



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

Orgánová toxikologie I

Jiří Novák



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Toxické účinky ionizujícího záření

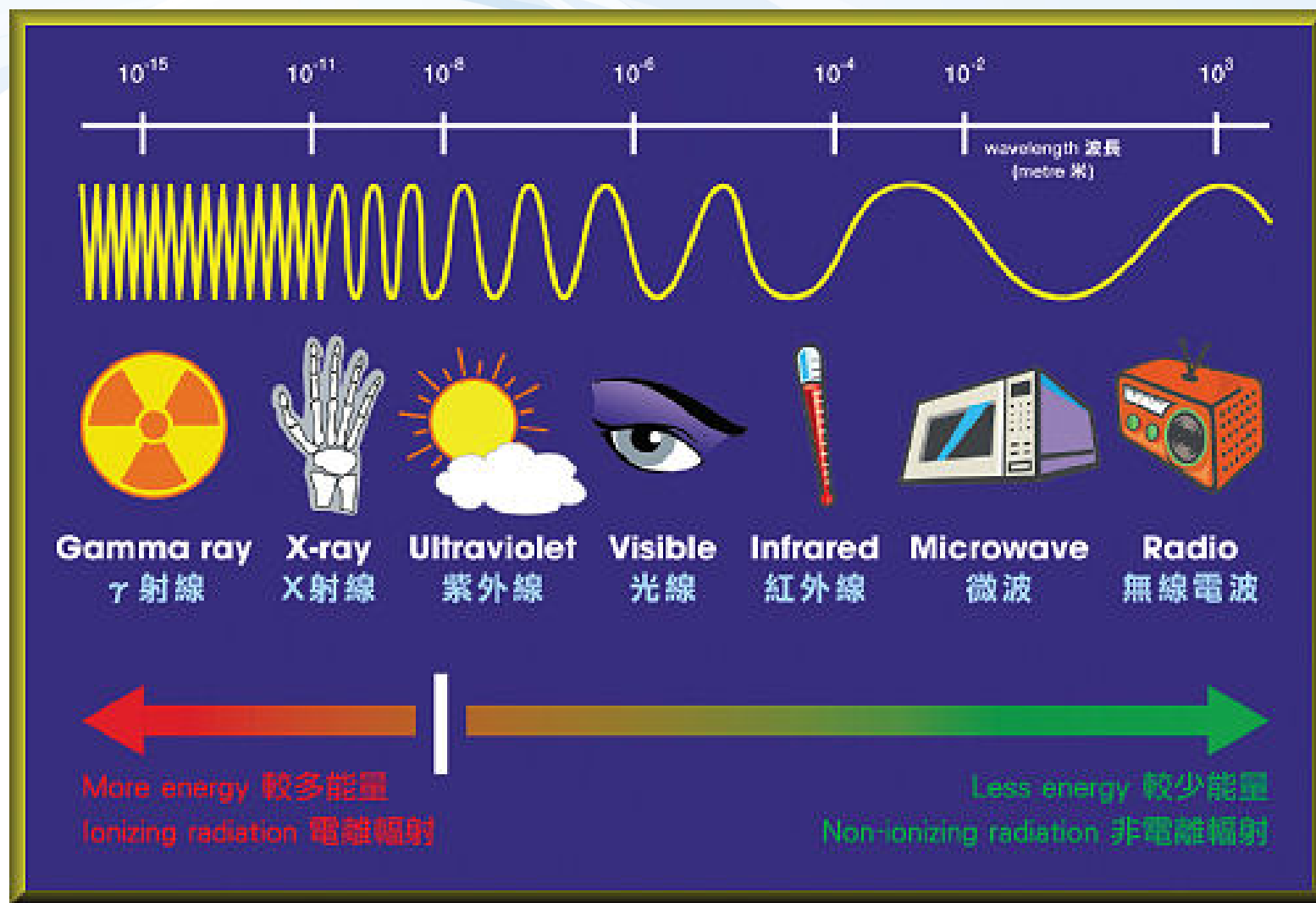


otrava Poloniem – Alexander Litviněnko

- listopad 2006 – bývalý důstojník FSB otráven v Londýně Andrejem Lugovojem a Dimitrijem Kovtunem z FSB
- ^{210}Po v zeleném čaji
- Polonium 210 (^{210}Po) – zdroj alfa záření
- Ztráta vlasů, nauzea, zvracení, poškození kostní dřeně
- Neschopen jíst 18 dní, smrt po třech týdnech
- stopy Po v restauraci a po cestě kudy se tam dostalo



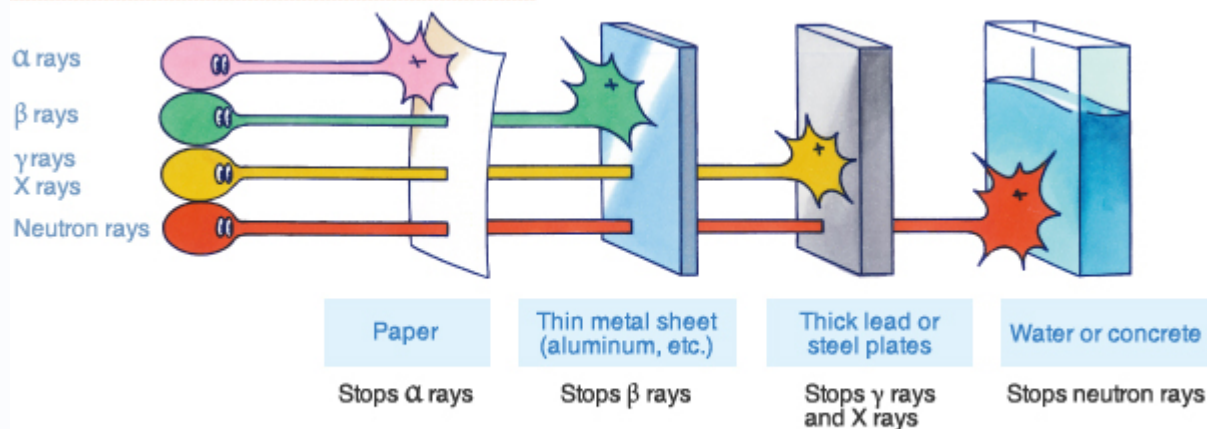
Typy elektromagnetického záření



ionizujícího záření

- **ionizace** - z neutrální molekuly $\rightarrow e^- + iont^+$ (nebo radikály)
- příp. **excitace** e^- na vyšší energetickou hladinu
- Roentgenovo záření
- α -částice – jádra helia
- β -částice – proud elektronů
- γ -záření – elektromagnetické záření
- neutrony

