčení otrav - **klinická toxikologie** - stálá a hlavní aplikace

Závislost účinku na dávce

účinek zpravidla stoupá s dávkou

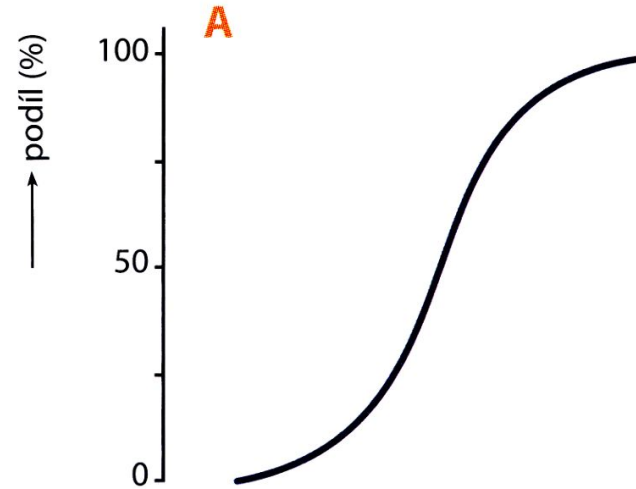
překročení **prahové dávky**

→ příznaky otravy některých jedinců

stoupající dávka

→ stále větší procento jedinců zasaženo

příznaky se nakonec projeví u všech jedinců



A: kumulativní závislost

podíl populace, u které se projeví účinek
=procentuální podíl odpovědí

Závislost účinku na dávce

diferenciální závislost (B)

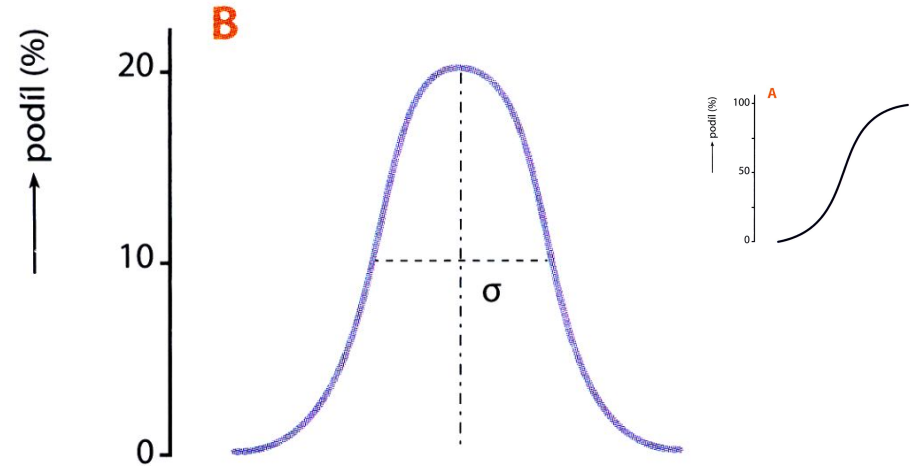
=frekvence odpovědí na logaritmu dávky

tvar Gaussovy křivky

vrchol odpovídá hodnotě dávky, při které se projeví účinek u 50 % jedinců

Gaussovské rozložení odpovídá vnímavosti k toxickým účinkům v populaci

rozdělení charakterizováno σ směrodatnou odchylkou



**B: diferenciální závislost -
frekvence účinku**

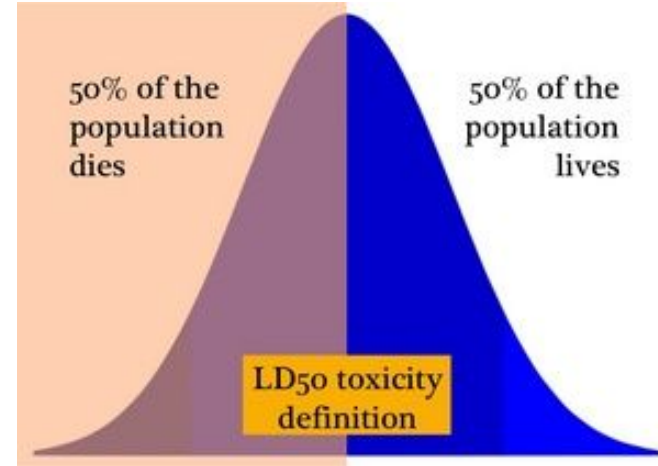
LD₅₀

lethal dose

Dávka, jejíž podání způsobuje úhyn 50 % populace do 24 hodin od podání.

jednotka: **mg/kg** živé hmotnosti

nepostihuje rostoucí toxicitu s dávkou,
strmost nástupu



Závislost účinku na dávce - homeostáza

rostoucí dávka \Rightarrow rostoucí účinek **neplatí vždy**

typický případ

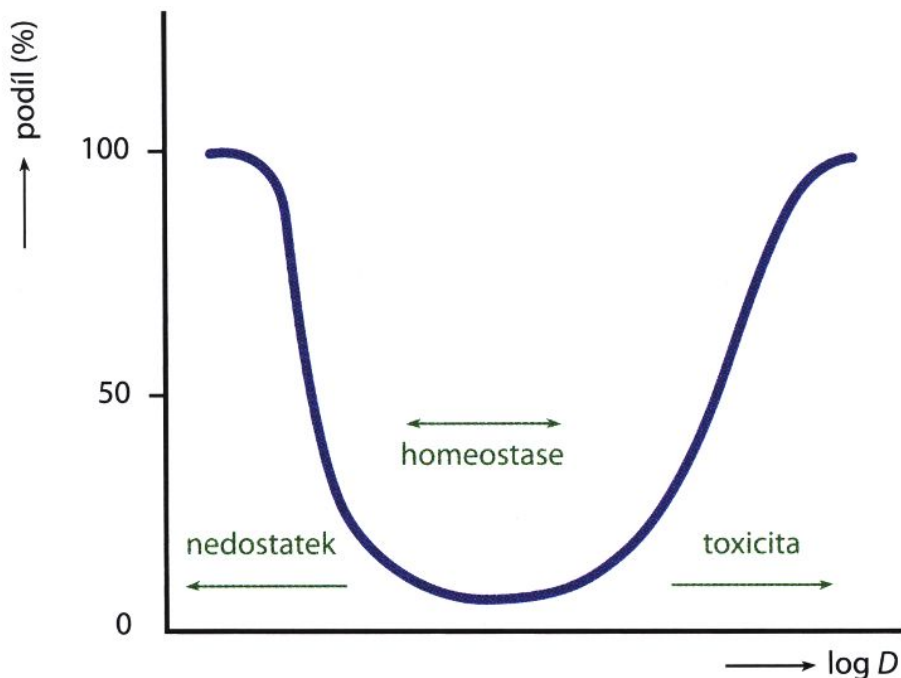
esenciální látky (mikroprvky a vitaminy)

schopnost udržet stálé vnitřní prostředí
= **homeostasis** (homeostáza)

šířka homeostatické oblasti

vitaminy rozpustné ve vodě: široké

vitaminy rozpustné v tucích: úzké



hormese (hormesis)

pozitivní reakce organismu na malé množství látky, která ve větším množství působí vážná poškození

\Rightarrow *příznivé působení mírné zátěže*

opakovaná expozice

toxicita se může projevit, i pokud jednotlivé dávky pod prahem účinku

rychlá eliminace

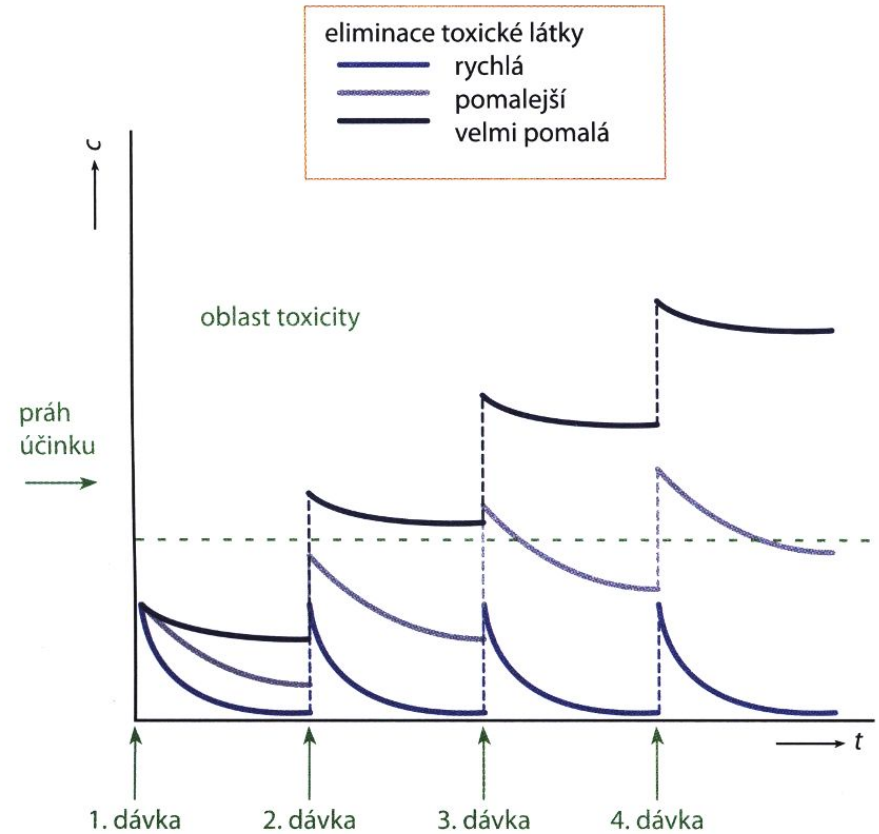
→ látka se vyloučí dřív, než přijde další dávka

pomalá eliminace

→ kumulace, postupné překročení prahu

látky, pro které je typická kumulace:

POPs (perzistentní organické polutanty), těžké kovy



eliminace toxické dávky

průběh koncentrace v krvi pro rychlé, pomalejší a velmi pomalé vylučování ve srovnání s frekvencí dávkování. Toxický účinek se projeví, když koncentrace v krvi nebo cílovém orgánu překročí prahovou hodnotu.

Otrava a její druhy

otrava

= důsledek vniknutí jedu do organismu
narušení homeostatické rovnováhy fyz. dějů
⇒ poškození, zánik organismu

příznaky

různorodé (bolesti hlavy, kašel, křeče, koma, ...)
typický nespecifický příznak: ztráta tělesné hmotnosti
častá záměna s nemocí - zvážit okolnosti

specifické příznaky

mohou posloužit jako orientační diagnóza
např.: těžké kovy: zbarvený lem dásní
kyanidy, dusičnany: cyanosa
CO: třešňové zbarvení kůže

příznaky otravy těžkými kovy



otrava TK- zbarvené dásně a zuby (*hyperpigmentosis*),
vlevo otrava mědí, vpravo olovem

zbarvení zubů

černé

šedé

modrozelené

žluté

zdroj otravy

stříbro, železo, mangan

olovo, rtuť

měď, nikl, antimon

kadmium



cyanosa

typický příznak
otravy kyanidy
(příp. dusitany)

Otrava a její druhy

vratná × nevratná

Záleží na cílovém orgánu, resp. jeho regenerační schopnosti.

Jaterní buňky - vynikající regenerace, většinou obnovení funkce

Nervové buňky - nejsou regenerovatelné - poškození CNS většinou nevratné

lokální × celkový účinek

působí **na vstupu** do organismu ⇒ **lokální** účinek (typicky látky dráždivé a žíravé)

působí po absorpci a distribuci **k cílovému orgánu** ⇒ **systémový účinek** (CNS, játra, ledviny)

lokální účinek nevylučuje systémové poškození

akutní × chronický účinek

akutní: bezprostřední účinek jedné dávky - prokazatelná souvislost dávka-účinek

například: kyanid (výjimka muchomůrka zelená - amanitin a falloidin - 24 h)

chronický: dlouhodobé působení látky, projev po latentním období (TOTP - tritoylfosfáty)



muchomůrka zelená

toxiny: falloidin a amanitin

Zákeřná otrava se projevuje až po desítkách hodin, kdy jsou již silně poškozena játra i ledviny.



(pre)historie toxikologie

etymologie: z řeckého *toxikón*,
kombinace *toxón* (luk) + *farmakón* (jed) = šípový jed

využití jedů předcházelo vynález písma

starý Egypt

Eberské papyry ~ 1550 př. n. l.: magické zaříkávadla, ale i soupis léčivých přípravků a jedů

+ jedy k vykonávání soudní moci (přípravek z broskvových pecek – kyanoglykosidy). Obžalovaný přežil → nevinen.

biblická kniha Jobova

~ 1400 př. n. l.: využití šípového jedu

Athény

k výkonu rozsudku vývar z bolehlavu plamatého (koniin, viz. obr) 399 takto usmrčen Sokrates – záznam od Platóna

Bolehlav plamatý

Hlavní účinnou látkou je alkaloid koniin. Vstřebává se v trávicí soustavě i přes pokožku, otrávit se lze i při intenzivním vonění ke květům. Nejprve působí povzbudivě, posléze ale začne blokovat povely míchy a prodloužené míchy. Následkem je obrna kosterního svalstva a zástava dechu (člověk se za jasného vědomí udusí).



Král Mithridates

(132-63 př.n.l.)

Král Pontu (Turecko) od 12 let – užívání malých dávek známých jedů + univerzální protijed *mithridatum*

Použil med z nektaru rododendronů k otravě římských vojsk Pompeia - oslabené je pak pobil

po prohrané bitvě se nebyl schopen otrávit





antický Řím

jedy populární (sebe)vražedné nástroje

Locusta - odsouzená travička,

před rozsudkem však zemřel císař Claudius
(otráven manželkou)

nástupce Nero zrušil rozsudek a udělal z ní
poradkyni.

Locusta později založila školu travičství



středověk a renesance



Benátky, 16. století

instituce **Rada deseti** (deset alchymistů)
provozovali travičství na státní zakázku
pečlivě zaznamenáno - koho, čím, za kolik
arsenál: HgCl_2 , As_2O_3 , AsCl_3 a As_2S_3

středověk a renesance



Paracelsus (1492-1541)

Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim

renesanční učenec s krátkou univerzitní kariérou
(okázale spálil spisy uznávaných autorit)

Vynikající lékařské dovednosti

- využíval k léčení toxické kovy
- rtuť k léčbě syfilidy - dlouho využívané do 19. stol (Salvarsan)
- recept na laudanum (opium v alkoholu), analgetikum do 19. stol

pochopil, že lék od jedu odlišuje dávka a dovedl správně dávkovat

D E
MORBIS ARTIFICUM
DIATRIBA
BERNARDINI RAMAZZINI
IN PATAVINO ARCHI-LYCEO
Practicæ Medicinæ Ordinariæ
Publici Professoris,
ET NATURÆ CURIOSORUM COLLEGÆ.
Illustris, & Excellentiss. DD. Ejusdem
ARCHI-LYCEI
MODERATORIBUS.

D.



MUTINÆ M. DCC.

Typis Antonii Capponi, Impressoris Episcopalis.
Superiorum Consensu.

středověk a renesance

Profesionální nemoci

Paracelsus a jeho současníci Agricola a Ellenborg:

nemoci horníků z vdechovaného prachu

- příčinu správně odhalili v kovech ve vdechovaném prachu, téma se však tehdy netěšilo velkému zájmu

Bernardini Ramazzini (1633–1714, Itálie)

De morbis artificum diatriba (O nemocech dělníků)

horníci, zedníci, kováři atd - negativní vlivy jejich prostředí
= základ nové disciplíny - pracovního lékařství

na dílo navázal

Sir Percival Pott (1714–1788, Británie)

– zvýšená incidence rakoviny šourku u kominíčků
→ zákon na regulaci kominického řemesla

osvcícenství (18–19.st)

bouřlivý rozvoj exaktních věd - chemie a fyziky

poznatky analytické chemie při vyšetřování otrav (forezní chemie)



James Marsh

důkaz arsenu 1836

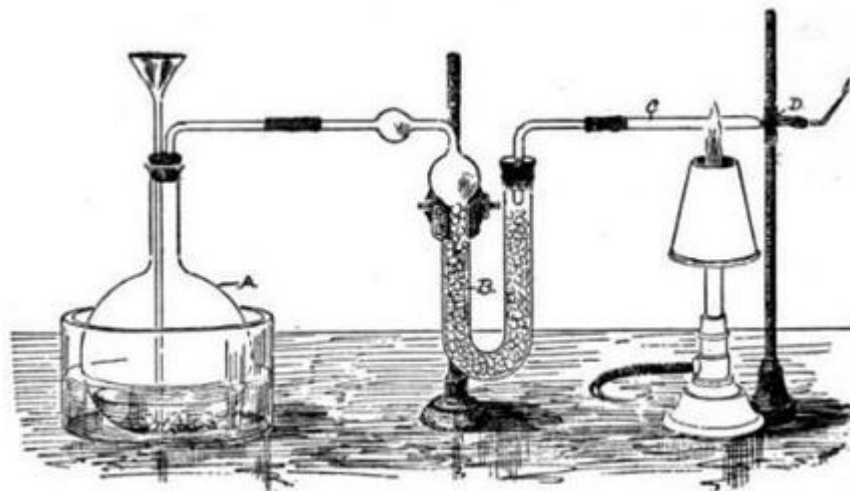
první přesvědčení soudu o otravě arsenem
(žena otrávila manžela)

přišel ve správnou dobu - v Británii panika z otrav
tehdejší novinka: **životní pojištění** - nový motiv k vraždě
pojištění přineslo mnoho dalších opatření

Ne všechny případy úmyslné;

arsenitany tehdy v zelených barvivech v tapetách
plísni měněny na trimethylarsan

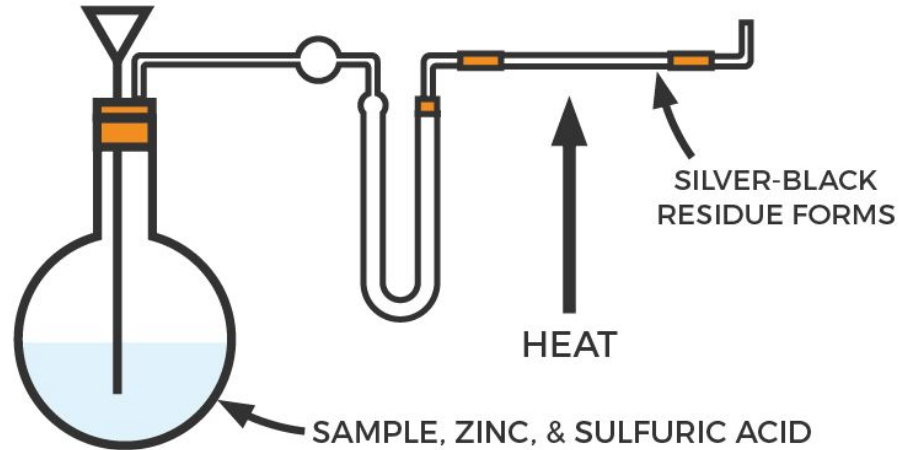
(Sheeleho zeleň $\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$), někdy až 0.2 g As/m^2



Marshova zkouška arsenu

arsen ve vzorku tkáně redukován vodíkem $\rightarrow \text{AsH}_3$ arsan \rightarrow sušící
trubička \rightarrow v trubici rozkládán na arsen \rightarrow **arsenové zrcátko**

DETECTION

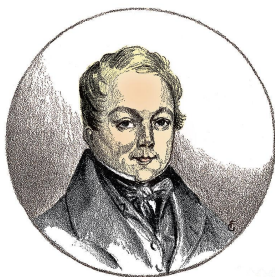


The Marsh Test involves reaction of a sample with zinc and acid. If arsenic is present, it is converted to arsine gas. Heating arsine decomposes it; a silver-black deposit of arsenic is formed on cooling. Modern spectroscopic methods are now used instead of this test.

Počátky moderní toxikologie

teoretické základy toxikologie v 19. století: studium narušování fyziologických dějů

počátky systematické toxikologie ve Francii, dvojice učitel–student:



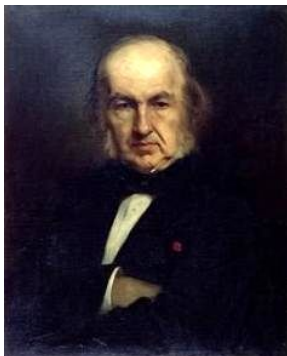
François Magendie (1783-1855)

základy experimentální farmakologie a toxikologie,
zkoumal fyziologické účinky morfinu a dalších látek,
notorický vivisektor.

Pojem prázdné kalorie:

I took a dog of three years old, fat, and in good health, and put it to feed upon sugar alone...It expired the 32nd day of the experiment.

(Précis élémentaire de Physiologie, 1836)

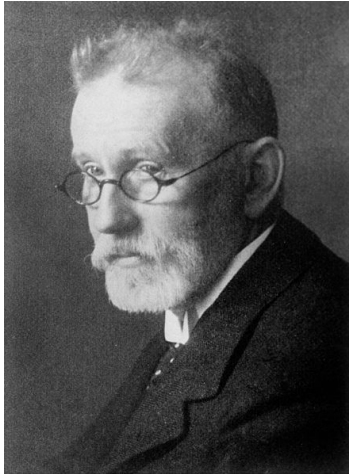


Claude Bernard (1813-1878)

student Magendieho
reprodukovatelnost experimentu; teorie homeostázy
jedy jako nástroje zkoumání funkcí organismů

„Teorie jsou pouze hypotézy, ověřené větším či menším počtem skutečností. Ty, pro něž svědčí největší počet fakt, jsou nejlepší, ale ani ty nejsou definitivní a nesmíme jim absolutně věřit.“

Počátky moderní toxikologie



Paul Ehrlich (1854-1915, Německo)
koncept biologických **receptorů**
lék jako „magický projektil“

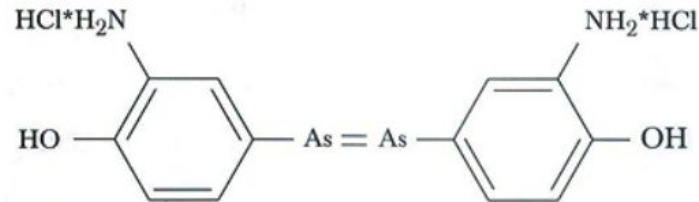
některá barviva se váží jen na určité bakterie
zabýval se barvením bakterií

hledal specifická barviva (léky)

objevil **Salvarsan** (arsfenamid, ze *salvare* + *arsan*), lék proti syfilidě
Nobelova cena 1908



salvarsan 606 / arsfenamid



chemizace potravinářství i kosmetiky

= nové problémy pro toxikologii

→ nejen ochrana zdraví, ale nově i obrana před falšováním

⇒ zakládání institucí pro ochranu spotřebitelů

známý případ: řasenka **Lash Lure** (1933)

- obsahovala *p*-fenylendiamin, oční iritant
- vyrážky, vředy, 12 oslepnutí, jedna smrt
- přijetí zákona o potravinách, lécích a kosmetice v USA

→ americká FDA (Food and Drug Administration) vyvinula **Draizův test** oční dráždivosti

⇒ v současnosti nahrazován testy *in vitro*



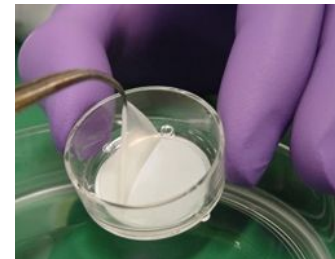
řasenka Lash Lure (1933)
(G. Translator ~ „lákové návnady“)



poranění zaviněné
Lash Lure



Draizův test oční dráždivosti
na králících je dodnes používán, ale
vzhledem ke svojí kontroverznosti je
nahrazován *in vitro* řešením



syntetická kůže Episkin



Thalidomid. Lék na nevolnost,
používán v 50. letech. Jeho
teratogenní enantiomer
poškodil tisíce dětí.

