

Základy toxikologie pro přírodovědce

Klára Hilscherová

hilscherova@recetox.muni.cz

RECETOX

www.recetox.muni.cz



INFORMACE O KURZU

Výuka: pátek 8 – 10 hod, B11/132

V průběhu semestru :

- prostudování rozšířených studijních materiálů
- skupinová seminární práce (zadání v průběhu semestru)

Ukončení: zkouška (květen – červen 2024)



LITERATURA

- Konkrétní odkazy v rámci jednotlivých přednášek

Online skripta:

Skripta Toxikologie. Pdf MU 2017

[Toxikologie - Masarykova univerzita](https://is.muni.cz/el/ped/podzim2017/FC4001/um/Skripta_toxikologie_prostudenty.pdf)

https://is.muni.cz/el/ped/podzim2017/FC4001/um/Skripta_toxikologie_prostudenty.pdf

Patočka (JČU 2007) **[toxikologie-i.pdf](https://www.zsf.jcu.cz/images/ZSF/fakulta/ustavy/urt/pro-studenty/ochrana-obyvatelstva/toxikologie-i.pdf)**

<https://www.zsf.jcu.cz/images/ZSF/fakulta/ustavy/urt/pro-studenty/ochrana-obyvatelstva/toxikologie-i.pdf>

Horák et al. (VŠCHT 2004) **[Úvod do toxikologie a ekologie pro chemiky](https://uzpet.af.mendelu.cz/wcd/w-af-uzpet/vyuka/n-oho/ctx/uvod-do-toxikologie-a-ekologie-pro-chemiky.pdf)**

<https://uzpet.af.mendelu.cz/wcd/w-af-uzpet/vyuka/n-oho/ctx/uvod-do-toxikologie-a-ekologie-pro-chemiky.pdf>

Knihy:

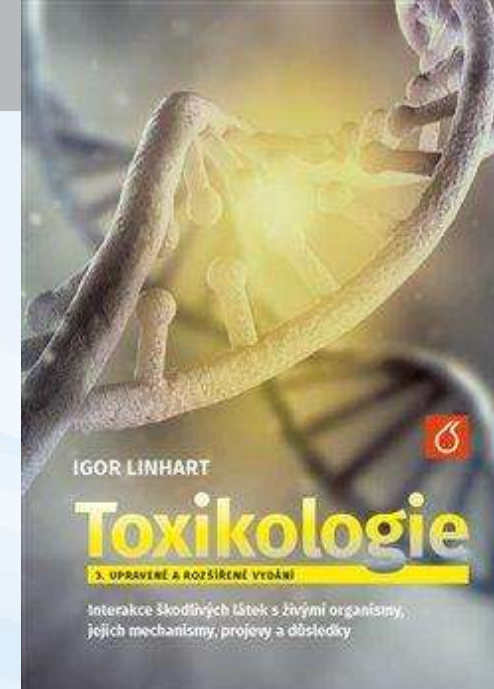
Linhart, Igor. Toxikologie - Interakce škodlivých látek s živými organismy, jejich mechanismy, projevy a důsledky, VŠCHT Praha 2022, 3. vyd., ISBN: 978-80-7592-103-1

McGachy L. a kol. *Toxikologie a ekotoxikologie I*; VŠCHT Praha 2021; ISBN 978-80-7592-097-3

TICHÝ, Miloň. *Toxikologie pro chemiky: toxikologie obecná, speciální, analytická a legislativa*. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2003. 119 s. ISBN 80-246-0566-X.

Casarett & Doull's essentials of toxicology. Edited by Curtis D. Klaassen - John B. Watkins. Publisher: McGraw Hill / Medical; 4th edition (2021). 640 p., ISBN-10: 1260452298

Principles and methods of toxicology. Edited by A. Wallace Hayes. 5th ed. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2008. xxiii, 227. ISBN 9780849337789.



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

Datum	Téma	Přednášející
21/2	1. Úvod do toxikologie – informace o kurzu, jeho cíle a náplň. Definice toxikologie, historické aspekty, postavení toxikologie mezi ostatními vědami, odvětví toxikologie. Vymezení pojmů, typy toxických látek, jejich toxikologicky významné vlastnosti. Typy expozice a účinků. Vztah dávka-odpověď. Faktory ovlivňující projevy toxicity.	Hilscherová
28/2	2. Principy toxikodynamiky a toxikokinetiky, vstup toxických látek do organismu, distribuce toxické látky v organismu, biotransformace toxických látek, exkrece toxických látek z organismu, interakce (fyz-chem- interakce) - na buněčné a subbuněčné úrovni. Molekulární toxikologie. Vlastnosti cílových molekul. Typy reakcí s cílovou molekulou.	Hilscherová
7/3	3. Neorganická toxicita- interakce toxických látek se základními buněčnými systémy. Interakce s DNA: narušení opravných mechanismů, mutagenese, karcinogenese, epigenetické změny. Interakce s proteiny: mechanismy účinku; Interakce s buněčnými membránami: změna struktury, ovlivnění membránových potenciálů; ovlivnění redoxních rovnováh; Vývojová toxicita: mechanismy účinku, kritická období vývoje	Novák
14/3	4. Organická toxikologie I. - interakce toxických látek se základními stavebními a metabolickými celky organismu; Kůže: základní funkce a stavba, kontaktní poškození, fototoxicita; respirační systém: struktura a funkce, mechanismy účinku toxikantů, akutní a chronické účinky; Srdce a oběhová soustava: obecné mechanismy kardiotoxicity, mechanismy poškození cév; Krev a krvetvorba; Ledviny: akutní a chronické typy poškození; Játra: mechanismy účinku toxikantů, poškození struktury, detoxikace a aktivace	Novák
21/3	5. Organická toxikologie II. – toxicita pro řídicí systémy organismu; Nervový systém: specifické toxikologické vlastnosti; příklady a mechanismy účinku neurotoxinů; Endokrinní systém: specifické vlastnosti endokrinních žláz, příklady a mechanismy účinku toxikantů; Endokrinní disrupce: mechanismy účinku; Reprodukční systém: reprodukční cyklus, vývojová toxicita	Novák
28/3	6. Experimentální metody v toxikologii, hodnocení toxicity. Legislativně zakotvené a alternativní přístupy k hodnocení toxicity, moderní trendy v hodnocení toxicity, princip 3R. Způsoby aplikace testovaných látek. Představení souborů mezinárodních norem, normované in vivo a in vitro testy. Testy na akutní toxicitu (orální, inhalační, percutánní) a akutní dráždivost, subakutní, subchronickou a chronickou toxicitu. Moderní toxikologické metody a alternativní přístupy, toxikogenomika - bioinformatika. Metody in silico, QSAR.	Hilscherová
4/4	7. Regulační toxikologie, hodnocení rizik; Schéma a aplikace hodnocení rizik (expozice, účinky, hazardní indexy, řízení rizik, cost-benefit analýza), Využití toxikologických dat a praktické odvození limitů (tolerovatelný denní příjem, maximální povolené koncentrace ve vodách, rezidua v potravinách, principy uplatňované WHO). Principy kontroly toxických látek v EU a v USA. Představení platných zákonných norem regulace chemických látek v EU (pesticidy, léčiva, průmyslové chemikálie - REACH); Zákony a systém kontroly ochrany obyvatelstva před toxickými látkami (chemická rezidua v potravinách, ve vodách, ovzduší; struktura a povinnosti kontrolních orgánů - vláda, hygienické stanice; odpovědnosti dalších stran).	Bláha
11/4	8. Toxikologie potravin, veterinární toxikologie. Alkaloidy v potravinách (pyrrolizidinové alkaloidy, solanové alkaloidy-solanin, tomatin, xantinové alkaloidy-koфеin, kokain). Těžké kovy v potravinách a jejich toxikologie. Bakteriální infekce a intoxikace (botulismus). Mykotoxiny (aflatoxiny). Přehled u nás používaných pesticidů a jejich rezidua v potravinách. Aditiva v potravinách. Veterinární léčiva v potravinách	Adamovský
18/4	Velký pátek – výuka odpadá	
25/4	9. Toxikologie pracovního prostředí. Chemická rozpouštědla a jejich toxicita (benzeny, tolueny, alkoholy, těkavá rozpouštědla, chlorovaná rozpouštědla). Eliminace každodenní expozice (ochranné pomůcky). Těžké kovy v pracovním prostředí (Be, Hg). Silikáty a jejich částice. Pracovní prostředí nemocnic (cytostatika). Pesticidy. Kanceláře a vnitřní prostředí budov (bromované retardanty hoření, částice z kopírek, PFOS, Ftaláty, Bisfenol-A). Radiace a ionizující záření (mechanismy poškození, druhy záření, změny DNA, nejběžnější záření, ochrana před zářením).	Adamovský
2/5	10. Toxikologie chemických látek v prostředcích pro domácnost: surfaktanty, plastifikátory, retardanty hoření, PFOS, mošusové látky; Farmaka: charakterizace, terapeutický index, interakce, příklady případových studií; Přírodní jedy: rozdělení, toxikologie a příklady (toxiny rostlin, hub, plísní, sinic, bezobratlých, hmyzu, ryb, plazů, savců)	Adamovský
9/5 (online nahrávka)	11. Environmentální toxikologie a ekotoxikologie. Význam kontroly znečištění složek prostředí a ochrany všech organismů před dopady toxických látek a dalších stresorů (GMO, hluk, záření apod.). Životní prostředí a chemické látky (zdroje a typy znečištění, osud látek v prostředí, biodostupnost, bioobohacování látek v potravních řetězcích). Vliv látek v ŽP na zdraví člověka (potravní řetězec, chemické látky v různých matricích ŽP - voda, půda, ovzduší). Environmentální epidemiologie. Odpady a jejich toxicita. Havárie s úniky toxických látek, ekologické katastrofy. Ekotoxikologie - principy, modely testování ekotoxicity - biotesty, využití výsledků ekotoxikologie v praktickém hodnocení a řízení rizik.	Bláha
16/5	12. Praktické aspekty toxikologie - Toxikologické středisko v datech, nejčastější otravy, zásady první pomoci.	Kotíková

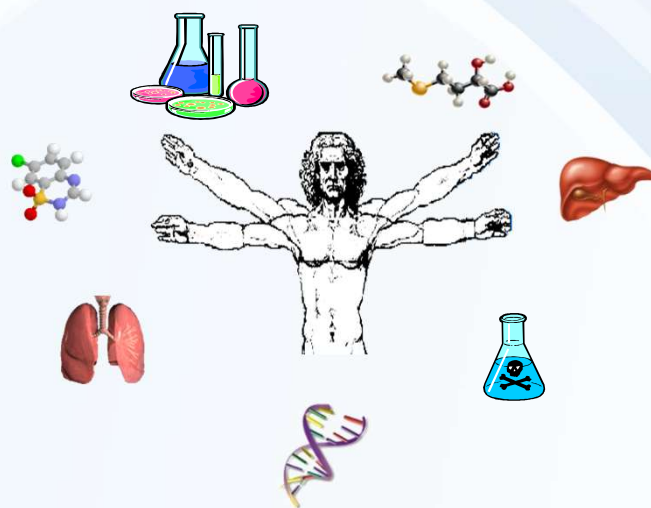
CÍLE A NÁPLŇ KURZU

Na konci tohoto kurzu bude student schopen:

- mít komplexní přehled v hlavní oblastech souvisejících s toxikologií
- orientovat se v oblastech obecné a speciální toxikologie
- objasnit základní principy a metody toxikologie
- diskutovat příčiny orgánové a organismální toxicity u člověka
- vysvětlit základní přístupy a principy ekotoxikologie
- kriticky posoudit zdroje expozice (průmyslová a profesní toxicita), atd.
- vysvětlit průběh biotransformace a toxikokinetiky xenobiotik
- charakterizovat hlavní fáze interakce xenobiotik s organismem, včetně vztahu dávka-účinek
- porozumět problematice mutagenese a karcinogeneze
- shrnout metody experimentální toxikologie, znát moderní metody v toxikologii a jejich vývoj
- orientovat se v toxikologické literatuře a aktivně využívat mezinárodní toxikologické databáze
- diskutovat a kriticky posoudit toxikologické problémy hlavních typů anorganických a organických látek (léčiva, prioritní polutanty, kovy atd.)
- definovat toxikologické problémy agrochemikálií, zejména pesticidů
- orientovat se v legislativním rámci spojeném s hodnocením toxicity látek a souvisejícími regulacemi, zodpovědných mezinárodních i národních institucích



ÚVOD DO TOXIKOLOGIE



evropský
sociální
fond v ČR



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Vytvoření tohoto předmětu je spolufinancováno Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Toxikologie

- vědní obor, který se zabývá studiem škodlivých účinků chemických látek na živé organismy, ekosystémy a životní prostředí, včetně prevence a léčby těchto účinků.
- zkoumá mechanismy toxicity, osud látek v těle, jejich biologické účinky a stanovuje bezpečné expoziční limity.

