



# TOXIKOLOGIE

- věda o nežádoucích účincích látek → věda o jedech
- Název pochází z řeckého *τοξικον* (*toxikon*), což značí jedovou substanci, do které byla namáčena špička šípů, řecké *τοξικος* (*toxikos*) značí luk
- moderní toxikologie je vědní obor studující nepříznivé (toxické) účinky xenobiotik na živé organismy, i na celé ekosystémy a to z hlediska:
  - ▶ *povahy*
  - ▶ *mechanismu jejich účinku (na úrovni buněčné, molekulární, biochemické)*
  - ▶ *pravděpodobnosti jejich výskytu*
- pomáhá při prevenci a léčbě otrav
- Toxikologie je v naší republice uznaným vědním oborem od roku 1988
- Patří mezi lékařské vědy

# Hlavní cíle toxikologie

- ▶ *zjištění škodlivých a nežádoucích biologických vlastností chemických sloučenin i jejich směsí*
- ▶ *hledání preventivních opatření a účinné léčby otrav*
- ▶ *odhalit podstatu škodlivého účinku látek*

# Historie toxikologie

- v pravěku byly jedy využívány k lovu a k válčení
- 1500 let před Kristem zaznamenány informace o bolehlavu, oměji, opiu, olovu, mědi a antimonu
- Staří Egypťané uměli destilovat kyanovodík z hořkých mandlí
- indické Vědy zase píší o otrušíku, akonitinu a opiu.
- Číňané používali akonitinu jako šípového jedu
- Hippokrates (400 před Kristem) rozšířil spektrum jedů a začal se zabývat též léčením otrav
- V antického Řecku byly jedy rozděleny na rostlinné, živočišné a minerální → rozvoj travičství
- První toxikolog → Paracelsus, vlastním jménem Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1492 - 1541) → postavil toxikologii na **vědecký základ**

- ☛ Za zdroj toxického účinku označil chemickou látku a experiment označil za základ zkoušení jejího účinku
- ☛ Zavedl důležitý pojem **dávky**
- ☛ Podle něho jsou všechny sloučeniny jedy, přičemž to, zda se projeví toxický účinek či nikoli, závisí jen na přijaté dávce jedu
- ☛ Španělský lékař (**Mathieu Joseph Bonaventure**) **M. J. B. Orfila** (1787-1853) vymezil toxikologii jakožto samostatný vědní obor
- ☛ Používal chemické analýzy jakožto průkazu otravy
- ☛ Moderní toxikologie → prudký rozvoj až v posledních sto letech
- ☛ Největší rozvoj toxikologie → za druhé světové války a v období následujícím → používání chemických **léčiv** a hojný výskyt všemožných chemických látek v **průmyslu** a v **zemědělství**
- ☛ K rozvoji moderní toxikologie přispívá značnou měrou i rozvoj moderních **analytických metod** k detekci toxických látek

# Členění toxikologie

## **Obecná toxikologie**

- ▶ *zkoumá obecné zákonitosti interakce chemických látek a živých organismů*
- ▶ *zkoumá jak se látka do organismu dostává, jak se dále mění, jak interaguje s důležitými orgány a jak se vylučuje*
- ▶ *Popisuje různé faktory, které tyto děje ovlivňují → uplatňuje poznatky z xenobiochemie = biochemie cizorodých látek*
- ▶ *definuje základní pojmy užívané v toxikologii*

## **Analytická toxikologie**

- ▶ *využívá metod analytické chemie pro zjištění obsahu toxických látek v biologickém materiálu, ve vodě, v půdě i v živých organismech*
- ▶ *stanovuje postup práce od odebírání vzorku po vyhodnocení naměřených dat*




## **Toxikologie životního prostředí**

- ▶ *je zaměřena na chemické znečištění životního prostředí (vody, potravin, ovzduší atd.) ve vztahu k jeho působení nejen na člověka a živé organismy*
- ▶ *hledá možnosti odstraňování chemických látek ze životního prostředí*
- ▶ *pomáhá při odstraňování nežádoucích účinků těchto látek*




## **Experimentální toxikologie**

- ▶ *zkoumá účinky chemických látek na pokusných zvířatech, tkáních, buňkách či izolovaných orgánech*
- ▶ *má za úkol stanovit toxické dávky nebo koncentrace látek, tzv. toxikologické indexy (např. LD50)*
- ▶ *pokusně zjišťuje metabolismus chemických látek a pozoruje konkrétní projevy otrav*

## **Klinická toxikologie**

-  *studuje účinky jedů na člověka*
-  *popisuje příznaky otrav, pomáhá při jejich diagnóze a léčení*
-  *hraje důležitou roli též při prevenci otrav*

## **Predikční toxikologie**

-  *umožňuje určit toxické vlastnosti látek bez použití pokusných zvířat (na základě jejich chemické struktury)*
-  *pomocí zobecňování a použití různých modelů odhaduje toxicitu neznámé látky*
-  *využívá znalosti chemie, fyziky, biologie, matematiky, kybernetiky a molekulové grafiky*



## Průmyslová toxikologie

- ▶ *zabývá se toxickými účinky látek, objevujících se v průmyslu, tedy surovin, meziproduktů, produktů i odpadů*
- ▶ *zjišťuje bezpečnostní limity pro práci s chemikáliemi*
- ▶ *určuje pravidla, jak s nebezpečnými chemikáliemi správně zacházet*
- ▶ *úzce souvisí s problematikou chorob z povolání*

## Speciální toxikologie

- ▶ *zaměřuje na konkrétní chemické látky*
- ▶ *Popisuje mechanismus jejich účinku, průběh otravy, shromažďuje informace o jejich toxických vlastnostech*

## **Farmaceutická toxikologie**

▶ *zabývá se toxickými vedlejšími účinky léčiv*

## **Soudní (kriminalistická) toxikologie**

▶ *hledá způsoby průkazu otravy*

## **Veterinární toxikologie**

▶ *popisuje účinky jedů na zvířata*

▶ *zabývá se diagnostikou a léčením otrav (zvířat)*

## **Vojenská toxikologie**

▶ *zabývá zejména problematikou chemických zbraní a předcházení jejich účinku*

# Definice jedu

- ❑ *"Všechny sloučeniny jsou jedy. Neexistuje sloučenina, která by jedem nebyla. Rozdíl mezi lékem a jedem tvoří dávka."*
- ❑ Jako jed označujeme látku, která vpravena do organismu nebo na organismus v relativně malém množství a působící chemicky nebo fyzikálně chemicky, je s to **vážně poškodit** organismus nebo přivodit dokonce i **smrt**
- ❑ Mezi jedy obvykle nepočítáme látky, působící fyzikálně - např. horkou vodu, která působí místně termicky, rozemleté sklo, které účinkuje místně mechanicky
- ❑ Na rozhraní stojí látky, působící místně chemicky, např. koncentrované kyseliny
- ❑ Se slovem "jed" je vždy spojena představa škodlivé látky, podobně jako se slovem "lék" slučujeme pojem látky užitečné, ač mezi oběma není prakticky rozdíl

# Cesty průniku jedu do organismu

## 🔴 Externí:

- ▶ aplikace na povrch těla (na kůži či sliznici)
- ▶ účinek takto podané látky se neomezí pouze na místo aplikace, ale část se vstřebá do tkáně a krve a může celkově ovlivnit organismus

## 🔴 Interní:

- ▶ aplikace látky do organismu (enterální a parenterální)
- ✓ **Enterální:** *Látka je vpravena v různých formách do zažívacího traktu odkud přestupuje do krevního řečiště*
  - **Orální** - znamená aplikaci látky do dutiny ústní
  - projevuje se účinek místní nebo po vstřebání sliznicí tváří (aplikace bukální) či podjazykovou (aplikace sublinguální) i účinek celkový
  - Nástup účinku při této aplikaci je poměrně rychlý, navíc se takto látka vyhne játrům
  - Je nesporné, že již z dutiny ústní se jed může vstřebat v dostatečné míře, aby způsobil smrt

- **Perorální** - Látka je aplikována ústy a po přechodu do žaludku a dalších částí trávicí trubice je vstřebána
- **nejčastější cesta jedu do organismu**
- podmínkou účinku takto podané látky je její dobré vstřebání z gastrointestinálního traktu (GIT), čemuž napomáhá především velký **povrch GIT**, průběžné **promíchávání** obsahu GIT a **rozdíly pH** v jednotlivých částech GIT
- Doba od aplikace po nástup účinku je u této aplikace poměrně dlouhá (20-30 minut)
- Rychlost účinku závisí na dalších faktorech jako jsou obsah trávicího traktu (z prázdného trávicího traktu se látka vstřebá rychleji než ze zaplněného, přičemž vykazuje i větší dráždivost)
- Nejvíce takto aplikovaných látek se vstřebá v oblasti duodena a tenkého střeva

- **Rektální** - způsob aplikace při němž se (většinou léčivá) látka vpravuje do konečníku buď ve formě tekuté - **klyasma** (klystýr), retikol nebo ve formě **čípků**
- od takto podané látky se většinou předpokládá účinek místní (např. projímadla) nebo celkový (např. analgetika)
- nástup účinku při této aplikaci je poměrně rychlý → vstřebáním části takto podané látky do žil vedoucích **přímo do dolní duté žíly** (takto se látka dostane do krevního oběhu aniž by procházela játry)
- ✓ **Parenterální:** *Látka je do organismu vpravována mimo trávící trakt*
- **Injekční aplikace** – intravenózní, intramuskulární, intracutální, subcutální, intraperitoneální

- **Transdermální aplikace** - takto lze aplikovat pouze látky, které jsou schopny pronikat kůží a jsou účinné ve velmi malých dávkách
- v medicíně se využívá transdermální aplikace poměrně hojně, jelikož zaručuje poměrně dlouhodobý účinek aplikované látky
- většinou se používá lékové formy masti
- otravy tohoto druhu jsou tedy většinou medicínální
- jedy se mohou vstřebávat i sliznicí poševní nebo jinými sliznicemi (řada zaznamenaných případů těžkých otrav)
- **Implantace** - aplikace tuhých sterilních léčivých přípravků pod kůží či do tkáně provedena chirurgickým zákrokem
- tato forma aplikace se používá například u přípravků s pohlavními hormony, jelikož zaručuje postupné dlouhodobé uvolňování

- **Inhalace** - aplikační forma pro plynné látky, těkavé kapaliny i netěkavé kapaliny a pevné látky ve formě aerosolu (například prach z tabákových listů, který takto může vyvolat otravu)
- účinek takto podaného léčiva se může projevit **místně** (na sliznici dýchacích cest nebo v bronších kde například ovlivňuje stahy bronchiální svaloviny nebo konzistenci sekretu) nebo se může projevit účinek **celkový**, když se látka dostane až do plicních sklípků odkud se vstřebá do krve
- nástup celkového účinku je zde **velmi rychlý**, neboť takto aplikovaná látka se dostane do krve za necelou sekundu



# Resorpce

- Resorpcí se rozumí průnik látky z místa aplikace do krevního nebo lymfatického systému, odkud je látka transportována k cílovým orgánům
- Než se k nim látka dostane musí překonat biologické membrány oddělující vnitřní prostředí od vnějšího (kůže, sliznice), buněčné membrány oddělující jednotlivé buňky a nitrobuněčné struktury
- Buněčné membrány jsou tvořeny fosfolipidovou dvojvrstvou do které jsou zabudovány bílkoviny (přenašeče, receptory) a cholesterol se zpevňující funkcí
- Molekula fosfolipidů je tvořena dvěma dlouhými řetězci mastných kyselin, které jsou **esterově** vázány na glycerol a přes třetí hydroxylovou skupinu glycerolu je esterově vázána kyselina fosforečná, která na sebe váže další radikál (například **cholin**)

- Molekula fosfolipidu má tedy amfifilní charakter (část je polární a část nepolární)
- Ve vodném prostředí se molekuly fosfolipidů skládají do **dvojvrstvy** a to tak, že **polárními konci se otáčejí ven a nepolárními dovnitř**
- Přes tuto membránu poté látka může pronikat čtyřmi způsoby:

**1) Pasivní transport** - probíhá ve směru koncentračního spádu bez dodání energie – pasivním transportem se dostává látka do buňky dvěma způsoby:

**a) Prostou difuzí**

▶ *tak pronikají přes membránu pouze látky s malou molekulovou hmotností a látky lipofilní*

▶ *Látky s větší molekulovou hmotností a látky disociované membránou difundovat nemohou (vnitřek fosfolipidové dvojvrstvy je nepolární)*

- ▶ *Spousta toxikologicky významných látek (a většina látek léčivých) jsou slabé kyseliny či zásady, které v závislosti na pH buď disociují nebo nedisociují, proto se látky kyselé povahy vstřebávají z žaludku (kde nedisociují a mohou pronikat přes membrány) a obdobně látky zásadité ve střevech*
- ▶ *Právě tímto způsobem je vstřebána i většina toxických látek*

## **b) Facilitovaná difúze**

- ▶ látka přechází přes membránu pomocí přenašeče opět ve směru koncentračního spádu
- ▶ Tohoto přenosu se účastní dva typy transportních bílkovin:

### **Carrier (transportery, přenašeče)**

- působí tak, že při přenosu vzniká komplex látka-přenašeč, který proniká membránou a poté se rozpadá na přenašeč a vlastní látku

# Iontové kanály

- bílkovinné přenašeče přenášející přes membrány především ionty a vodu
- vytvářejí v membráně póry naplněné vodou a jsou-li tyto póry otevřené mohou jimi pronikat ionty (popř. malé molekuly) určité velikosti a s určitým nábojem (jsou selektivní)
- díky póru iont vůbec nedojde do styku s nepolárním vnitřkem membrány
- *V praxi rozlišujeme dva hlavní druhy iontových kanálů: K - kanály a Na - kanály*
- **Draselné kanály** jsou v ústí poměrně široké, potom se výrazně zužují
- jsou schopny přenášet  $K^+$ ,  $Rb^+$ ,  $NH_4^+$
- větší ionty, například  $Cs^+$ , tetraethylaminový kation, apod. se mohou vázat, ale nepropouští je
- **Sodné kanály** přenášejí hlavně  $Na^+$  a hydratované ionty  $Na^+$
- Pravděpodobně by mohly tyto kanály mít význam při přenosu některých **kovových toxických iontů**

## 2) Spřažený transport

- přenašečový systém, který je sám o sobě pasivní, ale je spřažen s jiným energií spotřebovávajícím systémem
- Podle toho, zda jsou dvě látky transportovány stejným nebo opačným směrem rozlišujeme symport a antiport:

### a) Symport

- ▶ např.: symport  $\text{Na}^+$  a glukózy v poměru 1:1, jemuž poskytuje energii koncentrační a potenciálový gradient sodíku
- ▶ např.: symport aminokyselin a sodíku

### b) Antiport

- ▶ např.: spřažený transport  $\text{Ca}^{2+}$  -  $\text{Na}^+$ , energie je opět dodávána gradientem sodíku, zde však probíhá antiport v poměru 1:3

### 3) Aktivní transport

- děj probíhající proti elektrochemickému gradient, vyžaduje přívod energie a probíhá opět pomocí proteinových přenašečů
- nejrozšířenějším typem tohoto transportu je  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  pumpa, která přispívá ke stabilizaci klidového rozložení iontů po obou stranách membrány
- energetická spotřeba těchto mechanismů činí asi 30% energie buňky (u aktivních buněk až 70%)

## 4) Vezikulární transport (endocytóza a exocytóza)

- Takto jsou do buňky a z buňky přenášeny látky s velkou molekulovou hmotností (například polypeptidy, proteiny či cholesterol)
- Oba tyto děje probíhají prakticky současně na všech membránách v celém organismu

**Endocytóza** - probíhá tak, že se malé úseky membrány vchlípují do cytoplazmy, poté se vchlípenina zaškrtní a od membrány se dotrhne váček, který se uvolní do cytoplazmy

**Exocytóza** - je děj opačný, transportní vezikula se dotkne plazmatické membrány, jejich membrány splynou a membrána se otevře do extracelulárního prostoru

# Faktory ovlivňující resorpci

- ▶ Při vstřebávání musí látka projít z místa aplikace do místa působení, přičemž musí proniknout biologickými membránami a stěnou kapilár
- ▶ Tento průchod ovlivňují:
  - ▶ fyzikálně-chemické vlastnosti látky
  - ▶ rozpustnost látky
  - ▶ koncentrace látky
  - ▶ aplikační forma (při p.o. aplikaci například přítomnost potravy v trávicím traktu, peristaltika, atd., zatím co například při inhalaci není difúze přes buněčnou stěnu limitována a toxická látka se dostává velmi rychle do krve)



# Distribuce

- Po vstřebání se látka dostane do venózní větve krevního oběhu a krví je transportována k cílovým orgánům. Jeho průnik přes kapilární stěnu do místa aplikace ovlivňují tyto faktory:

## Prokrvení orgánu

- čím větší je prokrvení orgánu, tím rychleji vzniká koncentrační rozdíl mezi krví a cílovým orgánem a tím rychlejší je průnik látky
- nejvíce prokrvené orgány jsou: mozek, játra, ledviny, srdce a plíce, naproti tomu nejméně prokrvená je tuková tkáň

## Relativní molekulová hmotnost látky

- látky s velkou relativní molekulovou hmotností (například polysacharidy) nemůžou prostupovat kapilární stěnou a **zůstávají v krevním oběhu**
- látky s malou relativní molekulovou hmotností se rozdělí jednak do **krvní plazmy** (intravazálně), dále pronikají do extracelulárního prostoru (intersticiálně) a dále přes buněčnou membránu **až do buňky** (intracelulárně)
- látky s relativní molekulovou hmotností někde uprostřed mezi dříve jmenovanými jsou rozptýleny v krevní plazmě (intravazálně) a v mezibuňečných prostorech (intersticiálně)

## Vazba látky na bílkoviny krevní plazmy

- většina látek se v organismu váže na bílkoviny krevní plazmy, což poté ovlivňuje jejich další osud v organismu
- vážou se vodíkovými, iontovými i polárními vazbami, přičemž typ vazby ovlivňuje pevnost vzniklého komplexu

- část látky vázaná na krevní bílkoviny nemůže prostupovat kapilární stěnou a proto farmakodynamický účinek se projeví pouze u volné frakce
- navázaná látka pak představuje určité depo aplikované látky
- vazba látka-bílkovina je reverzibilní a platí pro ni, že čím větší je afinita látky k dané bílkovině, tím více se jí váže a čím je vazba pevnější tím déle zůstává látka v organismu a má pomalejší nástup a dlouhodobější účinek (i když menší)
- vytěsněním látky z komplexu bílkovinou, může dojít ke zvýšení koncentrace dané látky a k projevům vyšší toxicity (např. toxické projevu při současném podání kontraindikovaných léčiv)
- mnohé látky se rovněž vážou na bílkoviny cílových orgánů a při opakované aplikaci se zde kumulují, což může mít za následek rovněž toxický účinek
- pokles hladiny volného léčiva vyvolá uvolnění dalšího léčiva z komplexu s bílkovinou

## Rozpustnost látky

- v tukách rozpustné (lipofilní) látky snadno pronikají a hromadí se v tukových tkáních, zatímco látky hydrofilní nemohou do těchto tkání téměř vůbec proniknout

## Chemická struktura látky

- chemická struktura látky souvisí se schopností látky navázat se na určitou tkáň či orgán s tzv. tkáňovou afinitou (např. jodidy jsou vychytávány tkání štítné žlázy nebo kardioglykosidy vázány srdečním svalem)

# Existence specifických tkáňových bariér

– jsou to bariery ochraňující daný orgán či tkáň před působením toxických látek.

## ► Hematoencefalická bariéra

Bariéra mezi krví a mozkiem nepropustná pro hydrofilní látky (pro průnik aminokyselin, glukózy a jiných výživných látek zde existují aktivní transportní mechanismy).

## ► Placentární bariéra

Bariéra mezi mateřským krevním oběhem a krevním oběhem plodu. Chrání plod před toxickými účinky látek užívaných matkou. Její propustnost je větší než u bariery hematoencefalické (takže všechny centrálně působící látky budou ovlivňovat i plod !!!).

# Biotransformace

- proces **chemické přeměny** látek v organismu vedoucí k ukončení či změně **biologické aktivity** léčiva (xenobiotika)
- Produktem biotransformace je metabolit, který může být:
  - ▶ **inaktivní**
  - ▶ **méně aktivní**
  - ▶ **aktivnější** - některé látky samy bez farmakodynamického účinku se teprve v procesu biotransformace mění na účinný metabolit. Tyto látky se označují jako tzv. "prolátky".
  - ▶ **toxický**

- Reakce probíhající v procesu přeměny léčiva se označují jako reakce fáze I a II
- Ve fázi I. dochází k přeměně léčiva na polárnější metabolit připojením či odebráním funkčních skupin (-OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -COOH)
- Jestliže je metabolit I. fáze dostatečně polární může být snadno vyloučen ledvinami
- Některé (málo polární) produkty I. fáze vstupují do fáze II., kde se **konjugují s kyselinou glukuronovou, sírovou, octovou nebo s aminokyselinami glycinem či glutaminem** za vzniku vysoce polárního metabolitu, který se již z organismu vyloučí
- Existují i látky, které vstupují přímo do II. fáze (obsahují funkční skupiny schopné přímé konjugace s výše uvedenými složkami) a teprve poté se stávají substrátem pro fázi I

- ❑ Po biotransformaci fázemi I a II je většina látek vyloučena ledvinami nebo játry
- ❑ Některé metabolity, které jsou transportovány z jater do žluči a následně jdou do střev, kde jsou štěpeny enzymy produkoványými střevními bakteriemi, přičemž uvolněné látky se znovu vstřebávají do krve
- ❑ Tento děj se nazývá zpětná resorpce - takto vzniká **tzv. enterohepatální oběh**, který **zpomaluje eliminaci látky z organismu** (tomuto podléhá například **digitoxin**)
- ❑ Hlavním orgánem biotransformace jsou játra, ale biotransformace samozřejmě probíhá i v dalších orgánech, jako např. v trávicím traktu (např. peniciliny metabolizované v žaludku), v plicích, kůži či ledvinách



- V játrech probíhá biotransformace uvnitř **hepatocytů** a jsou za ni zodpovědné jak volné tak především **mikrozomální enzymy** (specifické enzymy umístěné na endoplazmatickém retikulu)
- U některých perorálně podaných látek může v játrech dojít k tak rozsáhlé biotransformaci, že při perorální aplikaci není možné dosáhnout farmakodynamického účinku (proto se např. nitroglycerin aplikuje sublinguálně)

# Faktory ovlivňující biotransformaci

## ■ Genetické faktory

## ■ Existence induktorů a inhibitorů mikrozomálních enzymů

- ▶ Induktory zvyšují **aktivitu** mikrozomálních enzymů, zatím co inhibitory ji snižují
- ▶ Při zvýšení aktivity se aplikovaná látka (např. léčivo) **rychleji** biotransformuje
- ▶ Pokud je metabolit neúčinný či méně účinný je při současném podání induktora nutné podat i vyšší koncentraci látky k dosažení stejného účinku (léčiv)
- ▶ Při podání inhibitora naopak méně látky vyvolá stejný účinek
- ▶ Opačnou situací je však podání inhibitora či induktora s látkou která tvoří aktivní metabolit, zde s induktorem stačí podat látky méně, zatím co s inhibítorem se jí musí podat více

## 🔴 Onemocnění jater

## 🔴 Onemocnění srdce

- ▶ při sníženém průtoku krve játry se zhoršuje metabolismus některých látek

## 🔴 Věk pacienta

- ▶ nejcitlivější k toxickým látkám jsou jedinci s nedostatečně vyvinutými detoxikačními mechanismy (děti) a nebo s těmito mechanismy "opotřebovanými" (staří lidé)

## 🔴 Farmakodynamické faktory

- ▶ Farmakodynamické faktory jako například vazba léčiva na bílkoviny krevní plazmy, a další...