Toxikologie v poválečné době

pozornost se přesouvá od akutních otrav k chronickým (profesionální intoxikace, příznaky)

základy stanovení rizika (**risk assessment**)

ADI (acceptable daily intake) – přípustná denní dávka, která při každodenní expozici nevyvolá nepříznivé účinky

- odvozena z experimentů a předpokladů
- dobrý koncept (v případě dodržení ADI)

analytická chemie umožňuje nahlédnout do mechanismu působení látek

biotransformace - chemické přeměny v organismu (zásadní faktor)

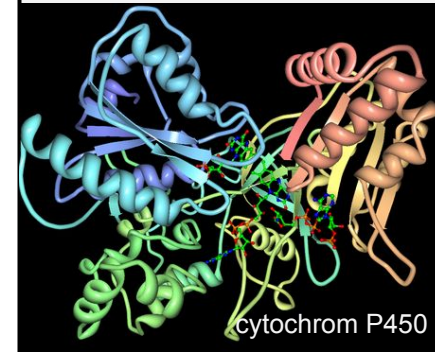
- R. T. Williams (1909–1979) zkoumal metabolity látek
- rozdělil biotransformační reakce na
 - oxidace, redukce a hydrolýzy*
 - konjugace*

biotransformace bývají katalyzovány enzymy, nejčastěji oxygenasami

cytochrom P450 biotransformační enzym

- oxiduje, čímž zvyšuje rozpustnost
- hemový enzym, popsán 1964 T. Omura a R. Sato
- řada isoenzymů, indukovatelné

Enzymy, které katalyzují biotransformační reakce, jsou nesrovnatelně složitější než samotné metabolity. Důležitá oxygenáza P450 je ve skutečnosti skupina isoenzymů, které jsou indukovatelné



toxikologie v karcinogenezi

pozornost k chronickým účinkům → zaměření na rakovinu
obavy z rakoviny jako objednávka pro toxikologii

Kombinace prodlužování lidského věku a kontaminace prostředí?



Elizabeth C. Miller

James A. Miller

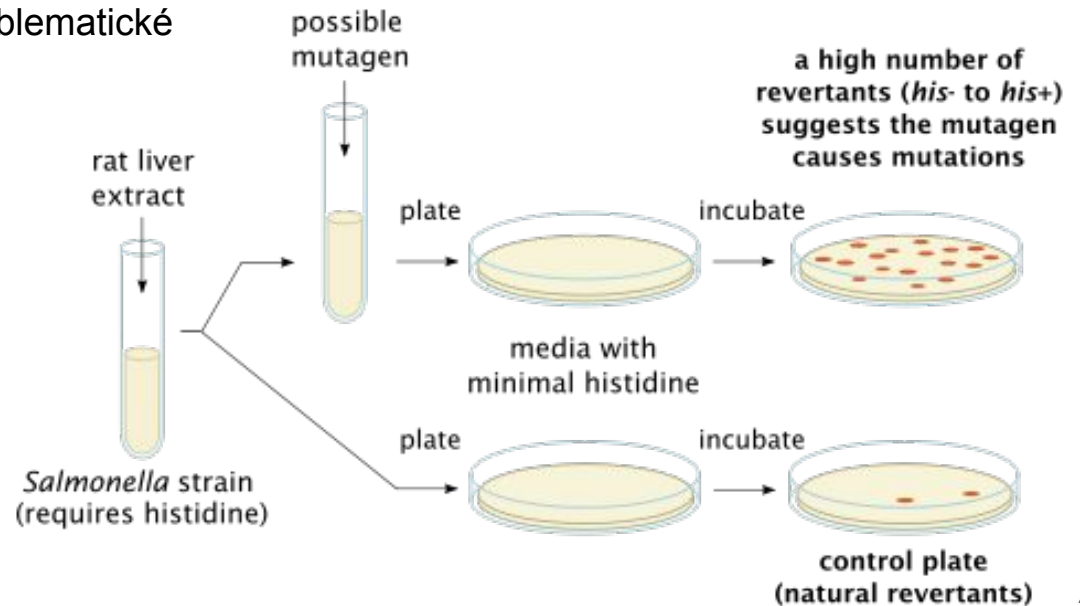
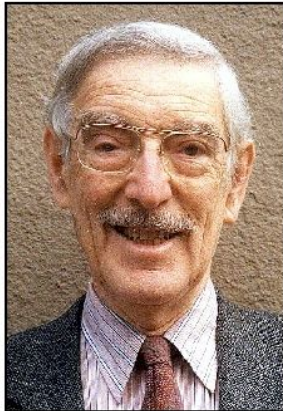
Manželé **J.A. a E.C. Millerovi**

- jako první našli spojitost mezi DNA-adukty a zhoubnými nádory
- kovalentní vazby na DNA (1970)
 - DNA-adukty
 - bujení
- dnešní rozlišení:
iniciace, promoce, progrese, metastase

toxikologie v karcinogenezi

sledování mutací: **Amesův test** (Bruce Ames)

- test na mutovaném kmenu *Salmonella typhimurium*
 - bakterie neschopny přežít bez histidinu
 - v přítomnosti mutagenů zpětná mutace → dokáží přežít
 - vznikají kolonie na živné půdě bez histidinu
- test nekoreluje dobře s pokusy na zvířatech
testování mutagenity dodnes problematické





THE LD₅₀ OF TOXICITY DATA IS
2 KILOGRAMS PER KILOGRAM.

2. chemizace životního prostředí

kontaminace životního prostředí

aktuální problém

chemizace všech průmyslových odvětví

→ mobilizace dlouhodobě uložených látek (těžké kovy)

→ tvorba nových látek (DDT, PVC, PCB, freony)

důsledek:

kontaminace prostředí cizorodými látkami

přínos X škody

→ znalost vlastností

→ regulace zákony i rozumem



toxické látky (s pozdními účinky) v životním a pracovním prostředí

aktuální problém

problémy pramenící ze znečištění z průmyslu a zemědělství

⇒ zkoumání rizik spojených s dlouhodobou expozicí nízkým hladinám toxických látek

k zamyšlení:

hormese vs. chronická otrava



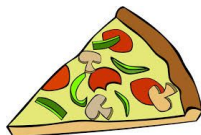
ovzduší

- polétavý prach
- těžké kovy: As, Cr, Ni, Cd, Pb, Hg
- těkavé organické látky
- výfukové plyny (+otěry brzd, pneumatik)



pitná voda

- sloučeniny chloru (chloroform, ...)
- kontaminanty prostředí (DDT, formaldehyd, styren)
- těžké kovy



potraviny

- dusičnany, dusitany, nitrosaminy
- polyaromatické uhlovodíky (PAU), PCB, dioxiny, pesticidy
- pyrolyzáty aminokyselin, AA
- kovy: As, Cr, Ni, Pb, Cd, Hg
- zbytky zemědělských chemikálií (pesticidy)

závažné alimentární otravy

přes přísné kontroly potravin občas na trh proniknout kontaminované potraviny

***Salmonella enteritidis* ve zmrzlíně**

Minesota, 1994

příčina: pasterizovaná surovina přepravována v nepasterizovaných kontejnerech po vejcích

důsledek: 3,4 milionu lidí snědlo kontaminovanou zmrzlinu, 224 tisíc onemocnělo salmonelou

(od)denaturovaný olej

Španělsko, 1981

příčina: zneužití denaturovaného průmyslového oleje. Anilnem denaturovaný olej smíchán s jedlými oleji, denaturací vznikly toxické produkty.

důsledek: 11 tisíc hospitalizovaných, ~800 zemřelo

pančované kojenecké mléko

Čína, 2008

příčina: Ředěné mléko pančované melaminem (zdánlivě zvyšoval obsah bílkovin). Přestože málo toxický, pro děti ve vyšších dávkách nefrotoxický.

důsledek: sporé informace: 50-300 tisíc hospitalizovaných dětí, minimálně 6 mrtvých

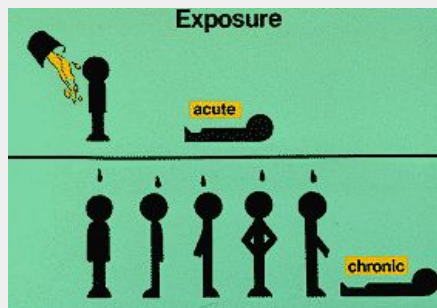
negativní účinky chemických látek na lidské zdraví



toxické účinky

Existuje bezpečná dávka látky, která nemá nežádoucí účinek. Nutné překročení prahu.

projev závisí na dávce toxické látky



akutní toxicita

účinné i jednorázové působení (houby, CO, ..)

chronická toxicita

po dlouhodobém působení (těžké kovy, dioxiny, PCB, DDT, bromované I., ..)

pozdní účinky

i jediná molekula by mohla vyvolat onemocnění: **bezprahový účinek**

například karcinogeny typu PCB a TCDD

vyšší dávka \Rightarrow vyšší pravděpodobnost výskytu určitého onemocnění

neexistuje bezpečná koncentrace, „společensky přijatelná“
pravděpodobnost onemocnění ($1 \cdot 10^{-6}$)

- mutagenní
- karcinogenní, (podle IARC)
- teratogenní
- alergické

GROUP	WHAT DOES IT MEAN?	WHAT DOES IT INCLUDE?
GROUP 1	CARCINOGENIC TO HUMANS Sufficient evidence in humans. Causal relationship established.	 Smoking, exposure to solar radiation, alcoholic beverages and processed meats.
GROUP 2A	PROBABLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Sufficient evidence in animals.	 Emissions from high temp. frying, steroids, exposures working in hairdressing, red meat.
GROUP 2B	POSSIBLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Insufficient evidence in animals.	 Coffee, gasoline & gasoline engine exhaust, welding fumes, pickled vegetables.
GROUP 3	CARCINOGENICITY NOT CLASSIFIABLE Inadequate evidence in humans. Inadequate evidence in animals.	 Tea, static magnetic fields, fluorescent lighting, polyethene.
GROUP 4	PROBABLY NOT CARCINOGENIC Evidence suggests no carcinogenicity in humans/animals	1 ONLY 1 CHEMICAL EVER PLACED IN THIS GROUP, OF ALL SUBSTANCES ASSESSED Caprolactam, which is used in the manufacture of synthetic fibres.

Klasifikace podle IARC

International Agency for Research of Cancer

Klasifikační systém IARC vytvořen pro dělení látek mezi **5 skupin**

zařazení do skupiny **zohledňuje sílu důkazů** pro karcinogenní účinky (karcinogenní nebezpečnost), ne míru zdravotního rizika

Od 70. let testováno 900+ látek

⇒ zařazení do stejné skupiny znamená podobnou míru jistoty o karcinogenitě

Skupina 1 (nejvyšší)

dostatečná míra důkazů, že látka způsobuje rakovinu (kouření, alkohol, od října 2015 uzeniny)

Skupina 2A

pravděpodobně karcinogenní: důkazy jsou omezené, ale spolu s pokusy na zvířatech naznačují karcino. od října 2015 červené maso

Skupina 3: nedostatečné důkazy

Skupina 4: prokázané nekarcinogeny (pouze 1)

Novinky.cz

[Hlavní stránka](#) » [Domácí](#)

Podrubriky: [Chat s osobností](#)

[Přinášet se](#) [Seznam](#)

[Hledej](#)

Červené maso, nebo cigarety? Riziko rakoviny je téměř stejné

Konzumace slaniny, hamburgerů, párků, salámů a šunky s sebou nese téměř stejné vysoké riziko onemocnění

Steak, nebo cigarety? Riziko rakoviny je stejné! Světová zdravotnická organizace zveřejnila šokující zprávu

TÝDEN.cz

[HLAVNÍ STRANA](#) | [DOMÁCÍ](#) ▾ | [ZAHRAŇIČÍ](#) | [SPORT](#) ▾ | [BYZNYS](#) | [ZDRAVÍ](#) | [KULTURA](#) | [LIDÉ](#)

[ZDRAVÍ](#) | [DIETA A KRÁSA](#) | [PSYCHOLOGIE](#) | [DĚTI](#) | [VZTAHY](#) |

[Hlavní strana](#) > [Zdraví](#)

Na seznamu s azbestem

Uzeniny a červené maso způsobují rakovinu, uvedla WHO

iDNES.cz / Zprávy

[iDNES.cz](#) > [Zprávy](#) | [Kraje](#) | [Sport](#) | [Kultura](#) | [Ekonomika](#) | [Bydlení](#) | [Technet](#) | [Ona](#) | [Revue](#)

[Domácí](#) | [Zahraniční](#) | [Krimi](#) | [Kultura](#) | [Názory](#) | [100 pohledů na Česko](#) | [Speciály](#) | [Očima čtenářů](#)

Uzeniny způsobují rakovinu, potvrdila WHO. Dala je na seznam k plutoniu

Zpracované maso je podle WHO největší příčinou vzniku rakoviny hned vedle kouření

Aktualizováno 26.10. 2015 21:25

ŠOKUJÍCÍ ZPRÁVA

Šunka, párky i klobásy způsobují rakovinu! Škodí stejně jako tabák

GROUP	WHAT DOES IT MEAN?	WHAT DOES IT INCLUDE?
GROUP 1	CARCINOGENIC TO HUMANS Sufficient evidence in humans. Causal relationship established.	 Smoking, exposure to solar radiation, alcoholic beverages and processed meats.
GROUP 2A	PROBABLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Sufficient evidence in animals.	 Emissions from high temp. frying, steroids, exposures working in hairdressing, red meat.
GROUP 2B	POSSIBLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Insufficient evidence in animals.	 Coffee, gasoline & gasoline engine exhaust, welding fumes, pickled vegetables.
GROUP 3	CARCINOGENICITY NOT CLASSIFIABLE Inadequate evidence in humans. Inadequate evidence in animals.	 Tea, static magnetic fields, fluorescent lighting, polyethene.
GROUP 4	PROBABLY NOT CARCINOGENIC Evidence suggests no carcinogenicity in humans/animals	1 ONLY 1 CHEMICAL EVER PLACED IN THIS GROUP, OF ALL SUBSTANCES ASSESSED Caprolactam, which is used in the manufacture of synthetic fibres.

Klasifikace podle IARC

International Agency for Research of Cancer

Klasifikace není vždy důvodem k panice

Od 70. let testováno 900+ látek

číselné odhady

podle WHO: konzumace 50 g slaniny denně ⇒ zvýšení šance na získání kolorektálního karcinomu o 18 %

tzn.: 64 vs 72 případů na 100 000 lidí ročně

porovnání:

kouření způsobuje 19 % všech výskytů rakoviny (1 milion smrtí ročně)

alkohol: 600 000

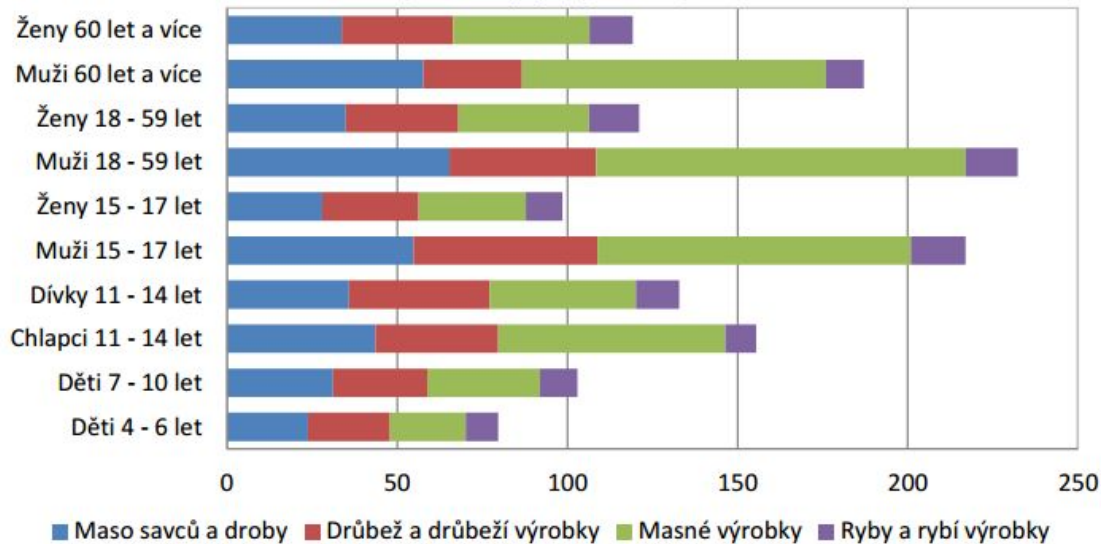
masné výrobky + červené maso:

3 % rakovin, tedy 34 000 smrtí na rakovinu ročně

→ *přirovnávání masu k tabáku je mimo mísu*

Spotřeba masa a masných výrobků (g/den) v ČR

(hodnoty "jak jezeno")



⇒ muži 15+ mají o cca 36 % vyšší pravděpodobnost onemocnění kolorektálním typem rakoviny ve srovnání s ne-konzumenty, zatímco u žen je riziko zhruba poloviční

Co způsobuje karcinogenitu masných výrobků?

možný přínos hemového železa?



Během zpracování za vysokých teplot vzniká mnoho látek, např.:

N-nitroso sloučeniny,
polycyklické aromatické uhlovodíky,
heterocyklické aromatické aminy,

některé z těchto sloučenin jsou prokázanými (či podezřelými) karcinogeny

Zatím není zcela pochopena příčina, proč červené maso a masné výrobky zvyšují riziko rakoviny

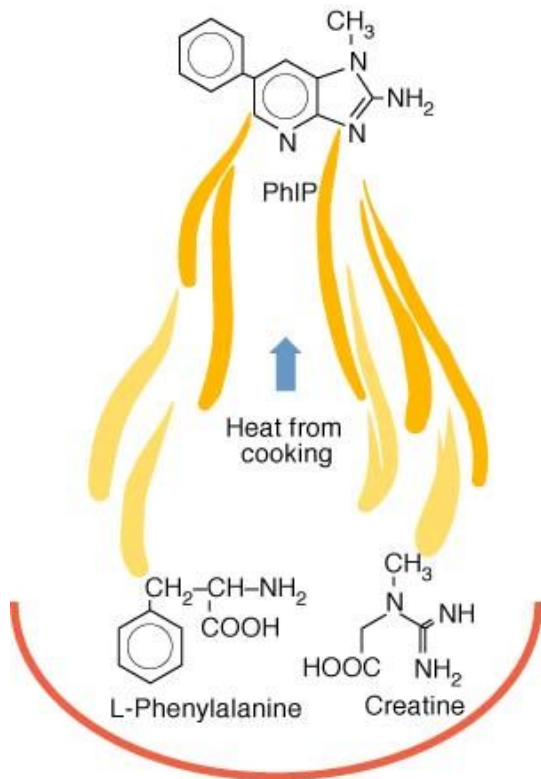


Co se děje při tepelné úpravě potravin

tepelná úprava je využívána tisíce let

→ vznikají důležité **aromatické látky** a pigmenty

→ vznikají ale i **nežádoucí látky**



Co se děje při tepelné úpravě potravin

HCA: heterocyklické aminy

PAHs: polyaromatické uhlovodíky

AGEs: produkty pokročilé glykace

aminokyseliny + kreatin + teplo → HCAs

neúplné spalování → PAHs

hlavní zdroje těchto látek:

grilované a připálené maso, snídaňové cereálie, tabák

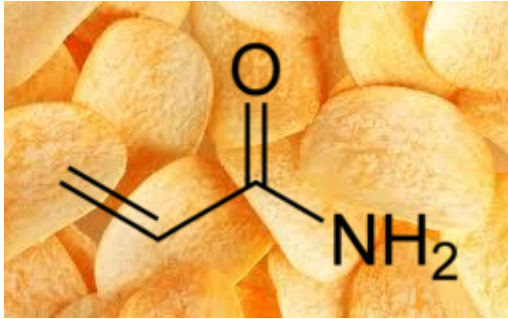
faktory ovlivňující jejich vznik:

druh **potravin**, **metoda** přípravy, **teplota**, **čas**



Lze snížit obsah PAHs, HCAs a AGEs ?