Hlavní cíle toxikologie:

- zjištění škodlivých a nežádoucích biologických vlastností (toxicity) chemických látek i jejich směsí.
- **stanovení bezpečné dávky a určení mechanismů působení** biologických účinků chemických látek
- hledání **preventivních opatření** na ochranu před jejich škodlivými účinky, a pokud již k otravě dojde, pak také účinné způsoby **diagnostiky a léčby**.

Dřívější pohled – z historie – nauka o jedech

Název pochází z řeckého τοξικον (toxikon), což značí jedovou substanci, do které byla namáčena špička šípů, řecké τοξικος (toxikos) značí luk.



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí



Historie

Jedy – důležitá role v historii lidstva



Toxikologie byla využívána i v nejstarších dějinách lidstva, neboť už první lidé museli řešit, které rostliny je bezpečné jíst a které jsou jedovaté

Pravěk – jedy na otrávené šípky k lovu

Starověk

starověká Čína (2000 př.n.l.): rostlinné a rybí jedy

starověký Egypt (900-1200 př.n.l.): dokumenty s návody na sběr, přípravu a podání více než 800 medicínských a jedovatých látek/přípravků
Ebersův papyrus – shrnuje znalosti starých Egyptanů o jedech, prostředky na mírnění otrav

starověká Indie (800 př.n.l.): hinduistická medicína zahrnovala poznatky o jedech a protilátkách

Malá Asie – král Mithridates (100 př.n.l.) - experimenty s vězni ke zjišťování protilátek, účinně se chránil směsí 50ti různých protilátek.



Historie

starověké Řecko (50-100 n.l.) – řeční lékaři klasifikovali více než 600 rostlinných, živočišných a anorganických jedů

Sokrates - odsouzen k vypití číše bolehlavu za bezbožnost a kažení athénské mládeže

starověký Řím (50- 400 n.l.) – Římané používali jedy pro popravy a travičství, vraždy a sebevraždy

Středověk – zlatá doba travičství, zejména v Itálii

- jedy prostředkem k dosažení politických i osobních cílů
- povolání traviče běžné, směsi jedů, nejznámějšími traviči - ženy:
Kateřina Medicejská (manželka fran.krále Jindřicha II.)
a Lukrezia Borgia

Avicenna (980-1036 n.l.) Islámská autorita na jedy a protilátky (Persie)

1200 n.l. – španělský rabín Maimonides napsal knihu
pro první pomoc při otravách Jedy a jejich protilátky



Historie

Počátky vědecké práce v toxikologii

Švýcarský lékař **Paracelsus** (1493-1541)

“otec moderní toxikologie” – dal toxikologii vědecký základ, rozlišoval terapeutické a toxické účinky látek

- za zdroj toxického účinku označil chemickou látku a experiment označil za základ zkoušení jejího účinku.
- položil základy farmakologie, toxikologie a moderní terapie, objevil vztah dávka-účinek
- zavedl teorii o závislosti odpovědi organismu na dávce. Podle něj **všechny sloučeniny jsou jedy, přičemž to, zda se projeví toxický účinek či nikoli, závisí jen na přijaté dávce.**



Španělský lékař **Orfila** (1787-1853) vymezil toxikologii jako samostatnou vědeckou disciplínu. Zakladatel forenzní toxikologie a soudního lékařství. Používal chemické analýzy k průkazu otravy.

- první toxikologická učebnice – vyšla 1813
- práce s pokusnými zvířaty



Historie – 20. století

- studium mechanismu účinku jedů a vyvozování obecnějších hypotéz a teorií o vztazích mezi strukturou chemických látek a jejich účinky
- velký rozvoj průmyslu i chemických výrob – velké zvýšení produkce chemických látek (300 mil. t v roce 2000 v porovnání se 7 mil. t v roce 1950)
- využití chemických látek ve vojenských konfliktech - bojových plynů (soman, sarin), kyanovodík (Zyklon) k vyvražďování v koncentračních táborech, nacističtí důstojníci nosili kapsli s kyanidem
- různá onemocnění spojená se specifickou pracovní expozicí
- znečištění životního prostředí – negativní účinky škodlivin v životním prostředí
- chemické havárie – úniky chemických látek

Minamata disease (Japonsko, 1950–1960) – otrava metylrtuťí z průmyslové odpadní vody u zvířat i lidí

Irák – 60. léta 20. století – otrava z obilí namořeného pesticidem na bázi fenylrtuti

Itai-Itai disease – 50. léta 20. století (Japonsko) – otrava kadmíem

Yusho disease - 1968 v Japonsku – otrava PCB z kontaminovaného oleje

Seveso, Itálie 1976 - exploze v továrně vyrábějící agrochemikálie - do ovzduší množství toxických látek, několik kg dioxinu – dlouhodobé zdravotní problémy mnoha lidí

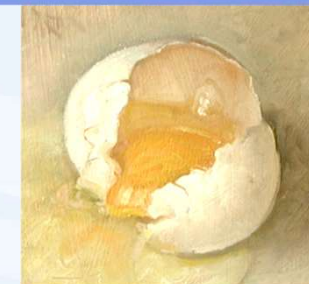
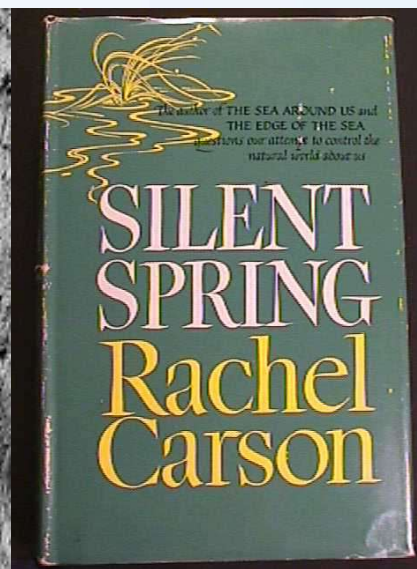
Bhopal, Indie 1984 - výbuch zásobníku methylisokyanátu v továrně na pesticidy, toxický mrak, 25000 mrtvých, 520000 intoxikace s následky



Rachel Carson

– upozornila veřejnost na nebezpečí spojené s používáním pesticidů v prostředí

(1907-1964)



Viktor Juščenko (ukrajinský prezident) - otrava dioxinem 2004



3. července



5. listopadu

Metanolová aféra v ČR (2012) - přimíchání metanolu do nelegálně vyráběného alkoholu
- zemřelo přes 50 lidí, desítky dalších - trvalé zdravotní následky (slepota, neurolog.poruchy)



Otrava řeky Bečvy (2020) - únik kyanidů, rozsáhlý úhyn ryb a dalších vodních organismů na úseku asi 40 km

Současná moderní toxikologie

= vědní obor studující nepříznivé (toxické) účinky chemických látek na živé organismy, i na celé ekosystémy a to se zaměřením na jejich povahu, mechanismus (na úrovni buněčné, molekulární, biochemické) i na pravděpodobnost jejich výskytu. (Society of Toxicology)

Toxikologie = velmi interdisciplinární obor

Využívá poznatků, postupů a metod z:

analytické a fyzikální chemie - při zkoumání povahy toxických látek

fyzologie, anatomie a patologie, organické i anorganické chemie, biochemie fyziky – při zkoumání interakcí látek s organismy a cílovými molekulami

biologie, biochemie, patofyzologie, histologie, genetiky, farmakologie a imunofarmakologie - při studiu mechanismu toxického účinku

analytické chemie, biologie, ekologie, botaniky, zemědělství a veterinární medicíny - při zjišťování výskytu a osudu v životním prostředí

modelování - teoretické modely odhadu toxicity na počítačích

Úzce spolupracuje s klinickými lékařskými obory
- při prevenci a léčbě otrav



Oblasti toxikologie:

- **Popisná** – zabývá se testováním a hodnocením toxicity látek, jejich nebezpečnosti. Je zaměřena buď jen na člověka (účinky léků, drog, aditiv) nebo na jiné organismy (ryby, ptáci, rostliny).
- **Mechanistická** – studuje mechanismy toxických účinků látek, převádí laboratorně stanovené vlastnosti (na zvířatech) na možné účinky na člověka. Uplatňuje se při vyhledávání alternativních látek a při terapii otrav.
- **Regulační** – stanovuje praktickou použitelnost dané látky tak, aby nepůsobila toxicky. Pomáhá stanovit limitní hodnoty pro různá média a prostředí.

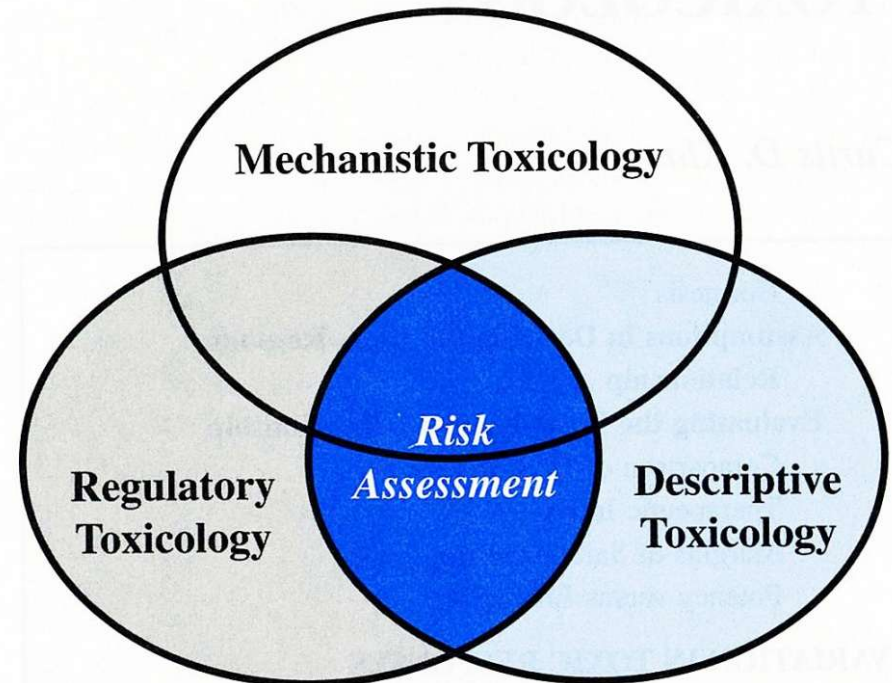


Figure 2-1. Graphical representation of the interconnections between different areas of toxicology.