## 🔴 Pohlaví

- ▶ U krys bylo prokázáno, že samci metabolizují rychleji než samice

# Eliminace

- Proces vedoucí k odstranění aktivní látky z organismu
- Aplikované látky a jejich metabolity se z organismu odstraňují různými cestami
- Většina látek je vylučována močí či stolicí
- Hydrofilní produkty biotransformace s menší molekulovou hmotností přestupují přednostně z jaterní buňky do krve a jsou vyloučeny močí, zatím co metabolity s větší molekulovou hmotností přestupují z jaterních buňek do žluči a tou jdou do střev a jsou eliminovány stolicí (pokud nepodléhají zpětné resorpci)
- Hlavním vylučovacím orgánem pro většinu látek jsou však ledviny, přičemž látky se močí vylučují buď v metabolizované podobě nebo ve formě nezměněné

🔴 Látky se z krve do moči dostávají několika způsoby:

## ▶ Glomerulární filtrace přes cévní stěnu

- v oblasti glomerulárních kapilár jsou filtrována v krvi rozpuštěná léčiva, která nejsou vázaná na bílkoviny krevní plazmy
- je to děj pasivní a takto se látka dostává z krve do primární moči

## ▶ Tubulární sekrece

- probíhá ve střední části tubulu pomocí aktivních transportních mechanismů - přenašečů za spotřeby energie (takto se do moči dostávají některé ionty)



## ► **Pasivní difúze**

- Tento děj souvisí se zmenšením objemu moči které proběhne při průtoku tubulem (objem se zmenší asi 100x)
- tím se totiž zvýší koncentrace eliminovaných látek a vzniká tedy velký koncentrační rozdíl mezi močí a krví a některé látky jsou zpětně resorbovány
- zpětná resorpce je zde značně závislá na disociaci látek
- vzhledem k tomu, že látky disociované nejsou schopny zpětné resorpce, dá se zde využít cílené změny pH k podpoře vylučování některých látek (využití při intoxikacích)

- ❶ Výsledné vyloučené množství látky močí je závislé na všech třech již uvedených faktorech. Mimo tyto však existují ještě další faktory, které ovlivňují vylučování látek ledvinami:
  - ▶ *funkční stav ledvin (při porušené funkci ledvin se některé látky mohou v organismu kumulovat)*
  - ▶ *prokrovení ledvin (při jeho snížení se sníží i glomerulární filtrace a dochází opět ke kumulaci látky)*
  - ▶ *podání diuretik (zvýšením diurézy se zvýší i množství vyloučené látky)*
- ❷ Z malé části se jedy vylučují i jinými orgány
- ❸ S praktického hlediska je nutno pamatovat, že mnoho alkaloidů přejde do mléka nebo do masa
- ❹ Také v mléce kojících žen, které kouří tabák, byl dokázán nikotin, a to v množství, jež způsobovalo poruchy u kojence

# Vliv toxického agens na buňku

- **Primárním místem zásahu toxické látky je vždy buňka**
- **Principiálně mohou být toxickými látkami poškozeny:**
  - ▶ soubory buněk až organismus (**nespecifické působení**)
  - ▶ selektivně jen buňky určité tkáně anebo orgánu (**specifické působení**)
- **Při sledování intoxikace, je možné konstatovat že vlastním mechanismem intoxikace je interakce molekul toxických chemických látek s některými molekulami buněk (**molekulární úroveň**)**



❶ Výslednou interakcí mezi molekulami toxických chemických látek a molekulami buňky bývá:

- ▶ *změněný průběh biochemických reakcí*
- ▶ *změněný průběh biologických procesů*
- ▶ *poškození buněčné struktury*

❷ Tyto primární změny na molekulové úrovni se projeví na úrovni buněčné

❸ Dochází následně k tzv. cytopatickému efektu, který se projeví změnou funkcí i změnou struktury buněk

❹ Tento efekt se dále transformuje až na úroveň tkáně, orgánů, případně celého organismu

❶ Buňky rozličných tkání jednoho organismu nejsou stejně citlivé k určité toxické látce, což je způsobeno jejich:

▶ *odlišnou strukturou*

▶ *odlišnými metabolickými procesy*

▶ *rozdílnou charakteristikou průniku škodliviny*

▶ *rozdílnou schopností detoxikačních mechanismů*

# Vazba agens na buňku

## Specifická vazba

- vazba látky na specifický receptor
- receptory jsou oblasti v biomakromolekulách, které selektivně reagují na určité toxicky působící chemické látky
- silové pole receptorové oblasti umožňuje vzájemnou interakci se silovým polem mobilních toxických látek
- interakce je tím silnější, čím bližší je vzájemná strukturní a elektronová podobnost mezi receptorem a toxickou látkou
- analogie se zámekem a klíčem
- **Afinita** - souhrn všech vazebných schopností toxické látky tvořit komplex s molekulami receptoru
- **Vnitřní aktivita** - je schopnost stimulovat receptor

- zámek je zde receptorem a klíč je toxická látka, případně od ní odvozený účinný metabolit
- látky, které mají jen afinitu, pronikají sice do zámku, ale nedokážou ho otevřít (postrádají vnitřní aktivitu)
- v případě, že se jedná o skutečný receptor dané toxické látky, nejen že klíč do zámku pronikne, ale také ho otevře (látka má vnitřní aktivitu)

## Receptory se dělí:

### 1. Jednoduchý (monomolekulární) receptor

- ▶ je složený jen z jedné molekuly a je schopný vytvořit trvalou (stálou-ireverzibilní) vazbu

### 2. Komplexní receptor

- ▶ je složen z definované makromolekulové komponenty spojené s nízkomolekulární složkou jako je např. kov
- ▶ vytváří se jen vazba dočasná (reverzibilní)

### 3. Mezimolekulární receptor

- ▶ je sestavený z několika makromolekul

# Nespecifická vazba

- ❑ Receptory představují jen velmi malou část struktur, na které se toxické látky mohou v tkáních navázat
- ❑ většina molekul toxických látek se proto váže nespecificky
- ❑ takto vázané toxické látky jsou toxikologicky neaktivní
- ❑ v mnoha případech se však jedná o kumulaci látky v organizmu a toxický účinek se objeví až omnoho později
- ❑ v takových případech se jedná o zdánlivou toxikologickou inaktivitu

# Mechanismus toxického účinku

- základem toxického účinku všech chemických látek je změna normální biochemie a fyziologie buněk
- některé tkáně, zvláště epiteliální tkáně včetně jater mají schopnost regenerace, zatímco neuronální buňky regenerovat nemohou
- při toxickém působení může dojít buď k buněčné smrti a ke ztrátě funkce orgánu (ačkoliv většina orgánů má funkční rezervní kapacitu), nebo jen k biochemické či farmakologické disbalanci, která nezpůsobí smrt buňky

## Hlavní mechanismy toxického účinku:

### 1. Interakce mezi receptorem a ligandem

- ▶ Ligand (endogenní nebo exogenní) se váže (většinou) reverzibilně na receptor

## 2. Poškození buněčných membrán

- ▶ Membránový charakter mají mitochondrie, endoplasmatické retikulum, lysosomy, buněčné jádro a myelinový obal nervových vláken
- ▶ Poškozena může být jak **struktura**, tak **funkce** těchto membrán, a to například **blokádou sodíkových kanálů** (neurotoxický účinek **saxitoxinu**, **tetradoxinu**), **změnou fluidity** (útlum funkce CNS působením organických rozpouštědel, detergentů, komplexonů) nebo **poškozením permeability** při kterém může dojít k úniku látek z jádra do cytoplasmy a k porušení bariéry mezi buňkou a prostředím, k zástavě fosforylace v mitochondriích, k uvolnění autohydrolytických enzymů a k autolýze buňky (polypeptidy včelího jedu, hadího jedu, **solí těžkých kovů**).



### 3. Interference s tvorbou buněčné energie

- ▶ hlavním zdrojem energie pro životní procesy v buňce je ATP, který si každá buňka sama produkuje
- ▶ Významná ztráta buněčné energie vede ke ztrátě funkce a ke smrti buňky (např. různé jedy vyvolávající zástavu syntézy ATP)

### 4. Vazba na biomolekuly

- ▶ Mnoho toxických látek poškozuje konfiguraci molekuly bílkovin → funkci enzymů (např. soli těžkých kovů, kyseliny, zásady, alkoholy, aldehydy aj. působící denaturaci bílkovin)
- ▶ Přímá kovalentní interakce s bílkovinnými thioly může přispět k inhibici enzymů

- ▶ kritickým prvním krokem při vyvolání tkáňové nekrózy je u většiny chemických látek tvorba **volných radikálů** a jejich reakce s lipidy za tvorby lipidických peroxyradikálů
- ▶ rychlá reakce elektrofilních chemických látek s nukleofilními místy uvnitř DNA má za následek mutagenní a karcinogenní účinek (např. **alkylace**)
- ▶ inhibice syntézy RNA se projeví zástavou proteosyntézy (např. působením **akridinu, aktinomycinu D**)

## 5. Poškození homeostázy vápníku

- ▶ vápník hraje klíčovou roli v regulaci mnoha buněčných fcí
- ▶ jeho zvýšená hladina v buňce ( v důsledku zvýšeného přítoku vápníku nebo sníženého vyplavení vápníku přes **plazmatickou membránu** ) je spojena s jejím **nekrotickým poškozením**

- ▶ Homeostázu vápníku poškozují např.: ionty **kovů**, **nitrofenoly**, **chinony**, **aldehydy** aj.
- ▶ Zvýšená hladina vápníku může aktivovat nelysosomální proteázy, které mohou způsobit buněčnou smrt, nebo aktivovat určité endonukleázy, čímž dochází k fragmentaci DNA a ke kondenzaci chromatinu

## 6. Zásah do buněčného cyklu

- ▶ Základními etapami vývoje buňky je **mitotická fáze** (vlastní dělení buňky) a **interfáze** (interval mezi skončením jednoho dělení a začátkem dalšího dělení )
- ▶ Při **déletrvající** expozici toxické látky dochází k zasažení všech fází
- ▶ Při **krátkodobé** expozici dochází k zásahu do mitotické fáze (např. kolchicin, yperit)

# Stupně poškození buněk

- Charakter poškození buňky může být různý a bývá zpravidla odstupňovaný:
- ▶ **Cytopatický efekt** - při interakci buňky s toxickou látkou dochází k narušení některých procesů probíhajících v buňce, ale životaschopnost buňky zůstává zachována
- ▶ **Cytostatický efekt** - základní funkce buňky působením toxických látek zůstávají nepoškozené, ale buňka se nemůže množit
- ▶ **Cytotoxický efekt** - při působení toxických látek dochází k usmrcení buňky

# Projevy toxického účinku

- organismus je celek složený z několika vzájemně koordinovaných orgánových soustav
- organismus může zahynout, je-li toxickou látkou poškozena byť pouze jedna z nich
- může však dojít k současnému působení na několik soustav, ke vzájemnému ovlivňování částečně poškozených soustav a tyto patologické vztahy se mohou rozvíjet hodiny, dny, měsíce i roky
- podle rychlosti rozvoje toxických účinků rozlišujeme **bezprostřední** a **opožděnou** toxicitu
- u většiny toxických látek nastává reakce ihned po jednom podání

- ❑ opožděná toxická reakce nastává s odstupem určitého času (např. karcinogenní účinky mají latenci 20 až 30 let – **diethylstilbestrol, organofosfáty** s anticholinesterázovou aktivitou působí neurotoxicky až za několik dní po expozici)
- ❑ **Lokální toxické účinky** se projevují v místě prvního kontaktu toxické látky s biologickým systémem (kůží, trávicím traktem, respiračním traktem)
- ❑ **Systemová toxicita** nastává po většině toxických látek (projeví se na celé orgánové soustavě/vách)
- ❑ všechny orgány nebývají zasaženy stejně silně (většinou se toxicita projeví jen na několika orgánech → **cílové orgány**)
- ❑ cílovými orgány systémové toxicity jsou nejčastěji orgány CNS, dále pak krev a krvevorný systém a vnitřní orgány
- ❑ nejméně často jsou cílovými orgány sval a kost