- Příprav jídla za **nižší teploty**
- grilovat opatrně, **nepřipalovat**
- **omezit výrobky**, které mají více AGEs — doma připravené pokrmy (např. hranolky) mohou mít méně AGEs v porovnání s koupenými
- používání **tekutiny při vaření** (olej, blanšírování)



*přesmažené bramborové chipsy
jsou typickým zdrojem akrylamidu*

Acrylamide

využíván v průmyslu (výroba plastů, lepidel, úprava vody),
proto docházelo k expozici pracovníků ⇒ identifikace
neurotoxicity akrylamidu

+pravděpodobný karcinogen s vlivem na reprodukci

v potravinách sledován od r. 2002 (NFA, Swe), studie:
Akrylamid nalezen **v mnoha výrobcích zpracovaných za
vysoké teploty**

výrobky při teplotách >120 °C, typicky smažení, pečení a
restování: hranolky, brambůrky, cereálie, káva

další studie: také sušené ovoce, pražené oříšky

produkt **Maillardovy reakce**

Analysis of Acrylamide, a Carcinogen Formed in Heated Foodstuffs

EDEN TAREKE,[†] PER RYDBERG,[†] PATRIK KARLSSON,[‡] SUNE ERIKSSON,[‡] AND
MARGARETA TÖRNQVIST^{*†}

Department of Environmental Chemistry, Stockholm University, S-106 91 Stockholm, Sweden, and
AnalyCen Nordic AB, Box 905, S-531 19 Lidköping, Sweden

Reaction products (adducts) of acrylamide with N termini of hemoglobin (Hb) are regularly observed in persons without known exposure. The average Hb adduct level measured in Swedish adults is preliminarily estimated to correspond to a daily intake approaching 100 μg of acrylamide. Because this uptake rate could be associated with a considerable cancer risk, it was considered important to identify its origin. It was hypothesized that acrylamide was formed at elevated temperatures in cooking, which was indicated in earlier studies of rats fed fried animal feed. This paper reports the analysis of acrylamide formed during heating of different human foodstuffs. Acrylamide levels in foodstuffs were analyzed by an improved gas chromatographic–mass spectrometric (GC-MS) method after bromination of acrylamide and by a new method for measurement of the underivatized acrylamide by liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS), using the MS/MS mode. For both methods the reproducibility, given as coefficient of variation, was $\sim 5\%$, and the recovery close to 100%. For the GC-MS method the achieved detection level of acrylamide was 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and for the LC-MS/MS method, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The analytic values obtained with the LC-MS/MS method were 0.99 (0.95–1.04; 95% confidence interval) of the GC-MS values. The LC-MS/MS method is simpler and preferable for most routine analyses. Taken together, the various analytic data should be considered as proof of the identity of acrylamide. Studies with laboratory-heated foods revealed a temperature dependence of acrylamide formation. Moderate levels of acrylamide (5–50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) were measured in heated protein-rich foods and higher contents (150–4000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) in carbohydrate-rich foods, such as potato, beetroot, and also certain heated commercial potato products and crispbread. Acrylamide could not be detected in unheated control or boiled foods ($< 5 \mu\text{g}/\text{kg}$). Consumption habits indicate that the acrylamide levels in the studied heated foods could lead to a daily intake of a few tens of micrograms.

KEYWORDS: Acrylamide; analysis; mass spectrometry; cooking; food; carcinogen

Acrylamid - tvorba v potravinách

Maillardova reakce

aminokyselina + redukující cukry \Rightarrow „neenzymatické hnědnutí“

\rightarrow řada sloučenin charakteristické vůně a chuti

jedna z nejsložitějších reakcí probíhajících v kuchyni

Tvorbu akrylamid ovlivňuje:

- **druh potravin**
- **teplota**
- **doba přípravy**

V kostce:

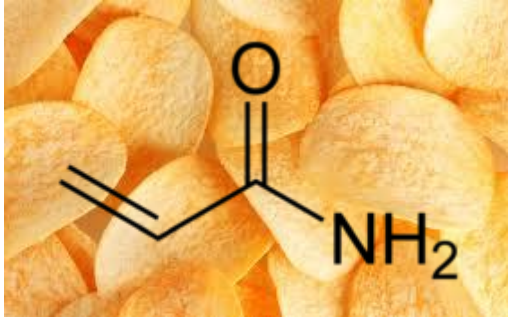
škrobnaté potraviny připravované za vyšších teplot

\Rightarrow vysoký obsah akrylamidu

obsah asparaginu je pravděpodobně také faktorem vzniku AA



Typický příklad MR je hnědé zbarvení toustu a vznik aromatických látek



*přesmažené bramborové chipsy
jsou typickým zdrojem akrylamidu*

French fries	16 to 30 %
Potato crisps (chips)	6 to 46 %
Coffee	13 to 39 %
Pastries and sweet biscuits	10 to 20 %
Bread, bread rolls and toast	10 to 30 %
Other food items	less than 10%

Poměr příjmu akrylamidu z různých potravin v 17 zemích Evropy [JECFA]

Akrylamid - příjem v potravinách

smažené, pečené, grilované, pražené potraviny (ne vařené)

dietární příjem v Evropě:

- smažené hranolky
- smažené chipsy
- káva
- pečivo, sušenky

poměr ovlivňuje složení potravního koše různých zemí
(Švédsko převažuje káva, USA hranolky, u nás chipsy)

horní hranice příjmu dle WHO: 1 µg/kg těl hm.

V EU denní příjem okolo 1 µg/kg těl hm.
(podstatně vyšší u dětí a adolescentů)

tj o pět řádů nižší než dávka pro akutní otravu

Akrylamid vs. zdraví

škodí jeho množství v potravinách zdraví?

AA patří do skupiny látek s pozdním efektem (bezprahový účinek)
⇒ i nízké koncentrace představují **nenulové riziko**

European Food Safety Authority (EFSA), 2005:
“Efforts should be made to reduce exposure to the AA”

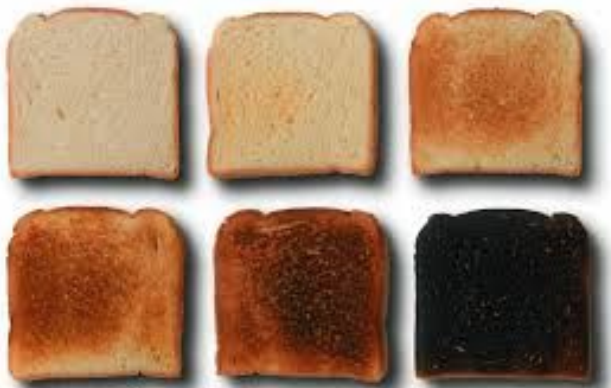
projekt **HEATOX** (Heat Generated Food Toxicants) spuštěn:
identifikace, charakterizace a minimalizace rizika. Výsledky:

- AA může představovat rizikový faktor rakoviny
- Ize snížit úroveň AA (ne odstranit)
- při vaření vznikají i další podobně rizikové sloučeniny

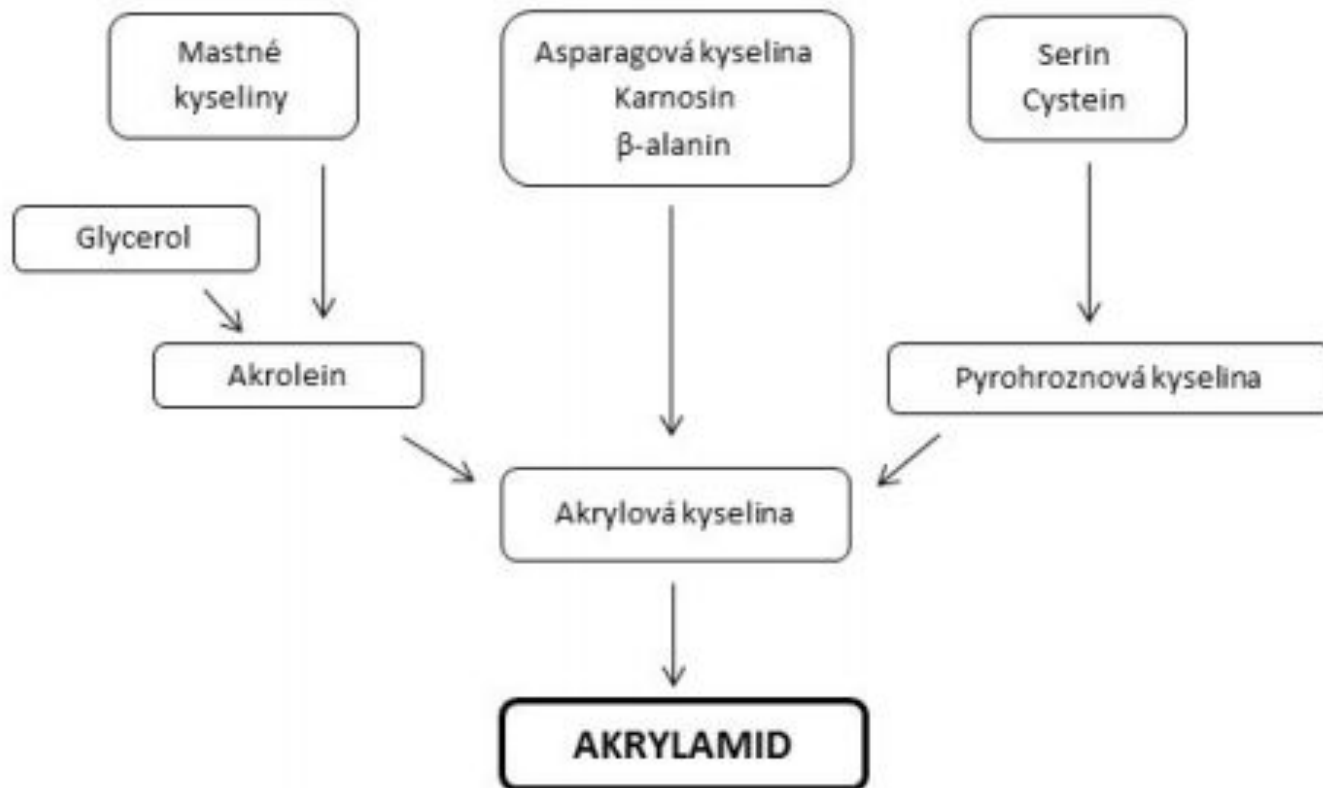
NOAEL (no observable adverse effect level) pro
neurodegenerativní působení: 0.2 mg/kg

pro repro-toxicitu: 2 mg/kg

→ Opatření by měly vést ke snížení akrylamidu ALARA



Akrylamid - tvorba



Acrylamide

Toolbox 2013



Akrylamid - co bylo učiněno pro jeho omezení?

v posledních letech se výrobcům potravin podařilo omezit tvorbu AA v potravinách (křupky, sušenky) úpravou receptů a postupů

Konfederace zemědělsko-potravinářského průmyslu / Food Drink Europe:
“[Acrylamide toolbox](#)” - poskytuje návrhy změn, které mohou využít **v průmyslovém i domácím měřítku**

Pokusy o změnu pěstitelských postupů (zvyšování síry v půdě),
pěstování speciálních odrůd plodin → GM brambory (méně glukózy
a asparaginu)

⇒ snižování obsahu prekurzorů přináší sníženou tvorbu AA během
Maillardovy reakce

Způsoby omezení příjmu AA

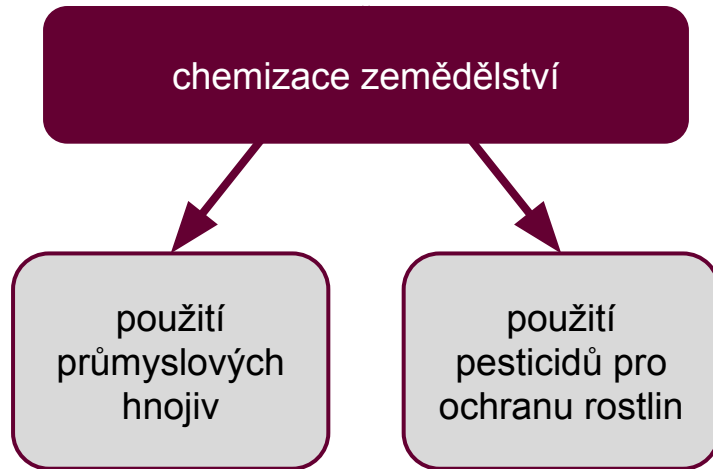
- omezit nákup škrobnatých snacků
- nedávat brambory do ledničky
- snížit množství cukrů v bramborách
- blanširovat před smažením
- připravovat kratší dobu
- káva: AA moc omezit nelze



Výběr surovin	Návrh receptury	Návrh procesu	Vlastnosti hotového výrobku
<ul style="list-style-type: none"> • Použijte pouze vhodné (nízký obsah cukru) odrůdy brambor. • Skladujte prostředí řízené teploty (> 6 ° C) a vlhkosti vzduchu. • Potlačte klíčení skladovaných brambor pomocí vhodných přípravků. • Kontrolujte v továrně dodávky brambor. 	<ul style="list-style-type: none"> • Některé předem připravené látky mohou již obsahovat vysoké množství akrylamidu, který by mohl mít vliv na úroveň v konečném produktu. • Silnější řez plátků může vést ke zvýšení akrylamidu, neboť vyžaduje větší tepelný příkon k vytvoření konečného produktu. • Použití některých složek, přidaných do koření, může, kromě zlepšení chuti, kompenzovat světlejší barvu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Optimalizované a přesně definované podmínky, fritování (řízení oleje / teplota / čas fritování) zajistí produkci výrobků zlatohlavé barvy. • Zavést zpětnou vazbu fritování v závislosti na vlhkosti. • Barevná detekce na výstupu z fritézy/vytřídění vadných • Mytí lupínků v teplé/horké vodě, aby se odstranily přebytečné cukry. • Odpovídající škrábání. Redukující cukry se mohou nacházet těsně pod slupkou. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola barvy / hnědnutí lupínků.



kontaminace životního prostředí



zdravotní rizika pesticidů

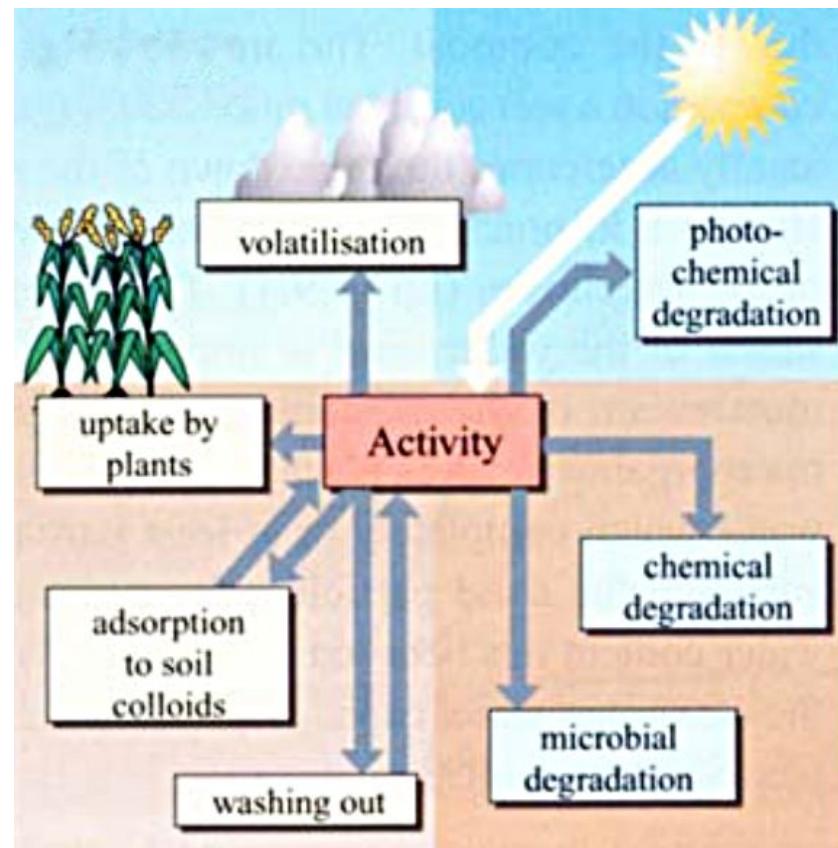
aplikace pesticidů

letecká: ztráty cca 50 %

povrch vegetace: nejlepší. Možnost zlepšení absorpce přidavkem smáčedel.

povrch půdy: postupná adsorpce půdní hmotou, vymývání do spodních vrstev a spodních vod

- podle ČHMÚ 63 % vrtů podzemní vody kontaminovány pesticidy (téměř polovina vrtů nadlimitně)
- zejména z: cukrové řepy, řepky, kukuřice



osud pesticidů v půdě

zdravotní rizika pesticidů

široké nežádoucí účinky (stejně jako spektrum používaných pesticidů)

WHO klasifikuje pesticidy do tříd nebezpečnosti podle LD_{50}
(letální dávka jednotky až tisíce mg/kg)

kromě základní toxicity možné **pozdní účinky**:

karcinogenní

mutagenní

teratogenní

poškozují CNS

civilizační choroby

Druhy pesticidů

organofosfáty

karbamáty

chlororganické sloučeniny

syntetické pyretroidy

fenoly

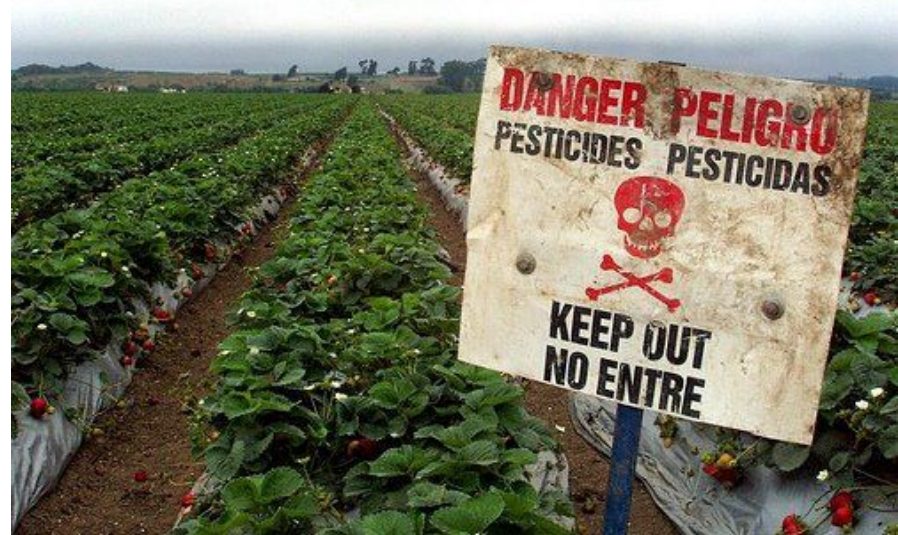
morfoliny

azoly

aniliny

sloučeniny arzenu

sloučeniny na bázi nikotinamidu



zdravotní rizika pesticidů

pesticidy narušují hormonální systém člověka
= **endokrinní disruptory**

např. formování plodu v těle matky

DDT, endosulfan mohou např. **napodobovat estrogeny**
linuron či některé metabolity DDT **blokují receptory androgenů**

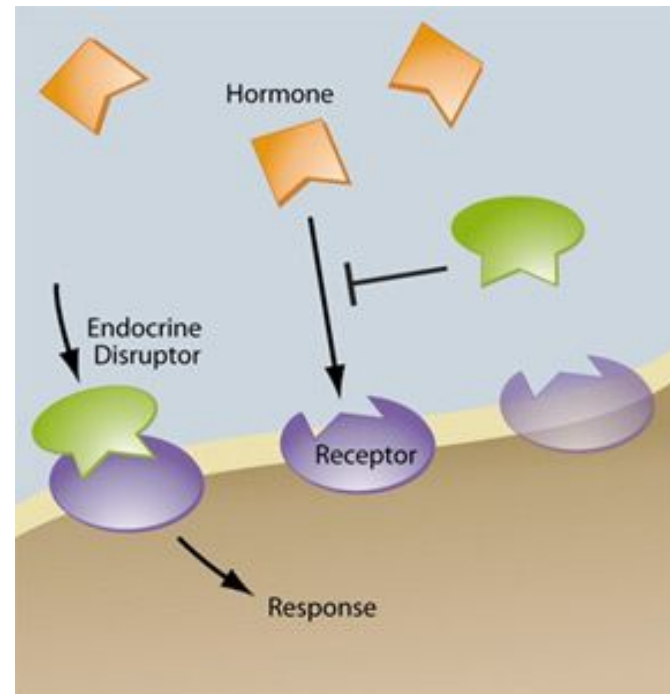
v přírodě podezřelé z:

deformace pohlavních ústrojí floridských aligátorů

poruchy rozmnožování norků

homosexuální chování racků

změna pohlaví vodních živočichů

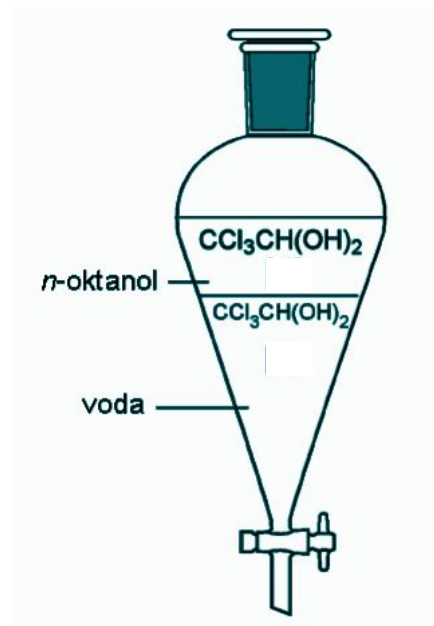


schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

LIPOFILITA

rozdělovací koeficient oktanol-voda

$$K_{ow} = \frac{C_{\text{oktanol}}}{C_{\text{voda}}}$$



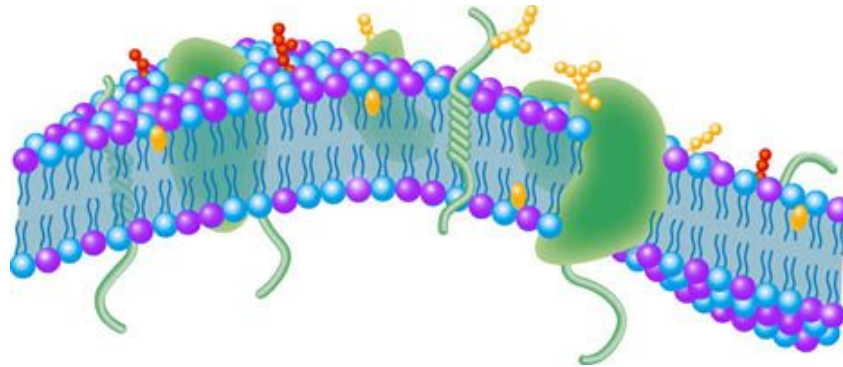
schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