Specializace toxikologie I.

Obecná toxikologie - zkoumá obecné děje, zákonitosti, teorie a souvislosti týkající se interakce chemických látek a živých organismů. Popisuje, jak se látka do organismu dostává, jak se dále mění, jak interaguje s důležitými orgány a jak se vylučuje.

Klinická toxikologie - popisuje a analyzuje účinky chemických škodlivin a příznaky otrav u člověka a hledá nejvhodnější terapii. Studuje nemoci, které jsou způsobeny toxickými látkami nebo s nimi přímo souvisejí. Podle příznaků a průběhu otrav jsou vyvíjeny postupy jejich léčení, rekonvalescence a způsoby prevence.

Veterinární toxikologie zkoumá totéž u zvířat.

Farmaceutická toxikologie se zabývá toxickými a vedlejšími účinky léčiv.

Experimentální toxikologie - zkoumá účinky látek na pokusných zvířatech, tkáních, buňkách či izolovaných orgánech při pokusech *in vivo* a *in vitro*. Zjišťuje a hodnotí projevy působení chemikálií, metabolismus apod., s cílem identifikovat nebezpečnost a stanovit riziko expozice chemikálií a dodat podklady pro toxikologické limity.



Specializace toxikologie II.

Ekotoxikologie - je zaměřena na účinek chemických látek v životním prostředí na organismy mimo člověka, populace i celé ekosystémy. Toxikologie ekologických systémů (zkoumá ryby, ptactvo, mikroorganismy vodních toků ...)

Soudní/Forensní – soudně-lékařské aspekty škodlivých účinků látek na lidi a zvířata, stanovení příčiny otravy či smrti.

Analytická toxikologie - využívá metody, postupy a principy analytické chemie pro stanovení toxických chemikálií v biologickém materiálu, složkách životního prostředí (voda, půda) i v živých organismech.

Predikční toxikologie - studium a aplikace postupů a metod, které umožňují určit účinek chemikálií a jeho velikost bez použití pokusných zvířat. Využívá shromážděné pokusné údaje a vytváří expertní počítačové modely, pomocí nichž pak odhaduje toxicitu nových, dosud netestovaných látek.

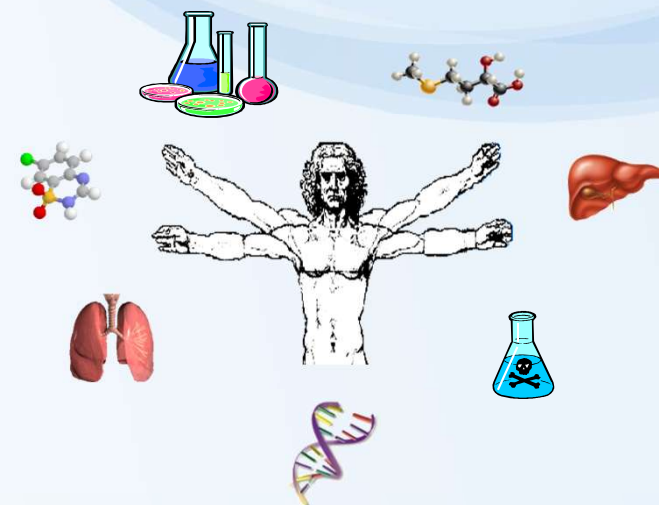


Specializace toxikologie III.

Speciální (systematická) toxikologie popisuje, shromažďuje a hodnotí toxické vlastnosti jednotlivých konkrétních chemických sloučenin a přípravků.

Dle oblastí výskytu či použití:

- průmyslová toxikologie - toxikologie látek vyskytujících se v daném pracovním prostředí, účinky surovin, meziproductů, produktů i odpadů v průmyslu
- vojenská toxikologie
- toxikologie přírodních látek
- toxikologie agrochemikálií
- toxikologie potravin a látek přídatných
- nanotoxikologie
- veterinární, farmaceutická toxikologie (toxikologie léčiv)
- toxikologie psychotropních a omamných látek



Dle působení chemických látek – toxikologie vývojová (teratologie), reprodukční, imunotoxikologie...

Specializované oblasti toxikologie podrobněji:

<http://www.toxicology.cz/modules.php?name=News&file=article&sid=10>



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

Základní pojmy

Toxická látka/ jed / noxa

= látka, která má výrazný nepříznivý/škodlivý účinek na organismus již při malých dávkách.

= biologicky aktivní látka, která i v malých dávkách (u lidí od několika miliontin gramu do desítek gramů) po vniknutí do těla vyvolá různé těžké poruchy, dočasné nebo trvalé, a v krajním případě i smrt.

(termín **toxin** se většinou používá pro toxické látky produkované živými organismy)

Xenobiotikum – cizorodá látka, tj. látka, která je organismu cizí, za normálních okolností se v něm nevyskytuje, není produktem ani meziproduktem fyziologického metabolismu, není pro metabolismus nezbytná a není běžnou součástí potravy, např. léčiva a průmyslové chemikálie



Základní pojmy

TOXICITA - schopnost chemikálie způsobit poškození organismu. Jestli se toto poškození projeví záleží na absorbovaném množství chemikálie, tj. na závažnosti expozice a na dávce.

POTENCE toxické látky – vyjadřuje jak velké relativní množství této látky je třeba ke způsobení určitého toxického účinku v porovnání s jinými látkami.

NEBEZPEČNOST chemické látky - schopnost mít nepříznivý účinek na živé organismy. Potenciální schopnost látky vyvolat poškození zdraví v závislosti na jejích vlastnostech včetně jejích toxických účinků.

RIZIKO - očekávaná pravděpodobnost výskytu negativního účinku za definovaných podmínek (forma látky, způsob expozice, dávka a trvání expozice).

Velikost rizika je závislá na toxické potenci dané látky, na míře expozice, na citlivosti exponovaných organismů.



EXPOZICE

Expozice = kontakt fyzikálního, chemického či biologického faktoru (kontaminantu, cizorodé látky) s organismem.

Expozice je vystavení organismu účinkům nebezpečné chemické látky, při němž dojde k průniku chemické látky do vnitřních částí organismu. Jde o celý proces vniknutí látky do těla a její transport k vlastním místům účinku.

K tomuto průniku může dojít na různých místech, kterým říkáme brána vstupu.

Brána vstupu je tedy způsob kontaktu organismu s chemickou látkou, charakterizovaný místem, kudy chemická látka proniká do organismu.

Různé toxické účinky mohou vznikat při různých:

- **Způsobech/cestách expozice**
 - inhalační, orální, transdermální....
- **Opakováních/frekvenci expozice** - jednorázová, opakovaná
- **Trvání expozice**



ZDROJE EXPOZICE

Expozice chemickým látkám může pocházet z mnoha zdrojů:

- Environmentální
- Pracovní
- Terapeutická
- Dietární
- Náhodná, nehody
- Záměrná, úmyslná



DOBA EXPOZICE

- doba, po kterou je organismus vystaven účinku škodlivých látek.
- škodlivý účinek se může objevit bezprostředně, nebo až po delším časovém období.

» EXPOZICE AKUTNÍ

- do organismu vniklo najednou nebo v krátké době větší množství látky
- trvá krátkou dobu ve srovnání s dobou života organismu vystaveného expozici
- účinek se projeví okamžitě nebo ve velmi krátkém čase
- může mít vážné následky až smrt, ale může být i vratný

» EXPOZICE CHRONICKÁ

- dlouhodobé a opakované působení nižších dávek nebezpečných chem. látek
- opakovaná expozice po dobu delší než přibližně 10% života
- účinky mohou být patrné až za delší dobu (opožděná odpověď) a často jsou nevratné

» DLOUHODOBÁ EXPOZICE NÍZKÝM HLADINÁM

- dlouhodobé vystavení organismu malým koncentracím chemických látek



Typy expozice (trvání) – u savců a lidí

Akutní	≤ 24 h	často jednorázová expozice
Subakutní	≤ 1 měsíc	opakované dávky
Subchronická	1-3 měsíce (<10% života)	opakované dávky
Chronická	> 3 měsíce (>10% života)	opakované dávky



Frekvence expozice (jednorázová/opakovaná) = v jakých časových intervalech expozice probíhá a jaká je délka jednotlivých intervalů (délky působení chemické látky a délky přestávek).

ovlivňuje toxicitu látky v závislosti na jejím osudu v organismu:

- při dostatečně dlouhých intervalech může díky metabolizaci látky na netoxické produkty nebo díky vylučování látky dojít k tomu, že každá další expozice probíhá jako akutní jednorázová expozice. Podobně v případech, kdy dochází k obnovení (reparaci) narušených biochemických pochodů, biologických struktur a tkání.
- při krátkých intervalech může absorpce látky být vyšší než rychlost její biotransformace a exkrece a docházet tak k hromadění látky v organismu. V čase se může akumulovat a redistribuovat množství látky v těle, může dojít k překonání obranných a odstraňovacích mechanismů. Kumulace vede k postupnému zvyšování koncentrace chemické látky v některých orgánech, což může vést k jejich nevratnému (ireversibilnímu) poškození.