[Types of radiation and their characteristics]

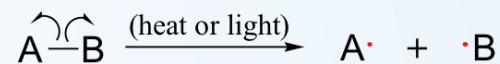


Ionizující záření

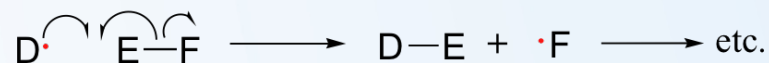
- **Přímé poškození** (interakce přímo s cílovou molekulou)
- **Nepřímé poškození** – série radikálových reakcí
 - závisí na koncentraci vzniklých radikálů a tím na počtu ionizací

Kvantifikace poškození
např. absorbovaná dávka (D_T)
Gray (Gy) = J/kg

initiation



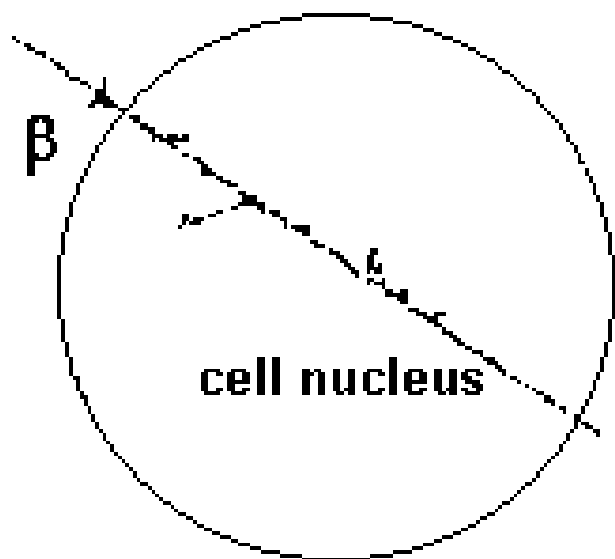
propagation



termination

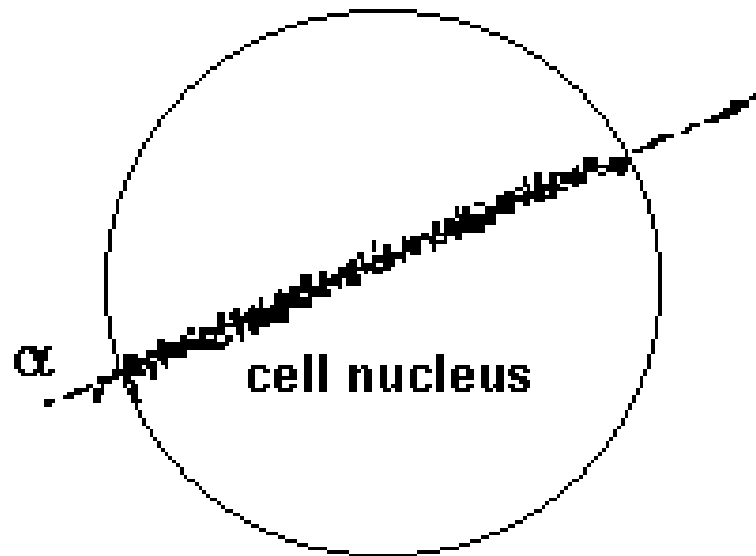


Dávkový ekvivalent (H_T) faktor kvality záření (W_R)



β -částice

50 ionizací/nukleus



α -částice

12 500 ionizací/nukleus

$$H_T = W_R D_T$$

jednotka Sievert (Sv)



faktor kvality záření (WR) :

| | |
|-------------------|---------------|
| α -částice | 20 |
| β -částice | 1 |
| γ -záření | 1 |
| neutrony | 5 - 20 |

efektivní dávka (E) pro jeden orgán (tkáňový váhový faktor (W_T)):

$$E = W_T \times H_T$$

pro více orgánů:

$$E = \sum W_T \times H_T$$

| tkáň/orgán | W_T |
|--------------|-------|
| gonády | 0.20 |
| kostní dřeň | 0.12 |
| střevo | 0.12 |
| příce | 0.12 |
| žaludek | 0.12 |
| žlučník | 0.05 |
| prsní žláza | 0.05 |
| játra | 0.05 |
| jícen | 0.05 |
| štítná žláza | 0.05 |
| kůže | 0.01 |
| povrch kosti | 0.01 |
| zbytek | 0.05 |



FISSION PRODUCTS FROM A NUCLEAR DETONATION

| Isotope | | Half Life | Alpha (α) Beta (β) Gamma (γ) | Radiotoxicity Hazard |
|-----------|-------------------|--------------|--|-------------------------|
| Name | Symbol | | | |
| Cesium | ¹³⁷ Cs | 30 yrs | β, γ | I, ING, SC, WBE |
| Strontium | ⁹⁰ Sr | 29 yrs | β | I, ING, SC |
| Carbon | ¹⁴ C | 5,730 yrs | β | I, ING, SC |
| Zirconium | ⁹⁵ Zr | 65 days | β | I, ING, SC |
| Uranium | ²³⁵ U | 700 mil yrs | α | I, IHG, |
| Uranium | ²³⁸ U | 4.47 bil yrs | α | I, IHG, |
| Plutonium | ²³⁹ Pu | 24 Thou yrs | α | I, IHG, |
| Cesium | ¹³⁴ Cs | 3 yrs | β, γ | I, ING, SC, WBE |
| Yttrium | ⁹¹ Y | 58 Days | β | I, ING |
| Tellurium | ¹²⁷ Te | 105 days | β, γ | I, ING, SC, WBE |
| Antimony | ¹²⁵ Sb | 2 yrs | β | I, ING, SC |
| Ruthenium | ¹⁰⁶ Ru | 1 yrs | β | I, ING, SC |
| Cerium | ¹⁴⁴ Ce | 285 days | β | I, ING, SC |
| Iodine | ¹³¹ I | 8 days | β | I, ING |
| Thorium | ²³⁴ Th | 24 days | α, β | I, ING, SC |
| Americium | ²⁴¹ Am | 430 yrs | α | I |
| Curium | ²⁴³ Cm | 35 yrs | α | I |
| Neptunium | ²³⁷ Np | 2.2 mil yrs | α | I |