- cílovými orgány nemusí být ty orgány, v nichž je nejvyšší koncentrace toxické látky (např. toxicita olova se projevuje na měkkých tkáních a přitom je jeho nejvyšší koncentrace v kosti )
- Zvláštním mechanismem toxického působení je **chemická alergie**
- podkladem alergické reakce na chemickou látku je imunologicky zprostředkovaná tvorba protilátek po předchozím podání toxické látky (obvykle za 1 až 2 týdny)
- alergická reakce se rozvine po opětovném podání i velmi nízké dávky toxické látky (interakcí antigen - protilátka) a může se projevit od malých poškození kůže (urtikarie, dermatitis), očí (zánět spojivek) až po anafylaktické reakce)

# Jedy

## I.A skupina - vodík a alkalické kovy

- ❑  $H_2$  je netoxický plyn, je však snadno hořlavý a se vzduchem tvoří výbušné směsi
- ❑ vodík tvoří důležitou součást kyselin a hydroxidů, látek s významnými **místními účinky**
- ❑ vodíkové, resp. oxoniové kationty ( $H_3O^+$ ) a hydroxidové anionty ( $OH^-$ ) jsou **podstatou leptavosti** a žíravosti, přičemž míra leptavosti je přímo úměrná ke koncentraci těchto iontů
- ❑ Na intenzitu leptavosti má však také vliv druhý iont
- ❑ Kyseliny všeobecně způsobují vznik puchýře na kůži, kterým už další kyselina proniká jen těžko



- Hydroxidy naproti tomu působí hydrolýzu bílkovin a pronikají tak hlouběji a hlouběji
- Při potřísnění kůže žíravinou je třeba žíravinu co nejrychleji odstranit
- Ihned po zasažení spláchneme žíravinu proudem vody
- v případě, že jde o látku, která se při míchání s vodou prudce zahřívá (např. koncentrovaná kyselina sírová), je někdy lepší nejprve kyselinu setřít a teprve poté opláchnout vodou
- dojde-li k vylití většího množství kyseliny či hydroxidu na oděv, je třeba jej co nejrychleji svléknout ➔ hrozí připečení oděvu ke kůži
- K případné neutralizaci kyselin či zásad přistupujeme až po opláchnutí vodou.
- někdy může okamžitá neutralizace totiž uškodit (např. při neutralizaci kyselin roztokem mýdla vznikají volné mastné kyseliny, které utvoří nad místem poleptání těžko omyvatelný povlak, pod kterým může kyselina dále leptat)

- ❑ Kyseliny se obvykle neutralizují roztokem **hydrogenuhlíčanů** či **mýdlem**, zásady neutralizujeme např. **octem** či **citronovou šťávou**
- ❑ Při vniknutí kyseliny nebo zásady do oka je zejména třeba jednat rychle (vteřiny rozhodují o tom, jestli dotyčný přijde o zrak či nikoliv)
- ❑ oko vodou vymýváme alespoň několik minut, následně postiženého dovést k lékaři
- ❑ Při požití kyselin nebo zásad **nevyvoláváme zvracení**, jak je to obvyklé při ostatních otravách
- ❑ v případě požití žíravín je naopak **nutné podat co nejvíce tekutin**, a to jak neutralizujících, tak neneutralizujících (např. vody)
- ❑ neutralizující tekutiny plní svůj účel lépe, ale je složité přinutit postiženého, aby vypil např. litry octa

- ❑ při požití **kyselin** se jako nejvhodnější jeví požití **mléka** či hydrogenuhličitanu (**jedlá soda**)
- ❑ při požití **zásad** podáváme k pití **ocet** nebo **citronovou šťávu**
- ❑ po poskytnutí 1. pomoci → vždy nutný lékař

## Lithium Li

- ❑ Lithium je z alkalických kovů relativně nejtoxičtější
- ❑ Smrtelná dávka chloridu lithného je pro člověka několik gramů
- ❑ toxicita je dána jeho značnou podobností se sodíkem a draslíkem (biogenní), vytvářejí osmotickou rovnováhu a jsou důležité při nervovém vzruchu
- ❑ Lithium je zastoupit nemůže
- ❑ Malá množství lithia, která nevedou k toxickému účinku, jsou přijímána pitnou vodou či potravou

- ❑ Lithium se z trávicí soustavy vstřebává velice rychle a téměř kompletně
- ❑ přibližně 95% dávky lithia se vylučuje ledvinami
- ❑ při nedostatku sodných iontů se vylučování lithia zpomaluje  
➔ podávání močopudných prostředků, které z těla sodík vyplavují, a požívání stravy, chudé na sodík, zvyšuje pravděpodobnost projevu otravy lithiem
- ❑ nebezpečí zejména v těhotenství ➔ lithium má na plod nepříznivý vliv
- ❑ u novorozenců byla v těchto případech pozorována struma a také poškození centrální nervové soustavy
- ❑ lithné ionty jsou též vylučovány do **mateřského mléka**  
(Zaječická, Mlýnský pramen, Vincentka)

- ❑ akutní otrava lithiem se projevuje jednak **potížemi trávicími** - objevují se průjmy a nevolnost, ale hlavně **potížemi nervové soustavy** - třes, svalové záškuby a poruchy pohybové souhry
- ❑ vysoké dávky lithia vedou k hlubším poruchám CNS (problémy s artikulací, křeče)
- ❑ chronicky lithium způsobuje **poškození nervů** a **poškození ledvin**
- ❑ protijed lithia není znám, při otravě se podává **hydrogenuhličitan sodný** (urychluje vylučování lithia z těla)

# Sodík Na

- sodík patří mezi biogenní prvky
- je důležitý zejména pro přenos nervových impulsů, pro činnost srdce, pro metabolismus cukrů a proteinů
- Reguluje také oběh krve a celkovou osmotickou rovnováhu
- Pro člověka jsou sodné ionty prakticky netoxické
- Smrtelná dávka chloridu sodného se u člověka pohybuje mezi 150 až 280 g, přičemž takovéto množství soli patologicky změní osmotickou rovnováhu, takže z buněk odejde příliš mnoho vody
- **0,9% roztok chloridu sodného je znám jako fyziologický roztok a má stejnou osmotickou sílu, jako tělní tekutiny**
- **je důležité, že roztoky s větší koncentrací než 0,9 % už nemají schopnost zahnat žízeň a působí spíše opačným způsobem**

# Draslík K

- Draslík je biogenním prvkem, jež nemůže být zastoupen sodíkem
- Je důležitý pro přenos nervových vzruchů, avšak působí jako antagonistu sodíku
- draselné ionty jsou pro člověka taktéž málo toxické, ale jsou asi šestkrát jedovatější než ionty sodíku
- důležitý je poměr koncentrací iontů draselných a sodných
- požití chloridu draselného způsobuje křeče a nepravidelnou srdeční činnost
- asi 15 g chloridu draselného již způsobuje otravu

# Rubidium Rb, Cesium Cs, Francium Fr

- rubidium a cesium jsou z toxikologického hlediska podobné sodíku a draslíku
- problémy může působit radioaktivita některých izotopů
- větší dávka solí cesia vyvolává zúžení dýchacích cest
- francium není z toxikologického hlediska dobře prozkoumáno



## II.A skupina - kovy alkalických zemin

### Beryllium Be

- ❑ Kovové beryllium a jeho sloučeniny jsou vysoce toxické látky
- ❑ Je to zapříčiněno schopností beryllia vytěsňovat některé biogenní prvky, zejména hořčík
- ❑ Při otravě berylliem dochází k poškození jater, ledvin a nervového systému
- ❑ Beryllium dále narušuje syntézu hemu a globinu v červených krvinkách
- ❑ Četné sloučeniny beryllia jsou karcinogenní
- ❑ Vdechování prachu beryllia a jeho sloučenin způsobuje onemocnění plic, zvané berylliosa
- ❑ V popílku z uhlého prachu se nachází až 4% beryllia, takže otravy tímto prvkem nejsou tak vzácné

# Hořčík Mg

- hořčík je **biogenní prvek**, **antagonista vápníku**
- hraje důležitou roli při řadě enzymaticky katalyzovaných reakcích, například při glykolýze a při reakcích, kterých se účastní ATP
- pro organismus je prakticky **netoxický**
- poranění, způsobená kovovým hořčíkem či slitinami, které jej obsahují, se špatně hojí

# Vápník Ca

- vápník je taktéž **biogenní prvek**, buňky jej využívají jako **signální ion**
- vápník se účastní svalového stahu, pomáhá stabilizovat fosfolipidové membrány tak, že kompenzuje odpuzující se záporné náboje fosfátů
- hydroxid a oxid vápenatý jsou žíraviny, chlorid vápenatý leptá sliznice a oči, při dlouhodobém působení vznikají vředy

## Stroncium Sr

- ☐ Stroncium je relativně málo toxické, ale sloučeniny stroncia jsou toxičtější než sloučeniny vápníku a hořčíku
- ☐ Stroncium se špatně vstřebává, což snižuje akutní toxicitu
- ☐ Smrtelná dávka chloridu strontnatého je asi 30 g
- ☐ Pro svou podobnost s vápníkem bývá stroncium ukládáno v kostech, poblíž kostní dřeně → radioisotop stroncia  $^{90}\text{Sr}$ , který je  **$\beta$ -zářičem**, tak narušuje krvetvorbu, což může vést až ke vzniku leukémie

## Baryum Ba

- ☐ Toxicita barnatých solí závisí na jejich rozpustnosti (**chlorid, dusičnan, chlornan, octan a uhličitan barnatý** jsou jedovaté, tak **síran barnatý** je pro svou prakticky nulovou rozpustnost nejedovatý – RTG)

- ❑ při vdechování prachových částicek Ba může docházet ke vzniku barytosy (záněty průdušek a plic)
- ❑ toxická dávka chloridu barnatého je u člověka asi 0,2 g, přičemž smrtelná dávka se pohybuje mezi 0,8 a 2 g
- ❑ k účinkům barya patří dráždění trávicího ústrojí, které se projevuje sliněním, zvracením, střevními kolikami a krvácením do trávicího ústrojí
- ❑ dále působí baryum na nervový systém a na buňky kosterního a srdečního svalstva (třes, dýchací potíže, bolesti v celém těle)
- ❑ smrt nastává za plného vědomí zástavou srdce při paralýze končetinových svalů
- ❑ chronicky baryum způsobuje zánětlivá onemocnění mozku, degenerativní změny jater a sleziny, ovlivňuje též hladké a srdeční svalstvo
- ❑ negativně působí na rozmnožovací soustavu muže i ženy

- ❑ K otravám baryem může dojít při použití nekvalitního síranu barnatého pro rentgen, který obsahuje jisté množství uhličitanu či jiné rozpustnější soli
- ❑ dusičnan barnatý se dříve přidával do střelného prachu
- ❑ uhličitanu barnatého se používá jako jedu na krysy
- ❑ při léčení otrav baryem je vhodné co nejrychleji podat roztok síranu sodného, který barnaté ionty přítomné v trávicím ústrojí přemění na nerozpustný síran barnatý

## Radium Ra

- ❑ Radium se svojí toxicitou blíží baryu, je však mimořádně nebezpečné svou radioaktivitou

# III.A skupina - skupina boru

## Borany $B_xH_y$

- Borany jsou velmi toxickými sloučeninami
- Diboran  $B_2H_6$  je samozápalný plyn, který dráždí plíce podobně jako fosgen
- Pentaboran  $B_5H_{11}$  je 10x toxičtější než diboran, oba se mohou vstřebávat též kůží, poškozují ledviny, játra a hromadí se v centrální nervové soustavě

## Kyselina boritá $H_3BO_3$

- Kyselina boritá a její soli (boritany) bývají považovány za poměrně bezpečné látky (v medicíně se používají k desinfekci - borová voda)

- jejich jedovatost bývá podceňována a může tak dojít k akutním i chronickým otravám
- smrtelná dávka kyseliny borité je pro dospělé asi 15 g, pro děti jen pouhé 2 g.
- u kyseliny borité byly prokázány, **teratogenní účinky** (přitom nemá **ani karcinogenní ani mutagenní účinky, což při prokázané teratogenitě nebývá obvyklé**)
- je to dáno mechanismem účinku (vyvíjející se plod používá při diferenciaci buněk na jednotlivé tkáně a soustavy mimo jiné tzv. dotykového mechanismu - kde se uplatňuje receptorový rozpoznávací systém na bázi sacharidů; kyselina boritá dosti selektivně váže tyto sacharidy, čímž znemožňuje plodu diferenciovat se); takovýto účinek vyvolávají již poměrně **nízké koncentrace kyseliny borité**

# Hliník Al

- Hliník není toxikologicky významným prvkem
- Hlinité sloučeniny se špatně rozpouštějí a nejsou tedy ani příliš toxické
- v posledních letech se koncentrace hliníku v životním prostředí začala zvyšovat, což je způsobeno zejména **snížením pH v důsledku kyselých dešťů**
- Zatím se projevují **dosti silné toxické účinky na ryby a rostliny, na lidi hliník tak silně neúčinkuje**
- Člověk za den přijme průměrně 10 mg hliníku. Organismus vstřebá však pouze asi 0,1% z této dávky; děti hliník vstřebávají lépe
- Hliník je součástí léčiv, zvaných antacida, kterých se používá proti překyselení žaludku; dlouhodobé používání antacid zvyšuje hladinu hliníku v organismu.