LIPOFILITA

rozdělovací koeficient oktanol-voda

$$K_{ow} = \frac{C_{oktanol}}{C_{voda}}$$

sloučenina	log <i>P</i>
glycin	-3,21
EDTA	-1,93
sarin	-0,45
acetylsalicylová kys.	-1,02
benzoová kys.	1,88
DDT	6,76



membrána tekutá - relativní ochrana x výměna látek

fluidita závislá na složení membrány:

w-3 MK

příznivý vliv

cholesterol

zhoršuje fluiditu

-přítomný vždy

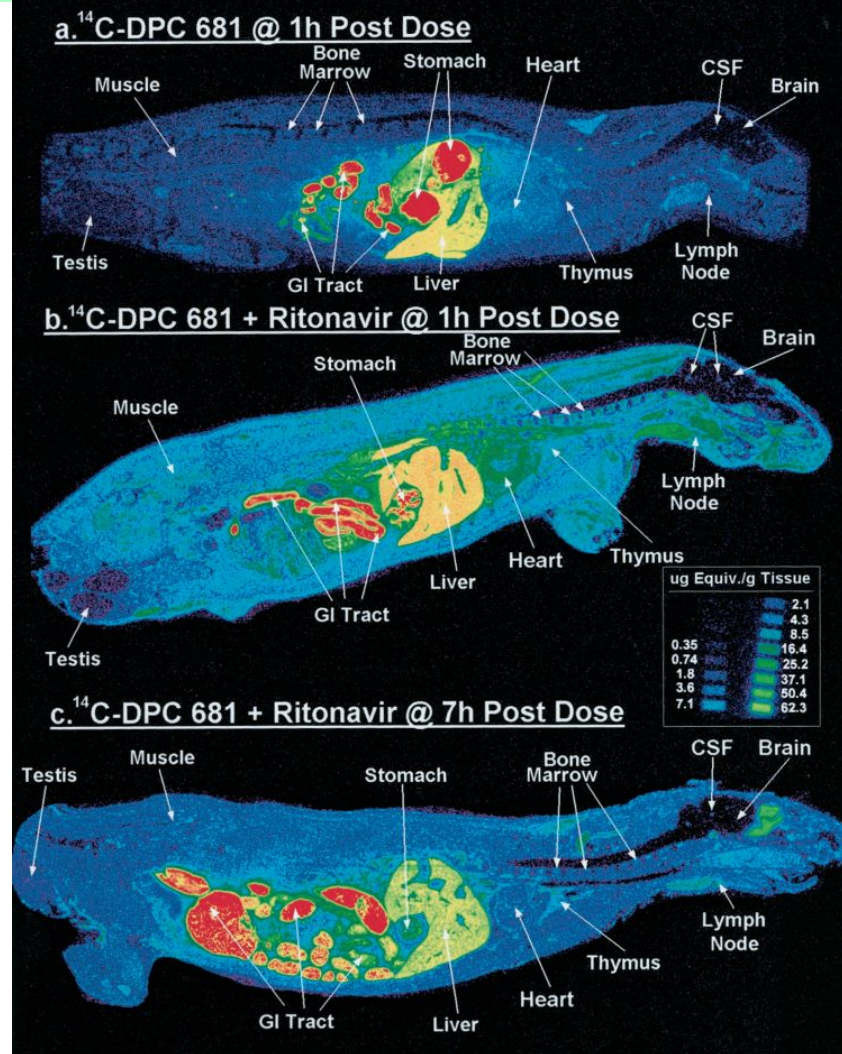
-roznášen jako HDL, LDL

Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

ukládání látek v organismu nerovnoměrné

Ize sledovat např. značením izotopy ^{14}C
skenování v různé době po podání
→ obraz rozložení radioisotopové značky

Časté ukládání v určitých orgánech → **depot**
látka z něj uvolňována i po skončení expozice



DDT

p,p'-dichlor-difeny-1,1,1-trichlorethan

tzn. organochlorový insekticid

od r.1945 celostvětově; první moderní syntetický insekticid

využití

zemědělství, kontrola hmyzu

přenášejícího malárii

zákaz používání

1972 zákaz používání v USA,

později další země

nadále využíván v rozvojových zemích

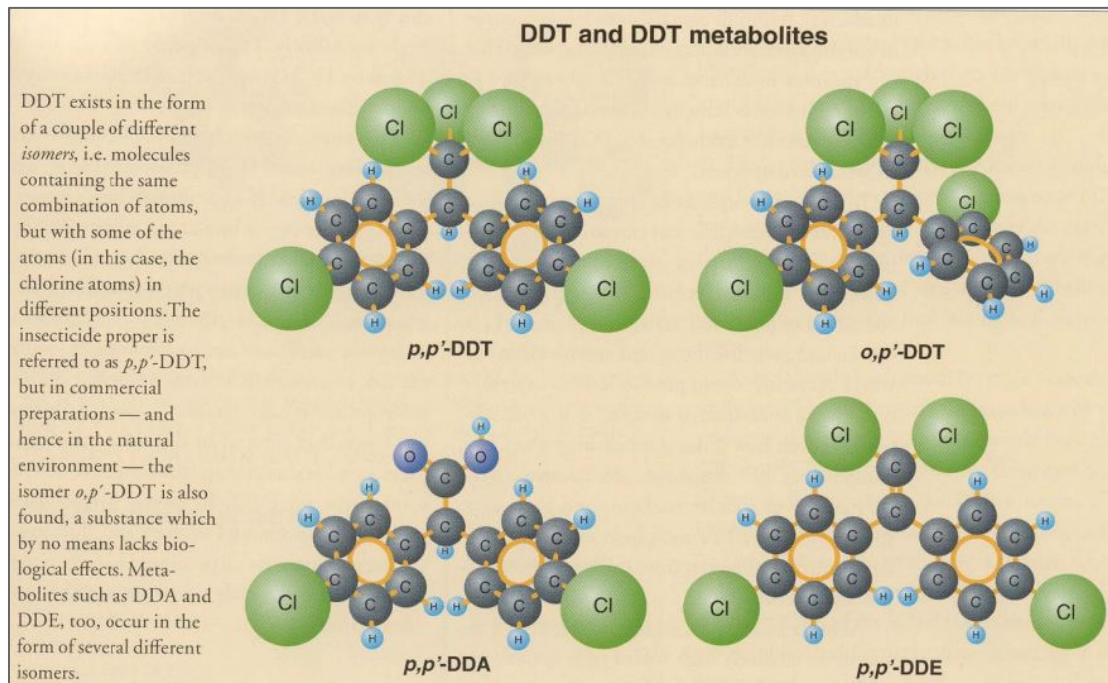
důvody zákazu

vysoká perzistence, kumulace v tucích

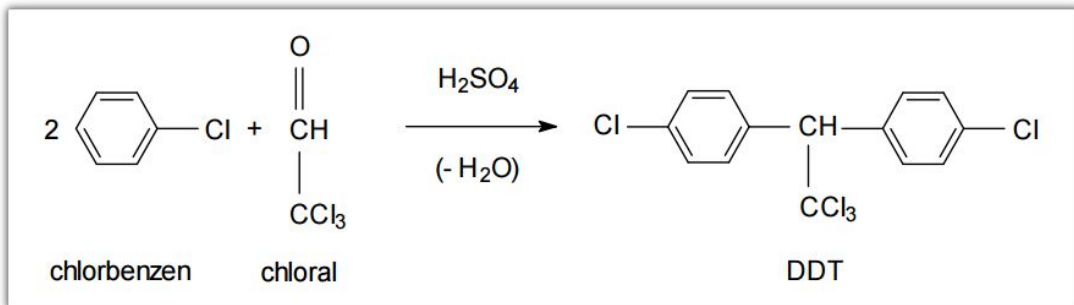
WHO: pravděpodobný karcinogen (včetně metabolitů)

možný vliv na endokrinní systém

epidemiologické studie stále neprůkazné



historie DDT



první syntéza 1874 Othmar Zeidler (Něm.)
v rámci jeho disertační práce

Insekticidní účinky však objeveny až 1939
Švýcarem Müllerem - hledal prostředek proti
molům šatním ⇒ 1948 Nobelova cena

1942: uvedení na trh: *Gesarol* (pro ochranu
rostlin) a *Neocid* (pro ochranu zdraví lidí)

2. světová válka: DDT jako insekticid proti vši
šatní a komárům (USA, Británie)

1945+ pod názvem DDT celosvětově první
moderní syntetický insekticid

1940-1973 roční spotřeba 2 miliony tun (80 % v
zemědělství) - hlavní éra DDT



dobové televizní reklamy ([1](#), [2](#), [3](#))

historie DDT

vývoj pohledu na DDT od jeho zavedení



období vzestupu (1942+)

přípravky ovládly boj se škůdci
nežádoucí **účinky neznámé**
zachránil miliony před malárií a hladem
obrovský význam pro **rozvojový svět**
U nás: proti mandelince, v lesích, ovoze

období pádu (70.léta)

později **rezistence** mnoha druhů hmyzu
varovné zprávy o účincích na člověka
*Rachel Carson: **Silent Spring** (1962, USA)*

současnost: přehodnocování

konfrontace rizika a benefitu
výjimka ze Stockholmské úmluvy
renesance?

← Německo 1945, aplikace DDT proti vším a blechám. U nás vyráběn a používán Nerakain proti vši dětské do roku 1984.

benefity DDT



Malárie

odhaduje se, že desítky milionů lidí zachráněny
(v současnosti ročně zemře asi 1 milion)
Indie, délka života 32 → 52 let (1948 vs 1970)
Mohlo DDT umožnit úplnou eradikaci malárie?

Malárie v JAR

protimalarický program opouští DDT (1966),
během 3 let rozšíření komára *Anopheles fenestus*, vymýceného ve 40. letech
→ vzrůst malárie → návrat k DDT (2000) kvůli finančním možnostem.

Kdo si tedy může náhrady dovolit?

rizika pesticidů včetně DDT pro člověka

V ČR se desetiletí již DDT nepoužívá, v prostředí však látka stále přetrvává včetně svých metabolitů.

obavy z narušení fce hormonů

→ kvalita spermatu

→ dřívější první menstruace

nalezeny určité spojitosti s hladinou pesticidů

(2006: souvislost s DDT v krvi matky a strukturou mozku plodu)

→ systematické **sledování POPs v mateřské mléce** (SZÚ)

Některé POPs působí jako tzv. endokrinní rozvraceče (disruptory). Podle jejich charakteru mohou mít estrogení, antiestrogení či androgení charakter. Mohou rovněž ovlivnit funkci štítné žlázy. Látkami s pravděpodobnými estrogeními účinky jsou např. PCB, DDT a jeho deriváty. Jejich toxicita se může projevovat jako hyperestrogenismus, což jsou nadměrné fyziologické efekty estrogeních hormonů. Estrogení látky mohou procházet placentou nebo mohou přecházet z mateřského mléka do novorozence. Zdravotními dopady, o nichž se uvažuje v souvislosti s environmentálními estrogeny, je rakovina prsu, endometrióza, adenokarcinom dělohy, změny v pohlavní diferenciaci, snížení počtu spermií, benigní hyperplazie prostaty, rakovina prostaty a varlat a reprodukční problémy.

Perzistentní organické látky v životním prostředí přetrvávají po desetiletí.

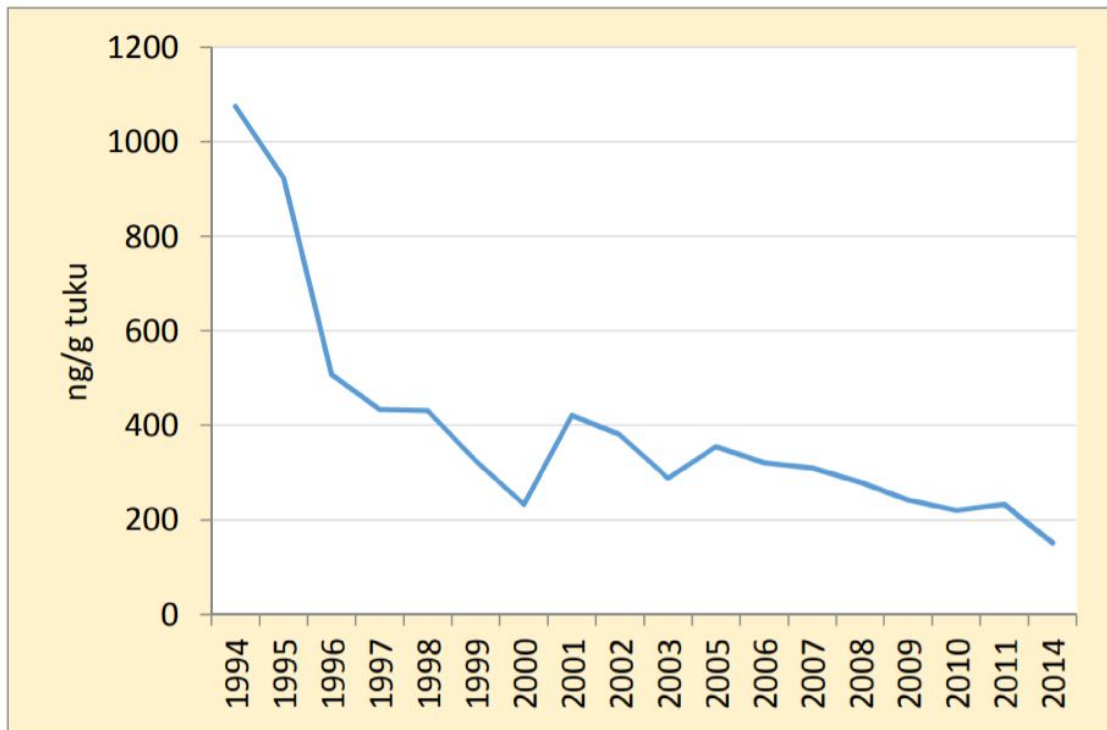
Kumulují se v tukových tkáních živočichů a prostřednictvím potravních řetězců vstupují do organismu.

Jejich biologická degradace v organismu trvá roky až desetiletí.

Mezi jejich nejvýznamnější nežádoucí zdravotní účinek patří poruchy reprodukce, ovlivnění hormonálních a imunitních funkcí a zvýšené riziko závažných onemocnění.

***o látek v mateřském mléce
ím ukazatelem zátěže celé
ě také využitelný pro
kpozice dítěte ve vývojovém
narozením.***

obsah pesticidů v mateřském mléce v ČR



Biomonitoring SZÚ

- obsah chlorovaných pesticidů vč. DDT v posledních 20 letech klesá
- obsah je nižší než zdravotní limity
- mateřské mléko je unikátní biologické médium
 - nebyly dokumentovány nepříznivé účinky mateřského mléka (ve spojitosti s kontaminanty)

Klíčové sdělení

V mateřském mléce českých matek je prokazován významný dlouhodobý sestupný trend koncentrací DDT a dalších chlorovaných pesticidů používaných v 50. – 70. letech.

Glyfosát

- světově zdaleka **nejpoužívanější** současný pesticid
- účinná složka prostředku **Roundup** (Monsanto), od roku 1974
- **zabíjí všechny rostliny**, dlouho považován za prakticky neškodný pro teplokrevné živočichy (blokuje enzymy, které nemají)
- 90. léta: Monsanto objevuje rezistentní bakterie → izolace genu a tvorba odolných plodin (řepka, sója, kukuřice, ...)
- V Evropě se GM plodiny v podstatě nepěstují, Roundup se používá: před setím (dává smysl), ale i před sklizní na vysušení a po sklizni (místo zaorání plevelů), na železniční násypy, ...

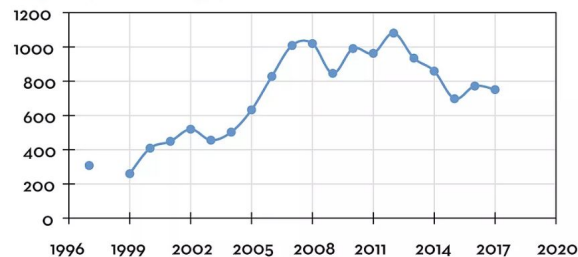
je toxický?

- od 2015 klasifikován IARC jako 2A
- v množství studií je těžké se zorientovat, mnohé jsou navíc podvodné, zkreslené, podplacené, ...
- někteří autoři teoretizují o zvyšujícím se riziku v *koktejlu* s dalšími pesticidy (např. neonikotinoidy)

co na to legislativa?

- 2018/8: V Kalifornii rozsudek: odškodné za rakovinu způsobenou používáním Roundupu
- členské státy EU mají možnost přijmout vlastní omezující podmínky
- v Česku povolený hojně používaný, i ve městech (ne v Brně)

tuny Spotřeba glyfosátu v ČR



zdroj: Eagri.cz, ČSÚ, Respekt



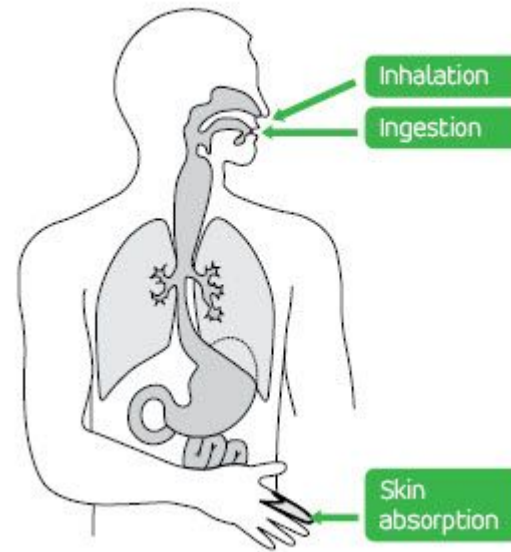
rizika pesticidů včetně DDT pro člověka

možnosti omezení expozice reziduím pesticidů:

- Nakupovat biopotraviny, jelikož v ekologickém zemědělství se syntetické pesticidy nesmějí používat.
- U konvenčních potravin preferovat druhy, které potřebují méně pesticidů.
- Kupovat výrobky z biobavlny, pěstování konvenční bavlny spotřebovává velké množství pesticidů.



3. Vstup cizorodých látek do organismu



Osud cizorodých látek v živém organismu

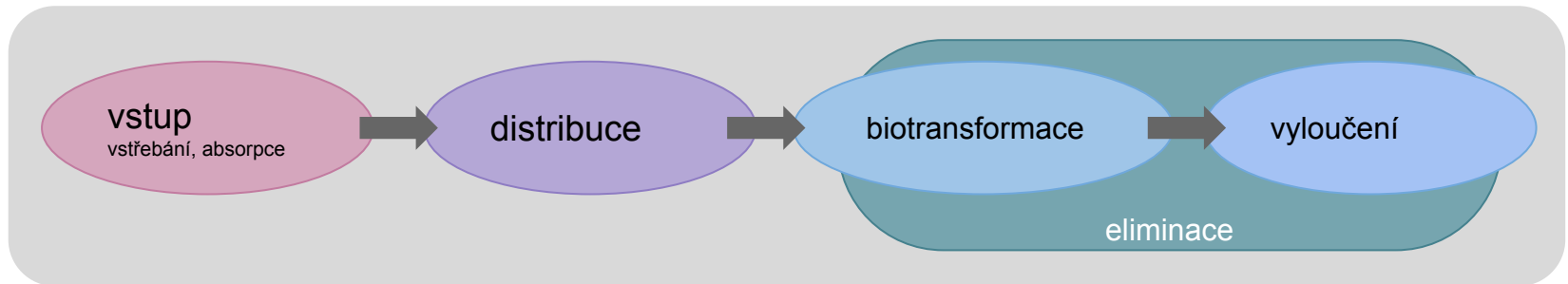
účinek začíná interakcí - vzájemným působením - třeba znát obě stránky vztahu

důležité pojmy

hydrofilita/lipofilita

oxidačně redukční reakce

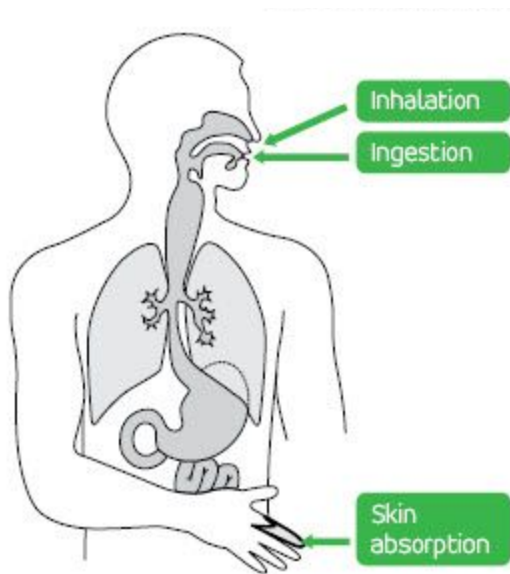
stabilita v roztoku



Vstup cizorodých látek do organismu

nutný předpoklad: **vstřebání látky**, absorpce do oběhového systému (krve/lymfy)
výjimka: lokální působení

Brána vstupu (cesta vstupu) a s ní spojené biologické bariéry zásadně ovlivňuje absorpci - míru vstřebání.

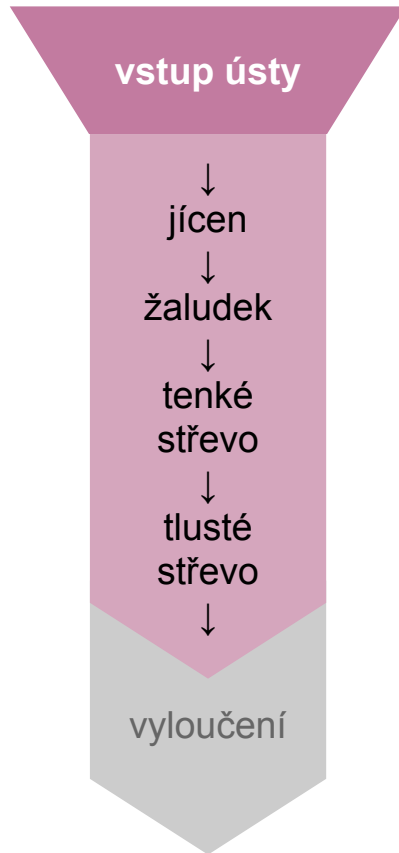


Toxikologicky nejvýznamnější cesty vstupu:

- požitím (perorálně)
- vdechnutím (inhalace)
- přes kůži (perkutánně)
- do žíly (intravenosně)
- další možnosti (farmakologické): do svalu, dutiny břišní, pod kůži, do kůže, ..

Každá cesta vstupu má charakteristické vlastnosti, které ovlivňují působení látky (nástup a míra účinku, dobu působení).

