

Studijní opora

ZÁKLADY TOXIKOLOGIE

Prof. MUDr. Milena Černá, DrSc., RNDr. Sylva Rödlová, PhD.

Rozsah: 8 hod. přednášky, 20 hod. konzultace

Úvod

Tento předmět seznamuje studenty se základy toxikologie; je zaměřen především na vysvětlení a pochopení základních pojmů v toxikologii (toxikokinetika, toxikodynamika, prahový a bezprahový efekt), na základní mechanismy toxikologického působení chemických látek v prostředí (absorpce – distribuce – biotransformace – exkrece). Jsou vysvětleny expoziční cesty, způsoby testování toxicity chemických látek a vyhledání jejich účinku v existujících databázích. Pozornost je věnována pochopení opožděného účinku chemických látek (mutagenní a karcinogenní efekt). Specifický účinek environmentálních toxinů je demonstrován na příkladu nejčastěji se vyskytujících toxických kontaminant prostředí (těžké kovy, organické polutanty). Absolvování předmětu je nezbytné pro výuku předmětu Identifikace a hodnocení zdravotních rizik ve 3. ročníku studia.

Cíle studia předmětu

Cílem předmětu je seznámit studenty se základními principy toxikologického působení chemických látek na jedince a populaci, zdroje expozice a využití získaných informací v ochraně veřejného zdraví.

Obsah

1. Úvod do toxikologie, základní pojmy
2. Osud chemických látek v prostředí; toxikokinetika a toxikodynamika; biotransformace v organismu
3. Metody testování a hodnocení toxicity chemických látek
4. Nejdůležitější chemické látky v prostředí a jejich nežádoucí účinek na zdraví populace

1. Úvod do toxikologie, základní pojmy

Prof. MUDr. Milena Černá



Časový rozsah: 2 hodiny



Cíle

seznámit studenty s definicí a základními pojmy v toxikologii, základními projevy toxikologického působení na organismus, možnosti testování toxických účinků, závislost účinku na dávce a čase, principy konstrukce a významu limitních hodnot.



Klíčová slova

Toxické látky v prostředí, expozice a dávka, prahové a bezprahové působení, základní testy toxicity, osud toxické látky v organismu



Anotace a základní pojmy

Znečištění životního prostředí chemickými látkami a následná expozice člověka je jedním z faktorů ovlivňujících zdravotní stav populace. Znalosti obecné toxikologie, mechanismu působení environmentálních toxinů a jejich osud v organismu jsou nezbytné pro pochopení vztahu prostředí a zdraví, pro odhad zdravotních rizik a pro případnou intervenci.



Pojmy k zapamatování/Definice

Toxikologie je vědecký obor, který studuje kvalitativní i kvantitativní účinky chemických látek na živé organismy.

LD₅₀ (letální dávka 50) je dávka, která v experimentu usmrtí 50% exponovaných subjektů

Opožděný účinek – k nežádoucímu toxickému účinku dochází až po dlouhé latenci (i řada let) po expozici toxické látky (karcinogenní a mutagenní účinky)

Biotransformace – přeměna chemické látky v organismu biochemickými procesy

Bioakumulace – zvyšování koncentrace látky v organismu vzhledem ke koncentraci téže látky v životním prostředí

Perzistence – schopnost látky přetrvávat delší dobu v životním prostředí či v těle žijících organismů

ADME – absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece.



Příklady

Příklady látek s prahovým a bezprahovým působením.



Kontrolní otázky a úkoly

Chemické kontaminanty prostředí jsou většinou antropogenního původu. Znamená to, že látky s přirozeným výskytem jsou pro člověka bezpečné?

Biotransformace probíhá u celé populace stejným způsobem, nebo existují faktory, které jí ovlivňují?



Otázky k zamyšlení

Pro řadu chemických kontaminantů prostředí jsou stanoveny limitní hodnoty. Znamená to, že při jejich nepřekročení není obecně lidská populace ohrožena?



Shrnutí

Znečišťující látky z prostředí mohou mít nežádoucí vliv na zdraví populace. Toxický účinek je obecně závislý na dávce, kterou je nutno prokázat. Pro pochopení toxických účinků polutantů prostředí a možnosti jejich regulace je nutno znát základní pojmy v toxikologii, osud chemických látek v organismu, jednotlivé možnosti toxikologických účinků (akutní, chronické, opožděné) na lidský organismus.



Literatura

Prokeš Jaroslav a kol.: Základy toxikologie. Galén, Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2005

Horák J., Linhart P., Klusoň P.: Úvod do toxikologie a ekologie pro chemiky, VŠCHT, 2012

2. Osud chemických látek v prostředí, toxikokinetika a toxikodynamika, biotransformace

RNDr. Sylva Rödlová, PhD.