- ❑ hlinité ionty jsou vylučovány zejména močí, při selhání vylučovacího systému tak může hladina hliníku enormně vzrůst
- ❑ hliník se pak může hromadit, a to zejména **v kostech a v plicích**
- ❑ Pokud ledviny fungují správně, k otravě hliníkem většinou nedochází
- ❑ pokud však hlinité ionty dlouhodobě přijímají **lidé s poškozenými ledvinami**, může dojít k projevům otravy (**demence a křeče**)
- ❑ zvýšená hladina hliníku v lidském mozku bývá spojována s některými syndromy **demence**
- ❑ při **Alzheimerově nemoci** bývají nalezeny v mozku vysoké koncentrace hliníku; mechanismus, jakým se hliník do mozku dostane, však není znám
- ❑ vedou se spory o tom, zda přítomnost vyšších koncentrací hliníku může Alzheimerovu chorobu vyvolat či ne

## Galium Ga

- ❑ galium nepatří mezi toxikologicky významné prvky
- ❑ hromadí se v kostech, ledvinách, játrech a také v nádorech
- ❑ může působit jako cytostatikum

## Indium In

- ❑ pokusy na zvířatech prokázaly, že soli indité jsou jedovaté
- ❑ vyvolávají křeče, obrnu, při chronických otravách chudokrevnost a mají škodlivý účinek na ledviny a játra

## Thallium Tl

- ❑ Všechny thalné soli jsou velmi prudkými jedy, speciálně pro teplokrevná zvířata

- ☛ toxicita závisí na rozpustnosti - toxické jsou jen rozpustné thalné sloučeniny
- ☛ síran thalný a chlorid thalný se používají jako účinný **deratizační prostředky (nemají chuť)**
- ☛ Thallium je buněčný jed, obzvláště snadno se váže na nervovou tkáň a vylučovací orgány
- ☛ váže se na thiolové skupiny (cysteinové zbytky) enzymů
- ☛ je antagonistou draslíku
- ☛ je také podezříváno z **teratogenního a karcinogenního účinku**
- ☛ thallium se rychle vstřebává kůží, plícemi a trávicím traktem, prochází placentou, nachází se též v plodové vodě a mateřském mléku otrávených
- ☛ vylučuje se močí a stolicí (vylučování začíná poměrně brzy, ale protahuje se na několik týdnů)
- ☛ otrava nastává již po dávkách 0,1 až 0,2 g thalné soli, smrtelnou dávkou je 1 až 5 g
- ☛ **je zajímavé, že děti jsou vůči thalliu odolnější než dospělí**

- ❑ **Projevy otravy** - krvavé zvracení, bolesti břicha a prsou či úporná zácpa, problémy nervové soustavy - delirium, křeče, obrny i bezvědomí i epileptické záchvaty, bolesti kloubů
- ❑ nejtypičtější příznak otravy thalliem - vypadávání vlasů a chlupů, jejichž vlasový kořínek působením thallia křehne
- ❑ Při těžších otravách → ☠ (smrt)
- ❑ **Antidota** - podání většího množství jodidů

# IV.A skupina - skupina uhlíku

## Uhlík C

- ☛ Grafitový nebo uhelný prach může při vdechování způsobit pneumokoniosu plic (dechové problémy, bolesti hlavy, kašel - nemoc z povolání horníků)
- ☛ Jedovaté jsou některé C-sloučeniny ( $\text{CO}$ ,  $\text{CS}_2$ ,  $\text{COCl}_2$ ,  $\text{HCN}$ )

### ☠ Oxid uhelnatý ☠

- ☛ Oxid uhelnatý je bezbarvý plyn **bez chuti a zápachu**, nemá dráždivé účinky
- ☛ Je **nepatrně lehčí než vzduch**, hoří modrým plamenem
- ☛ je-li ve vzduchu přítomen v množství 12,5 až 74,2%, vybuchuje za vzniku oxidu uhličitého
- ☛ s některými kovy reaguje oxid uhelnatý za vzniku **karbonylů**, které jsou také vysoce toxické

- ❑ Otrava oxidem uhelnatým je jednou z nejčastějších otrav vůbec
- ❑ Její nebezpečnost tkví v tom, že oxid uhelnatý je nepostřehnutelný smysly
- ❑ Oxid uhelnatý vzniká všude, kde dochází k nedokonalému spalování (kouř cigaret, výfukové plyny, vzniká např. po výbuchu střelného prachu, je též součástí vodního plynu a svítiplynu)
- ❑ Oxid uhelnatý se vstřebává plicemi a rychle se slučuje s hemoglobinem, za vzniku **karboxyhemoglobinu**
- ❑ vazba oxidu uhelnatého k železnatému iontu hemoglobinu je přibližně **220krát silnější než vazba kyslíku**
- ❑ vazba je však reverzibilní a oxyhemoglobin lze regenerovat zvýšeným přísunem kyslíku

- ❶ ve tkáních se oxid uhelnatý váže na myoglobin a **blokuje dýchací enzymy zvané cytochromoxidasy**, takže dochází k buněčnému dušení
- ❷ Oxid uhelnatý snadno proniká placentární bariérou a **ohrožuje tak plod**, který je vůči němu obzvláště citlivý
- ❸ mladí lidé jsou k oxidu uhelnatému všeobecně citlivější než staří.
- ❹ **Projevy otravy** – nastávají při překročení 10% koncentrace karboxyhemoglobinu v krvi
- ❺ otrava oxidem uhelnatým se projevuje zejména na orgánech, citlivých na nedostatek kyslíku (**srdce, mozek**)
- ❻ lehčí otravy se projevují **bolestmi hlavy, bušením krve v hlavě, tlakem na prsou, závratěmi; dostavuje se celková nevolnost, zvracení**
- ❼ barva kůže se mění na **třešňově červenou**, což je způsobeno přítomností krve s karboxyhemoglobinem v kapilárách
- ❽ pokud je dotyčný přenesen na čerstvý vzduch, dojde k rychlému zotavení

- ❑ při těžších otravách oxidem uhelnatým značný sklon k mdlobám (slábnou nohy, člověk přestává cítit půdu pod nohama, předměty se zdají být větší, tělesná teplota stoupá až na 42°C)
- ❑ ačkoli si postižený uvědomuje svou situaci, nemá obvykle dostatek síly k útěku a upadá v zamořené oblasti do bezvědomí
- ❑ bezvědomí trvá několik dní, a to i v případech, že je dotyčný zachráněn a hladina karboxyhemoglobinu v krvi se vrátí opět k normálu
- ❑ po probuzení můžeme pozorovat změny povahy a intelektu
- ❑ smrt nastává zadušením a může nastat jak téměř okamžitě po silné expozici, tak i po mnoha dnech
- ❑ otrava oxidem uhelnatým je vždy vážná



## Oxid uhličitý CO<sub>2</sub>

- ☛ Oxid uhličitý je plynná látka bez zápachu, těžší než vzduch, takže se hromadí při zemi
- ☛ vzniká při dýchání, ale též při kvašení a hnití. Je obsažen v atmosféře v množství asi 0,03%
- ☛ při obsahu nad 5 % ve vzduchu tlumí CNS a dýchací centrum (bolesti hlavy)
- ☛ při vdechování vzduchu o koncentracích větších než 20% nastává smrt zástavou dechu v průběhu několika sekund

## ☠ Fosgen COCl<sub>2</sub> ☠

- ☛ Fosgen je jedním z nejnebezpečnějších plynů
- ☛ jako bojový plyn byl poprvé použit v první světové válce
- ☛ v průmyslu se používá při výrobě pesticidů, barviv a léčiv

- ☛ **Projevy otravy** - kašel, bolesti břicha, pocit žízně, modrání koncových částí těla (cyanosa), vědomí však zůstává neporušené
- ☛ **Vážnější otravy** → edém plic a ☠ (smrt)
- ☛ fosgen se může tvořit i z halogenovaných uhlovodíků, jako je tetrachlormethan či chloroform, a to působením světla či vyšších teplot za přítomnosti kyslíku → Proto je nutno tyto látky uchovávat v **tmavých lahvích** a přidávat k nim **stabilizátor**

## ☠ **Sirouhlík CS<sub>2</sub>** ☠

- ☛ Sirouhlík je významným průmyslovým rozpouštědlem
- ☛ k otravám dochází poměrně často, přestože je čichově snadno odhalitelný i v malých množstvích
- ☛ působí narkoticky a poškozují nervovou soustavu

🔴 Poškozuje paměť a vyvolává známky schizofrenie, melancholie a parkinsonismu, oslabuje sexuální potenci, vyvolává chudokrevnosť a poruchy srdečného svalu

## ☠️ **Kyanovodík HCN** ☠️

🔴 Kyanovodík je veľmi ľekavá kapalina s bodem varu 25°C.

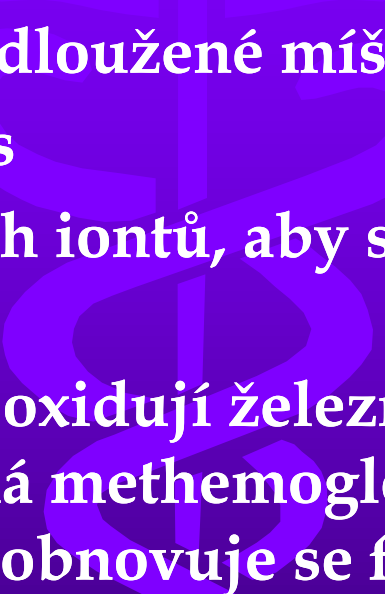
🔴 charakteristicky páchne po horčkých mandľách, ale značná časť populácie je vŕči kyanovodíku necitlivá a nedokáže jeho zápach rozpoznať

🔴 toxický je kyanidový aniont  $\text{CN}^-$ , ktorý je obsažený v kyanidech a môže sa enzymaticky i neenzymaticky uvoľniť z rôznych organických sloučenín, např. z nitrilů ( $\text{R-CN}$ ) či z glykosidu amygdalinu

🔴 Kyanidovou otravu môže spôsobiť i předávkování se nitroprusidem sodným  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ , který se používá proti vysokému krevnímu tlaku

- Hexakynoželezitan draselný (červená krevní sůl) a hexakynoželeznatan draselný (žlutá krevní sůl) tolik toxické nejsou
- Do organismu proniká HCN velmi rychle všemi cestami (sliznicemi, kůží, plícemi)
- kyanovodík může velmi lehce pronikat buněčnými membránami, neboť se při fyziologickém pH vyskytuje především v nedisociovaném stavu
- kyanidový iont má vysokou afinitu k železitým iontům
- po průniku do buňky velmi rychle reaguje s trojmocným železem cytochromoxidasy dýchacího řetězce v mitochondriích
- je tak zablokován přenos elektronu na molekulární kyslík, který tak nemůže být využit pro oxidační pochody