**76 %
of all
Fallout**

**Always
some**

**CDC List
of
Interest
out of
300+**

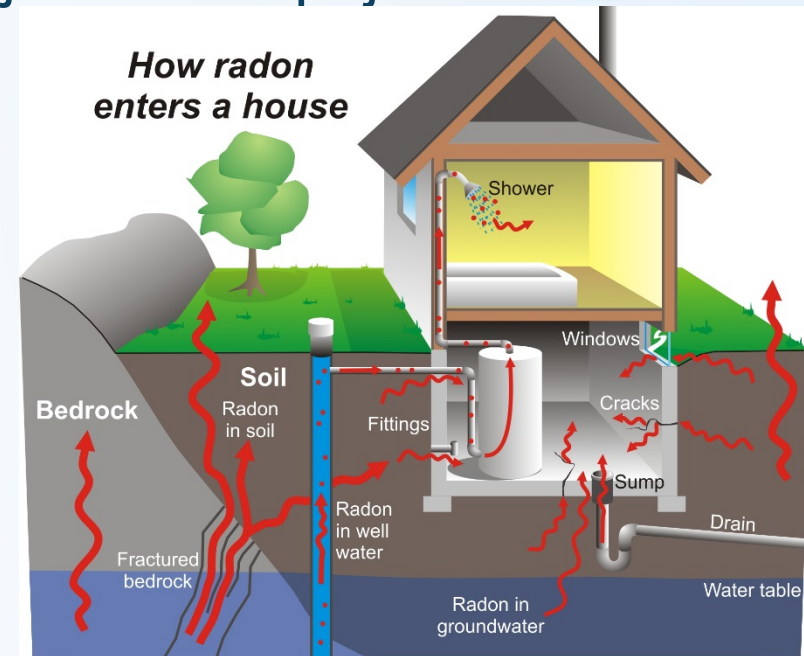
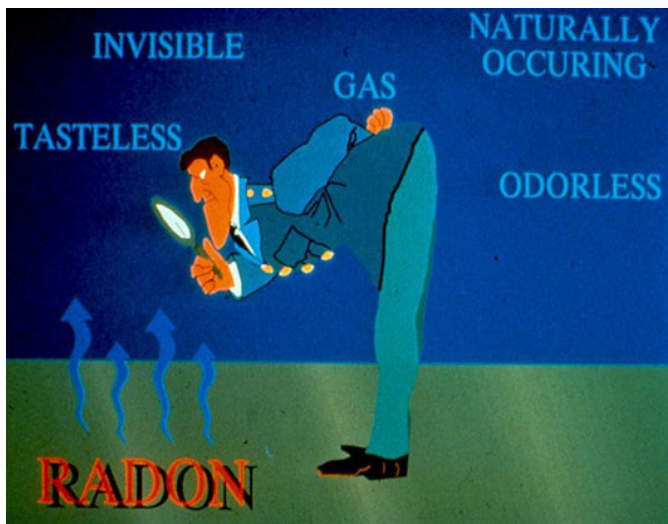
Radon (Rn)

Zdroj

Vznik rozpadem radia v zemské kůře (rozpadová řada thorium, uran, radium)

Nejstabilnější izotop ^{222}Rn – poločas rozpadu 3,8 dní

- Podle izotopu α nebo β zářič
- Epidemiologie – 2. nejvýznamnější faktor spojení s rakovinnou plic
- Hromadění ve vnitřním prostředí



Jádro

- bodové mutace
- chromozomové aberace
- zastavení buněčného dělení
 - princip radiologického léčení rakoviny

Protoplast

- zvýšená propustnost membrán
- změny somatických buněk vs změny pohlavních buněk



Ionizující záření – vliv na zdraví

Nestochastické (deterministické) účinky- účinky po ozáření celého těla

- pozorovatelné po krátké době po ozáření
- současně poškozeno mnoho buněk
- dávkový charakter
- prahový charakter (platí hlavně pro vyšší dávky)

- **Akutní nemoc z ozáření** (radiační syndrom)
- **Poškození kůže, vnitřní vředy**
- **Poškození plodu** – i při nízké dávce
- **Poruchy plodnosti** – přechodná aspermie, ženy méně vnímavé
- **Zákal oční čočky**

| DOSE (Sv) | CLINICAL EFFECT |
|--------------|---|
| 0.0 -> 0.25 | No obvious injury |
| 0.25 -> 0.50 | Possible blood changes, no immediate clinical effect |
| 0.50 -> 1.00 | Blood cell changes, some injury, no disability |
| 1.00 -> 2.00 | Injury, possible disability, nausea/vomiting in 24 hr |
| 2.00 -> 4.00 | Injury and disability certain, death possible |
| 4.00 | 50% probability of death |

- **Stochastické efekty**

- platí pro nízké dávky při chronické expozici
- nezávisí úplně na dávce
- **pravděpodobnostní** charakter

Aditivní model – daná dávka představuje riziko konstantní v čase

Multiplikativní model – daná dávka představuje násobek původního rizika spontánní rakoviny



Příklad rizika – 1:1000 000 smrt

- 5 hodinová cesta letadlem rakovina (kosmické záření)
- 2 týdny v žulovém obydlí rakovina (radioaktivita)
- 100 km autem nehoda
- 1000 km let nehoda
- vykouření 1 - 3 cigaret rakovina, plicní choroby
- vypití půl lahve vína jaterní a jiné choroby
- 2 týdny práce na radiologii rakovina



Biologické účinky ionizujícího záření

Hormeze – stimulující účinky malých dávek záření.

- Např.** - zvýšená fixace dusíku baktériemi pod vlivem solí uranu
- urychlení klíčení semen
 - odnožování a růst rostlin, dřívější květenství a dozrávání
-
- Prodloužení života myší, které byly vystaveny celý život dávce 1 mGy.
 - U lidí – léčebné účinky radioaktivních koupelí

