

TOXIKOLOGIE SPECIÁLNÍ



UHLOVODÍKY



POLYCYKLIČKÉ AROMATICKÉ U. (PAU, PAH)

- KOMPLEX VÍCE NEŽ 100 LÁTEK
- 26 PODROBNĚ TESTOVÁNÍ
- 7 HUMÁNNÍ KARCINOGENŮ:
Benzo/a/antracen, **Benzo/a/pyren**,
Chrysen, Indopyren, Benzo-fluorantény

VÝSKYT

- UBIKVITÁRNÍ – PŘI HOŘENÍ ORGANICKÝCH LÁTEK
- ZDROJE:
 - HOŘENÍ, PRŮMYSL, DOPRAVA, KOUŘENÍ
 - POTRAVINY, VODA
 - LÉKY (masti)



INDIKÁTORY KONTAMINACE OVZDUŠÍ

- BENZO/A/PYREN (BaP)
- PYREN (P) – 33x více
- FLUORANTÉN (F) – 70x více



CESTY VSTUPU

- RESPIRAČNÍ
- ALIMENTÁRNÍ - individuální rozdíly
100 – 250 násobné
- KOŽNÍ



VSTŘEBÁVÁNÍ

- BĚHEM cca 30 MINUT
- VÍCE V PLICÍCH NEŽ V GIT
- ENTEROHEPATÁLNÍ OBĚH
- PROSTUP PLACENTÁLNÍ BARIÉROU



METABOLISMUS

- JSOU LIPOSOLUBILNÍ
- V I. FÁZI: DIOLY (hydrolýza),
EPOXIDY (oxidace)
– CYP 1A1 (BaP)
- VE II. FÁZI:
GLUTATHION-S.TRANSFERÁZA



CÍLOVÉ ORGÁNY:

- VSTUPNÍCH CEST: respirační, kůže, GIT
- VYLUČOVACÍ: ledviny, močový měchýř
- JINÉ : PRSNÍ ŽLÁZA, JÁTRA, OČNÍ ČOČKA, DĚLOŽNÍ ČÍPEK, ORGÁNY S RYCHLOU PROLIFERACÍ BUNĚK



ÚČINKY TOXICKÉ

- DESTRUKCE PROLIFERUJÍCÍCH BUNĚK:
- REPRODUKČNÍ SYSTÉM
- LYMFATICKÝ SYSTÉM
- HEMATOPOETICKÝ SYSTÉM



ÚČINKY MUTAGENNÍ

- PO BIOLOGICKÉ AKTIVACI – OXIDAČNÍ REAKCE V I. FÁZI
- ENZYMY CYTOCHROMU P450 JSOU I V PLACENTĚ!
- KOVALENTNÍ VAZBY s DNK, RNK



ÚČINKY KARCINOGENNÍ

- NĚKTERÉ PAU MAJÍ VYSOKOU POTENCI
- TUMORY VZNIKAJÍ V MÍSTECH APLIKACE I V MÍSTECH VZDÁLENÝCH



ÚČINKY METABOLITŮ

- VELKÝ VÝZNAM MÁ UMÍSTĚNÍ VOLNÉHO RADIKÁLU VE STRUKTUŘE CYKlickÝCH PRSTENCŮ – ZÁLIVOVÉ REGIONY

ODHAD DENNÍHO PŘÍJMU

■ ZDROJ	BaP	PAU
■ VODA	,0011	,027
■ STRAVA	,16-1,6	1,6-16,0
■ VZDUCH	,01-,04	,21
■ CELKEM	,17-1,7	1,8-16,2
■ + KOUŘENÍ (10cig/den)	,4	