Neúmyslná otrava: rizikové především méně nápadné cesty (inhalace, kůže).



a/ Vstup požitím

LIPOFILITA

schopnost látky rozpouštět se v tucích
zásadní parametr pro vstřebání

tuky samy jsou nepolární \Rightarrow méně je látka polární = více lipofilní

lipofilní látky: schopnost prostupovat buněčnými membránami
(membrány jsou také lipofilní)

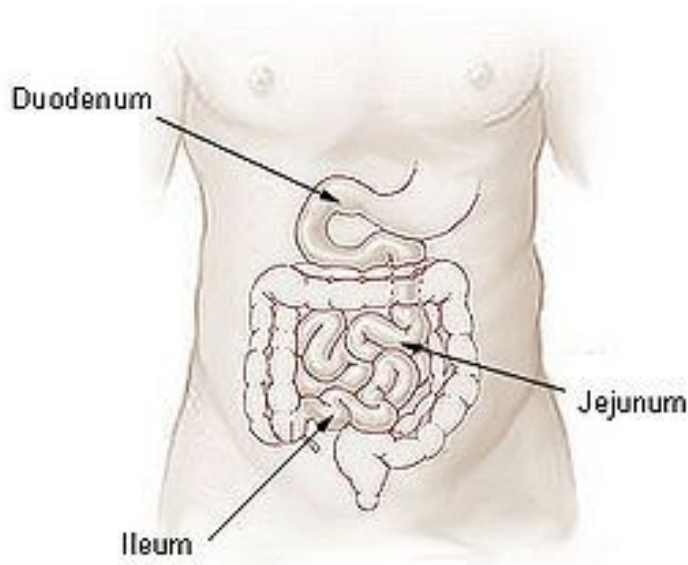
pokud látka setrvává v zažívacím traktu \rightarrow lokální účinek
(zvracení, výplach v určitých situacích)

vstřebání dle lipofility

a/ Vstup požitím

vstřebání je možné už v dutině ústní (nikotin), avšak hlavní podíl tenké střevo

tenké střevo - nejdůležitější místo absorpce



- *duodenum* (dvanáctník)
 - *jejunum* (lačník)
 - *ileum* (kyčelník)
- } Největší míra vstřebání, prokrvená stěna s velkým povrchem. Zde vstřebán hlavní podíl živin i cizorodých látek.

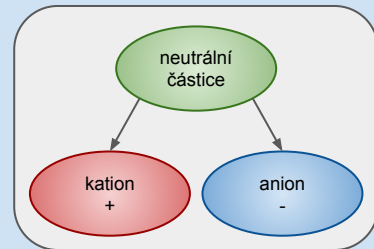
IONIZACE

Pokud látka obsahuje ionizovatelnou skupinu, **ionizovaná forma je polárnější** ⇒ méně lipofilní

⇒ vstřebání je silně ovlivněno ionizací.

Ionizované látky nemohou procházet membránami.

Zastoupení ion/neion formy ovlivňuje pH okolí.



Disociace kyseliny HA

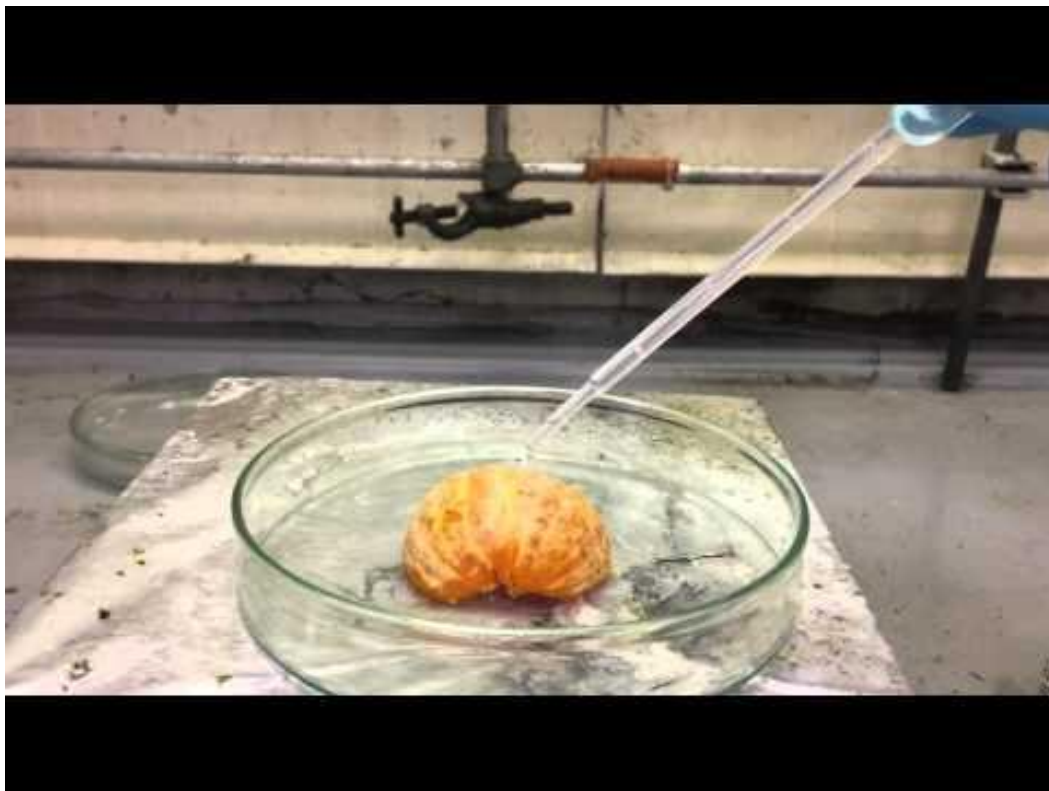


$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

[] : koncentrace

$$\text{p}K_a = -\log K_a$$

slabé kys. $\text{p}K_a > 10$
silné kys. $\text{p}K_a < 2$



(a to samé s jablkem)

ukázka **velmi silné kyseliny**

„superkyseliny“

= kyseliny s větší kyselostí než H_2SO_4

příklad:

kys. chlorosírová (HSO_3Cl)

pKa cca -6

podobně jako kyselina sírová silně
dehydratuje, po jejím působení
zůstává uhlík ve formě černého grafitu

Pr. kyselina octová

$$K_a = 1,75 \cdot 10^{-5} = 0,0000175$$

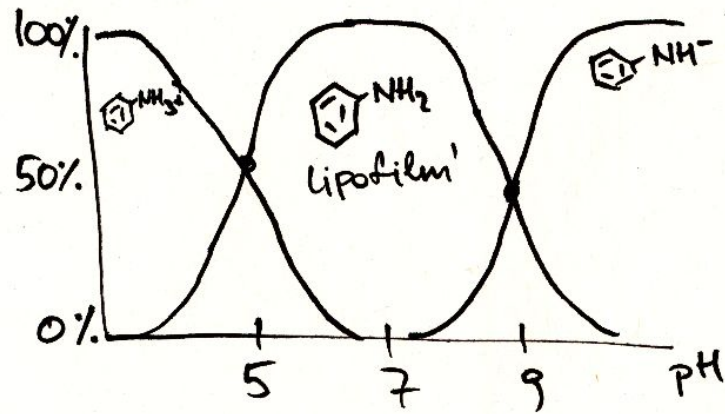
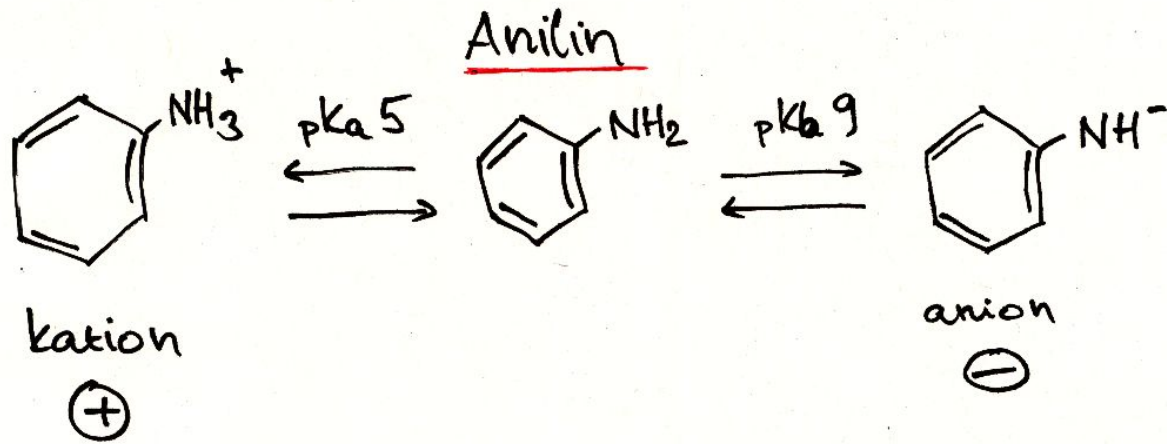
$$pK_a = -\log 0,0000175 = \underline{\underline{4,76}}$$

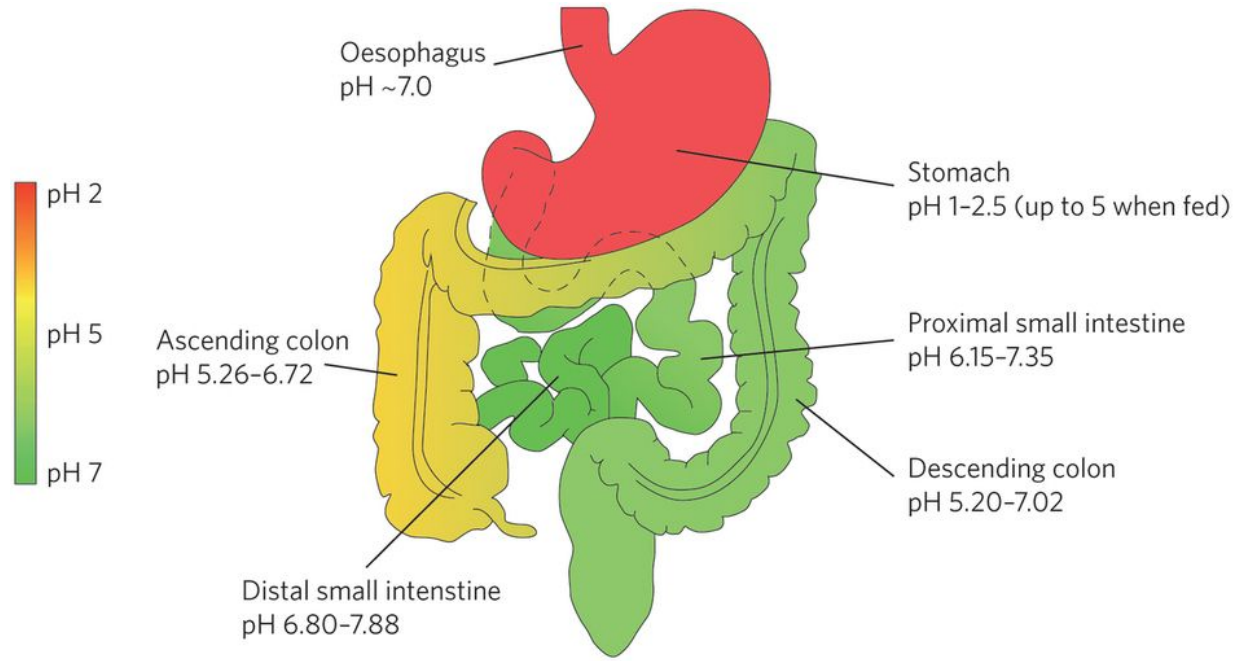
Pr. 2. kys. benzoová

$$pK_a = 4$$

⇒ silnější než octová

⇒ v 0 0 pH=4 je disociována z 50%.





Hodnota pH se pohybuje v žaludku mezi 1,2–5, v tenkém střevě se postupně zvyšuje až k hodnotě 7,5 a v tlustém střevě nabývá hodnot 5,5–8,0. Nižší pH se objevuje na počátku kolonu a je způsobeno vznikem kyselých fermentačních produktů symbiotických bakterií.

Slabá kyselina se vstřebává v žaludku (neutrální forma). V tenkém střevě je vstřebávání vlivem pH ~ 7 omezeno. V nejkyselějších částech o pH ~ 6 bude vstřebávání mírně významnější.

a/
Vstup požitím















ionizace - vliv na vstřebání

obecně

látky **kyselé** povahy lépe vstřebávají **v žaludku**
látky **zásadité** povahy lépe **v tenkém střevě**

pozor

silné kyseliny/zásady se neabsorbují,
leptají membrány výstelkových buněk
→ lokální účinek

pH	benzoová kyselina	% neion.	anilin	% neion.
1		99.9		
2		99		0,1
3		90		1
4		50		10
5		10		50
6		1		90
7		0,1		99

a/

Vstup požitím

rozpustnost - vliv na vstřebání

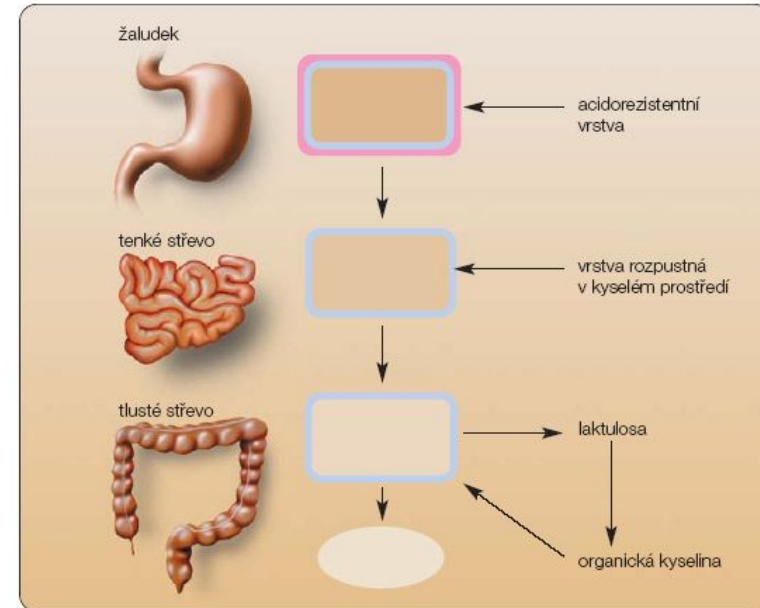
vstřebání probíhá **z roztoku**, vstřebávají se molekuly

léky na pevném nosiči → prodloužené působení

postupné rozpouštění → hladina v krvi dlouho udržována i u rychle vstřebatelných látek
rychlost určující krok = rozpouštění

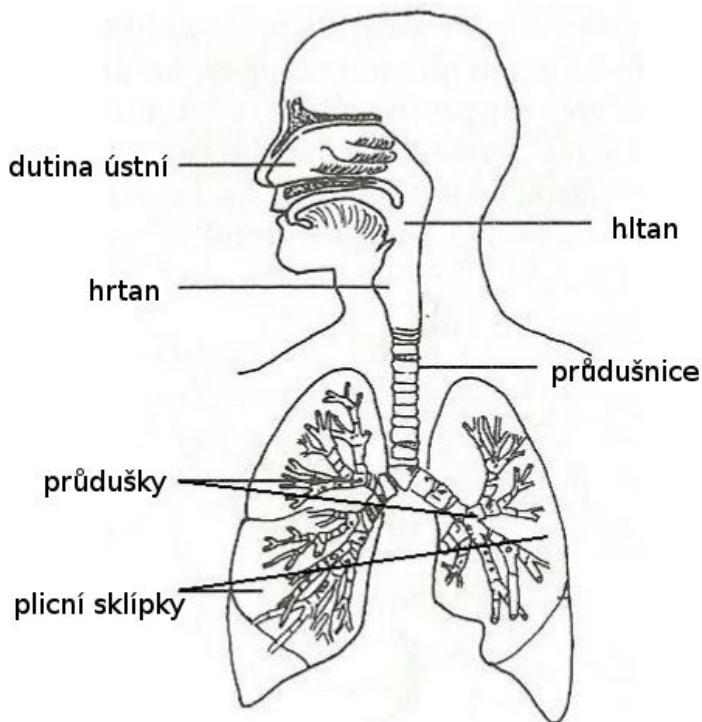
charakterizace vstupu ústy:

velká kapacita, avšak často jen částečná absorpce



Obr. 5 Systém CODES (Colon-specific Drug Delivery System) navržený pro uvolňování léčiva v kolonu.

b/ VSTUP VDECHOVÁNÍM (inhalací)



vdechování plynů, par, aerosolů, prachových částic

vstup přes nos

- hrtan
- průdušnice
- průdušky (průdušinky)
- plicní sklípků



přirozená ochrana

dýchací cesty jsou potažené sliznicí, výstelkové buňky opatřené řasinkami
→ pevné částice zachyceny a kmitáním odstraňovány
→ hydrofilní látky se rozpouští ve sliznici
→ lipofilní látky pronikají do buněk a kapilárami do krve (zejména ve sklípcích)

inhalace = typický způsob otravy

- plyny (chlor, HCN, CO)
- těkavými látkami (sirouhlík, benzen)
- aerosoly (částice olova, nikl)



b/ VSTUP VDECHOVÁNÍM (inhalací)

srovnání kapacity vstupu s expozicí požitím

Příklad

Koncentrace nasycených par ethanolu ve vzduchu je 100 g/m^3 ($19 \text{ }^\circ\text{C}$).

Kolik panáků dospělý člověk nadýchá za hodinu?

Dávka nadýchaného ethanolu je:

$$m_{\text{inh}} = R \times c_m \times V_{\text{min}} \times t$$

R retence v plicích [%]

c_m koncentrace ve vzduchu [g/l]

V_{min} ventilace plic za minutu [l/min]

t čas [min]

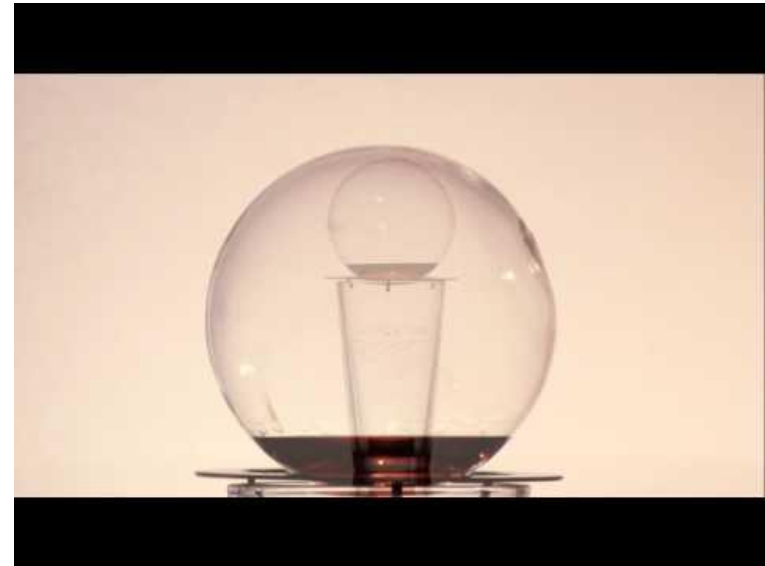
výpočet

Průměrná ventilace plic dospělého člověka je 20 l/min ,
retence alkoholu v plicích 50% . Za hodinu tedy:

$$m_{\text{inh}} = 0,5 \times 0,1 \times 20 \times 60 = \mathbf{60 \text{ g}}$$

výsledek

60 g ethanolu ~ 3 panáky. Nelze však doporučit.



level 2: Vapshot



b/ VSTUP VDECHOVÁNÍM (inhalací)

rozdílná **kapacita** inhalace × požití:
kondenzovaná × plynná fáze

známé pravidlo:

1 mol plynu zabírá objem 22,4 litrů páry

(1 mol ethanolu = 46 gramů = 58 mililitrů)

⇒ **menší kapacita**

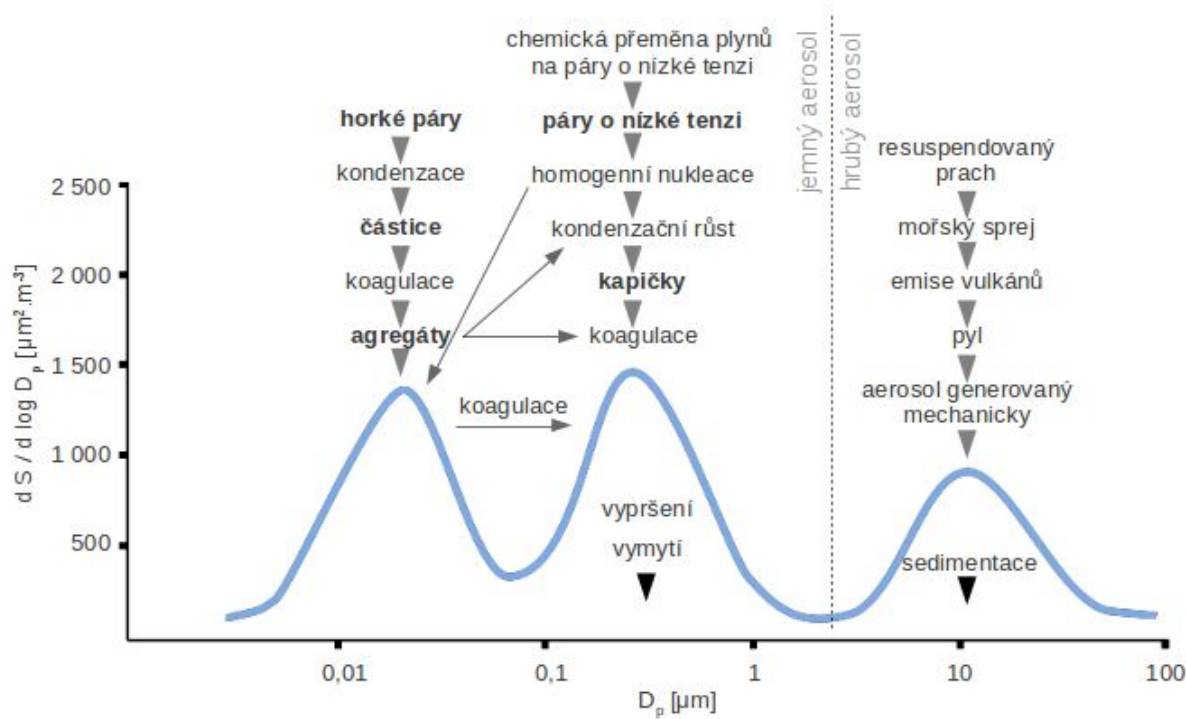
vstřebávání z plic rychlejší a účinnější, zákeřnější

⇒ jedna z nejnebezpečnějších cest vstupu do organismu

častá expozice po dlouhou dobu

→ chronické účinky (po latentní periodě)