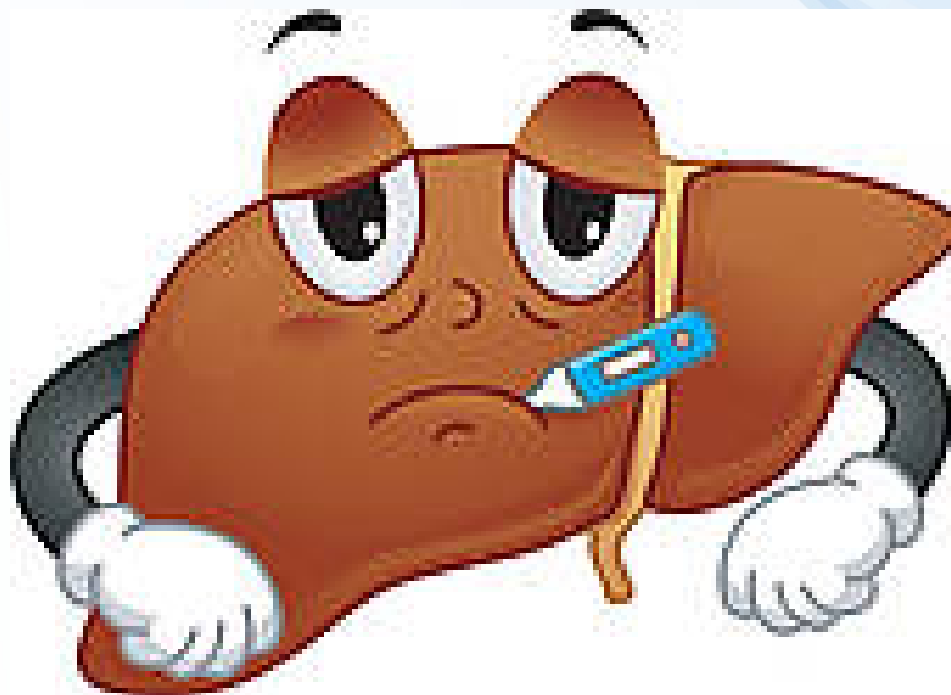


Radioterapie

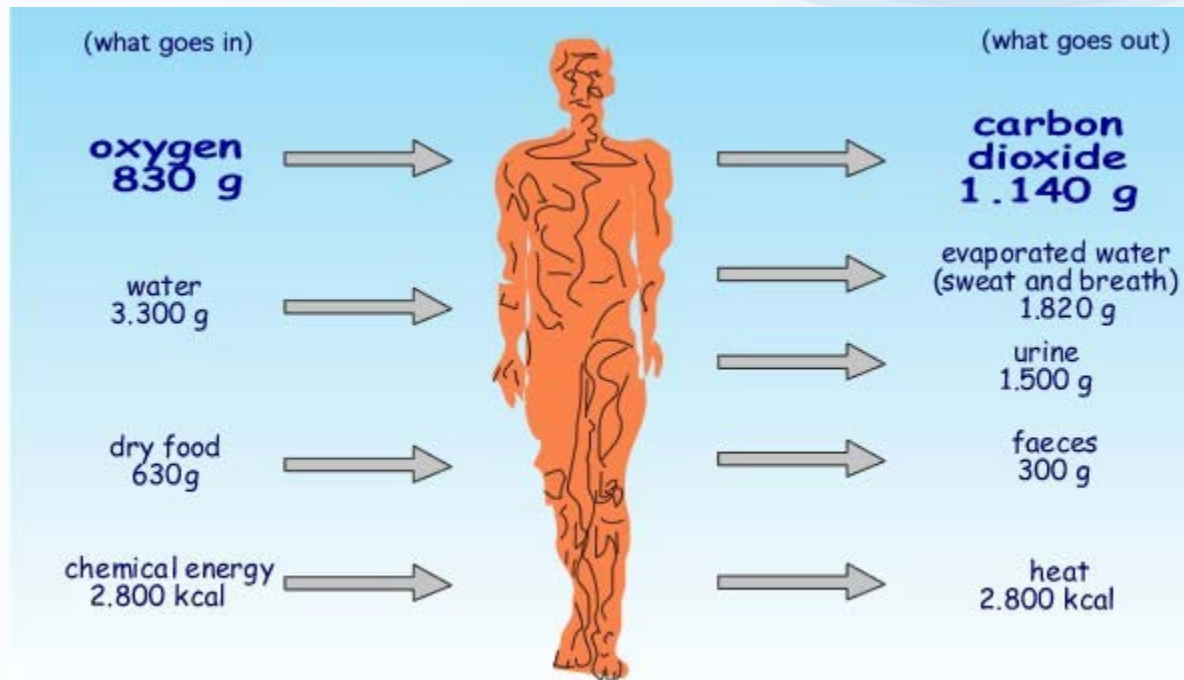
- Potlačování růstu nádorů – ovlivňování rychle se rostoucích buněk
- **Vnější** ozařování – gama zářiče, ^{60}Co , **teleterapie**
- **Vnitřní** ozařování – **brachyterapie**, zdroj záření v pacientovi. Zářič se zavádí přirozenými dutinami do těla pacienta (močový měchýř, plíce)
 - léčba chronických kloubních onemocnění (^{169}Er , ^{90}Y)
- **endoterapie** – např. léčba štítné žlázy ($\text{Na } ^{131}\text{I}$), radioaktivní izotop jódu
- **radioimunoterapie** – vazba nuklidu na protilátku



Orgánová toxicita



- Interakce toxikantů s cílovými molekulami přítomnými v hlavních metabolických orgánech
 - Kůže
 - Dýchací soustava
 - Srdce a oběhová soustava
 - Krev a krvetvorba
 - Ledviny
 - Játra



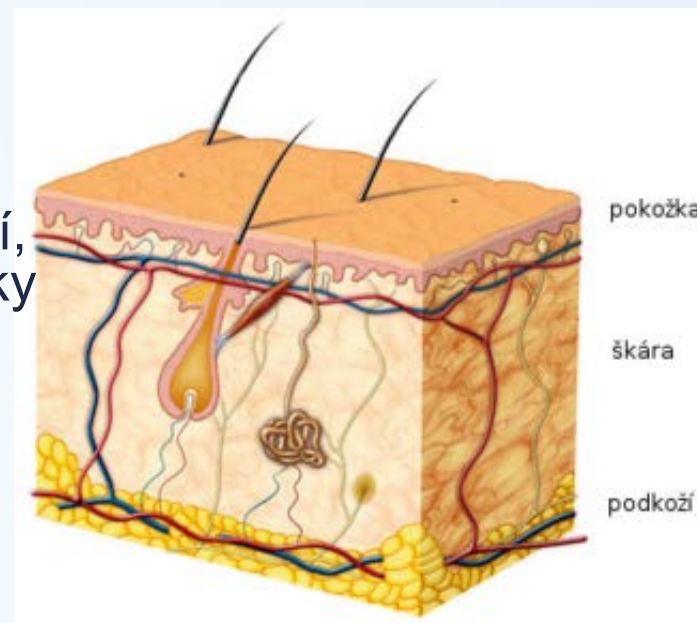
Příklady toxikologicky významných parametrů tkání

| | |
|------------------|--|
| kůže | – expozice z prostředí |
| střevní výstelka | – rychlé dělení buněk; expozice z potravy |
| plíce | – vysoké prokrvení, expozice z prostředí |
| myokard | – vysoká potřeba kyslíku, významná funkce |
| kostní dřeň | – rychlé dělení buněk |
| ledviny | – vysoké prokrvení, zakoncentrování chemikálií |
| játra | – vysoké prokrvení, intenzivní metabolismus |
| neurony | – vysoká potřeba kyslíku, systémová funkce, nevratné poškození |