PREVENCE

- PREFERENCE ŠETRNÉ KULINÁŘSKÉ ÚPRAVY POTRAVIN
- NEKOUŘENÍ
- PREFERENCE CENTRÁLNÍHO VYTÁPĚNÍ
- ODKLON DOPRAVY

NITRODERIVÁTY PAU



DOSUD JEN MÁLO POZNATKŮ



VÝSKYT / ZDROJE

- UBIKVITÁRNĚ, V OVZDUŠÍ
- ZDROJ: HLAVNĚ VÝFUKOVÉ PLYNY



ÚČINKY

- VYŠŠÍ MUTAGENNÍ A KARCINOGENNÍ POTENCIÁL
- VELKÝ VÝZNAM MÁ UMÍSTĚNÍ NITRO-SKUPINY VE STRUKTUŘE CYKlickÝCH PRSTENCŮ



VÝHLEDOVĚ

- NUTNOST INTENZÍVNĚJŠÍHO ZÁJMU
VÝZKUMNÍKŮ, TOXIKOLOGŮ,
POLITIKŮ

HALOGENOVANÉ AROMATICKÉ UHLOVODÍKY



DDT, PCB, PBB, PCDD, PCDF



DDT - HISTORIE

- **DI-CHLOR, DI-FENYL, TRI-CHLOR ETAN**
- **SYNTETIZOVÁN PŘED 2.SV.VÁLKO**
- **POUŽIT PROTI PŘENAŠEČŮM MALÁRIE (*Anopheles*)**
- **INSEKTICID**



DDT - HISTORIE

- ZA 15 LET UŽÍVÁNÍ:
- MALÁRIE ERADIKOVÁNA ve
37 ZEMÍCH se 728 MIL. OBYVATEL
- V 80 ZEMÍCH se 618 MIL. OBYVATEL
PRODLOUŽENÍ STŘEDNÍ DÉLKY
ŽIVOTA ZE 32 NA 52 LET (1948-1972)



DDT - VLASTNOSTI

- EXTRÉMNĚ LIPOFILNÍ
- OBTÍŽNĚ SE METABOLIZUJE =>
DDE, DDA
- KUMULACE V POTRAVNÍCH
ŘETĚZCÍCH (TUKOVÁ TKÁŇ
ŽIVOČICHŮ)
- EXTRÉMNÍ PERZISTENCE V ŽP



CESTY VSTUPU

- ALIMENTÁRNÍ - POTRAVINY ŽIVOČIŠNÉHO PŮVODU
- RESPIRAČNÍ, KOŽNÍ - PŘI PROFESNÍM POUŽITÍ
- RARITNÍ: TERAPEUTICKÉ PŘI TĚŽKÉM STÁDIU Ca PANKREATU



ÚČINKY U ČLOVĚKA

- VELMI NÍZKÁ TOXICITA
- NENÍ MUTAGENNÍ
- JE KARCINOGENNÍ?
 - PŘÍMÁ KARCINOGENITA
NEPROKÁZÁNA
 - ZVYŠUJE VYPLAVOVÁNÍ ENZYMŮ
CYTOCHROMU P450



ÚČINKY OSTATNÍ

- KARCINOGENNÍ U JEDNOHO DRUHU LABORATORNÍ MYŠI
- INTERAKCE S VÁPNIKEM – VEJCE DRAVÝCH PTÁKŮ
- INSEKTICIDUM I PRO UŽITEČNÝ HMYZ



OPATŘENÍ

- ZÁKAZ UŽÍVÁNÍ VE VYSPĚLÝCH ZEMÍCH – NÁHRADA ZA JINÉ SKUPINY INSEKTICIDŮ
- POKRAČUJÍCÍ UŽÍVÁNÍ V ANTIMALARICKÉM PROGRAMU (V INTERIÉRECH) - VZNIK REZISTENCE



STUDIE V ČSR

- HODNOTY REZIDUÍ (lidská tuková tkáň) :

V LETECH 1960 – 1985

NA STEJNÉ ÚROVNI

- MONITORING REZIDUÍ V
MATEŘSKÉM MLÉCE –

TRVALE KLESAJÍCÍ TREND

POLYCHLOROVANÉ BIFENYLY



PCB



VLASTNOSTI A UŽITÍ

- PODLE KOMBINACÍ POČTU A UMÍSTĚNÍ ATOMŮ CHLORU cca 210 INDIVIDUÁLNÍCH KONGENERŮ
- V KOMERČNÍCH SMĚSÍCH POUŽÍVÁNO cca 90 KONGENERŮ
- VYSOCE LIPOSOLUBILNÍ
- EXTRÉMNĚ PERZISTENTNÍ