- vzhledem k tomu, že tkáně nemohou zpracovávat kyslík, obsahuje i žilní krev mnoho oxyhemoglobinu a je tudíž světle červená
- Kyanovodík patří k nejrychleji působícím jedům
- nejrychlejší je průběh otravy po inhalaci par kyanovodíku - smrt nastává v průběhu několika sekund
- při požití anorganických kyanidů se kyanovodík uvolňuje působením kyseliny chlorovodíkové v žaludku příznaky otravy se objeví po několika minutách
- po požití nitrilu nebo amygdalinu z rostlinných zdrojů se otrava začíná projevovat až po určité době latence - od čtvrt hodiny po hodinu
- smrtelnou dávkou kyanovodíku pro člověka je 50 mg, v případě kyanidu draselného 200 mg

- 
- ❑ **Projevy otravy** - u tkání s největšími nároky na kyslík; nejcitlivější je nervová tkáň (únava, bolesti hlavy, hučení v uších a nevolnost, barva kůže je růžová)
  - ❑ smrt nastává jako důsledek nedostatku kyslíku životně důležitých center v prodloužené míše, zejména dýchacích
  - ❑ **Terapie** – rozhoduje čas
  - ❑ podání dávky železitých iontů, aby se zrušila vazba kyanidů na cytochromoxidasu
  - ❑ podání dusitanů, které oxidují železnatý ion hemoglobinu na železitý, přičemž vzniká methemoglobin, vytváří se kyanmethemoglobin a obnovuje se funkce cytochromoxidasy

- ❑ k urychlení detoxikace slouží i podání thiosíranu sodného, který kyanidový iont přeměňuje za působení enzymu **rhodanidasy** na rhodanidový, který je relativně netoxický a rychle se vylučuje močí
- ❑ alternativní možnost představuje podání komplexu  $\text{Co}_2\text{EDTA}$ , kde má kobalt vysokou afinitu ke kyanidovým iontům a vznikají tak stabilní komplexy

## Křemík Si

### Oxid křemičitý $\text{SiO}_2$

- ❑ Dlouhodobé vdechování prachu oxidu křemičitého, případně křemičitanů → Silikóza plic (doly, kamenolomy, sklářství, stavebnictví...)

# Azbest

- Azbest je tvořen vláknitými křemičitany vápenatými a hořečnatými
- vdechování jeho drobných vláken → tzv. **azbestosa**
- v případě azbestu byla prokázána jeho **karcinogenita**

# Germanium Ge

- Germánium vzhledem ke svému rozšíření nepatří mezi toxikologicky významné prvky
- Germanovodíky jsou považovány za nebezpečné jedy, které mohou způsobovat hemolýzu krve



# Cín Sn

- ❑ Cín a jeho anorganické sloučeniny nejsou většinou příliš toxické
- ❑ Roztoky cínatých a cíničitých solí však mohou působit dráždivě, zejména kvůli redukčním vlastnostem dvoumocného cínu a probíhající hydrolýze
- ❑ Toxický je **stannan  $\text{SnH}_4$**
- ❑ Organické sloučeniny cínu jsou vysoce neurotoxické, obzvláště pro hmyz

# ☠ Olovo Pb ☠

- ☛ Olovo je z toxikologického hlediska velice významným prvkem především **chronickými účinky** (akutní účinky jsou relativně slabé - otravu vyvolají až 2-3 g octanu olovnatého, smrtelnou dávkou je pro člověka 20 až 25 g)
- ☛ Olovo se v organismu **hromadí** a vyvolává chronickou otravu
- ☛ z olověných nádob, nebo jen z nádob olovo obsahujících se může olovo uvolňovat, a to zejména při styku s kyselými roztoky (různé nápoje, džusy, voda s rozpuštěným oxidem uhličitým...)
- ☛ používání olověných trubek vedlo ve starověkém Římě ke vzniku otrav olovem
- ☛ olovo se může mnoha způsoby dostat do potravin
- ☛ výfukové plyny, vzniklé spalování olovnatého benzínu, obsahují páry chloridu olovičitého, rovněž pevné částičky mohou obsahovat olovo

- ❑ rostliny poměrně snadno olovo kumulují, přičemž rostliny, vyskytující se podél frekventovaných silnic, obsahují značná množství olova (proto by se tyto rostliny měly využívat až od vzdálenosti 100 metrů od frekventované silnice)
- ❑ k otravám olovem může vést i požití olověných barviv, které, ač ve vodě nerozpustné, se rozpouštějí v žaludeční kyselině chlorovodíkové
- ❑ roztavené olovo, jehož teplota se pohybuje nad 600°C je těkavé a inhalace jeho výparů taktéž vede k otravě
- ❑ nejvíce ohrožení jsou lidé, kteří se s roztaveným olovem stýkají (v hutnictví, sklářství a při výrobě akumulátorů...)
- ❑ olovo do těla vstupuje zejména trávicí a dýchací soustavou
- ❑ podíl olova, vstřebaného z trávicí soustavy, závisí na věku
- ❑ dospělí absorbují asi 10% požití dávky, zatímco děti až 40%
- ❑ při přechodu přes střevní bariéru snad olovo využívá transportní mechanismus, určený pro vápenaté ionty

- ❑ nedostatek železa v potravě taktéž usnadňuje vstřebávání olova
- ❑ příjem olova plícemi závisí jednak na objemu vdechovaného vzduchu, jednak na velikosti částic, neboť pouze částice menší než  $0,5 \mu\text{m}$  se dostávají až do plic
- ❑ olovo prochází placentární bariérou a vstupuje rovněž do mateřského mléka
- ❑ kůží anorganické sloučeniny nepronikají, ale **lipofilní organické sloučeniny** olova (např. tetraethylolovo) ano
- ❑ V krvi se více než 90% olova váže na červené krvinky, zejména na jejich membránu a hemoglobin, odtud se olovo dostává nejprve do měkkých tkání (ledvin, jater), následně se ukládá zejména v kostech
- ❑ Olovo, zabudované do kostí, již toxické není, ale některé faktory, např. těhotenství či otrava ethanolem, mohou způsobit jeho vyplavení a přivodit tak náhlou otravu i po dlouhé době od expozice

- ☛ pouze malé množství olova se ukládá v mozku
- ☛ vylučování olova probíhá zejména močí
- ☛ **Akutní otravy** olovem jsou poměrně vzácné a vznikají obvykle při vdechování par olova, případně po požití vysoce kontaminované potravy
- ☛ objevují se příznaky působení na nervovou soustavu, jako je svalová slabost, dále probíhá rozklad červených krvinek s následným poškozením ledvin
- ☛ Při **chronické otravě** dochází k postižení celé řady orgánových systémů a biochemických pochodů
- ☛ nejdůležitější je ovšem působení na nervovou soustavu
- ☛ děti, a to zejména batolata, jsou vůči olovu mnohem citlivější
- ☛ dochází k poškození mozku, které se projevuje závratěmi a končí až kómatem a smrtí, kdy bývá nalezen edém mozku
- ☛ Při chronické otravě olovem dochází zejména u dětí ke snižování schopnosti soustředit se, přičemž IQ také klesá

- ❑ Olovo nejspíš ovlivňuje funkci neurotransmiterů (acetylcholin, dopamin či kyselina  $\gamma$ -aminomáselná) a poškozuje kapiláry v mozku
- ❑ Olovo působí na hladký sval trávicí trubice, kdy dochází k projevům zvracení až anorexie, vzniká zácpa
- ❑ v případě těžších otrav se objevují záchvatovité střevní křeče, které jsou příčinou silných bolestí břicha a kolik
- ❑ dále má olovo vliv na vznik chudokrevnosti; je to způsobeno zejména inhibicí některých enzymů při syntéze hemu
- ❑ olovo je toxické pro ledviny
- ❑ Olovo má špatný vliv na vývoj gamet, oslabuje imunitní systém a je podezřelé z karcinogenních účinků (**dvojmocné**)
- ❑ Při léčbě otrav olovem se aplikují chelatační činidla (edetan vápenato-disodný, dimerkaprol či d-penicilamin)
- ❑ chelatační činidla komplexují olovnaté ionty, přičemž vzniklé komplexy mohou být vyloučeny pomocí ledvin

- V případě organických sloučenin olova (např. tetraethylolova) nemá podávání chelatačních činidel takový účinek, neboť většina olova je přítomna v neionizované formě a chelatační činidla pouze urychlují vylučování anorganického olova, vzniklého biotransformací příslušné organické sloučeniny
- z běžně dostupných prostředků má příznivý vliv podání mléka či čaje

# V.A skupina - skupina dusíku

## Dusík N

- Za normálních podmínek je dusík neškodný plyn (vzduch obsahuje více než 70% dusíku - je-li však procento dusíku výrazně zvýšeno, hrozí udušení z nedostatku kyslíku)
- Dusík je toxikologicky významný prvek, jako součást organických sloučenin (biogenní aminy, alkaloidy, nitrosloučeniny...), rovněž jako součást sloučenin anorganických (oxidy, kyseliny a jejich soli, estery, amoniak, hydrazin, hydroxylamin a azidy)



## Oxid dusný $N_2O$

- ❑ Oxid dusný je z oxidů dusíku nejméně jedovatý
- ❑ je to nehořlavý a nevýbušný plyn nasládlé chuti
- ❑ je to prostředek celkového znecitlivění
- ❑ je-li vdechován čistý oxid dusný, způsobuje cyanosu a hlubokou narkózu, která by vyústila v udušení
- ❑ jako anestetika se užívá jeho směsi se vzduchem, zvané rajský plyn

## Oxid dusnatý NO

- ❑ Oxid dusnatý silně dráždí dýchací cesty, způsobuje cyanosu a hemoglobin mění na oxidovaný methemoglobin (Dochází k oxidaci železa na vyšší stupeň ( $Fe^{3+}$ ); methemoglobin nemá afinitu ke kyslíku, tzn. není schopen kyslík přenášet

- **Přítomnost methemoglobinu v krvi se projevuje modravým zbarvením kůže**
- **dusičnany obsažené ve vodě a v některých potravinách (např. uzené maso, některé druhy zeleniny) ohrožují zejm. kojence, protože jejich organismus nemá schopnost zpětně přeměnit methemoglobin na hemoglobin**
- **Oxid dusnatý se na vzduchu snadno oxiduje, a proto se vyskytuje většinou ve směsi s oxidem dusičitým, jako tzv. nitrosní plyny NO<sub>x</sub>.**
- **Nejvyšší přípustnou koncentrací nitrosních plynů ve vzduchu je 0,1 mg/m<sup>3</sup> během 24 hodin**

## Oxid dusičitý NO<sub>2</sub>

- ❑ Oxid dusičitý lze snadno odhalit čichem podle typického odporně nasládlého zápachu
- ❑ již ve velmi nízkých koncentracích působí dráždivě na dýchací cesty
- ❑ akutní otrava se projevuje úporným kašlem, může vznikat edém plic či jiná plicní poškození
- ❑ v krvi se objevuje methemoglobin, což se projevuje cyanosou (v těžších případech působí šok, křeče, zástavu dechu a smrt)
- ❑ nitrosní plyny jsou podezřelé z karcinogenity poškozují rostliny, účastní se vzniku smogu a poškozují ozonovou vrstvu

## Dusitany $\text{NO}_2^-$

- dusitany jsou nejméně stokrát jedovatější než dusičnany
- u člověka již 0,5 g dusitanů způsobuje akutní otravu (4 g jsou smrtelnou dávkou)
- dusitany způsobují oxidaci hemoglobinu na methemoglobin
- jejich působením dochází též k roztažení cév a krevní tlak stoupá
- jsou podezřelé z karcinogenity, neboť mohou být biotransformovány na N-nitrososloučeniny, které poté přecházejí na diazosloučeniny (jsou silně elektrofilní a mohou tak velice snadno alkylovat DNA, čímž dochází ke vzniku mutací)

# Estery kyseliny dusičné a dusité

- Z toxikol. hlediska jsou významné ethylenglykoldinitrát a glyceroltrinitrát
- používají se např. při léčbě anginy pectoris
- jde o vysoce jedovaté látky (kardiotoxické a neurotoxické)
- při vysokých dávkách vyvolávají oxidaci hemoglobinu na methemoglobin, vznik chudokrevnosti, poškození srdečního svalu, ledvin, jater a sleziny
- akutní otravy často končí smrtí
- do organismu tyto látky vstupují všemi cestami, tedy požitím (i z pod jazyka), inhalací i přes kůži
- Pokud otrávený otravu přežije, zůstává často trvalé poškození jater a ledvin