Polétavý prach



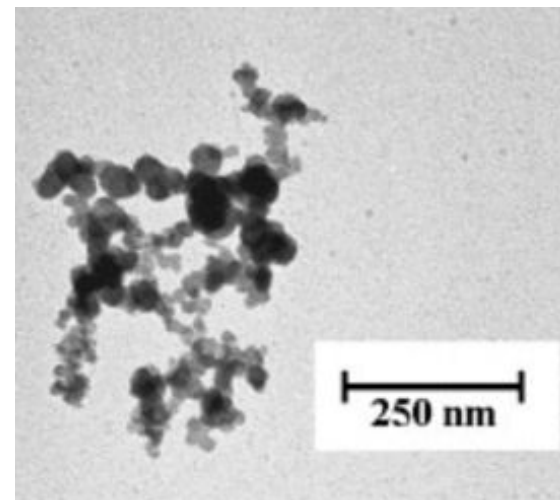
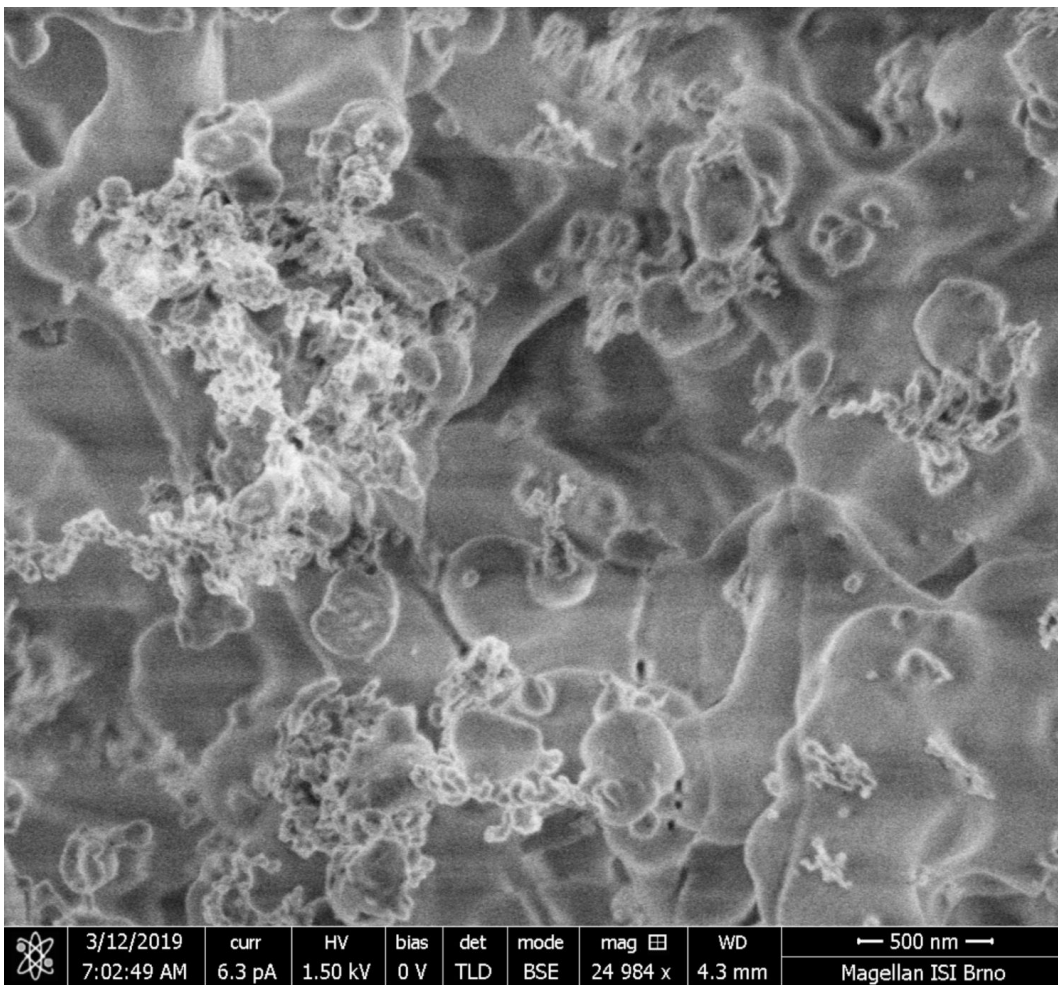
typické trimodální rozdělení polétavého prachu

Polétavý prach
= nejdéle sledovaný polutant

350 tis. předčasných úmrtí v Evropě
ročně spojeno s expozicí prachu

trimodální rozdělení částic

- nejhrubší mechanické č.
- koagulační částice
- kondenzační částice



Experimental determination of deposition of diesel exhaust particles in the human respiratory tract" [J. Aerosol Sci. 48 (2012) 18–33]

prach zachycený v knihově, snímek z elektronového mikroskopu

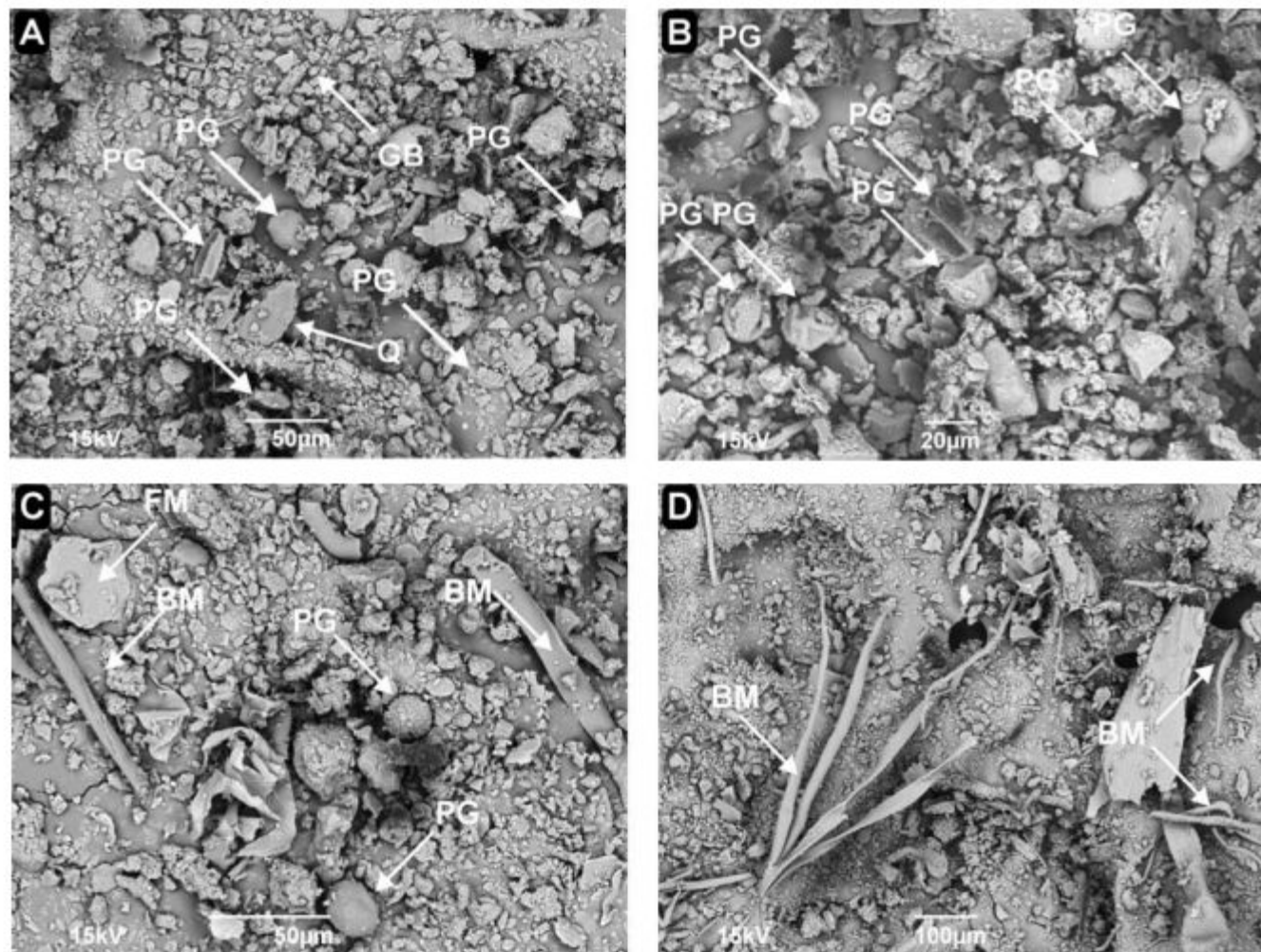
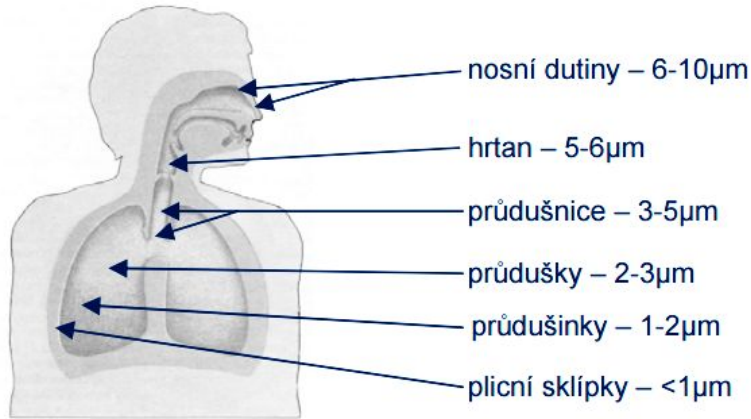


Fig. 1. SE (secondary electron) images of PKC 2010 sample fractions with the particle size: < 25 μm (A), < 63 μm (B), 63–119 (C), and 119–507 μm (D). PG: pollen grain; Q: quartz; GB: glass bead; FM: mica flake; BM: biological material.

Polétavý prach



Průnik jednotlivých velikostních frakcí prachu do dýchacích cest

V ČR je určen limit pro znečištění ovzduší pevnými částicemi (polétavý prach). Denní imisní limit je 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Překročení tohoto limitu je tolerováno max. 35 dní v roce. Na některých místech ČR jako je Ostravsko je limit překračován i přes 100 dní v roce.

Zdravotní rizika se odvíjí od aerodynamického průměru částic.

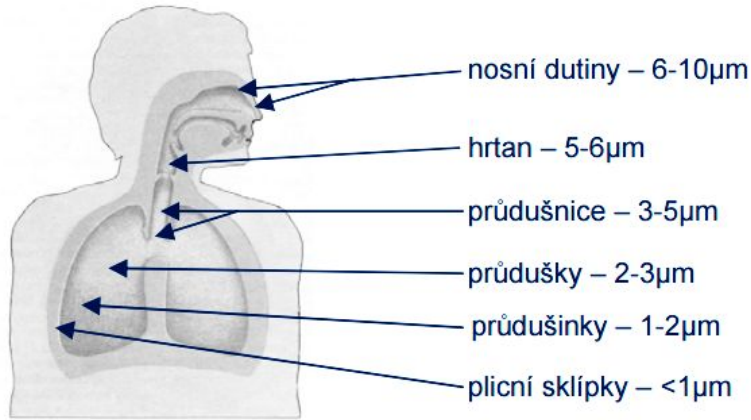
Částice PM_{10} (*particulate matter*)
aerodynamický průměr <10 μm
pronikají do dolních cest dýchacích

$\text{PM}_{2.5}$
usazování v průduškách

PM_1
pronikají do plicních sklípků

+adsorbované další látky

Polétavý prach



Průnik jednotlivých velikostních frakcí prachu do dýchacích cest

Zdravotní aspekty

samočistící funkce plic

5+ μm zachytává řasinkový epitel, následné vykašlání/spolknutí

2.5- μm odstraněny pomocí makrofágů
postupné zanášení plic

krátkodobá expozice

- zánětlivá onemocnění
- zvýšená úmrtnost

chronická expozice

- snížení plicních funkcí
- snížená délka dožití
- chronické obstrukční onemocnění plic

Polétavý prach

hlavní zdroje polétavého prachu



přírodní zdroje
(erupce, požáry, bouře)



automobily
(zejména diesely)



průmysl, zemědělství

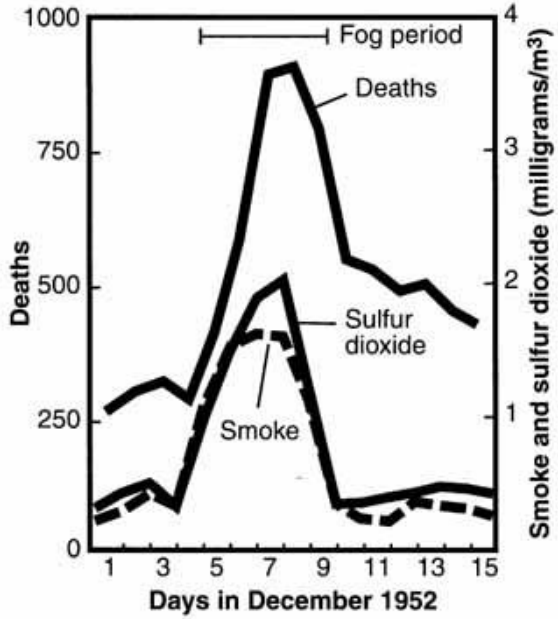


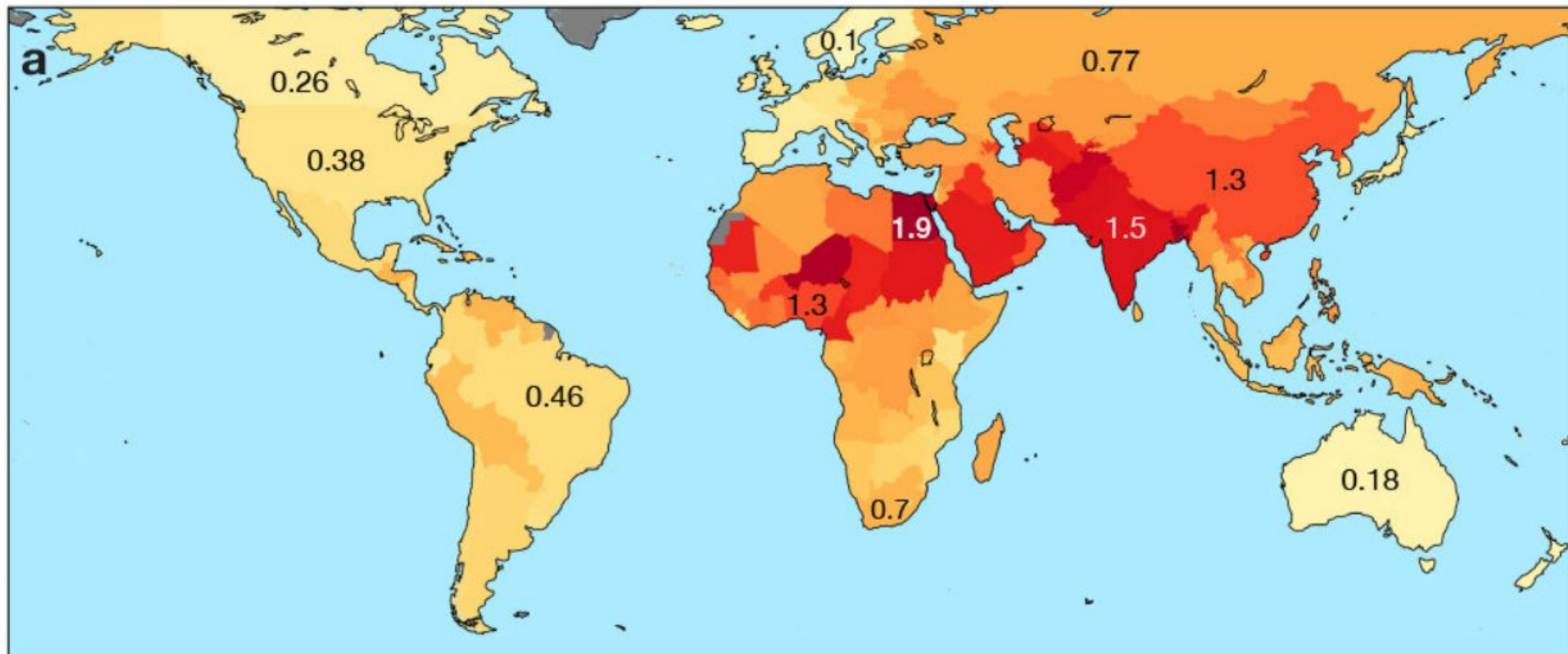
vaření v domácnostech,
kouření

londýnský smog (1952)



© Monty Press/Taber Press Agency/Getty Images





Jak znečištění ovzduší částicemi **PM_{2.5}** **zkracuje střední délku života** ve světě

Apte, J. S., Brauer, M., Cohen, A. J., Ezzati, M., & Pope III, C. A. (2018). Ambient PM_{2.5} Reduces Global and Regional Life Expectancy. *Environmental Science & Technology Letters*.

Polétavý prach

možnosti ochrany zdraví poměrně omezené
zvláště citlivé skupiny: děti, starší osoby, ale i oslabení lidé

doporučení v období zvýšené prašnosti

- **omezení pobytu** mezi 6-10 a 16-20 hodinou
- **omezit aerobní fyzické aktivity** ve venkovním prostředí

prevence souvisejících onemocnění

- **posilování imunity** (stopové prvky, vitaminy A, C, E)
antioxidačně působící vitaminy zabraňují tvorbě volných radikálů, denní dávka C až 500 mg
- **pitný režim** (2-3 litry tekutin) - správná funkce mukociliární pumpy (odstraňuje prach z dýchacích cest)



prach z otěru z pneumatik

ve městech významná složka prachu
otěr pneumatik, prach z vozovek, brzdové obložení

prach z pneumatik

během životnosti pneumatiky ztráta na hmotnosti 1,5 kg
tzn. 1 km ~ 0,1 gramu (kamion 1,4 gramu)

složení pneumatik: kaučuk, pryž, 1 % zinek, (+As, Al, Cd)

brzdové destičky

10-80 mg/km, téměř všechno jako PM₁₀

složení destiček: pryskyřice, keramika, kovy (Cr, Cu)

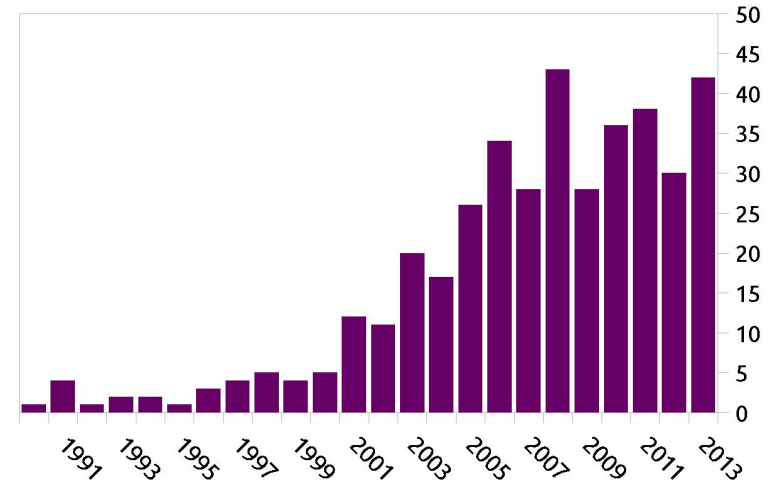
navíc: otěr silnice (až 1 g/km)



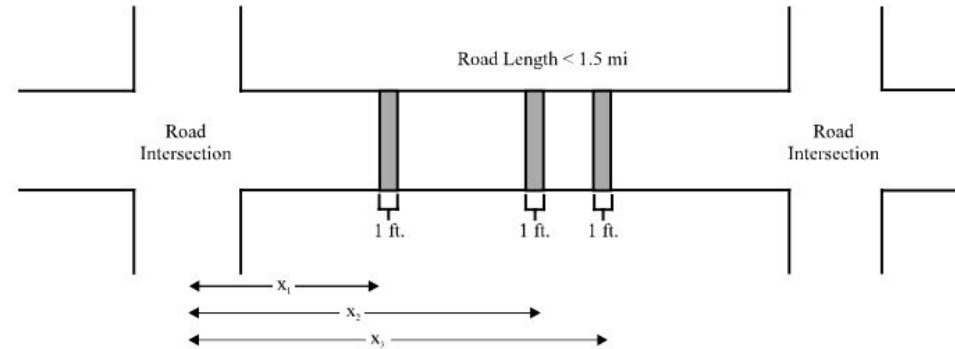
Usazený městský prach

„street dust“

- částice usazené na venkovním povrchu v městských oblastech
- složení materiálu
 - polétavý prach
 - půdní částice
- rychlá výměna materiálu (resuspenze)
- potenciální zdravotní rizika (inhalace)



Počet publikací na téma „street dust“ v posledních letech (pubmed)



EPA (2007): Procedures For Sampling Surface/Bulk Dust Loading.