Časový rozsah: 2 hodiny



Cíle

seznámit studenty s osudem chemické látky, která vstoupí do organismu různými cestami, jejich distribucí v tělních kompartmentech, biotransformační reakcí první a druhé fáze, významem mikroorganismů osídlujících lidské tělo pro biotransformační procesy a vylučování látky či metabolitů z organismu. Seznámit studenty se základními chemickými ději odehrávajícími se v životním prostředí vlivem environmentálních faktorů.



Klíčová slova

Transportní a transformační procesy, osud chemických látek v prostředí, expozice, bioakumulace



Anotace a základní pojmy

Chemická látka vstupující jako dávka do organismu podléhá celé řadě změn, které ve svých důsledcích ovlivňují její účinky v organismu. Při inhalační cestě vstupu se látka může dostat až do alveol a dále do krve. Plíce mají dobrou absorpční schopnost danou jejich prokrvením. Při expozici perorální cestou, tedy požitím, záleží na biodostupnosti dané látky, jak a v jakém rozsahu je vstřebána. U vstupu kůží či sliznicí je resorpce dána lipofilitou či hydrofilitou látky. Specifickou cestu vstupu představuje přechod látky přes placentární bariéru z matky na fétus. Biotransformační enzymy jsou z velké části indukovatelné. V první fázi metabolické přeměny probíhají oxidační a hydrolytické reakce, v druhé fázi se organické látky a jejich metabolity konjugují s endogenními složkami organismu (např. s kyselinou glukuronovou, glutationem a kyselinou sírovou. Mikrobiální biotransformace probíhá naopak reduktivním směrem. K vylučování z organismu dochází především močí, stolicí a vydechaným

vzduchem. Biotransformační procesy závisejí na genetickém vybavení jedince dané etnikem, rodinnou vazbou, nebo expozicí noxám schopným indukovat biotransformační enzymy (např. polychlorované bifenoly).



Pojmy k zapamatování/Definice

Transportní procesy:

Difúze – proces, při kterém dochází ka samovolnému míšení látek, které jsou v bezprostředním kontaktu.

Sorpce – děje, které se odehrávají na rozhraní mezi fázemi (tuhou, kapalnou a plynou).

Volatilizace – uvolňování látky z kapalně či pevně fáze do plynné fáze.

Biokoncentrace, bioakumulace – proces, při kterém se v živém organismu hromadí toxikant ve vyšší koncentraci, než jaká je v okolním prostředí.

Biomagnifikace – kumulace toxikantu při přestupu na vyšší trofickou úroveň.

Hormese – stimulace organismu vyvolaná nízkou koncentrací toxikantu.

Expozice – možné cesty expozice z kontaminovaného prostředí.

Transformační procesy:

Fotolýza - degradační proces založený na absorpci elektromagnetického slunečního záření.

Hydrolyza – rozkladná reakce, při které se spotřebovává voda.

Oxidace – reakce, při které dochází u oxidované látky ke ztrátě elektronů.

Toxikokinetika – procesy, které se dějí s látkou v organismu.

Toxikodynamika – procesy, které dané látka vyvolá v organismu.

Biotransformace – přeměna chemické látky v organismu biochemickými procesy.

Biologická degradace – I. a II. fáze detoxikace – biologické a fyziologické mechanismy, které se vyvinuly v průběhu fylogeneze a jejichž cílem je odstranění toxikantu z organismu.

Zvýšení rozpustnosti toxikantu ve vodě a jeho následné vyloučení z organismu.

Perzistence – schopnost látky přetrvávat delší dobu v životním prostředí či v těle žijících organismů.

ADME – absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece.

Fotochemický smog – příklad komplexního řetězce oxidačně-redukčních reakcí, vzniká z prekurzorů, významnou složkou a indikátorem je troposférický ozon.

Emise – uvolňování polutantů ze zdroje.

Imise – rozptýlené emise v životním prostředí.



Příklady

Karbofurany – vliv pH a teploty na perzistenci karbamátových pesticidů, nelegálně používaných k výrobě otrávených nástrah, v prostředí



Kontrolní otázky a úkoly

Jaké chemické, fyzikální či jiné faktory mohou ovlivňovat transportní procesy některých látek?

Jaká praktická opatření by mohla vést ke snížení vzniku fotochemického smogu?

Mohou být rozdíly v biotransformaci chemických látek mezi jednotlivými živočišnými druhy; jaký to má význam pro člověka?



Otázky k zamyšlení

Lze potlačením či podpořením některých dějů probíhajících v prostředí ovlivňovat koncentraci či toxicitu chemické látky?

Je pojem biotransformace synonymem pro detoxikaci látky?
Je možno biotransformační proces ovlivnit ve smyslu podpory zdraví?