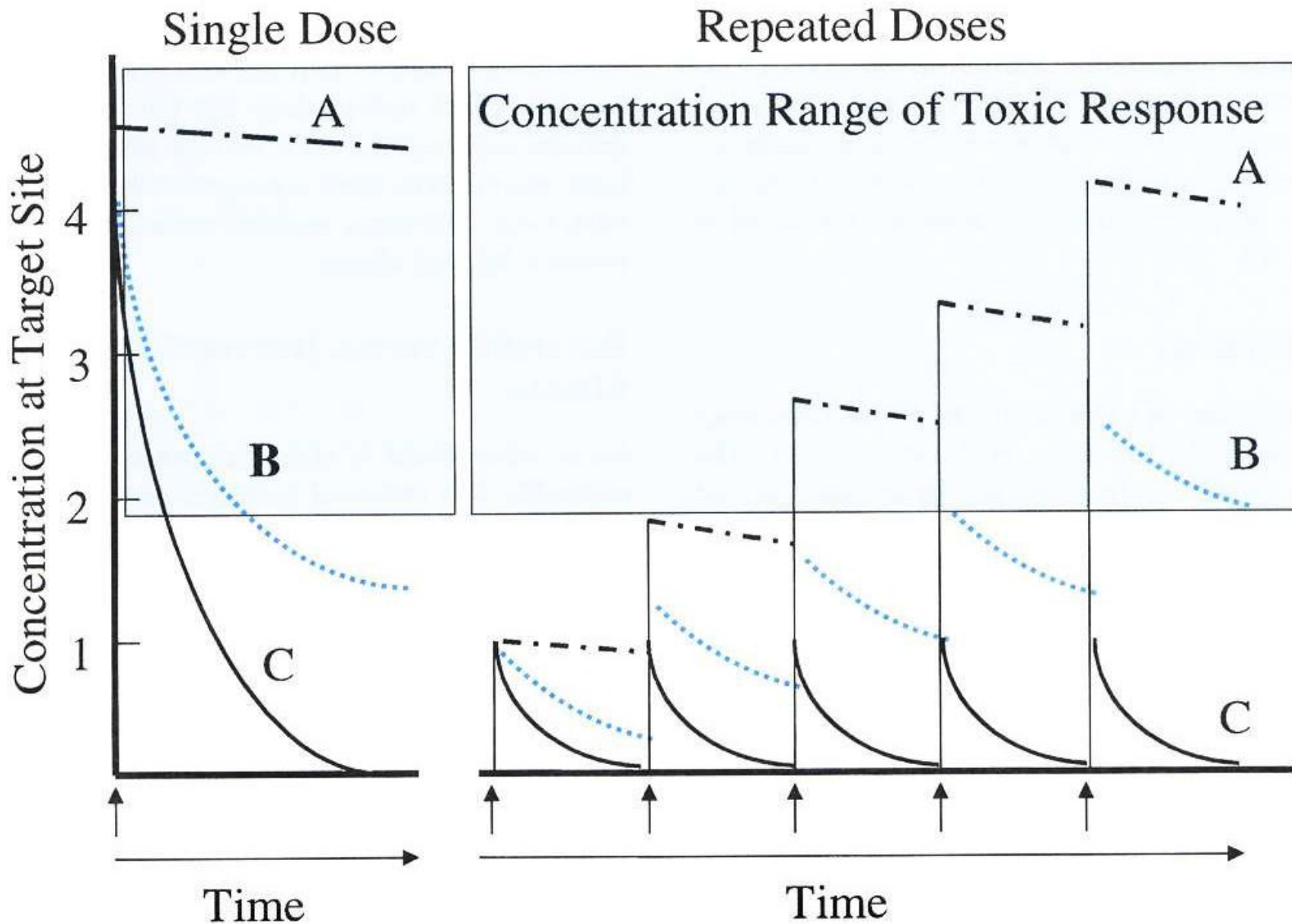


Figure 2-2. Diagrammatic view of the relationship between dose and concentration at the target site under different conditions of dose frequency and elimination rate.

Line A. A chemical with very slow elimination (e.g., half-life of 1 year). Line B. A chemical with a rate of elimination equal to frequency of dosing (e.g., 1 day). Line C. Rate of elimination faster than the dosing frequency (e.g., 5 h). Blue-shaded area is representative of the concentration of chemical at the target site necessary to elicit a toxic response.

DÁVKA

Dávka – množství látky přijaté sledovaným biologickým objektem.

➤ množství toxické látky v místě účinku určuje toxicitu

Dávka toxické látky, která ještě nevyvolá pozorovatelnou změnu, je dávka podprahová.

Nejmenší dávka, která již vyvolá hodnotitelnou reakci je dávka prahová, každá vyšší dávka je nadprahová.

Dávka je obvykle uváděna jako

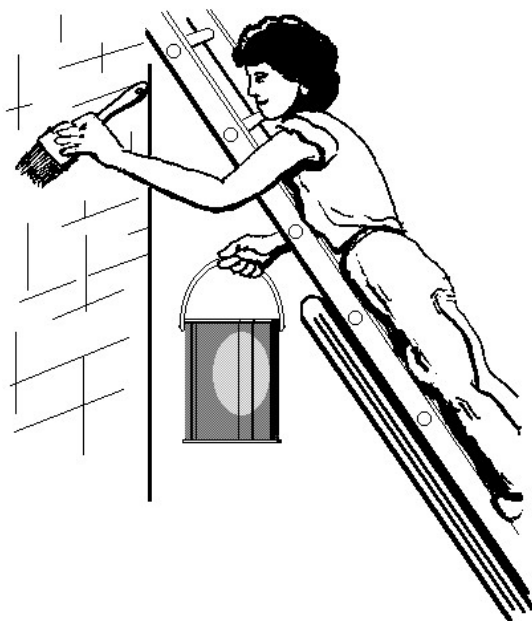
mg chemické látky/kg tělesné váhy = mg/kg

Dávka závisí na

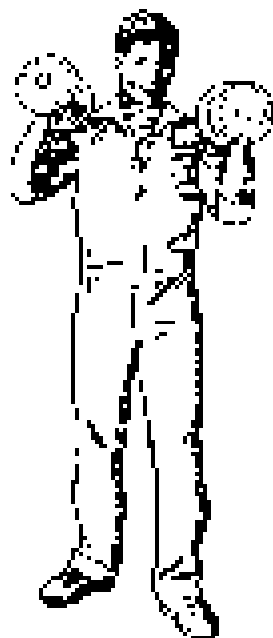
- * Expoziční koncentraci
- * Vlastnostech látky
- * Frekvenci expozice
- * Době trvání expozice
- * Expoziční cestě/ způsobu expozice



Kdo dostal nejvyšší dávku látky?



Váha: 60 kg
Látka: 300 mg



80 kg
600 mg



10 kg
100 mg



3 kg
20 mg



TOXICKÝ ÚČINEK

biologická odpověď na nepříznivé působení chemických látek na živý organismus, chorobná změna vyvolaná po vniknutí toxické látky do organismu
– může být na molekulární, buněčné, orgánové nebo organismální úrovni

= odpovídá množství chemické látky, které pronikne do organismu.

Projevy a míra toxického účinku závisí na :

1. vlastnostech toxické látky
2. charakteristikách biologického systému
3. parametrech expozice
4. na způsobu kontaktu chemické látky s organismem, bráně vstupu
5. dalších vlivech – vnější podmínky, fyzikální faktory, infekce, další stresory

LOKÁLNÍ (místní) – pozorovatelné změny na tkáních v místě přímého kontaktu s biologickým systémem - kůže, trávicí trakt, respirační trakt (např. požití leptavých látek, inhalace dráždivých látek).

SYSTÉMOVÝ (celkový) – poškozeny orgány či soustavy orgánů mimo prvotní kontakt, výjimečně víceméně všechny orgány, ale všechny orgány nejsou zasaženy stejně. Často je za systémovou toxicitu považován případ, kdy cílovým orgánem je centrální nervový systém (CNS).



TOXICKÝ ÚČINEK

NESPECIFICKÝ – zpravidla výsledek obecného působení xenobiotika (narkotický účinek, poškození biologických membrán, poleptání)

SPECIFICKÝ – výsledek specifického zásahu do biochemického děje, místem specifického zásahu je receptor (na mnohem nižších dávkách než nespecifický)

Vratný (reversibilní) x nevratný (ireversibilní) = přechodné x trvalé poškození
Reverzibilita nebo ireverzibilita poškození často závisí na reparační a regenerační schopnosti postižené cílové tkáně.

Akutní (okamžitě nebo za krátkou dobu)

Chronický (po dlouhodobém působení – měsíce, roky)

Opožděný/pozdní (po delší době latence – i několik let, působení xenobiotika už nemusí existovat)

SELEKTIVNÍ - látka působí toxicky pouze na některé biologické druhy, zatímco pro jiné druhy je v přibližně stejných dávkách nebo koncentracích neškodná.

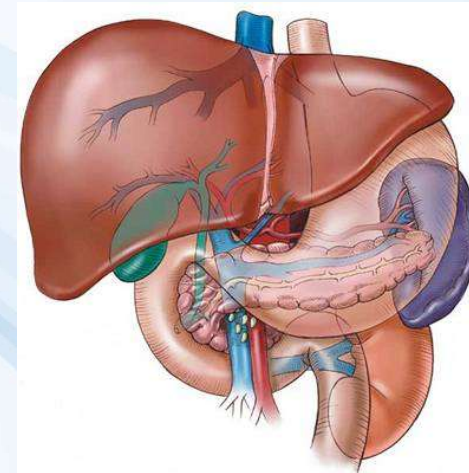
- projev rozdílné citlivosti různých biologických druhů k chemické látce. Využívá se, pokud potřebujeme cíleně zasáhnout pouze proti určitému biologickému druhu, např. hmyzu, plevelům



TOXICKÝ ÚČINEK

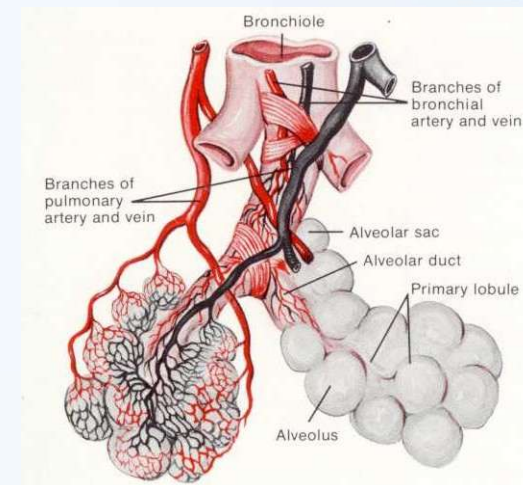
ORGÁNOVÝ - chemická látka působí na některé orgány více toxicky než na jiné

- Neurotoxicita - působí na nervovou soustavu
- Nefrotoxicita – ledviny
- Pneumotoxicita/pulmotoxicita – plíce
- Hepatotoxicita - játra
- Hematotoxicita – krvetvorba
- Kardiotoxicita – srdce a krevní oběh



FUNKČNÍ – působí na funkci systému

- Immunotoxicita
- Reprodukční toxicita
- Karcinogenita
- Mutagenita
- Alergizující účinek
- Teratogenita - schopnost látky poškodit embryo při dávkách, které nejsou pro matku toxické, malformace plodu



Klasifikace toxických látek

- **se provádí podle různých hledisek:**
 - Podle cílových orgánů (játra, ledviny, kostní dřeň aj.)
 - Podle povahy a účelu jejich užívání (pesticidy, rozpouštědla aj.)
 - Podle jejich původu (průmyslové, rostlinné, živočišné aj.)
 - Podle jejich fyzikálního stavu (plyny, prach, tekutiny)
 - Podle nebezpečnosti při manipulaci (označené na obalu, např. hořlavost, výbušnost apod.)
 - Podle chemické struktury
 - Podle toxického potenciálu (extrémně toxické, velmi toxické atd.)
 - Podle biochemické podstaty jejich účinku (inhibitor SH-látek, oxidant hemoglobinu na methmgb apod.)
 - Podle dalších vlastností



Dle způsobu působení/cílových orgánů

- Anestetikum – způsobí znecitlivění organismu (etanol)
- Asphyxiant - dusivá látka (oxid uhličitý)
- Karcinogen (azbest)
- Hemotoxin – poškozuje krev (benzen)
- Hepatotoxin – poškozuje játra (cyanotoxin microcystin)
- Iritant – dráždivá látka (ozón)
- Nefrotoxin - působí na ledviny (Pb)
- Neurotoxin - působí na nervovou soustavu (Hg, Pb)
- Pneumotoxin/pulmotoxin - působí na plíce (Cd)
- Imunotoxin (isokyanáty)
- Sensitizer/senzibilátor - zvyšující citlivost (formaldehyd)
- Teratogen (etylen oxid)
- Myotoxin - působí na svaly (hadí jedy)



Toxické látky – dle původu

Přírodní toxiny

– produkovány:

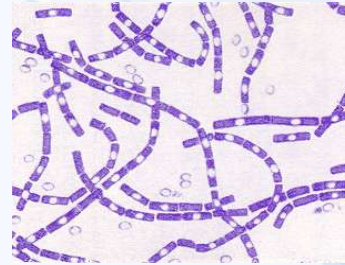
rostlinami (fytotoxiny)

živočichy (zootoxiny)

bakteriemi (bakteriotoxiny)

houbami a plísněmi (mykotoxiny)

sinicemi (cyanotoxiny)



Živočišné jedy a toxiny bývají proteiny nebo peptidy.
Mnohé toxické látky jsou rostlinného původu – alkaloidy.