Příkladová studie: Usazený městský prach – vzorkovací oblasti

vzorkování

- 20 vzorkovacích lokalit
- 4 roční období
- tzn. 80 vzorků
- síťování <math>< 63 \mu\text{m}</math>

analýzy

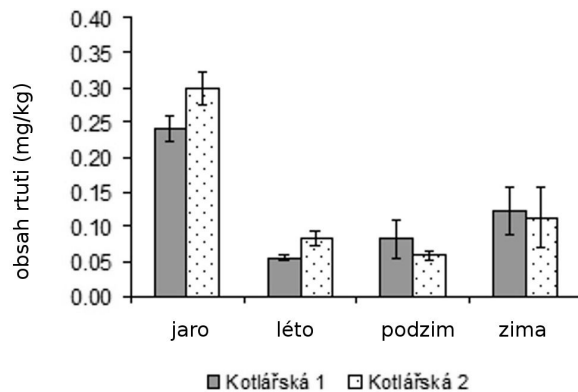
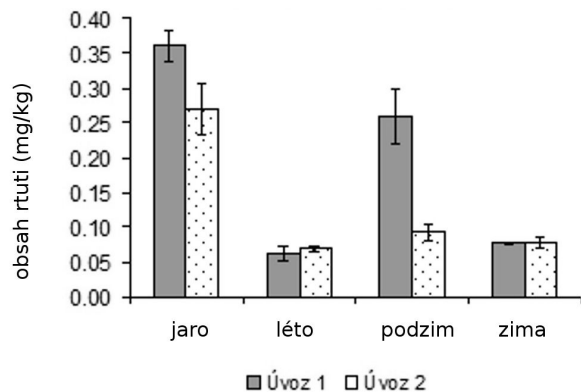
- celková Hg
- biodostupná složka



Legenda

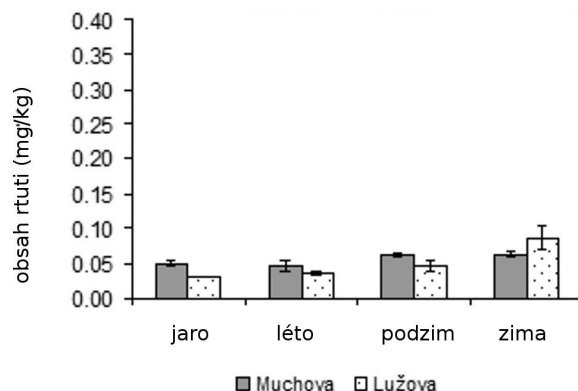
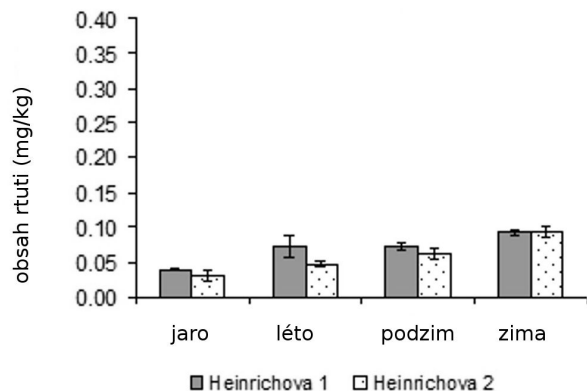
- vzorkovací lokalita
- dálnice, silnice 1. třídy
- budovy, městská zástavba
- parky, vegetace
- řeka

Příkladová studie: Usazený městský prach – celková Hg



ulice zatížené silnou dopravou

ulice s nízkou dopravní intenzitou



- Nejnižší obsahy T_{Hg} v obydlených čtvrtích s nízkou dopravní intenzitou
- T_{Hg} na Úvoze a Kotlářské několikanásobně vyšší (tzv. *street canyons*)
- Stupeň kontaminace se lišil v ročních dobách (úroveň prašnosti, teplota, blízkost zdrojů znečištění)

c/ vstup kůží

kůže tvoří poměrně účinnou bariéru
umožňuje **omezený vstup látek** i jejich výměnu
největší orgán: 2 m², 20 kg

tři hlavní vrstvy kůže

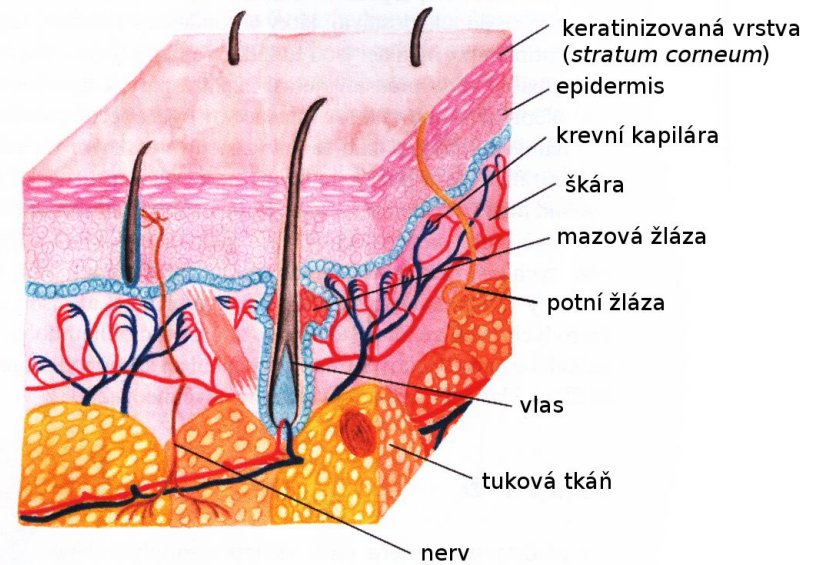
- pokožka *epidermis*
- vlastní kůže *dermis*
- podkoží *hypodermis*

na povrchu **zrohovatělá vrstva odumřelých buněk**
= kyselý ochranný film, nejúčinnější bariéra

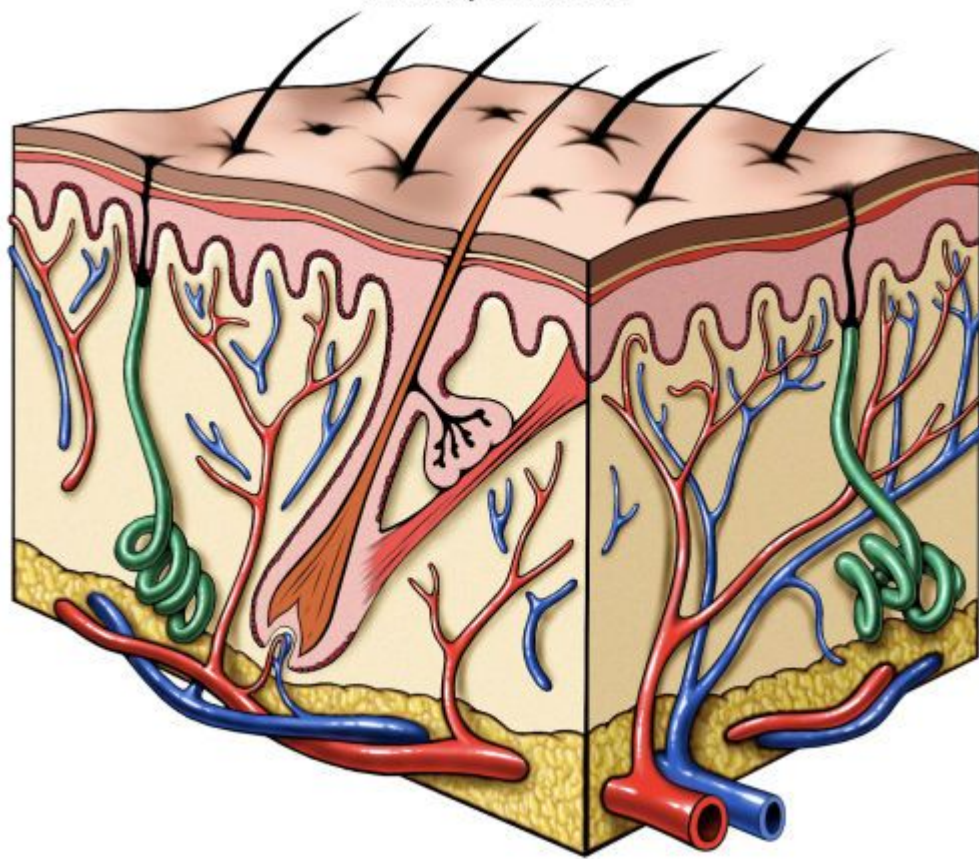
mezi buňkami *epidermis* cirkuluje tkáňový mok

hlouběji **škára**: vazivová vlákna a buňky
+nervová zakončení, potní a mazové žlázy

plynule podkoží - tuková tkáň, cévy - žádný další obranný mechanismus



schématický průřez lidskou kůží



c/ vstup kůží

obranné mechanismy kůže

zrohovatělá vrstva - nejdůležitější z hlediska průniku cizích látek

- **intercelulární cesta** (mezi těmito buňkami, většinou)
- **intracelulární cesta** (skrz zrohovatělé buňky)

prostupují zejména nepolární, lipofilní látky

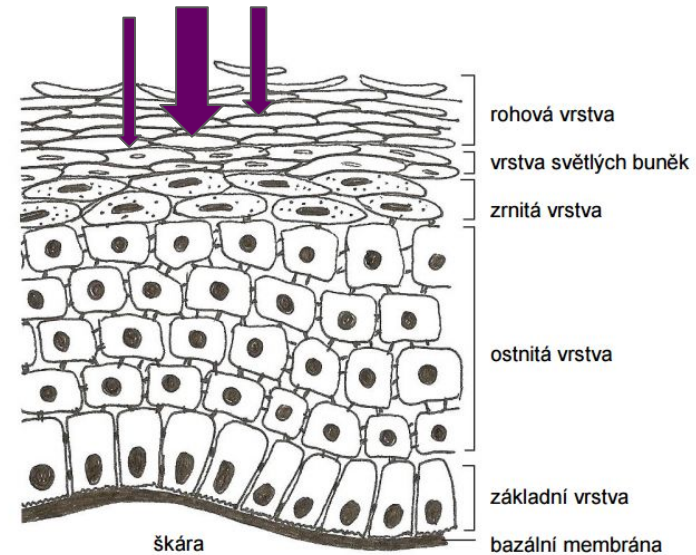
povrch nekompaktní

vývody žláz, 0,1-1 % povrchu

prostup hydrofilních látek (potní žlázy, vlasové folikuly)

i lipofilních (mazové)

hlubší epidermální vrstvy hydrofilnější (bariéra spíš při poranění)
cizorodé látky difundují z tkáňového moku do cév - systémový ú.

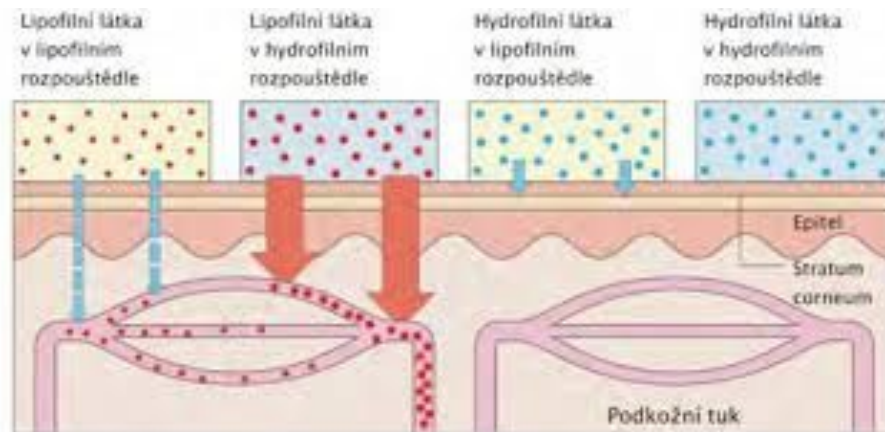
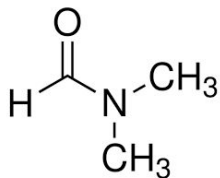
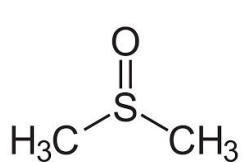


c/ vstup kůží

pomalá cesta vstupu

prostupnost může být zvýšena organickými rozpouštědly

- dimethylsulfoxid, dimethylformamid
využití jako transportní médium léčiv



Perkutánní toxicita **obecně**

- vždy **nižší toxicita** než při podání do krevního oběhu,
- **pomalejší průběh** intoxikace

příklady percutánních jedů:

toluen, xylen, methanol - případ: v holínkách dělníka → otrava.

4

Distribuce látek v těle

Distribuce látek v těle

Transport přes buněčné membrány

po vstupu do oběhového systému → **roznos krví** nebo **lymfou** (mízou) → cílové struktury
látka musí proniknout buněčnou membránou

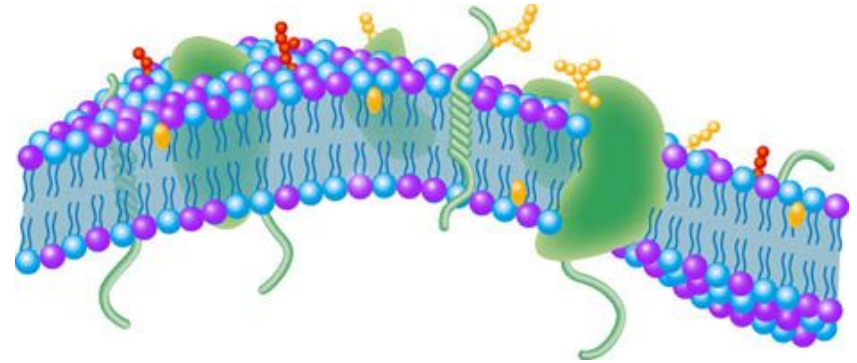
buněčné membrány

dvojvrstvy ohraničené nabitými částicemi
fosfolipidy (fosfatidylcholin, fosfatidylserin)
dovnitř směřují dlouhé lipofilní řetězce

membrána umožňuje výměnu látek s okolím
membránové proteiny - transport iontů, biokatalýza...

pasivní transport lipofilních látek difúzí
podle koncentračního gradientu (*lipofilní látky*)

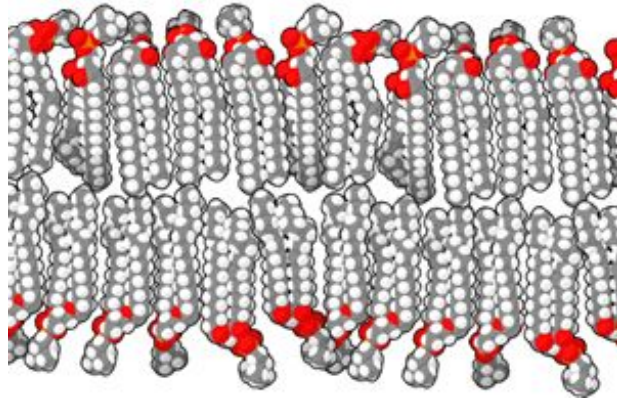
aktivní transport pomocí proteinové pumpy (pouze živé organismy)
proti gradientu za spotřeby ATP.



dvouvrstvá membrána s receptorovými strukturami a membránovými proteiny

Distribuce látek v těle

Buněčná membrána a její fluidita

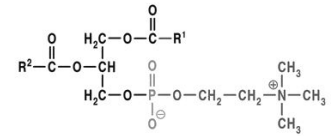


membrána není tuhá, ale tekutá (**fluidní**)

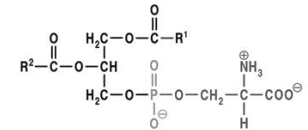
relativní ochrana **x** výměna látek

fluidita závislá na složení membrány

- podíl ne/nasycených mk
- **w-3** MK vykazují příznivý vliv
- **cholesterol** zhoršuje fluiditu
(je přítomný vždy, krev je roznášen jako **HDL** a **LDL**)



fosfatidylcholin



fosfatidylserin

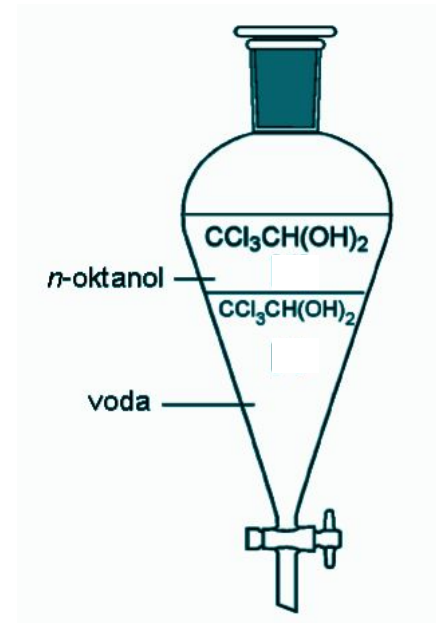
Distribuce látek v těle
Transport přes buněčné membrány - pasivní transport

schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

L I P O F I L I T A

rozdělovací koeficient oktanol-voda

$$K_{ow} = \frac{C_{oktanol}}{C_{voda}}$$



Distribuce látek v těle Transport přes buněčné membrány - pasivní transport

schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

Rozdělovací koeficient K_{ow}
(někdy také P_{ov} , od partition
coefficient)

LIPOFILITA

rozdělovací koeficient oktanol-voda

$$K_{ow} = \frac{C_{oktanol}}{C_{voda}}$$



sloučenina	log P
glycin	-3,21
EDTA	-1,93
sarin	-0,45
acetylsalicylová kys.	-1,02
benzoová kys.	1,88
DDT	6,76

Distribuce látek v těle

Transport přes buněčné membrány - pasivní transport

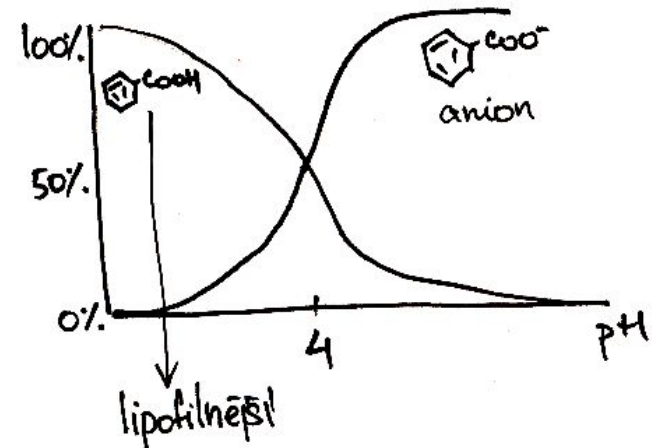
schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

LIPOFILITA

Existují i další rozdělovací koeficienty (krev-vzduch, voda-olej).

Rozdělovací koeficient je silně **závislý na pH** vodné fáze (ionizace)

Rozdělovací koeficient látek kyselé povahy při nižším pH stoupá, zatímco u zásad je ionizace při vyšším pH potlačena.



Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

ukládání látek v organismu nerovnoměrné

Ize sledovat např. látkou značenou izotopem ^{14}C
(**autoradiografie**)

skenování v různé době po podání

→ obraz rozložení radioizotopové značky

Časté je ukládání v určitých „**depotních**“ orgánech
látka se z nich uvolňuje i po skončení expozice



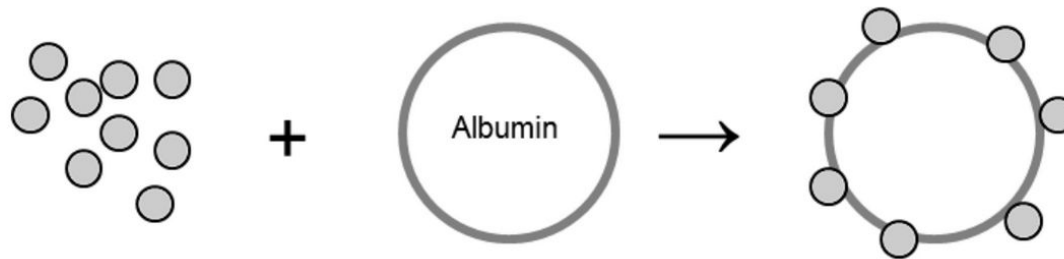
© Masamichi Kagaya

ukázka autoradiogramu: Solon, Eric G., et al. "Interaction of ritonavir on tissue distribution of a [^{14}C] L-valinamide, a potent human immunodeficiency virus-1 protease inhibitor, in rats using quantitative whole-body autoradiography." *Drug metabolism and disposition* 30.11 (2002): 1164-1169.

Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

depot v krvi

první depot: mnohá xenobiotika se váží reverzibilně na proteiny (zejm. albumin)



ochrana organismu před akutním účinkem
avšak: prodloužení doby působení látky

proteiny neprocházejí cévní stěnou a cizorodá látka zůstává v krvi,
odkud se pozvolna uvolňuje – zpomalení eliminace

Dva významy:

- pouze volné xenobiotikum vyvolává účinek
- volné xenobiotikum určuje rychlost eliminace

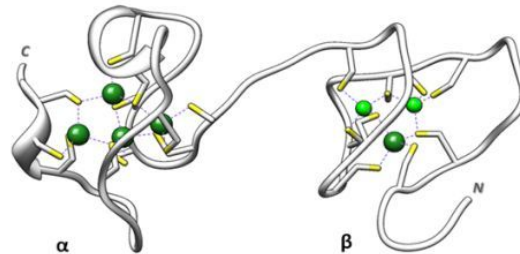
Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

ukládání v ledvinách a játrech

vysoká schopnost zadrže cizorodých látek, obzvláště těžkých kovů

vazba na proteiny **ligandin** (proteiny s vázaným glutathionem) a **methalothioneiny**

metalothioneiny



metalothionein, na cystein bohaté domény α a β

indukované ochranné proteiny

v orgánech savců
(v rostlinách = fytochelatiny)

~60 AMK, ~20 Cys

až 7 Me^{2+} iontů

komplexují kovy (detoxikace, uskladnění)
i některé organické látky

V játrech dochází u většiny látek k biotransformaci, což vede u některých látek k detoxikaci, u jiných naopak k metabolické aktivaci (zesílení toxického účinku).

Biotransformační přeměně látek v játrech podlehne někdy až 90 % vstřebaného podílu ihned při prvním průchodu (*first pass effect*, “*efekt prvního průchodu*”).

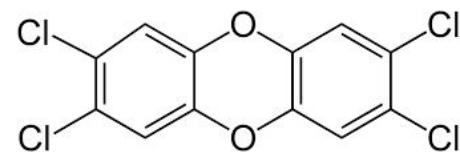
Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

ukládání v tukové tkáni

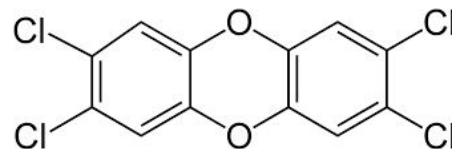
lipofilní látky se přes nízké koncentrace v prostředí i potravě **se mohou kumulovat v tukové tkáni**, dokud jejich koncentrace nedosáhne toxické úrovně

(např. perzistentní organické polutanty - POPs)

hromadění lipofilních látek (např. dioxinů) může být výrazné i při nízkých hladinách v životním prostředí



hromadění dioxinu [¹⁴C]TCDD v tukových tkáních (myš). Kůra nadledvin obsahuje vysoké množství tuku



TCDD: tetrachlorovaný dibenzodioxin

Dioxiny

= souhrnné označení 210 látek ze skupiny polychlorovaných dibenzo-p-dioxinů (PCDDs) a dibenzofuranů (PCDFs).

Nemají žádný užitek, nikdy nebyly cíleně vyráběny.

Dříve vedlejší produkt při výrobě herbicidů (kontaminant Agent Orange během války ve Vietnamu - výroba i ve Spolaně Neratovice – kontaminace okolí).

Pro mizivou rozpustnost ve vodě se hromadí v tukových tkáních člověka.

LD₅₀ pro člověka zřejmě mezi μg/kg a mg/kg.