## Amoniak $\text{NH}_3$

- Amoniak je plyn dráždivého až leptavého účinku, dobře poznatelný čichem (vodný roztok = čpavek)
- je-li jeho koncentrace ve vzduchu vyšší než  $3500 \text{ mg/m}^3$ , způsobuje okamžitou smrt
- čpavek leptá sliznice a nebezpečný je zejména pro oči

## Hydrazin $\text{NH}_2\text{NH}_2$

- Hydrazin je toxikologicky významný (silná zásada s dráždivými a leptavými účinky)
- toxický pro játra, ledviny i srdce poškozují embrya a je podezřelý z karcinogenity
- velmi snadno reaguje s ketoskupinami za vzniku hydrazonu, čímž inhibuje mnohé enzymy (reaguje např. s koenzymem pyridoxalfosfátem), může tak ale též reagovat s bázemi DNA
- dobře se vstřebává kůží

## Hydroxylamin $\text{NH}_2\text{OH}$

- hydroxylamin se v těle přeměňuje na dusitan a amoniak, podporuje tak tedy vznik rakoviny
- způsobuje hemolýzu krve, hemoglobin oxiduje na methemoglobin
- způsobuje změny v nervovém systému (rozklad myelinové pochvy nervových vláken)
- ovlivňuje též funkce sleziny a štítné žlázy

## Azidy $\text{N}^{3-}$

- Azidy v těle napodobují chloridové ionty, čímž ovlivňují otevírání a zavírání nervových kanálů, které fungují na bázi signálu chloridových iontů
- poškozují zejména nervy, mohou též poškozovat DNA
- azidovodík je asi tak toxický, jako kyanovodík

# Fosfor P

## ☠ **Bílý fosfor P<sub>4</sub>** ☠

- ☑ bílá modifikace fosforu je na rozdíl od červené vysoce jedovatá; červená modifikace bývá bílým fosforem znečištěna
- ☑ bílý fosfor je samozápalný, působí destrukce tkání a těžce se hojící popáleniny
- ☑ narušuje metabolismus cukrů (brání ukládání glykogenu v játrech), tuků i bílkovin; poškozují játra, ledviny a nervovou soustavu a kosti
- ☑ smrtelnou dávkou je pro dospělého asi 70 mg bílého fosforu

## **Fosfan PH<sub>3</sub>**

- ☑ Fosfan (fosfin) a fosfidy jsou prudce jedovaté sloučeniny
- ☑ fosfan vzniká působením kyseliny fosforečné na kovy
- ☑ bývá přítomen v technickém acetylenu; páchne rybinou
- ☑ působí dráždivě a je neurotoxický



# Organofosfáty

- Organické estery kyseliny fosforečné jsou vysoce toxickými sloučeninami
- Používají se jako insekticidy nebo jako součást bojových nervových plynů
- do těla pronikají dobře všemi cestami
- při inhalaci se první příznaky objevují již po několika minutách, při požití ústy asi za čtvrt hodiny až za hodinu, po absorpci kůží až za 2 až 3 hodiny
- organofosfáty nevratným způsobem inhibují enzym acetylcholinesterasu, který na nervových zakončeních katalyzuje rozklad nervového přenašeče acetylcholinu na cholin a kyselinu octovou
- inhibice tohoto rozkladu vede ke zvýšeným koncentracím acetylcholinu na nervových zakončeních

- při otravě organofosfáty tedy na místech, kde je acetylcholin používán jako nervový přenašeč (ganglia, dřeň nadledvin, nervosvalové ploténky, CNS), dochází ke vzniku neustálého nervového dráždění
- Otrava se projevuje jednak příznaky u trávicí soustavy (křeče, zvracení, průjmy), dále slzením, pocením, snížením krevního tlaku, svalovou slabostí až paralýzou (otrávený je neklidný, nemůže se soustředit, objevují se poruchy paměti a spánku; dýchání je oslabeno)
- Dochází k poškození slinivky břišní, ledvin, krvácení do jater a do dalších orgánů až smrt následkem křečí průdušek, případně v důsledku paralýzy příčně pruhovaného svalstva (zejména bránice)
- Při chronické expozici dochází snadno k hromadění organofosfátů v organismu (vypadávají vlasy a zuby, silné zažívací potíže; hubnutí)

- Při otravě organofosfáty musí pomoc přijít zejména rychle
- Nejprve je třeba zabránit další absorpci inhibitoru
- Při nadýchání dostaneme postiženého ze zamořeného prostoru
- při potřísnění kůže odstraníme kontaminovaný oděv a exponovanou pokožku důkladně omyjeme mýdlem a vodou
- při vniknutí jedu do oka vypláchneme spojivkový vak vodou
- při požití podáváme vodu a aktivní uhlí, které nespecificky váže přítomný toxin
- jako antidotum se používá atropin, který kompetitivně blokuje účinky acetylcholinu (eliminuje účinek jedu na průdušky, zatímco kosterní svalstvo zůstává paralyzováno)
- kromě atropinu se podávají též reaktivátory acetylcholinesterasy, neboť pro velmi pevnou vazbu fosfátu na acetylcholinesterasu takto může účinek přetrvávat dny, týdny a někdy i měsíce

- ❑ Reaktivátory acetylcholinesterasy obsahují oximovou skupinu (=NOH), která reaguje s fosfátem inhibovaného enzymu a fosforylovaný enzym je tak hydrolyzován
- ❑ Oximy je však nutno podat rychle (minuty až hodiny po intoxikaci), neboť dochází rychle k tzv. "stárnutí" vazby fosfátu na enzym, což představuje další zvýšení pevnosti vazby, kterou je pak těžké rozštěpit i pomocí oximů

## Chlorid fosforečný $\text{PCl}_5$ a chlorid fosforitý $\text{PCl}_3$

- ❑ Chloridy fosforu jsou silně dráždivými látkami
- ❑ po expozici může vznikat edém plic, inhalace může být snadno smrtelná

# ☠ Arsen As ☠

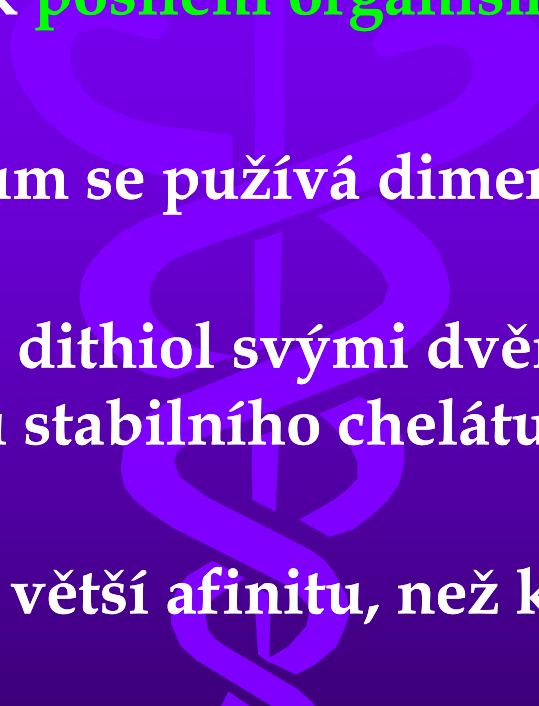
- ▶ Sloučeniny arsenu jsou vysoce jedovaté, a to jak akutně, tak chronicky
- ▶ Některé jsou též prokázanými **mutageny, karcinogeny a teratogeny**
- ▶ Za netoxický bývá považován kovový arsen, který je však v organismu přeměněn ve své toxické sloučeniny
- ▶ Sloučeniny **trojmocného** arsenu se snáze vstřebávají než sloučeniny arsenu pětimocného → **jsou jedovatější**
- ▶ Mezi nejedovatější sloučeniny arsenu patří oxid arsenitý  $\text{As}_2\text{O}_3$  (**arsenik, otrušík**), **chlorid arsenitý**  $\text{AsCl}_3$ , dále **arsenvodík**  $\text{AsH}_3$ , z organických sloučenin je nejvýznamnější bojový **Lewisit**



- ▶ **Toxický účinek** arsenu na enzymy a enzymové systémy, kde se jednak váže na thiolové (-SH) skupiny proteinů
- ▶ dále rozpojuje oxidační fosforylace v mitochondriích a tím narušuje tkáňové dýchání
- ▶ přímý účinek na epitel kapilár, vyvolává poškození stěny cév a zvyšuje jejich křehkost
- ▶ **Vstřebávání** trávicím traktem, plícemi a sliznicemi (také placentou – hromadění v plodu)
- ▶ **Detoxikace** sloučenin arsenu methylací (při nadbytku, hromadění v játrech, kostech, nehtech a vlasech, kde se váže zejména na S-S můstky keratinu)
- ▶ **Vylučování** především močí ve formě anorganické i ve formě methylovaných metabolitů
- ▶ **Letální dávka** pro člověka - 200 mg arseniku podaná ústy usmrcuje v průběhu několika hodin



- při otravě anorganickými arsenitými sloučeninami se objevují zejména problémy trávicí soustavy, (nevolnost, zvracení, kolikovitě bolesti, krvavý vodnatý průjem celková dehydratace organismu a oběhové selhání)
- dochází k poškození jater (cirhóza) a ledvin
- sloučeniny arsenu jsou neurotoxické, (mozek není dostatečně prokrvován → krvácení do mozku v důsledku poškození kapilár)
- V důsledku poškození kapilár mohou vznikat až gangrény dolních končetin
- smrt nastává paralýzou CNS
- při chronické expozici malým dávkám sloučenin arsenu vzniká návyk (navyklí jedinci pak mohou snášet bez problémů dávky mnohonásobně převyšující běžnou smrtelnou dávku)

- 
- Je zajímavé, že jednorázové podání stopových množství arsenu má opačný, tedy posilující účinek, neboť dochází k efektu, zvanému **hormeze**, kdy se tělo ve snaze ubránit se jinak neškodnému množství arsenu podnikne protiúčinek, který má za následek **posílení organismu**
  - Jako účinné antidotum se používá dimerkaprol (2,3-disulfanyl-1-propanol)
  - dimerkaprol jakožto dithiol svými dvěma -SH skupinami váže arsen za vzniku stabilního chelátu, který je z organismu postupně vylučován
  - arsen má k této látce větší afinitu, než k -SH skupinám enzymů



## Arseničné sloučeniny

- Arseničné sloučeniny jsou méně jedovaté než sloučeniny arsenité, ale jsou karcinogennější
- Nejčastěji vzniká rakovina plic, která se může vyvinout až za velmi dlouhou dobu po expozici (35 až 45 let po opakované expozici arsenu)
- dusičnany a dusitany karcinogenní účinek arsenu zesilují (častá je např. rakovina kůže po expozici arsenem na osvětlených částech těla)

## Arsenovodík $\text{AsH}_3$

- Arsenovodík (arsan) je jedovatý plyn, páchnoucí po česneku
- způsobuje zejména rozklad červených krvinek a hemoglobinu

- ☛ při akutní otravě postižený umírá na selhání ledvin nebo na zástavu srdce
- ☛ při chronické otravě patří k hlavním příznakům chudokrevnost, rozklad hemoglobinu, případně žloutenka
- ☠ **Lewisit  $C_2H_2AsCl_3$**  ☠
- ☛ Lewisit neboli (2-chlorvinyl)arsindichlorid, tedy adiční sloučenina acetylenu a chloridu arsenitého
- ☛ je známým bojovým plynem
- ☛ má zpuchýřující účinky, proniká kůží do hlubších vrstev škáry, kde napadá buňky a jejich DNA, přičemž se vyvíjejí ošklivé puchýře
- ☛ při postižení lewisitem se podává antidotum dimerkaprol

## Antimon Sb

- Sloučeniny antimonu jsou méně toxické než sloučeniny arsenu, princip toxicity je však podobný
- sloučeniny se špatně vstřebávají, rozpustné sloučeniny v trávicím traktu hydrolyzují, nerozpustné jsou málo toxické
- Mezi nejtoxičtější sloučeniny antimonu patří vínan antimonylodraselný (dávivý vinný kámen), který je stejně jedovatý jako oxid arsenitý i se stejným obrazem otravy. Používá se jako antiparazitikum