Antropogenní (syntetické)

záměrně vyráběné, vedlejší produkty, produkty degradace

Průmyslové látky, léčiva, pesticidy, látky v prostředcích pro domácnost, v kosmetice.....



Vlastnosti chemické látky ovlivňující toxicitu

Fyzikálně-chemické parametry

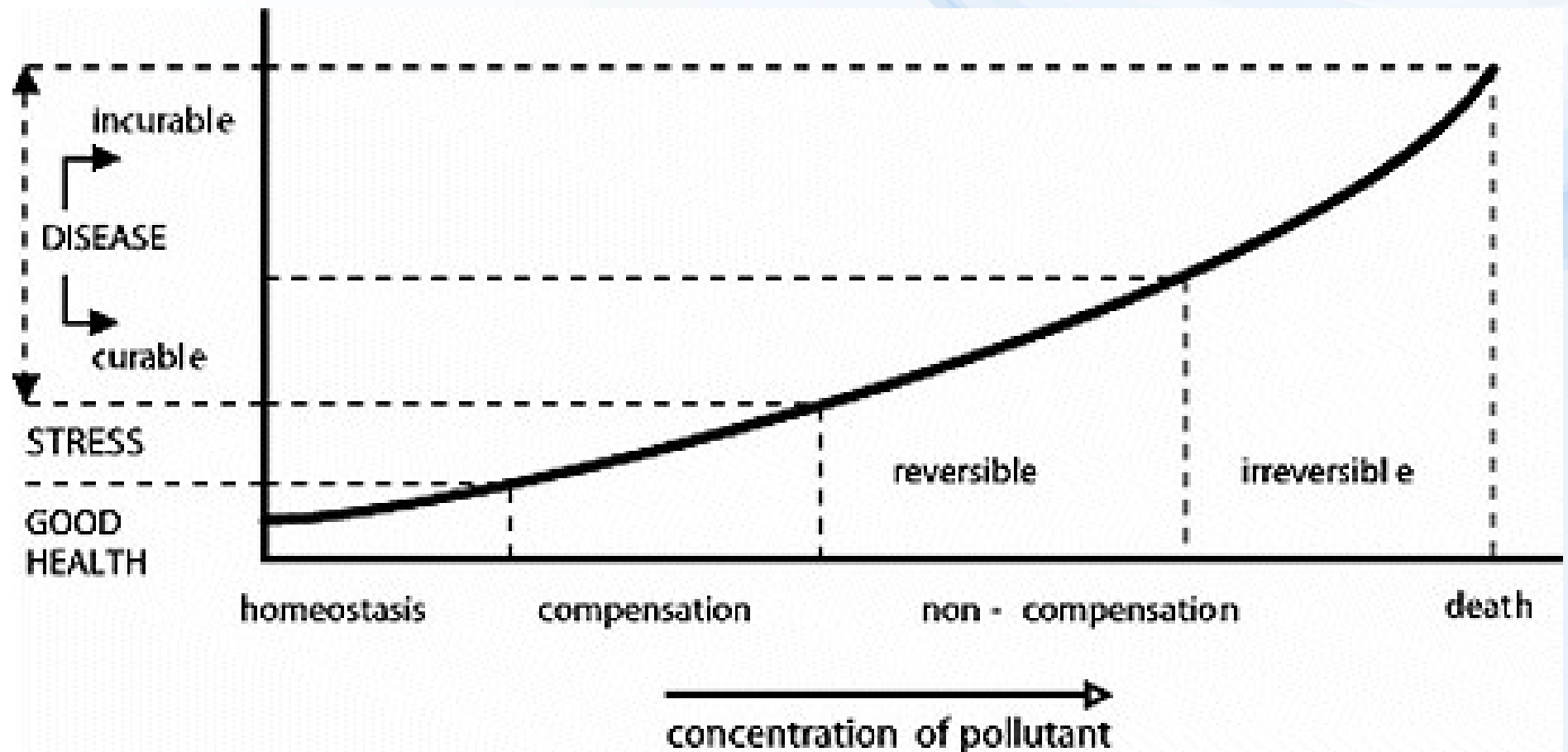
- reaktivita - tj. schopnost vstupovat do reakcí s jinými látkami
- struktura, tvar, velikost
- skupenství látky, rozpustnost
- body varu a tání
- lipofilita – rozpustnost v tucích
- rozdělovací koeficienty - oktanol/voda (K_{ow}) – indikuje schopnost chemické látky akumulovat se v tukové tkáni
- schopnost bioakumulace
- persistence - odolnost vůči rozkladu

Biologické vlastnosti vycházející z chemických vlastností látek, tj. jejich schopnosti vstupovat do reakcí s jinými molekulami látek, které jsou součástí živých organismů.

....a další



Teorie zdravotní kondice ve vztahu k expozici toxickou látkou



Odpověď na toxickou látku: prahová, bezprahová a hormeze

- Prahová – žádná biologická odpověď při nízké dávce, pak se odpověď projeví se vzrůstající dávkou
- Bezprahová – bez biologické odpovědi pouze na nulové koncentraci (karcinogeny)
- Hormeze – počáteční biologická odpověď na toxikant je pozitivní, při vzrůstu koncentrace se stává negativní (příp. naopak)

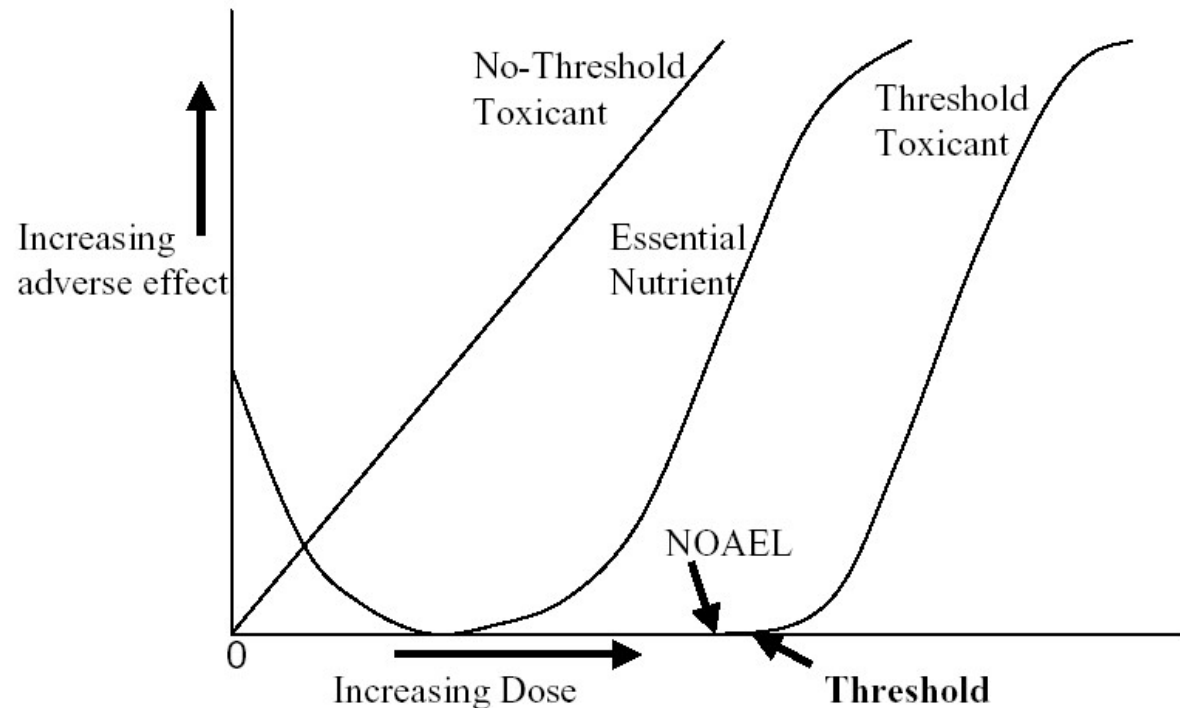
Křivka dávka-odpověď

Graf ukazující biologickou odpověď, např. enzymu, proteinu, či organismů na rozmezí dávek toxické látky