Poločas exkrece je odhadován na 7 let,

Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

ukládání v kostech

hydroxyapatit schopnost vázat těžké kovy
(průmyslové využití při čištění vody)

při styku s tekutinami výměna iontů
⇒ ionty ukládány do krystalické struktury hydroxyapatitu

ukládání: Pb, Sr, F



*krystalický hydroxylapatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
hlavní součást tzv. neústrojné části kostí.*

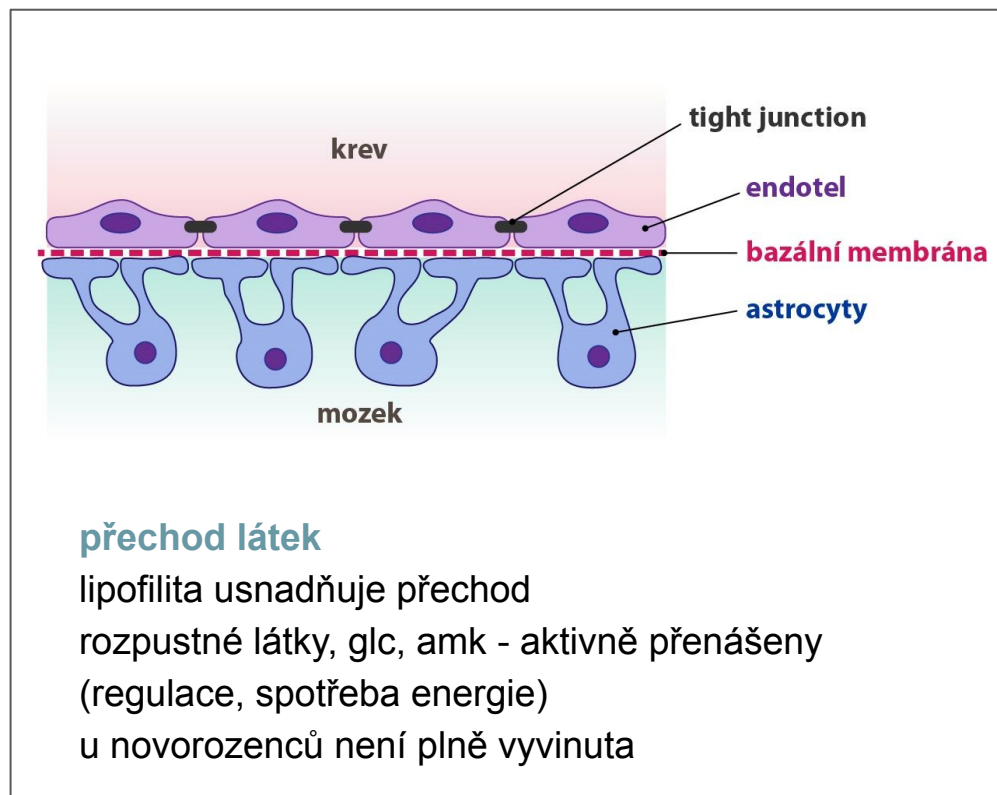


Fig. 1: X-ray images showing lead in bones of one of the lead poisoned children (Mo4).

Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

Bariéra mezi krví a mozkem *hematoencefalická bariéra*

Chrání CNS před toxickými látkami
těsně přiléhající výstelkové buňky kapilár
+transportní proteiny (aktivně vracejí látky do krve)



Biotransformace

= chemická přeměna látek v živém organismu

látky **málo polární, lipofilní → polárnější, hydrofilnější**

usnadnění vyloučení z organismu - detoxikace
někdy ale naopak **metabolická aktivace** (zesílení toxických účinků)

Dvě fáze biotransformace

I.fáze	nesyntetická	oxidace, redukce, hydrolytické přeměny
II.fáze	syntetická	konjugace (slučovací reakce s polárními látkami)

biotransformační reakce většinou katalyzovány enzymy

(bez jejich působení neměřitelnou rychlostí; mimořádná katalytická účinnost díky vysoké uspořádanosti aktivovaného komplexu E-S)

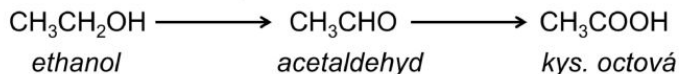
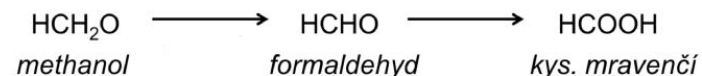
Biotransformace

typy reakcí I. fáze biotransformace

oxidace, hydrolýza esterů, oxidace olefinů, redukce, dealkylace, alkylace, ...

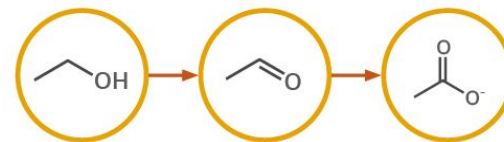
snaha o dosažení vyšší rozpustnosti, případně tvorba vazných míst pro konjugaci

příklad: odbourávání alkoholu



alkoholdehydrogenasa acetaldehyddehydrogenasa

inhibice jako léčba otravy: fomepizol (4-methylpyrazol),
obrovská afinita k alkoholdehydrogenase



Metabolismus ethanolu se odehrává především v játrech - probíhá oxidace ethanolu na acetaldehyd za katalýzy alkoholdehydrogenasou. V matrix mitochondrie následně probíhá oxidace acetaldehydu na acetát za katalýzy aldehyddehydrogenasou. Nadbytek acetátu se přemění na acetyl-CoA pomocí acetát-CoA-ligázy. Acetyl-CoA je degradován v Krebsově cyklu, nebo využit k syntéze mastných kyselin a cholesterolu.

Biotransformace - biotransformační enzymy

biotransformační enzymy vykazují často nižší specifitu v porovnání s ostatními enzymy (reakce s různými substráty)

typy reakcí I. fáze biotransformace

Cytochrom P450

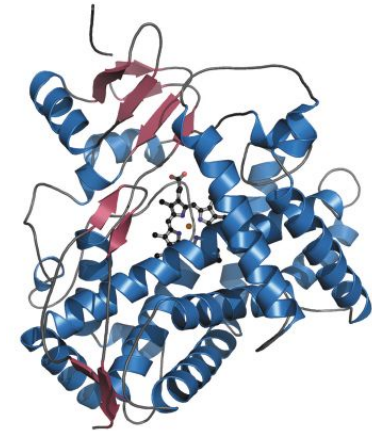
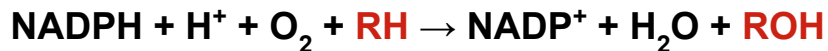
skupina asi 70 izoenzymů I. fáze biotransformace, **katalyzuje oxidaci** xenobiotik
univerzálnější než klasické metabolické enzymy - reakce s novými látkami
lokalizován v játrech, dřeni nadledvin
hemově fázané $\text{Fe}^{+II/+III}$

nejdůležitější biotransformační hemový enzym

indukovatelnost v řádu dní

(název = s CO absorbuje nejvíc při 450 nm)

oxidant cizorodých látek, obecná reakce:



Biotransformace

typy reakcí **II. fáze** biotransformace

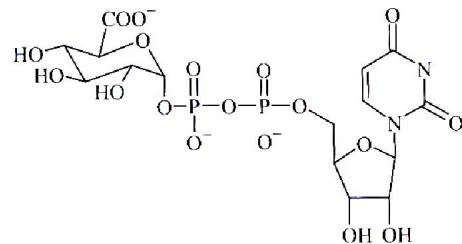
slučovací (konjugační) reakce

- látka reaguje s hydrofilní endogenní látkou, která vystupuje jako kofaktor
- konjuguje se původní látka nebo produkt I. fáze
- jsou vyžadovány příslušné enzymy (transferázy) a konjugační činidla
výjimkou jsou spontánní reakce s glutathionem
- vznikají **konjugáty**

konjugační činidla organismu:

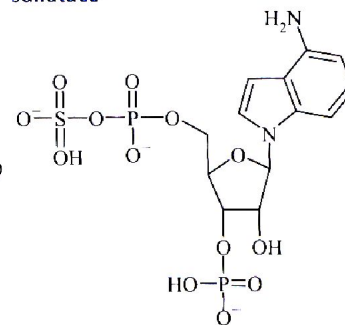
- 1) Kyselina glukuronová
- 2) Sulfát
- 3) Acetát
- 4) Cystein
- 5) $-\text{CH}_3$
- 6) Glycin

glukuronidace



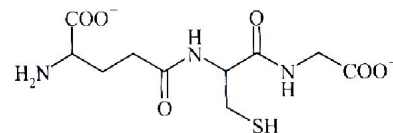
uridin-5'-difosfo- α -D-glukuronová kyselina
(UDP-Glu)

sulfatace



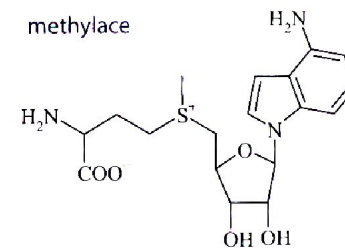
3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfát
(PAPS)

konjugace s glutathionem



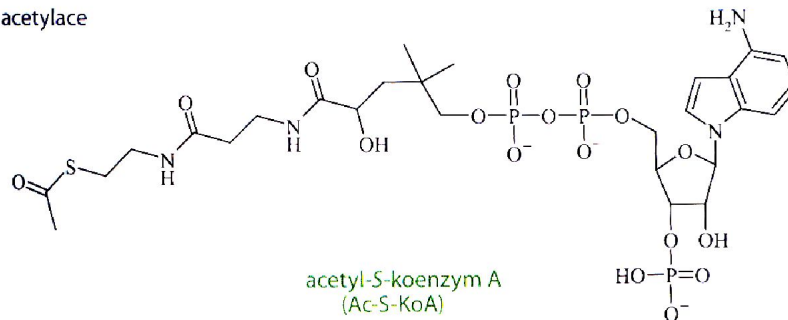
γ -glutamyl-cysteinyl-glycin
glutathion (GSH)

methylace



S-adenosylmethionin
(SAM)

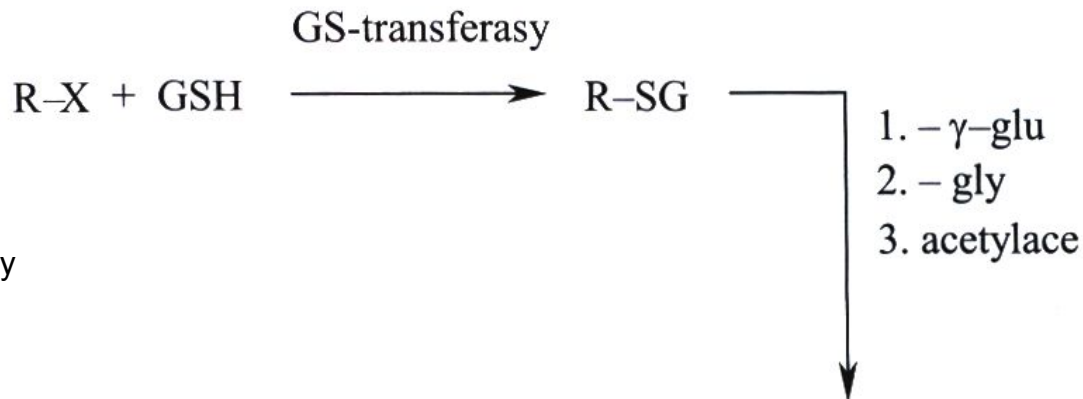
acetylace



acetyl-S-koenzym A
(Ac-S-KoA)

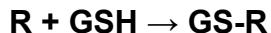
Biotransformace

typy reakcí II. fáze biotransformace - slučovací s glutathionem



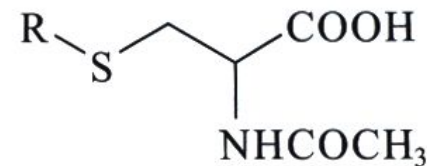
Glutathion (γ -Glu-Cys-Gly, GSH)

Tripeptid GSH vnáší cystein do molekuly
katalýza: glutathion-S-transferázy



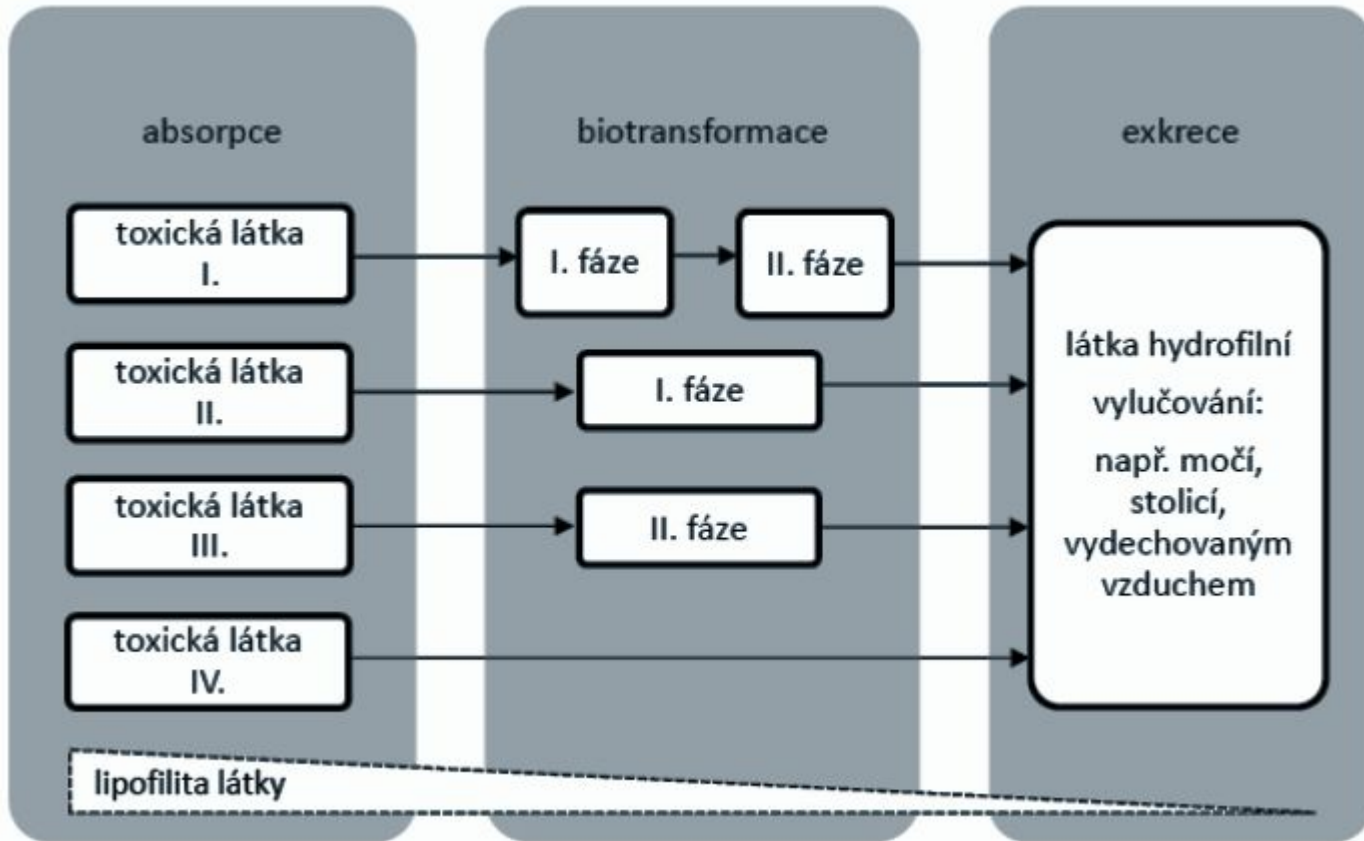
před vyloučením odstranění glutamátu a glycinu.
Zbude konjugát N-acetylcystein-látka: alkylmerkapturová kyselina
(vyloučení močí)

Konjugace významně **zvyšuje hydrofilní charakter xenobiotik**.
Tím se zhoršuje jejich prostupnost membránami a **usnadňuje se vyloučení** z organismu (z jater žlučí nebo ledvinami do moči).

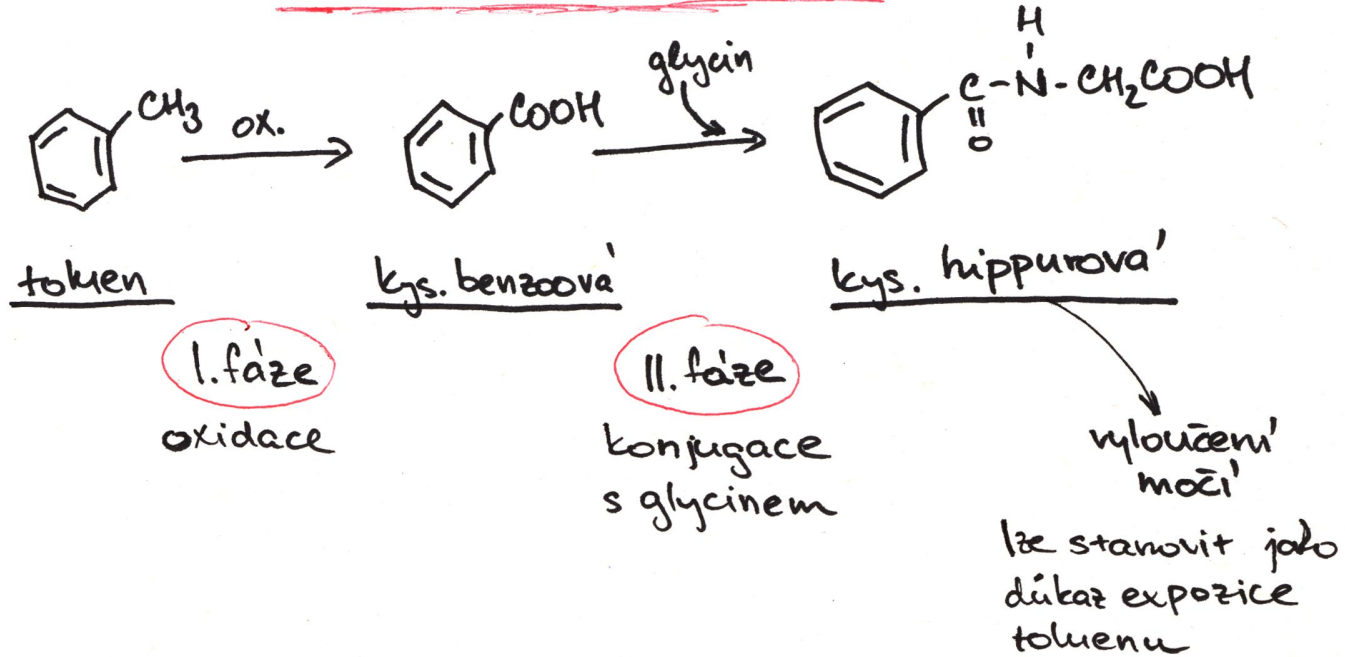


alkylmerkapturová kyselina

Biotransformace



biotransformace toluenu



Vylučování cizorodých látek

vylučování **těsně spjata s biotransformací** (lipofilní se vylučuje těžko)

největší význam: vylučování močí

méně významné způsoby: stolicí, kůží, dechem, sekrety

speciální způsob: mateřské mléko (potenciální riziko pro kojence)



Vylučování cizorodých látek

a/ Vylučování močí

podmínka: **rozpuštěnost látky ve vodě**

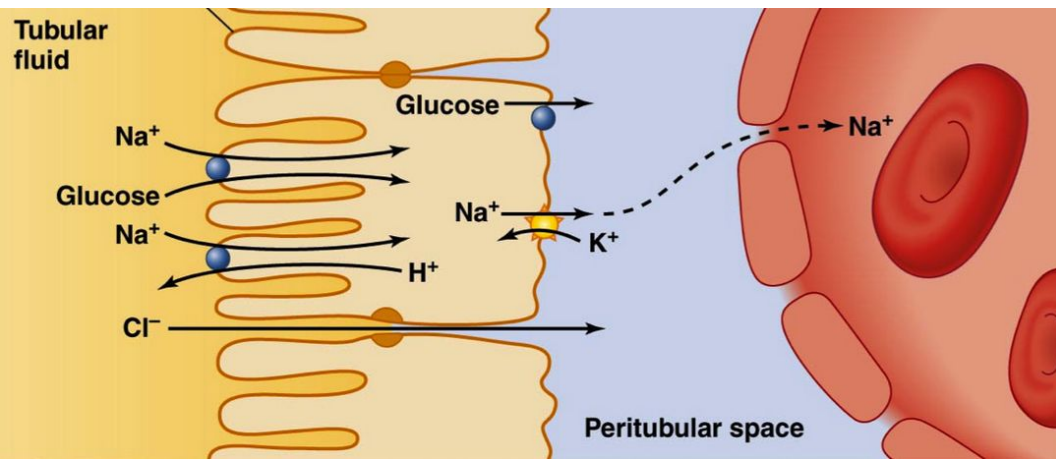
ledviny: klíčový orgán

- mechanická filtrace,
póry ~ 7-8 nm, glomerulární membrána, látky <20 kDa
- vzniká *primární moč* - roztok org. a anorg. iontů
stále obsahuje živiny (glc) i lipofilní složky - asi 200 litrů denně
podstatná část v ledvinových kanálcích resorbována zpět
(lipofilní l., kationty Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , glukóza - aktivně)

pH moči

kyselější než krevní plasma,
pH lze ovlivnit:

- NH_4Cl snižuje pH moči
(podporuje vylučování zásad)
- NaHCO_3 zvyšuje pH moči
(podporuje vylučování kyselin)



některé produkty biotransformace II. fáze (GSH-konjugáty, glukuronidy, sulfáty) aktivním transportem z krve do tubulů. Slouží k tomu nespecifické přenašeče:

- OAT (organic anion transporters) pro kyseliny
- OCT (organic cation transporters) pro zásady
- MRP (multidrug resistance protein) nespecifické

Vysoce účinný aktivní transport může kompletně vyloučit látku po prvním průchodu ledvinami (podle rovnováhy uvolňování z proteinů plazmy).

Vylučování cizorodých látek

b/ Vylučování stolicí

- a. podíl nevstřebaný v zažívacím traktu
- b. látky z krve (přes játra se žlučí - povrchově aktivní žluč → i málo rozpustné látky od 500 Da)
- c. lipofilní látky (vstřebává z krve střešní stěnou – malé množství, ale často jedinečná příležitost)

+biotransformační reakce mikrobiomu (často toxické metabolity)

malá kapacita (často však hlavní cesta pro lipofilní látky, nemetabolizované)

c/ vydechovaným vzduchem

rozhraní krev-vzduch v plicích sklípčích je oboustranné

podíl vstřebané/vdechnuté látky = *retence v plicích* ($0 < R < 1$)

závisí na rozdělovacím koeficientu (podmínka nenulové tenze par)

velmi malá kapacita

d/ vylučování přes kůži

kožní bariéra není absolutní

- rozpustné látky v potu
- lipofilní látky kožním mazem

kvantitativně málo významné.