## Bismut Bi

- Sloučeniny bismutu jsou jedovaté
- otrava se podobá otravě sloučeninami olova či rtuti
- při chronické expozici vzniká slinění a šedočerné povlaky na dásních
- dochází zejména k poškození ledvin (rozpustné soli vyvolávají zástavu močení); poškození nervové soustavy

# VI.A skupina - skupina kyslíku

## Kyslík O

☐ Kyslík je biogenním prvkem, je obsažen v oxidech, hydroxidech, kyselinách, jejich solích a v organických sloučeninách

### ☠ Ozon O<sub>3</sub> ☠

☐ Ozon je vysoce toxický a reaktivní plyn

☐ asi 90% atmosférického ozonu je přítomno v části stratosféry - v ozonospféře, která se nachází ve výšce asi 20 až 25 km

☐ zde ozon vzniká působením UV záření









- ❶ pro život na Zemi je ozon významný → neboť zachycuje velkou část ultrafialového záření (je nebezpečné pro zdraví člověka - způsobuje rakovinu kůže a poškození rohovky, ale i pro zelené rostliny - inhibuje fotosyntézu a způsobuje odumírání tkání)
- ❷ Zbylých asi 10 % ozonu se vyskytuje v nižších vrstvách atmosféry
- ❸ v posledních letech se zvyšuje zejména obsah tzv. přízemního ozonu, což je způsobeno zejména znečištěním ovzduší uhlovodíky a oxidy dusíku, které mohou být díky fotochemickým reakcím příčinou vzniku ozonu
- ❹ Ozon je škodlivý zejména tvorbou velmi reaktivních volných radikálů (částic s nepárovým elektronem)
- ❺ VKR vznikají při interakci ozonu s thiolovými skupinami enzymů (způsobují oxidační stres v tkáních dýchací soustavy, jeho důsledkem je zvýšená propustnost membrán buněk epitelů)

- ❑ Dráždí dýchací cesty a může vyvolat až plicní edém s fatálním průběhem
- ❑ Cílovým místem působení je dýchací soustava (při chronické expozici ozonu vzniká zánět průdušek a zvyšuje citlivost plic vůči alergenům )
- ❑ Působí nepříznivě na centrální nervovou soustavu, což se projevuje podrážděností, bolestmi hlavy a únavou
- ❑ Nejvyšší přípustnou koncentrací ozonu je 100 až 120  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

## Síra S

- ❑ Síra je nejedovatá, avšak tvoří řadu toxických sloučenin ( $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{SO}_3$ , organosulfáty)

## **Sulfan $H_2S$**

-  Sulfan (sirovodík) je bezbarvý plyn, těžší než vzduch, hromadí se v nejnižších částech místnosti
-  v nižších koncentracích páchne charakteristicky po zkažených vejcích
-  ve vyšších koncentracích není čichem postřehnutelný, neboť ochrnuje zakončení čichového nervu, takže jej exponovaná osoba přestává vnímat
-  vzniká při hnití organických látek, obsahujících bílkoviny (vzniká odbouráváním cysteinu např. vejce)
-  Hromadí se především v odpadních jámách a kanálech
-  v laboratoři vzniká při rozkladu sulfidů kyselinami
-  je vysoce toxický, akutní toxicitou je srovnatelný s kyanovodíkem
-  Příznaky otravy jsou podobné jako při otravě kyanidy

- Sulfan se dobře vstřebává plícemi
- toxické účinky jsou založeny na poškození buněčného metabolismu s následným nedostatkem kyslíku
- nejvíce postižena je nervová soustava, dostavují se bolesti hlavy a únava
- sulfan působí lokálně dráždivé, dráždí zejména dýchací cesty a oči (chronický kontakt se sulfanem způsobuje poškození rohovky)
- nižší koncentrace působí křeče a bezvědomí, vzniká edém plic
- při vyšších koncentracích sulfanu nastává bezvědomí okamžitě již po několika vdechnutích
- smrt nastává rychle v důsledku ochrnutí dýchacího centra
- Při akutní otravě sulfanem je zejména třeba udržet dýchání
- jako antidotum se podávají dusitany (podobně jako při otravě kyanidy)



## Oxid siřičitý SO<sub>2</sub>

- ❑ Oxid siřičitý je dráždivý plyn, který se dostává do vzduchu zejména při spalování méně kvalitního uhlí
- ❑ působí dráždivě zejména na horní cesty dýchací, dostavuje se kašel, v těžších případech může vzniknout až edém plic
- ❑ menší koncentrace vyvolávají záněty průdušek a astma
- ❑ chronická expozice oxidu siřičitému negativně ovlivňuje krevtvorbu, způsobuje rozedmu plic, poškozují srdeční sval, negativně působí na menstruační cyklus
- ❑ značně toxický je oxid siřičitý pro rostliny, neboť reaguje s chlorofylem a narušuje tak fotosyntézu
- ❑ nejvyšší přípustné koncentrace oxidu siřičitého ve vzduchu v průběhu 24 hodin jsou 0,15 µg/m<sup>3</sup> a krátkodobě 0,5 µg/m<sup>3</sup>

## Oxid sírový $\text{SO}_3$

- ❑ Oxid sírový má silnější dráždivé účinky než oxid siřičitý
- ❑ vzniká i v atmosféře oxidací oxidu siřičitého za spoluúčasti pevných částic
- ❑ ve vlhkém vzduchu tvoří mlhu kyseliny sírové, která leptá dýchací cesty

## Organosulfáty


- ❑ Organické estery kyseliny sírové patří jsou prudce jedovaté
- ❑ jejich vdechování způsobuje edém plic
- ❑ potřísněním pokožky vznikají dlouho a těžce se hojící vředy
- ❑ mají též mutagenní a karcinogenní účinky
- ❑ snadno se likvidují reakcí se čpavkem

- při každé práci s organosulfáty by měla poblíž stát otevřená mísa se čpavkem, jehož páry reagují s parami esterů a fakt, že cítíme čpavek, je pro nás ujištěním, že nevdechujeme páry esterů kyseliny sírové



# Piktogramy chemických látek

C



žravý

E



výbušný

F



vysoce hořlavý

F+



extrémně hořlavý

N



nebezpečný pro životní prostředí

O



oxidující

T



toxický

T+



vysoce toxický

Xi



dráždivý

Xn



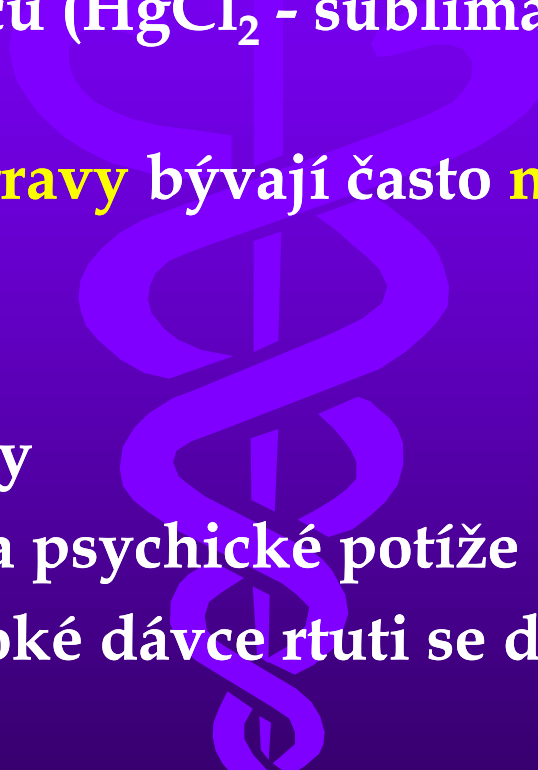
zdraví škodlivý

# Rtuť Hg

- jediný kov, který je při normální teplotě kapalný;
- velmi stálý, vzdušným kyslíkem se neoxiduje;
- rozpouští se v koncentrované  $\text{H}_2\text{SO}_4$  i  $\text{HNO}_3$ :  
$$\text{Hg} + 2 \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{HgSO}_4 + \text{SO}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$$
$$\text{Hg} + 4 \text{HNO}_3 \rightarrow \text{Hg}(\text{NO}_3)_2 + 2 \text{NO}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$$
- s halogeny a sírou se slučuje při normální teplotě;
- **snadno se slévá** s celou řadou kovů na slitiny zvané **amalgámy**
- **Všechny soli rtuti jsou toxické** → závisí na rozpustnosti
- je kumulativním jedem → z organismu se vylučuje jen velmi pozvolna a obtížně, koncentruje se především v ledvinách (jsou nejvíce ohroženy), v menší míře i v játrech a slezině (rtuť může v ledvinách setrvat až desítky let)

- do organismu se rtuť dostává dvěma cestami – v potravě a dýcháním (**neurotoxické účinky**)
- z potravin jsou rizikovým faktorem vnitřnosti (játra, ledviny) nebo ryby, které byly kontaminovány rtutí při svém růstu
- rizikové mohou být i zemědělské plodiny, pěstované na půdě zamořené rtuťnatými sloučeninami ať již z průmyslových zdrojů nebo nevhodně použitými přípravky k hubení zemědělských škůdců
- zvláště nebezpečné jsou **organokovové sloučeniny rtuti**, které se mohou snadno dostat do živých tkání a to například i **pouhým stykem s pokožkou**
- do životního prostředí se dostávají např. rozkladem různých organických sloučenin s obsahem rtuti nebo i metabolickými pochody mikroorganismů při styku s rtutí (dimethylrtuť,  $(\text{CH}_3)\text{-Hg}\text{-(CH}_3)$ , smrtelná dávka pro dospělého člověka uváděno již 0,1 ml této kapalné substance)

**Minamata** ☠

- 
- ❶ Toxicita jednotlivých sloučenin je závislá především na jejich rozpustnosti ve vodě
  - ❷ nejvíce rizikové sloučeniny dvojmocné rtuti  $\text{Hg}^{+2}$ , které bývaly užívány jako jedy pro hubení hlodavců a jiných zemědělských škůdců ( $\text{HgCl}_2$  - sublimát,  $\text{HgS}$  - sulfid rtuťnatý - rumělka)
  - ❸ **Projevy chronické otravy** bývají často **nespecifické**
    - ▶ studených končetin
    - ▶ vypadávání vlasů
    - ▶ přes zažívací poruchy
    - ▶ různé neurologické a psychické potíže
    - ▶ Při jednorázové vysoké dávce rtuti se dostavují bolesti břicha, průjmy a zvracení

# Kadmium Cd

- měkký, lehce tavitelný, toxický kov
- slouží jako součást různých slitin a k povrchové ochraně jiných kovů před korozí
- toxikologicky významná chemická podobnost se zinkem → kadmium může snadno vstupovat do různých enzymatických reakcí místo zinku a následné biochemické pochody neproběhnou nebo probíhají jiným způsobem
- jedná se o mimořádně kumulativní jed; koncentruje se především v ledvinách v menší míře i v játrech
- do organismu se kadmium dostává dvěma cestami – v potravě a dýcháním.
- z potravin jsou rizikovým faktorem především vnitřnosti (játra, ledviny) nebo ryby, které byly kontaminovány kadmiem při svém růstu, příp. zemědělské plodiny, pěstované na kadmiem kontaminované půdě



- ❑ kadmium je karcinogenní
- ❑ chronické otravy kadmiem způsobují poškození ledvin a jater a anémii; zvyšuje se riziko srdečních a cévních onemocnění
- ❑ vyšší obsah kadmia působí na metabolismus vápníku a způsobuje jeho zvýšené vylučování z organismu s následkem zeslabení kostní hmoty → vznik osteoporózy
- ❑ Při jednorázové vysoké dávce kadmia → bolesti břicha, průjmy a zvracení
- ❑ Hutní průmysl → největší znečišťovatel prostředí kadmiem
- ❑ nejohroženější skupinu osob tvoří kuřáci → ledviny kuřáků obsahují 10x více kadmia než nekuřáků → nebezpečí rakoviny nebo chronického selhání činnosti ledvin
- ❑ Kadmium se používá pro výrobu nikl-kadmiových akumulátorů, kde slouží jako materiál pro zápornou elektrodu