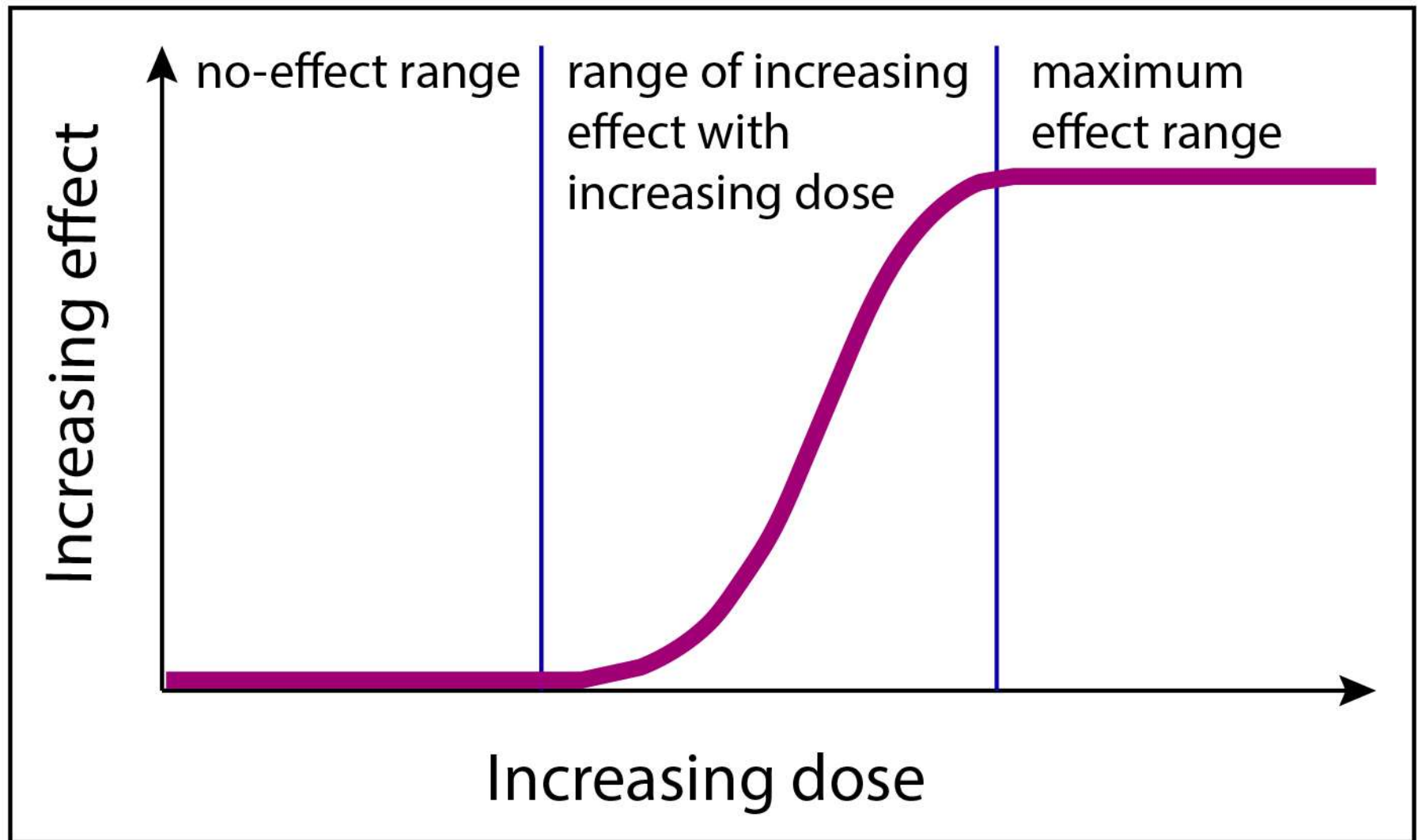
- dávka určuje biologickou odpověď



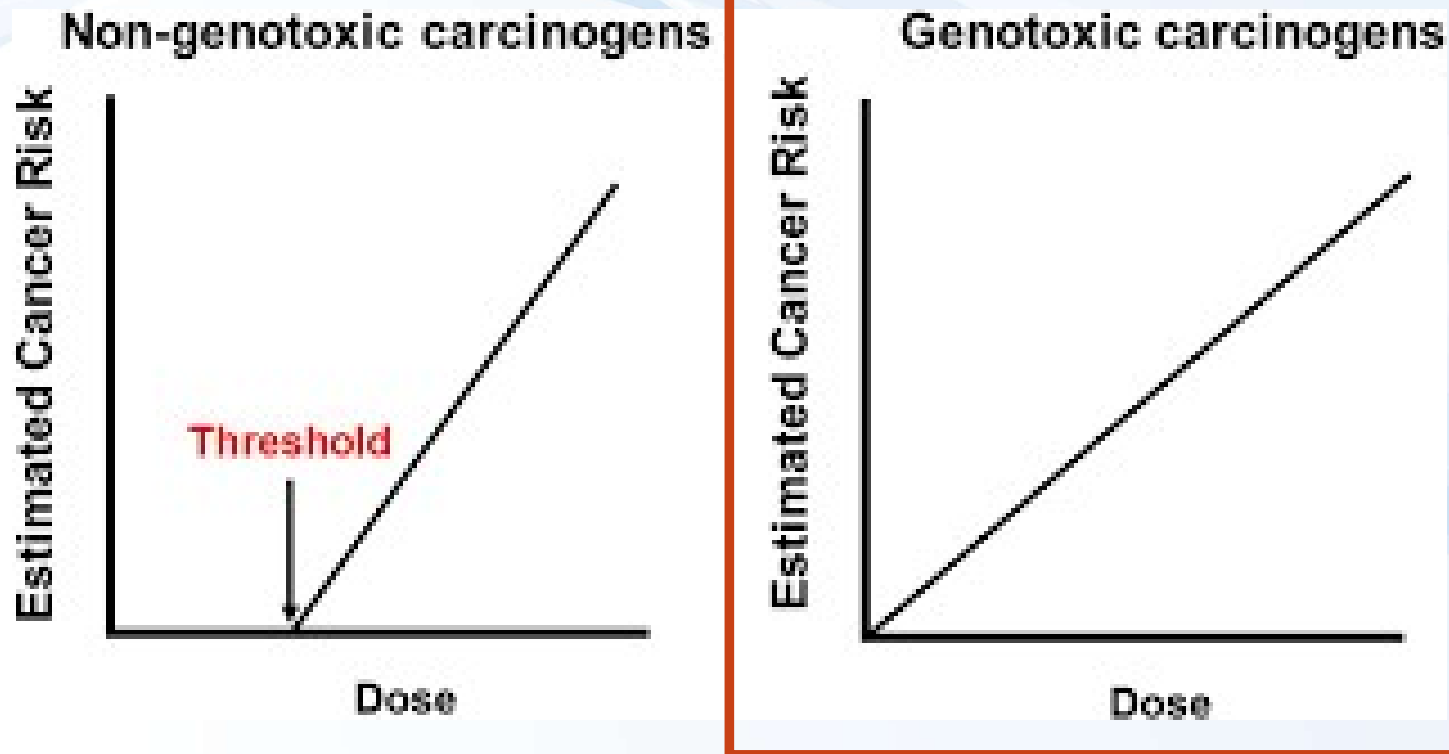
Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí



Prahová odpověď



Bezprahová odpověď



➤ Karcinogenní látky

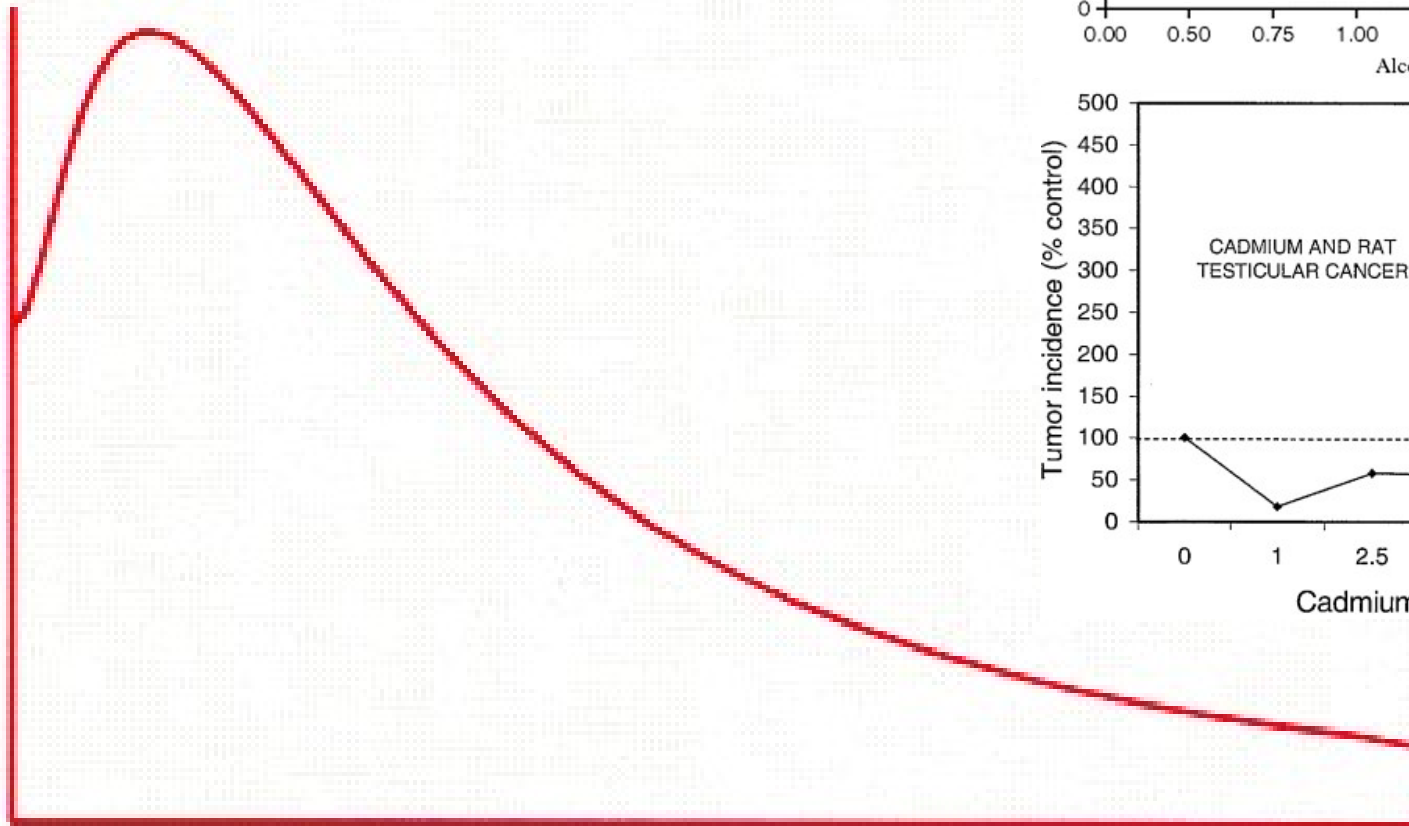
- bezprahové účinky (genotoxické karcinogeny)
- hromadí se v organismu po celou dobu života
- faktor směrnice udává poměr mezi dávkou a celoživotním vzestupem rizika rakoviny u jednotlivce



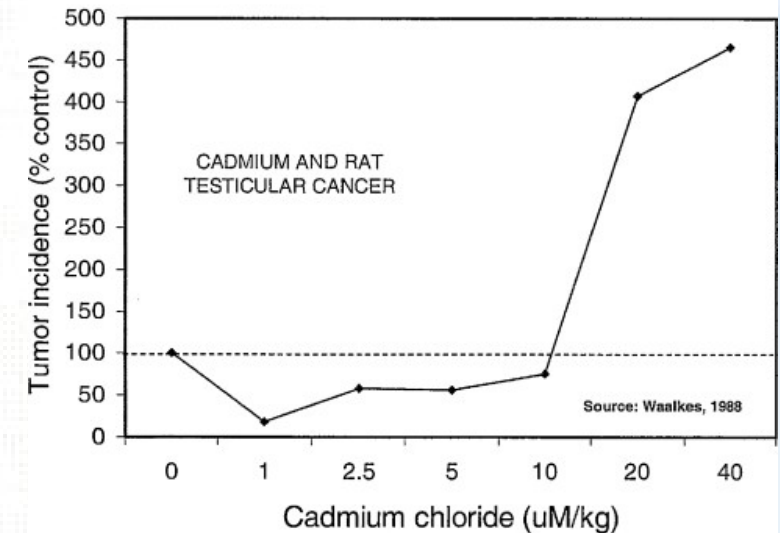
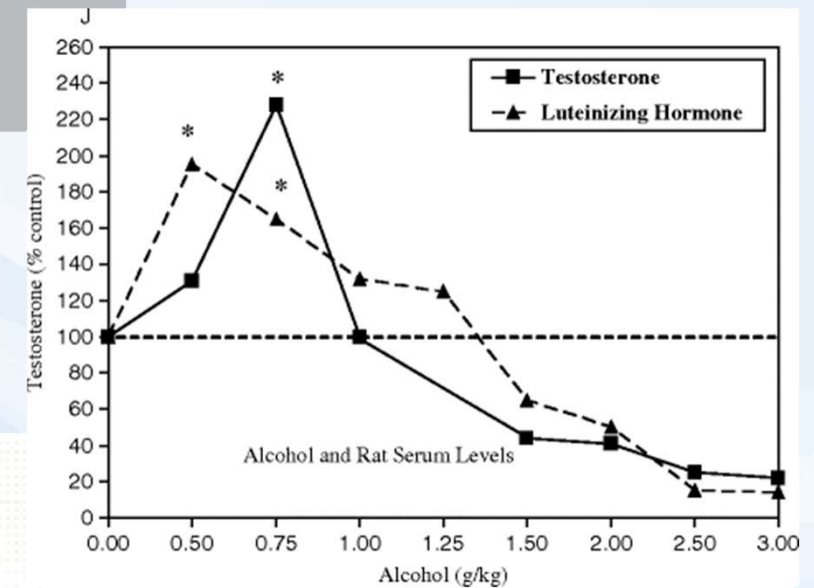
Hormeze

vysoké a nízké dávky toxické látky mohou mít na organismus rozdílný vliv - počáteční biologická odpověď na nižších koncentracích toxikantu vykazuje opačný trend než při vzrůstu koncentrací