RETARDACE HOŘENÍ

- NÁPLŇ EL. KONDENZÁTORŮ a TRANSFORMÁTORŮ
- IMPREGNACE A NÁTĚRY DŘEVA
- PRŮMYSLOVÁ MAZADLA (OLEJE, PASTY, BRZDOVÉ KAPALINY)
- BARVY, LAKY



KOMERČNÍ VÝROBA

- USA – Aroclor
- JAPONSKO – Kanechlor
- SSSR – Sovol
- **ČSSR – Delor**
- FRANCIE - Phenochlor
- ITÁLIE – Fenchlor
- NSR - Clophen



KUMULACE

- V POTRAVNÍCH ŘETĚZCÍCH - TUK ŽIVOČICHŮ
- FAKTOR BIOKONCENTRACE U VODNÍCH ŽIVOČICHŮ
- 1 – 76 TISÍC:
- VODA: ppb ŽIVOČIŠNÝ TUK: ppm



HLAVNÍ ZDROJE

- RYBY mořské: v USA 1 – 215 ppm
sladkovodní – Michigan, Ontario – 20 ppm
Minto (Quebec) 0,1 ppm
- KRAVSKÉ MLÉKO: ČSR, NDR: siláž,
nátěry v kravínech
- KONTAMINOVANÝ RÝŽOVÝ OLEJ



OTRAVY YUSHO (1968), YUCHENG (1978)

- CHLOÁKNÉ
- HYPERPIGMENTACE, PIGMENTOVÉ SKVRNY
- NEUROPATIE – PARESTEZIE, SNÍŽENÍ RYCHLOSTI VEDENÍ VZRUCHU
- TĚHOTENSKÉ GESTOZY, ABORTY



ÚČINKY EMBRYOTOXICKÉ

- PIGMENTACE
- RŮSTOVÁ RETARDACE
- SNÍŽENÍ IMUNITY (látkové i buněčné)



ÚČINKY EXPERIMENTÁLNÍ

- ZVÝŠENÍ:
- RESORPCE ZÁRODKŮ
- EMBRYONÁLNÍ ÚMRTNOSTI
- POTRATOVOSTI
- VROZENÝCH MALFORMACI
- „SPINNING“ SYNDROM



ÚČINKY POZDNÍ

- MUTAGENNÍ NEPROKÁZÁNY, NEBO JEN VELMI SLABÉ
- KARCINOGENNÍ – NEPŘÍMÉ =
INDUKCE MIKROSOMÁLNÍCH
ENZYMŮ CYTOCHROMU P450



JDE SKUTEČNĚ O PCB?

- VĚTŠINA Z POPSANÝCH ÚČINKŮ SE PROJEVILA JEN U YUSHO/YUCHENG PACIENTŮ
- OLEJ S OBSAHEM PCB BYL TEPELNĚ ZPRACOVÁVÁN
- MOŽNÁ KONTAMINACE PCDF, PCDD

PCB V MATEŘSKÉM MLÉCE

- ADI pro PCB: 0,001 mg/kg hmotnosti
- PRO SPLNĚNÍ ADI PRO KOJENCE MUSÍ MLÉKO OBSAHOVAT MAX. 0,01 mg/kg (mléka) = 2,5 ppm V TUKU (WHO 1983) =>
- Denně dítě vypije 150 ml mléka/kg hmotnosti



KOJIT či NEKOJIT?

- CHEMICKÉ LÁTKY V MATEŘSKÉM MLÉCE (USA, 1982):
- AROMATICKÉ U. benzen, etylbenzen, toluen, xylen, styren, benzaldehyd,...
- HALOGENOVANÉ U. trichloretylen, trichloretan, tetrachlormetan, chloroform, trichlorbenzen, metylchlorid, freony, ...



CHEM. LÉTKY - pokračování

- CYKlickÉ U. cyklohexan, cyklopentan,...
- ALDEHYDY, KETONY acetaldehyd, benzaldehyd, aceton, n-butanal, ...
- SLOUČENINY SÍRY sirouhlík, ...
- KYSELINY, EPOXIDY, ESTERY, ÉTERY, ALKANY, ALKENY, ...



KOJIT !!!