Kůže- základní charakteristika

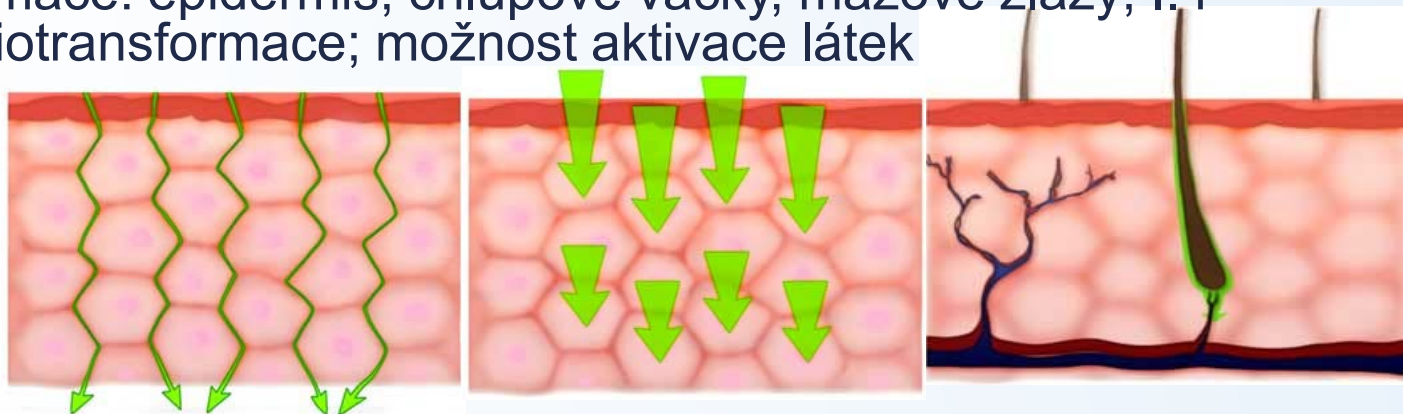
- Hlavní bariéra mezi vnějším prostředím a organizmem
- Největší orgán v těle (cca 10 kg)
- Podílí se na regulaci teploty, elektrolytů, metabolismu a endokrinních a imunitních systémů
- Kůže je tvořena dvěma hlavními vrstvami oddělenými bazální membránou
 - **Epidermis**-pokožka: tvořena hlavně keratinocyty, které vytvářejí obnovující se zrohovatělou vrstvu na povrchu
 - **Dermis**-škára: vazivo, nervová zakončení, cévy, potní žlázy, chlupové (vlasové) váčky



Kůže jako bariéra

- **Perkutánní absorpce**

- Rohovinová vrstva (*stratum corneum*) efektivní bariéra přestupu látek; „**wash-in**“ efekt- hydratovaná epidermis propustnější pro hydrofilní látky
- Hlubší vrstvy epidermis propustnější- živé buňky hydrofilní v kontaktu s krevním řečištěm (absorpce poraněným nebo nemocným místem kůže)
- Absorpce závislá na vlastnostech látky (K_{ow} ; M_w); koncentraci látky, době působení a velikosti a umístění oblasti zasažené kůže
- Využití: terapeutické náplasti (nikotin, steroidy,...)- oproti perorální aplikaci - stejnoměrné dlouhodobé uvolňování; obchází acidické prostředí žaludku a metabolizaci v trávicím traktu a játrech
- Biotransformace: epidermis, chlupové váčky, mazové žlázy; I. i II. stupeň biotransformace; možnost aktivace látek



Kůže – kontaktní dermatitida

Zánětlivé procesy na kůži způsobené podrážděním nebo alergickou reakcí na toxikant.

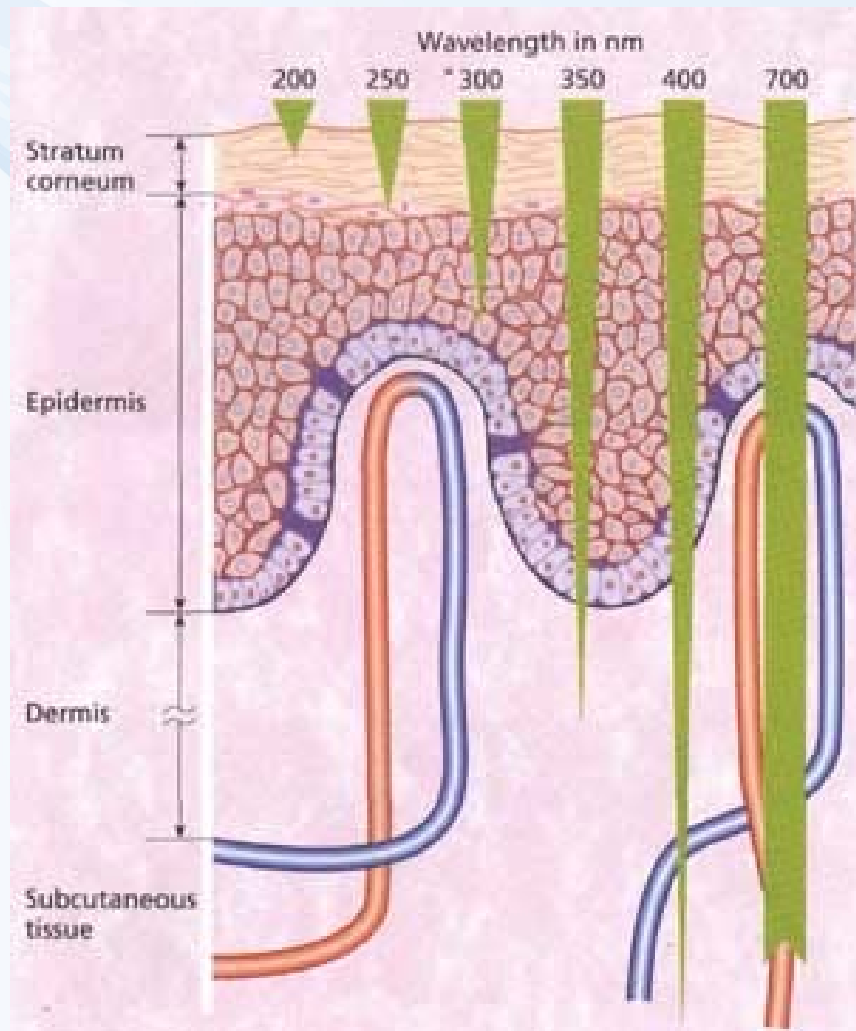
Typické příznaky: zarudnutí, ztvrdnutí, loupání nebo zpuchýřovatění pokožky

- **Iritační dermatitida**- dráždivé faktory: extrémní pH, teplota, dlouhodobé mechanické namáhání
- **Chemické popálení**- žíravé a reaktivní látky → okamžité nekrotické změny na kůži podobné popáleninám
- **Alergická kontaktní dermatitida**-
 - pozdní typ přecitlivělosti (IV. typu),
 - kůže silně reaguje i na velmi nízké koncentrace látky;
 - jedinec musí být geneticky disponován k rozvoji alergie,
 - prvotní senzibilizace kontaktem s danou látkou (skupinou látek)
 - opakované expozice
- **Kopřivka**- přecitlivělost I. typu- tj. okamžitá reakce na expozici vyvolaná histaminem z mastocytů (latex, aspirin, kurare...)