Shrnutí

Znečišťující látky v prostředí procházejí mnoha změnami, které mohou výrazně změnit jejich složení, koncentraci i vliv na zdraví populace. Díky detailním znalostem principů jejich fungování lze popsat změny chemických látek v prostředí. Tyto znalosti jsou základem pro možnost ovlivňování těchto dějů s cílem snížit vliv některých látek na životní prostředí i zdraví člověka.

Osud chemické látky v organismu má rozhodující vliv na nežádoucí účinky u exponovaného jedince či populace. Znalost toxikokinetiky a toxikodynamiky jednotlivých chemických látek, jejichž působení je člověk vystaven v pracovním či životním prostředí, umožňuje lépe predikovat jejich účinek na různé vnímavé populační skupiny a prosazovat preventivní opatření.



Literatura

Prokeš Jaroslav a kol.: Základy toxikologie. Galén, Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2005

Horák J., Linhart P., Klusoň P.: Úvod do toxikologie a ekologie pro chemiky, VŠCHT, 2012
Linhart I.: Toxikologie. VŠCHT, Praha, 2012

3. Metody testování a hodnocení toxicity chemických látek

RNDr. Sylva Rödlová, PhD.



Časový rozsah: 2 hodiny



Cíle

V současné době existuje více než 10^7 chemických látek. Každoročně jsou další látky syntetizovány a uváděny na trh v odhadovaném množství několika desítek tisíc. Cílem je seznámit studenty se způsoby zjišťování toxicity chemických látek, popř. způsoby predikce toxického účinku.



Klíčová slova

Akutní, subakutní a chronické testy toxicity, LD₅₀, NOAEL, LOAEL, epidemiologické studie, pokusy na zvířatech, QSAR, metody in silico, klasifikace nebezpečnosti látek, legislativa.



Anotace a základní pojmy

Informace o tom, zda chemická látka vykazuje nežádoucí účinky na organismus, je nezbytná pro posouzení jejího zdravotního rizika a pro stanovení důležitosti a potřeby. Základní toxikologické údaje o již používaných látkách lze zjistit v elektronických toxikologických databázích, např. ATSDR nebo IRIS, kde je možno vyhledat potřebné informace. Pro toxikologické posouzení chemických látek jsou již vypracovány i bezpečnostní listy. Tato data jsou založena na výsledcích epidemiologických studií, pokusech na zvířatech (viz definice a pojmy k zapamatování), stále častěji se však používají alternativní metody, které pro své provedení nepoužívají pokusná zvířata. Pro testy in vitro se používají jednoduché prokaryotní či eukaryotní organismy (bakterie včetně geneticky modifikovaných

bakteriálních buněk, kvasinky apod.) nebo buněčné kultury (lymfocyty, hepatocyty, nádorové buňky apod.). Stále častěji se používá i přístup „in silico“, tedy modelování toxického účinku počítačovou metodou.



Pojmy k zapamatování/Definice

Akutní testy – sledují se účinky, které nastanou v krátké době po jednorázovém podání látky experimentálnímu zvířeti.

LD₅₀ (letální dávka 50) je dávka, která v experimentu usmrtí 50% exponovaných subjektů
LC₅₀ (letální koncentrace 50) koncentrace dané látky v ovzduší, která usmrtí 50% exponovaných jedinců.

Subakutní (subchronické) testy – sledují se účinky po opakovaném podávání látky 1x denně po dobu 28 – 90 dní.

Chronické testy – pokusná zvířata jsou exponována po dlouhou dobu (u myši či potkanů až po celou dobu jejich života). Je studován vliv dlouhodobé expozice.

NOAEL – dávka, při které ještě nebyl pozorován škodlivý účinek

LOAEL – nejnižší dávka, při které byl pozorován škodlivý účinek

Testy in vitro – využití jednoduchých prokaryotických či eukaryotických organismů nebo buněčných kultur pro odhad toxického působení látky na živé organismy

QSAR – quantitative structure – activity relationship – odhad možného účinku látky na základě její chemické struktury. Metoda patří mezi alternativní testy toxicity nepoužívající pokusná zvířata.

REACH - **R**egistration, **E**valuation, **A**uthorisation and **R**estriction of **C**hemicals, právní nařízení EU.

Klasifikace karcinogenů – dle různých organizací.

SVHC – Substances of very high concern – seznamy vybraných chem. látek Evropské Agentury pro chemické látky.

Hodnocení expozice – hodnocení vztahu dávka-účinek.

Bezpečnostní list (BL) nebo i Material Safety Data Sheet (MSDS) - základní dokument, který obsahuje soubor informací (bezpečnostních, údajů o výrobcí, ekologických, toxikologických, právních...) o nebezpečných chemických látkách a přípravcích.

Biomonitoring – systematické dlouhodobé sledování stavu a vývoje nebo prostorového rozložení určitého indikátoru životního prostředí.

Bioindikátory - organismus užívaný k sledování čistoty životního prostředí nebo ekosystému.