- POZITIVNÍ PŘÍNOS KOJENÍ JE MNOHOSTRANNÝ
- CHEMICKÉ LÁTKY V MATEŘSKÉM MLÉCE JSOU VE STOPOVÝCH KONCENTRACÍCH



PREVENCE JE MOŽNÁ

- PO DOBU KOJENÍ NEREDUKOVAT TĚLESNOU HMOTNOST MATKY
- OMEZIT KONZUM KONTAMINOVANÝCH POTRAVIN
- OMEZIT PROFESNÍ EXPOZICI
- SURVEILLANCE REZIDUÍ XENOBIOTIK V MATEŘSKÉM MLÉCE



PREVENCE - pokračování

- SKRÍNING A ANAMNÉZA EXPOZICE
- MOBILIZACE A ELIMINACE REZIDUÍ PŘED OTĚHOTNĚNÍM
- LONGITUDINÁLNÍ SLEDOVÁNÍ VÍCE EXPONOVANÝCH KOJENCŮ

POLYCHLOROVANÉ DIBENZO- DIOXINY



TETRACHLOR-DIBENZO-PARA-
DIOXIN (TCDD)



VÝSKYT

- NEMAJÍ PRAKTICKÉ POUŽITÍ, JSOU KONTAMINANTY ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ,
- VZNIKAJÍ PŘI SPALOVÁNÍ CHLOROVANÝCH UHLOVODÍKŮ
- BYLY I V MINULOSTI, NYNÍ ZVÝŠENÝ VÝSKYT



ODHAD EMISÍ (g ekviv/ rok)

- METALURGIE 50-150
- SPALOVNY DOMOVNÍ 50-100
- SPALOVNY TOXICKÝ 2 – 6
- SPALOVNY NEMOCNIČNÍ 10
- VÝFUKOVÉ PLYNY 5 - 15
- VÝROBA PAPÍRU 4 – 6
- SPALOVÁNÍ DŘEVA, UHLÍ 1

ODHAD PŘÍJMU

- OVZDUŠÍM A POTRAVOU 1,4 ng/den
- VODOU A RYBAMI 0,8 ng/den
- KOJENÍM: USA 5-10 pg/kg/den
 - VIETNAM 5 -“-
 - VIETNAM 908 -“- =>
 - 90 -“-



PŘENOS ZE SPALOVEN

- OVZDUŠÍM 0,08 pg/den
- ZELENINOU 0,3 pg/den
- ŽIVOČIŠ. POTRAV. 2,5-6 pg/den

CELKEM

2,8 – 6,3 pg/den

VLASTNOSTI

- EXTRÉMNĚ LIPOFILNÍ
- EXTRÉMNĚ TOXICKÉ: LD50 (ug/kg):
- Botulotoxin 3-10 TCDD 25-45
- Síran thalia 15.000
- Strychnin 16.200
- Kurare 20.000
- Oxid arsenitý 45.000 DDT 460.000



ÚČINKY EXPERIMENTÁLNÍ

- ZTRÁTY HMOTNOSTI
- ATROFIE BRZLÍKU
- VNITŘNÍ KRVÁCENÍ,
PANCYTOPENIE
- ZMĚNY V KOSTNÍ DŘENI
- ZÁNĚTLIVÉ INFILTRACE
- IMUNODEFICIENCE



ÚČINKY TERATOGENNÍ - exp

- PORUCHY POHLAVNÍCH BUNĚK
- SNÍŽENÍ PLODNOSTI
- REZORPCE ZÁRODKŮ
- SPONTÁNNÍ POTRATY
- VROZENÉ VÝVOJOVÉ VADY



EPIDEMIE OTRAV LIDÍ

- VETERÁNI VIETNAMSKÉ VÁLKY
(Agent Orange)
- SEVESO (1976)
- YUSHO, YUCHENG (?)
- PŘÍZNAKY VELMI RŮZNORODÉ
- NEBYL NALEZEN VZTAH K
EXPOZICI



PŘÍZNAKY OTRAV

- CHLORÁKNÉ
- IMUNODEFICIENCE
- PORUCHY TRÁVENÍ
- PORUCHY JATER
- NEURASTENIE
- TERATOGENNÍ ?
- KARCINOGENNÍ ? (sarkomy měkkých tkání, non-Hodgkin lymfom)