Kůže – interakce s UV zářením

- Kůže vystavena působení celého spektra elektromagnetického záření
- Z toxikologického hlediska nejvýznamnější **ultrafialová část spektra**, která je energeticky nejbohatší z běžného spektra záření
- Molekuly zasažené zářením jsou excitovány což může vést k **přímému poškození** (DNA), **produkci tepla** (ochranné pigmenty-melaniny) a/nebo **produkci ROS**, které mohou vyvolat další poškození.
 - Akutní účinky: zánětlivá odpověď na poškození (zarudnutí)
 - Chronické účinky: poškození DNA + inhibice imunity (dendritické antigen-prezentující buňky) →karcinogeneze



- **Fototoxicita:** způsobená xenobiotiky z **vnější** nebo **vnitřní expozice** (PAHs, tetracykliny, sulfonamidy...);
 - molekuly fototoxické látky jsou excitovány působením UV, při přechodu do bazálního stavu dojde ke vzniku ROS nebo vytvoří jiné reaktivní radikály
 - **Akutní účinky**- zarudnutí nebo puchýře během krátké doby po ozáření UV
 - **Chronické účinky**- hyperpigmentace a zesílení pokožky v místech expozice.
- **Fotoalergie:** **pozdní typ přecitlivělosti** na fototoxickou látku
 1. senzibilace
 2. následná expozice → alergické odpověď
- **Vliv na pigmentaci:**
 - Hyperpigmentace: olovo, rtuť, antracén
 - Hypopigmentace/depigmentace: fenolické germicidy, hydrochinony



Dýchací soustava- stavba, funkce

- výměna plynů mezi organizmem a prostředím
- „**inhalační toxicita**“ - toxicita látek procházejících do těla dýchací soustavou
- „**toxicita pro dýchací soustavu**“ - vyvolána látkami z vnější nebo vnitřní expozice

Nosní dutina:

- zachytává hrubé prachové částice a plyny rozpustné ve vodě
- silná biotransformační aktivita

Dýchací cesty: (průdušnice, průdušky)

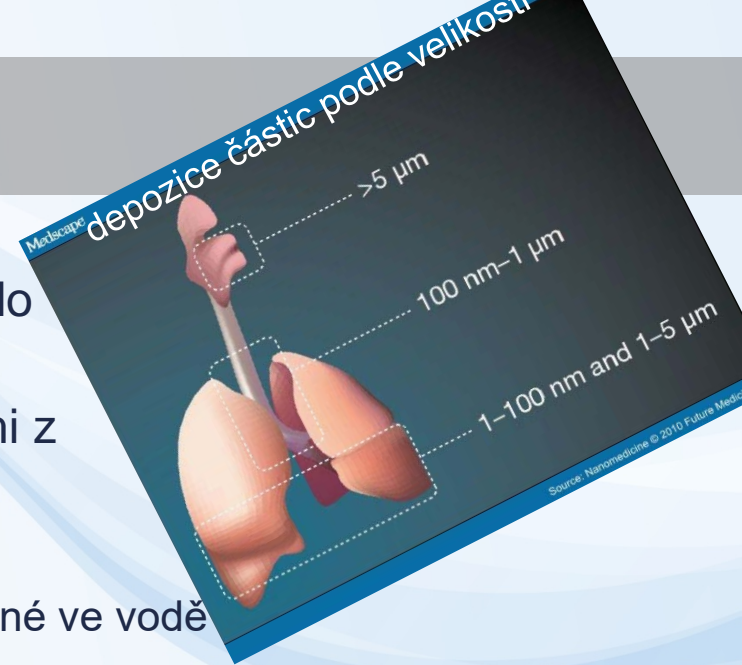
- zachytávání drobnějších částic
- řasinkový epitel zajišťuje jejich odstranění („mukociliární eskalátor“)
- hlen - antioxidační a ochranná funkce

Oblast výměny plynů: (průdušinky, alveoly) depozice nejmenších částic, velmi tenké rozhraní mezi vzduchem a krví umožňuje přestup látek do krevního oběhu.

Osud částic:

- Fagocytóza plicními makrofágy
- Rozpuštění v krvi nebo míze
- Přímý přenos do krve (velmi malé částice)