Biological response

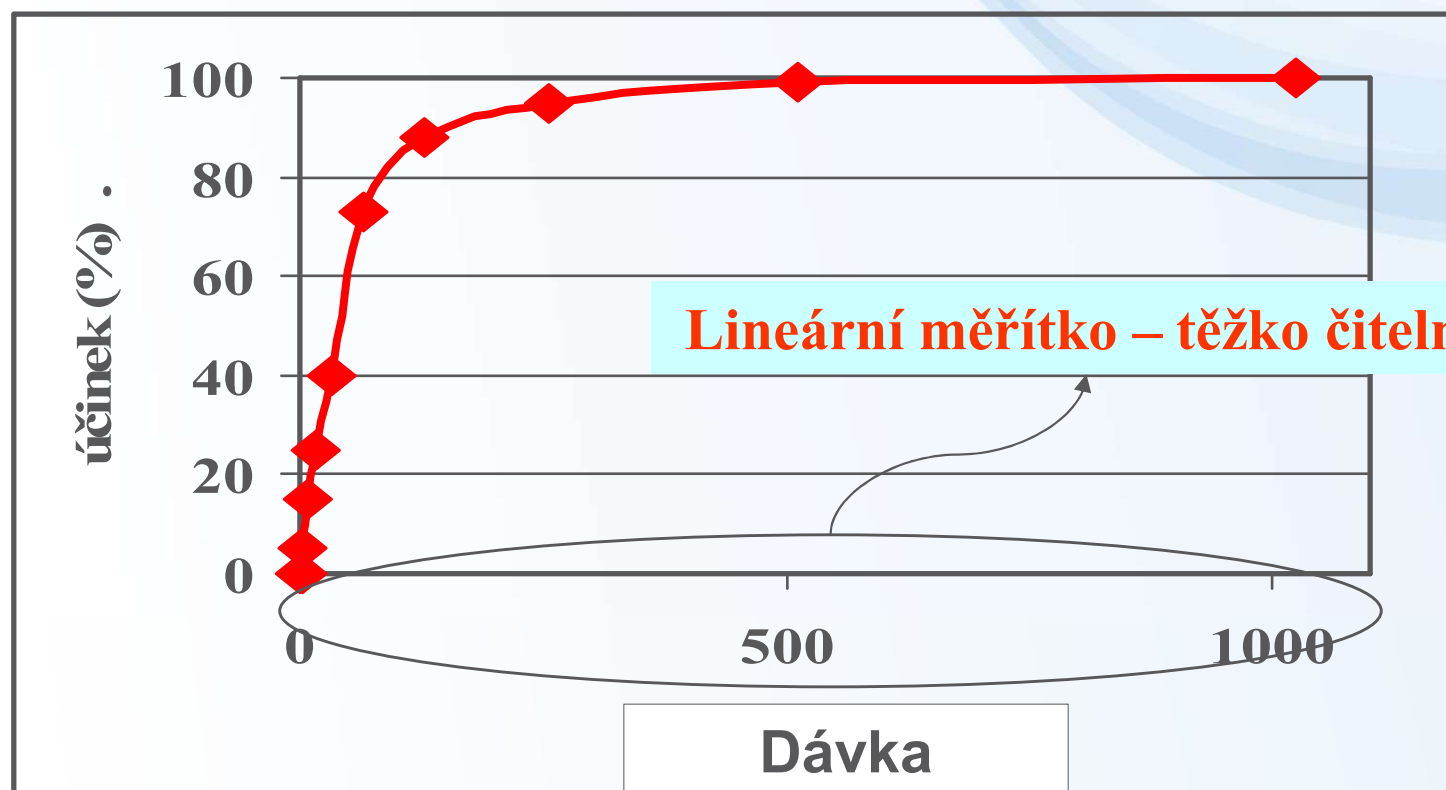


Increasing concentration of allelochemicals ----->



Prahová odpověď' - Ideální křivka dávka – odpověď'

- čím vyšší dávka, tím vyšší toxický efekt
- vztah mezi dávkou a efektem je logaritmický
- po zlogaritmování - grafickým vyjádřením tohoto vztahu je obecně křivka ve tvaru sigmoidy
- z ní je možno odvodit důležité parametry toxicity

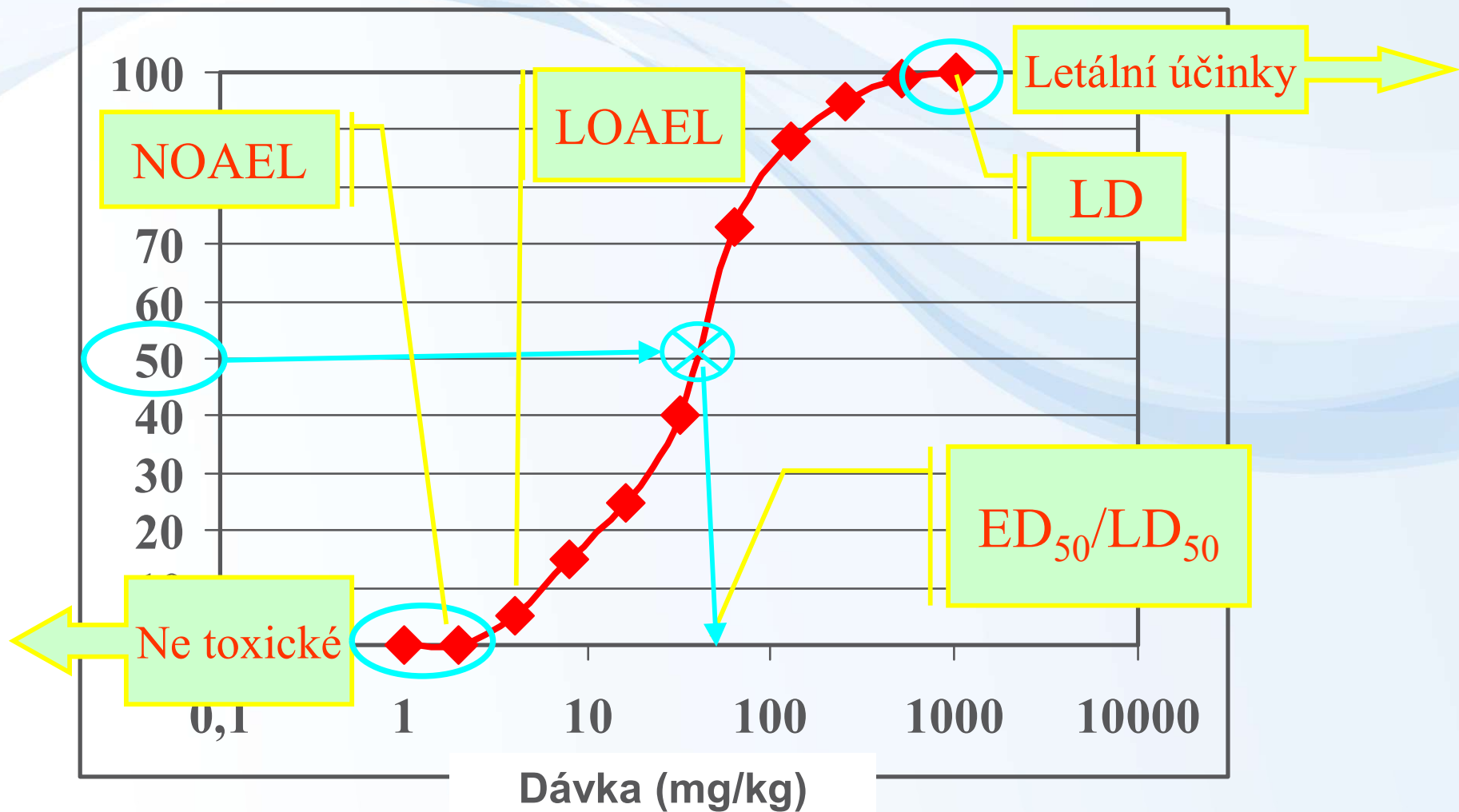


Osa Y: % maximální odpovědi

Osa X: dávka (např. mg/kg) nebo koncentrace



Ideální křivka dávka – odpověď



Logaritmické měřítko
Křivka – sigmoidní tvar



Parametry které mohou být vypočítány z křivky dávka-odpověď

krátkodobé studie:

LD₅₀ (letální dávka)

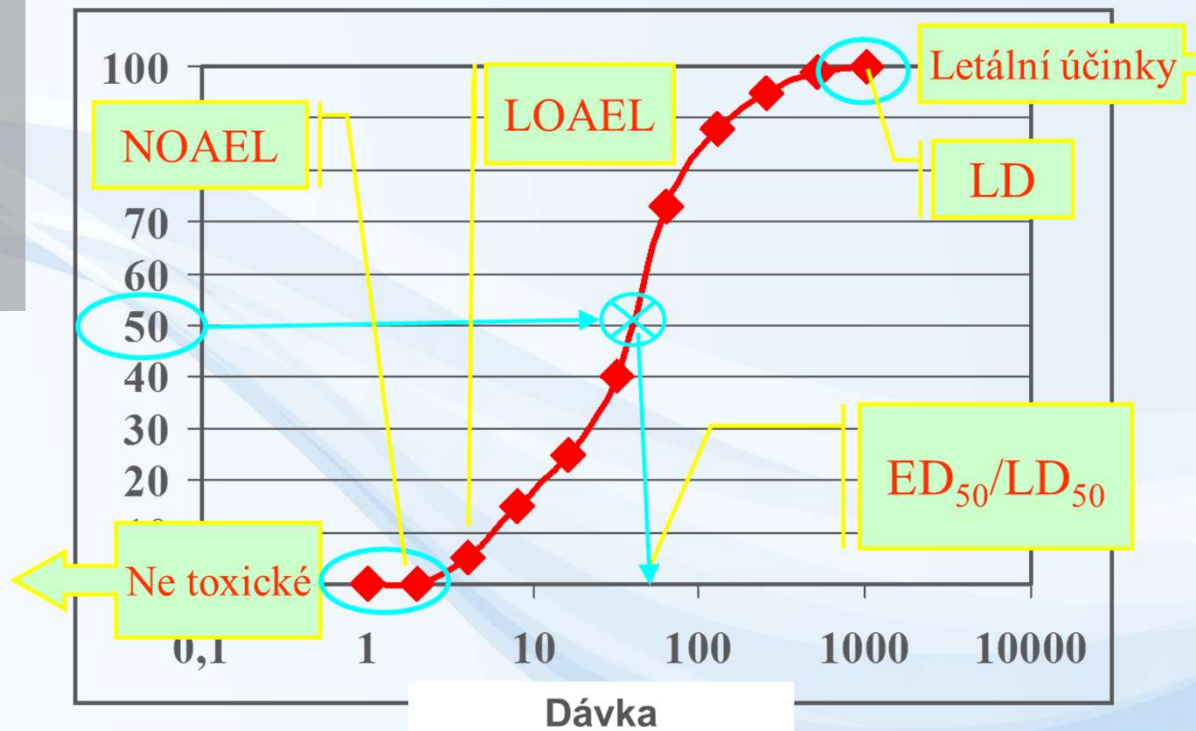
ED₅₀ (účinná dávka)

dlouhodobé studie :

NOAEL (no observed adverse effect level)