MECHANISMUS ÚČINKŮ

- VAZBA NA ACETYLCHOLINOVÉ RECEPTORY
- INDUKCE VYPLAVENÍ MIKROSOMÁLNÍCH ENZYMŮ CYTOCHROMU P450
- OVLIVNĚNÍ METABOLISMU JINÝCH XENOBIOTIK

NORMATIVY, REZIDUA

- ADI: 7 - 910 pg/den
- REZIDUA U POPULACE 7 pg/g tuku
- U PROFES. EXPONOVANÝCH 600 pg/g
- ODPOVÍDÁ DENNÍMU PŘÍJMU 30 pg
- PŘÍNOS ZE SPALOVEN + 6 pg/den by zvýšil úroveň reziduí na 8,2 pg/g tuku

ODHAD ZVÝŠENÍ RIZIKA Ca

■ VLIVEM 70ti LETÉ EXPOZICE 1 MIL. LIDÍ LÁTKÁM V OVZDUŠÍ:

- | | |
|-------------------|---------|
| ■ BENZEN | + 71 |
| ■ FORMALDEHYD | + 58 |
| ■ TETRACHLORMETAN | + 13 |
| ■ PCDF + PCDD | + 10-20 |
| ■ TRICHLORETYLEN | + 6-7 |



PREVENCE

- TECHNICKÁ OPATŘENÍ PŘI SPALOVÁNÍ ODPADŮ A V PRŮMYSLOVÉ VÝROBĚ
- NEKOUŘIT !

PŘÍPRAVKY NA OCHRANU ZEMĚDĚLSKÝCH PLODIN



PESTICIDY



ROZDĚLENÍ DLE UŽITÍ

- HERBICIDY
- INSEKTICIDY
- AKARICIDY
- RHODENTICIDY
- FUNGICIDY
- DEFOLIANTY
- DESIKANTY
- PLEVELE
- HMYZ
- ZÁRODKY HMYZU
- HLODAVCI
- HOUBY
- LISTÍ
- VYSOUŠENÍ



ZPŮSOBY APLIKACE

- POSTŘIK, POPRAŠOVÁNÍ
- ZÁLIVKA
- PLYNOVÁNÍ
- KLADENÍ NÁVNAD
- LETECKÁ APLIKACE

ORGANOFOSFÁTY

- SNADNO SE ROZKLÁDAJÍ
- INHIBITORY CHOLINESTERÁZY =>
HROMADĚNÍ ACETYLCHOLINU =>
DRÁŽDĚNÍ PARASYMPATIKU
- TYPY OTRAVY: NIKOTINOVÝ,
MUSKARINOVÝ, POSTIŽENÍ CNS
- PŘÍČINY: NEDODRŽENÍ
BEZPEČNOSTI PRÁCE, ZÁMĚNA



CHLOROVANÉ U.

- DDT - HCB, HCH, ENDRIN, ALDRIN, DIELDRIN
- MĚNĚ STABILNÍ, VÍCE TOXICKÉ
- PŘÍČINY OTRAV: NEDODRŽENÍ BEZPEČNOSTI PRÁCE, ZÁMĚNA



KARBAMÁTY

- INSEKTICIDY, AKARICIDY
- PRŮBĚH OTRAVY : DRÁŽDĚNÍ KŮŽE, SLIZNIC,
- DÁLŠÍ PRŮBĚH PODOBNÝ JAKO U ORGANOFOSFÁTŮ



SLOUČENINY MĚDI

- FUNGICIDA
- RELATIVNĚ MÁLO TOXICKÉ,
- OTRAVY HLAVNĚ ALIMENTÁRNÍ
- HEMOLYTICKÁ ANEMIE,
INSUFICIENCE LEDVIN



PREVENCE

- DODRŽOVÁNÍ ZÁSAD PRO PRÁCI S JEDY
- OCHRANA ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ
- ZBYTKY NECHAT V PŮVODNÍCH OBALECH
- ZAHÁJIT IHNEDE PRVNÍ POMOC – PŘERUŠIT EXPOZICI