Příklady

Bryomonitoring – hodnocení imisní zátěže lokalit pomocí chemických analýz kovů kumulovaných ve vybraných druhích mechů



Kontrolní otázky a úkoly

Jaké jsou výhody omezení testů na zvířatech při posouzení toxicity pro lidský organismus?



Otázky k zamyšlení

V posledních letech je různými zájmovými skupinami kritizováno používání testů na zvířatech a je snaha nahradit je testy alternativními. Pro jaké druhy chemických látek či výrobků by se o tom mohlo uvažovat?



Shrnutí

Informace o toxických vlastnostech chemických látek, používaných pro různé účely v průmyslu, lékařství, kosmetice a dalších produktech, jsou založeny na jejich toxikologických studiích, jejichž jednotný postup je dán mezinárodními dohodami (OECD guidelines for testing of chemicals), které platí zákonitě i v České republice. Tato doporučení uvádějí druhy a pohlaví pokusných zvířat, způsob aplikace látky a odvození velikosti aplikované dávky.



Literatura

Prokeš Jaroslav a kol.: Základy toxikologie. Galén, Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2005

Horák J., Linhart P., Klusoň P.: Úvod do toxikologie a ekologie pro chemiky, VŠCHT, 2012

Linhart I.: Toxikologie. VŠCHT, Praha, 2012

Anděl, P.: Ekotoxikologie, bioindikace a biomonitoring, Evernia s.r.o., Liberec, 2011

4. Nejdůležitější chemické látky v prostředí a jejich nežádoucí účinky na zdraví populace

Prof. MUDr. Milena Černá



Časový rozsah: 2 hodiny



Cíle

seznámit studenty s definicí a základními kontaminantami životního prostředí a s jejich projevy nežádoucího působení na lidský organismus.



Klíčová slova

Toxické látky v prostředí, těžké kovy, organické látky, expoziční cesty, potravní řetězce, biomonitoring



Anotace a základní pojmy

Chemických látek znečišťujících životní prostředí je celá řada. Vyskytují se v ovzduší, vodě, půdě či potravinách a mohou tak do organismu vstupovat různými expozičními cestami. Mezi nejvíce sledované patří těžké kovy (olovo, kadmium, rtuť), z organických látek pak persistentní chlorované organické polutanty (chlorované pesticidy, polychlorované bifenyly) a v posledních letech ftaláty. Z hlediska populačních zdravotních dopadů jsou významné karcinogeny (např. polyaromatické uhlovodíky, látky porušující endokrinní bilanci a látky s neurotoxickým působením, zejména pokud mohou procházet placentární bariérou.



Pojmy k zapamatování/Definice

Neurotoxita – projev toxického účinku chemické látky na nervový systém

Endokrinní disruptory – chemické látky znečišťující prostředí, které ovlivňují hormonální rovnováhu a mohou způsobovat poruchy reprodukce či funkce štítné žlázy

Plumbémie - koncentrace olova v krvi

Nefrotoxicita - projev toxického účinku chemické látky na ledviny

Biomonitoring člověka – průkaz a kvantifikace chemické látky, metabolitu či jiných parametrů souvisejících s expozicí v tělních tekutinách a tkáních člověka



Příklady

Vyšetření hladiny olova v krvi běžné populace, analýza obsahu rtuti ve vlasech jako marker expozice organické formě rtuti, průkaz kotininu jako markeru environmentální expozice tabákovému kouři



Kontrolní otázky a úkoly

Chemické kontaminanty se vyskytují jak v pracovním, tak v životním prostředí. Ve kterém typu prostředí bude expozice vyšší?

Které chemické kontaminanty mohou procházet placentou a ovlivňovat vývoj plodu?



Otázky k zamyšlení

Jaká opatření je možno zvolit pro snížení expozice chemickým látkám u obecné populace? Může být cigaretový kouř zdrojem chemických látek znečišťujících prostředí?



Shrnutí

Populace může být více či méně exponována znečišťujícími látkami ze všech médií prostředí. Pro prevenci je důležité omezit primární expoziční zdroje a zaměřit se zejména na populační skupiny s vyšší vnímavostí k environmentálním stresorům (těhotné ženy, malé děti, ženy v reprodukčním věku). Pro upřesnění expozice a zátěže lze u některých látek použít biomonitoring člověka upřesňující interní nebo biologicky významnou úroveň expozice. Pro koncentraci některých kontaminantů v tělních tekutinách či tkáních člověka jsou stanoveny zdravotně významné expoziční limity, po jejichž překročení je nutno zvážit intervenční opatření.



Literatura

Prokeš Jaroslav a kol.: Základy toxikologie. Galén, Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2005

Horák J., Linhart P., Klusoň P.: Úvod do toxikologie a ekologie pro chemiky, VŠCHT, 2012

Linhart Igor: Toxikologie. VŠCHT, Praha, 2012