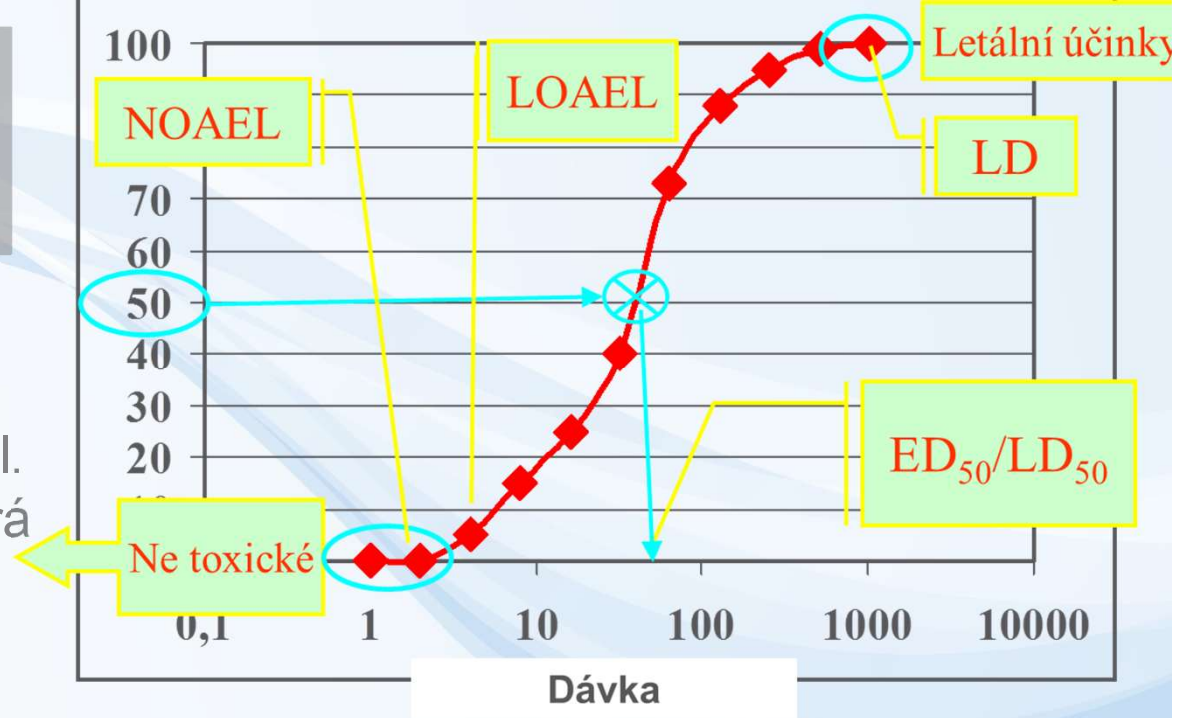
LOAEL (lowest observed adverse effect level)

- **ED₅₀** - účinná dávka, která způsobí účinek u 50% jedinců, či která způsobí 50 % maximálního účinku, 50% odpověď v populaci
- **LD₅₀** – účinná dávka, která způsobí 50% mortalitu testovacích organismů
- **EC₅₀** - účinná koncentrace, která způsobí účinek u 50% jedinců, či která způsobí 50 % maximálního účinku, 50% odpověď v populaci
- **LC₅₀** – 50% letální koncentrace - účinná koncentrace, která způsobí 50% mortalitu testovacích organismů
- **IC₅₀** – inhibiční koncentrace, která sníží normální odpověď o 50%



Stanovované parametry

- **NOEL:** No Observed Effect Level. Nejvyšší testovaná dávka látky, která nezpůsobila statisticky významný účinek v porovnání s kontrolou



- **NOAEL:** No Observed Adverse Effect Level. Nejvyšší testovaná dávka látky, která nezpůsobila škodlivý účinek.
- **LOAEL:** Lowest Observed Adverse Effect Level. Nejnižší testovaná dávka látky, která způsobila negativní účinek.
- **NOEC:** No Observed Effect Concentration. Nejvyšší testovaná koncentrace látky, která nezpůsobila statisticky významný účinek v porovnání s kontrolou
- **LOEC:** Lowest Observed Effect Concentration. Nejnižší testovaná koncentrace látky, která způsobila statisticky významný účinek v porovnání s kontrolou. Nejbližší vyšší koncentrace než NOEC.



Klasifikace toxických látek podle hodnoty LD50

Toxická látka	LD₅₀ (per os - požití)	Přibližně odpovídající smrtelná dávka pro člověka
supertoxická	5 mg.kg ⁻¹ a méně	špetka (cca 0,1 g) <i>nikotin, botulotoxin, strychnin</i>
extrémně toxická	5 - 50 mg.kg ⁻¹	7 kapek až čajová lžička (4 ml) <i>kyanid draselný, fenol</i>
silně toxická	50 - 500 mg.kg ⁻¹	polévková lžice (30 g) <i>methanol, morfin, paracetamol</i>
mírně toxická	0,5 - 5 g.kg ⁻¹	šálek (250 g) <i>ethylenglykol, chlorid sodný</i>
málo toxická	5 - 15 g.kg ⁻¹	0,5 až 1 litr <i>ethanol, aceton</i>
prakticky netoxická	15 g.kg ⁻¹ a více	více jak litry nebo kilogramy <i>glycerol, síran barnatý</i>



Odhadnuté hodnoty LD₅₀ některých chemických látek pro člověka při perorálním podání – akutní letální dávka (mg/kg)

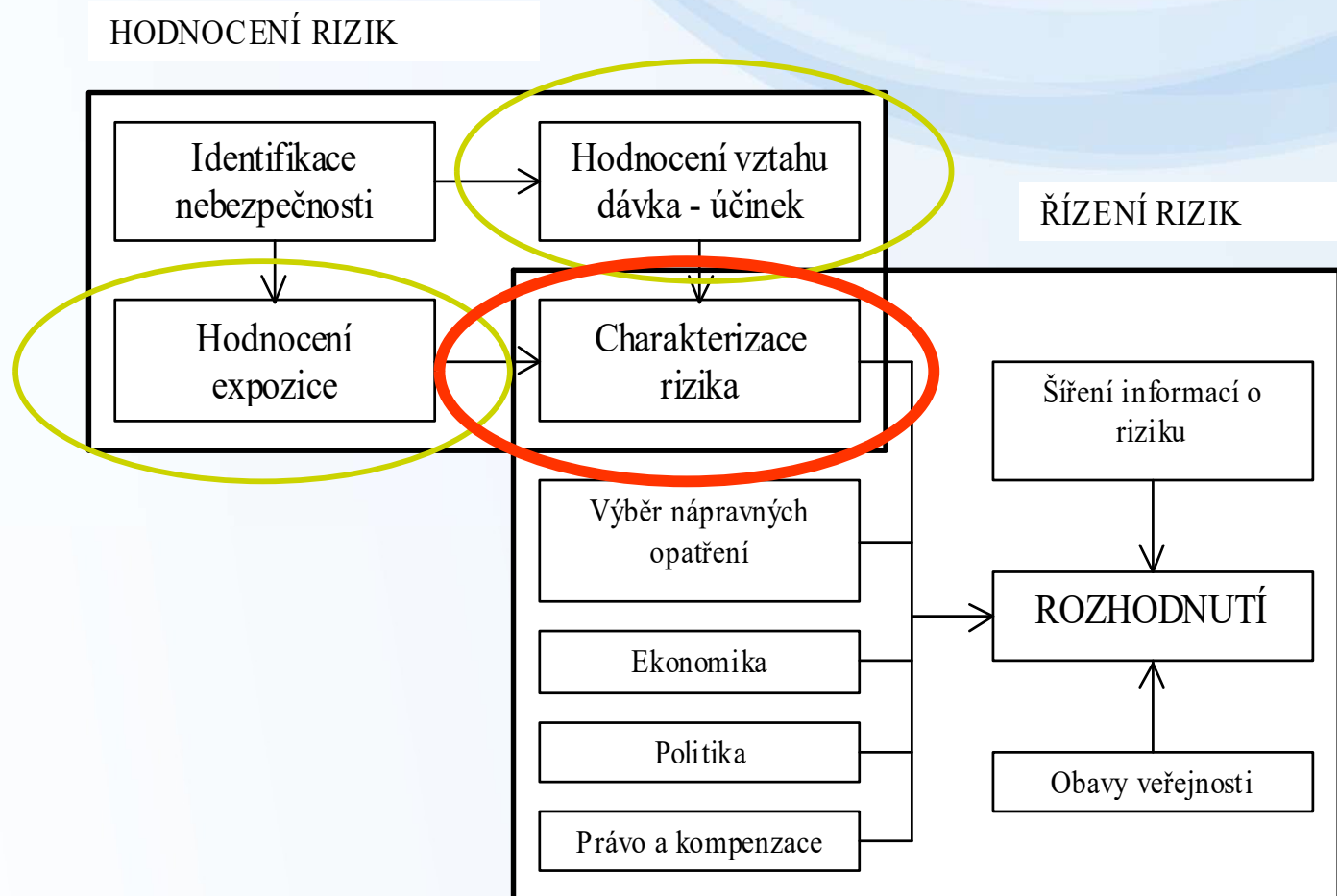
Etanol	10000
Chlorid sodný	4000
Síran měďnatý	1500
Morfin	900
Fenobarbital	150
DDT	100
Kyanid draselný	5
Strychnin	2
Nikotin	1
D-tubokurarin	0,5
Tetrodotoxin	0,1
TCDD	0,001
Botulotoxin	<0,0001



Využití toxikologických informací

- **odvození koncentračních limitů** = bezpečné koncentrace látek pro různé složky prostředí, materiály apod. – i při dlouhodobé expozici
 - pro pracovní prostředí
 - pro ovzduší, pro vodní ekosystémy, pro půdu
 - pro potraviny, léčiva, kosmetiku
- **registrace, povolování a omezování použití chemických látek** – legislativa pro pesticidy, REACH....

- **srovnání toxicity látek:**
výběr nejméně toxických pro různé aplikace
- **hodnocení a řízení rizik**



Rozdíly v citlivosti k toxickým látkám

- Mezdruhové
- Mezi kmény či plemeny stejného druhu
- Interindividuální - mezi jedinci téhož druhu

Mezdruhové Faktory

Anatomické a funkční rozdíly

Rozdíly v imunitní reakci

Rozdíly v absorpci, v biotransformaci, ve vylučování

Rozdíly v genetické informaci

Rozdíly ve významu různých cílových molekul – specifické účinky

- Předmět studia srovnávací toxikologie
- Nutno brát v potaz při interpretaci výsledků experimentů na zvířatech
- Důležité pro výběr vhodných modelových druhů pro extrapolace - metabolismus člověka je bližší praseti než hlodavcům
- Využití při designování selektivně toxických látek - pesticidy

a) Odchytky v účincích (receptory)

b) Odchytky v metabolismu (enzymy)



Rozdíly v citlivosti k toxickým látkám 2.

Vnitřní Faktory (souvisí s rozdíly v biotransformačních pochodech):

- Věk a stupeň vývoje organismu
 - změny ve vylučování a metabolismu
 - během prenatálního vývoje – rychle se dělící buňky
 - u mláďat – méně vyvinuté vylučovací mechanismy, biotransformační a detoxikační enzymy, bariera mozek-krev
 - dospívání – řada fyziologických změn
 - u starých jedinců – zpomalení metabolismu, oslabení obranných mechanismů
- Zdravotní stav
 - při poruchách jater či ledvin mohou být účinky zvýšeny kvůli snížené biotransformaci a vylučování
- Rasové rozdíly – např. mezi bělochy a černochy v citlivosti pokožky
- Kondice (tělesný tuk)
- Pohlaví organismu
- Genetické dispozice



Rozdíly v citlivosti k toxickým látkám 3.

Vnější Faktory

- Předchozí nebo souběžná expozice dalším stresorům - spolupůsobení, kumulace účinků
- Faktor výživy, složení potravy – řada látek z potravy může ovlivňovat aktivitu biotransformačních enzymů
- Životní styl (vývoj tolerance u chronické expozice)
- Kouření, alkohol
- Znečištěné prostředí
- Fyzikální vlivy z prostředí – vlhkost, teplota, záření
- Fotoperioda – střídání světla a tmy, sezonalita
- Stres
- Způsob aplikace/expozice