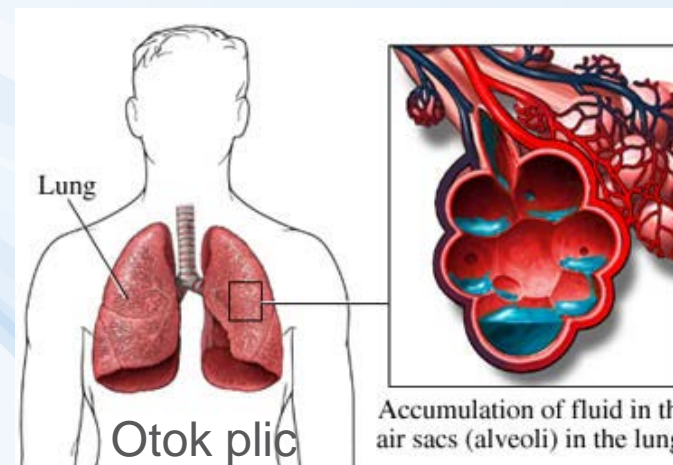
Dlouhodobá depozice



Dýchací soustava- odpověď na toxicitu

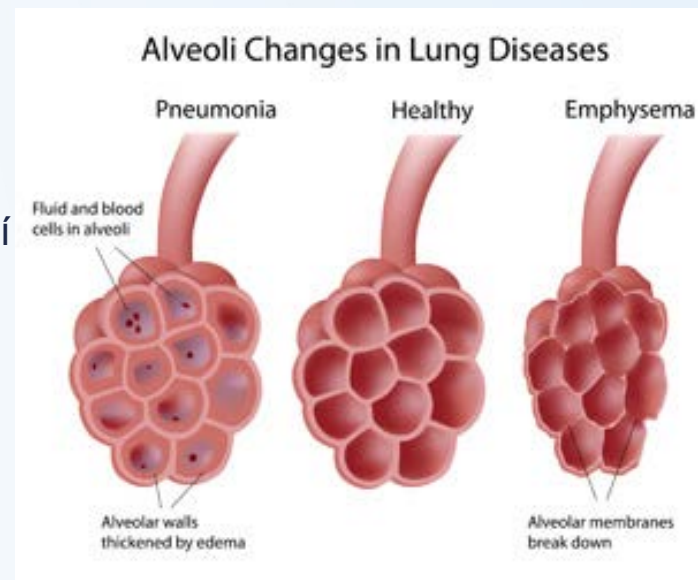
• Akutní efekty

- Reaktivní látky způsobují nekrózu a/nebo zvýšení propustnosti alveol a to často prostřednictvím ROS (např. O_3)
- Oxidativní poškození- průvodní jev imunitní odpovědi při infekci, nebo poškození tkáně
- Opožděné účinky- plicní edém NH_3 , NO_2 , HCl , fosgen
- Reakce dýchacích cest- reakce podobná astmatu, kontrakce hladkého svalstva v dýchacích cestách ztěžující dýchání- kašel dušnost, (cigaretový kouř,...)



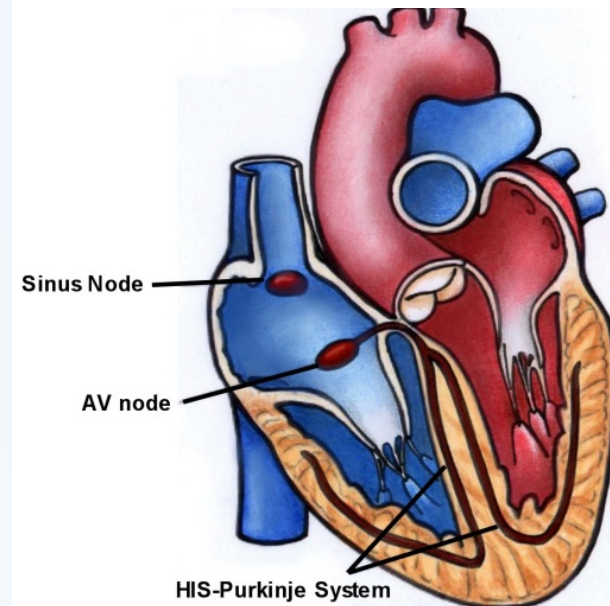
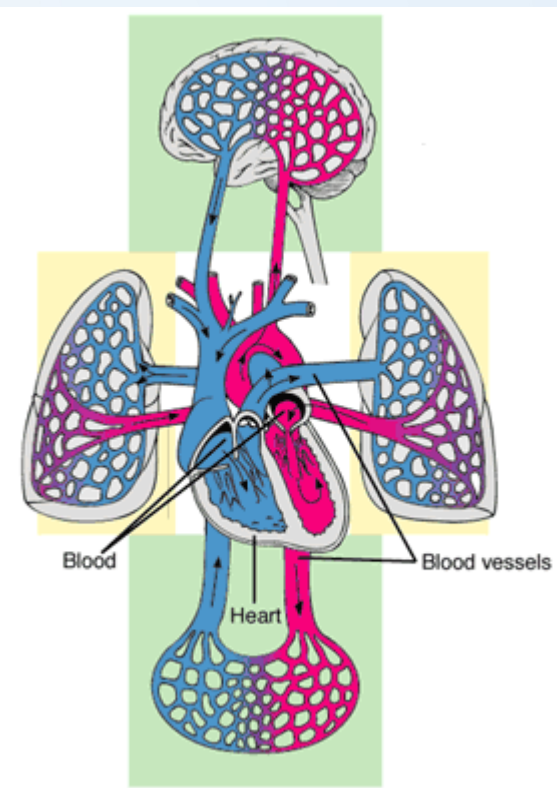
• Chronické efekty

- **Rozedma**- destrukce vnitřní struktury plic, které přestávají plnit svoji funkci (cigaretový kouř) způsobená pravděpodobně elastázami produkovanými během imunitní odpovědi
- **Fibróza**- náhrada poškozené tkáně vazivem, plíce ztrácí elasticitu
- **Astma**
- **Rakovina plic** (cigaretový kouř, azbest, vzdušný aerosol)



Srdce a oběhová soustava

- Transport plynů, živin, metabolitů, hormonů,...
- Zajišťuje homeostázu v těle (pH, teplota, iontová síla,...)
- Tři hlavní funkční části:
 - **Myokard** (srdeční svalovina)
 - **Srdeční převodní systém** (svalové buňky specializované pro přenos vzruchů v myokardu)
 - **Vaskulární soustava** (systém cév a vlásečnic)



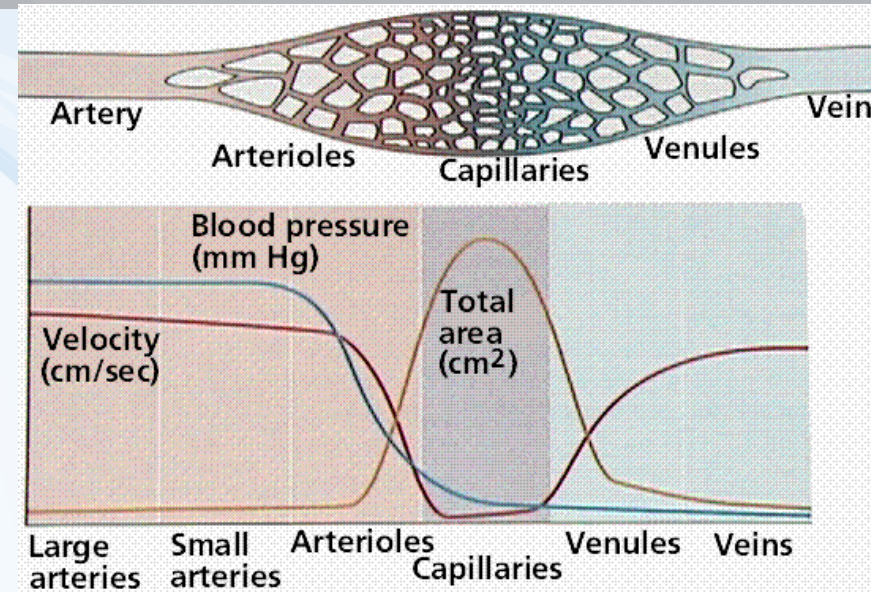
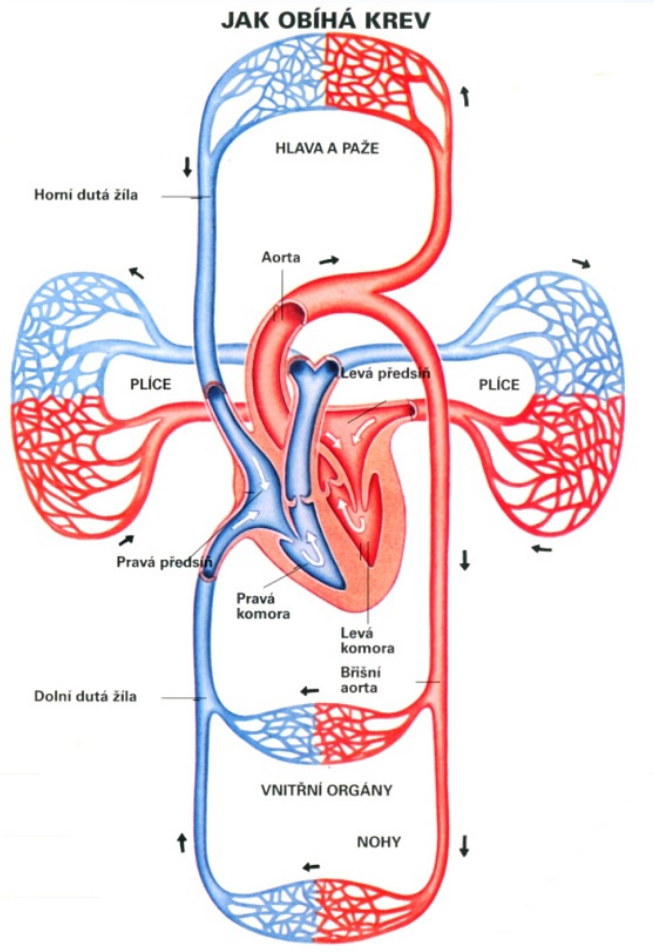
Obecné mechanismy kardiotoxicity:

- **Narušení iontové rovnováhy**- srdeční arytmie, selhání srdce,
 - Inhibice sodíko-draslíkových pump a iontových kanálů- narušení přenosu vzruchu, EtOH, digitoxin, těžké kovy
- **Oxidativní stres** → ateroskleróza → ischemická choroba srdeční
 - antracykliny, EtOH
- **Narušení funkce organel**-
 - Sarkolema, sarkoplazmatické retikulum- narušení gradientu Ca^{2+} uvnitř a vně buňky vede k disregulaci buněčných funkcí, organická rozpouštědla, anestetika
 - Mitochondrie- narušení syntézy ATP, produkce ROS
- **Cytotoxicita** (apoptóza, nekróza), kokain, sympatomimetika ...



Cévní systém

- výměna plynů
- distribuce žadoucích látek (živiny, hormony)
- odvádění metabolitů



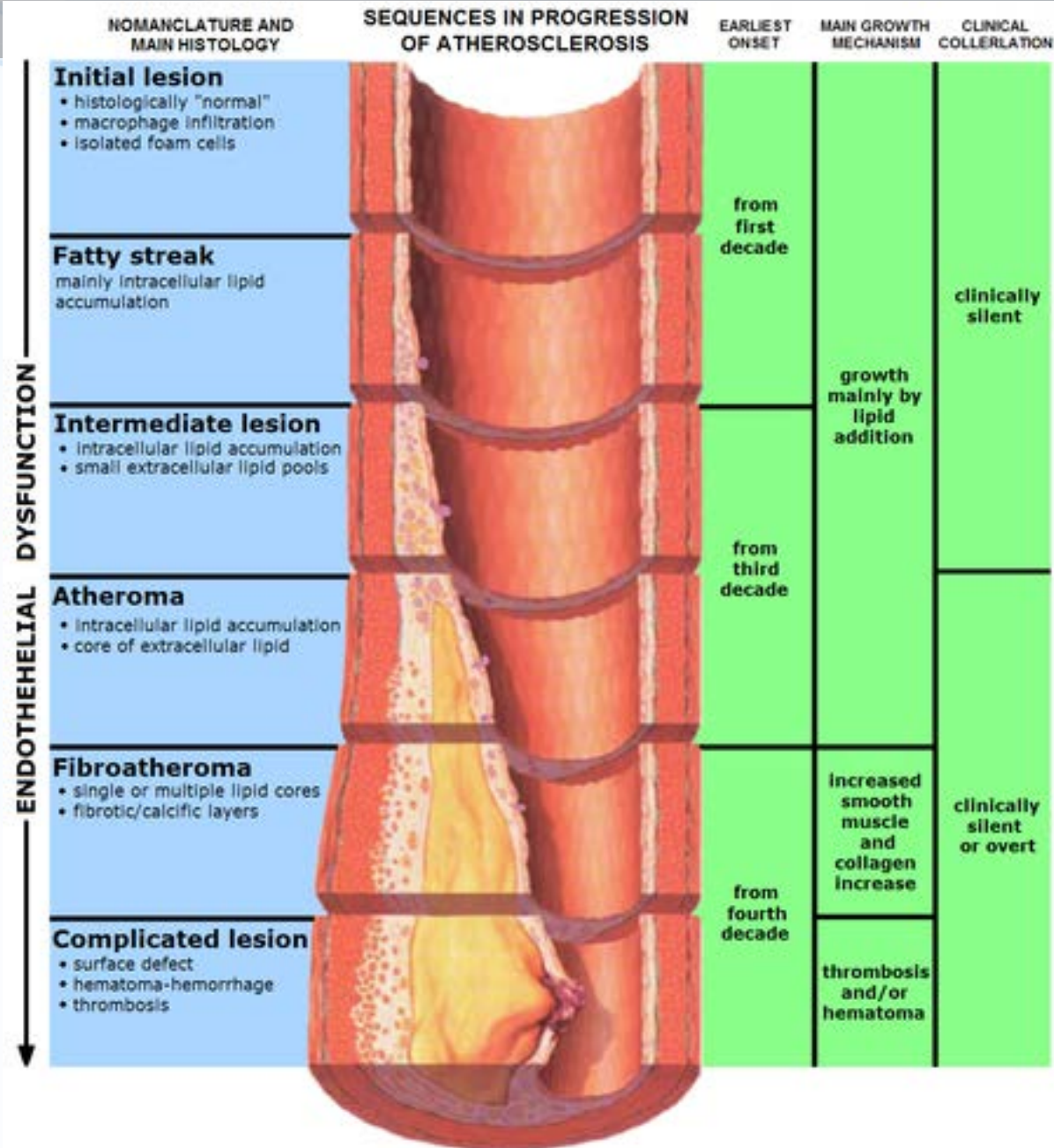
Toxické účinky:

- narušení cévní stěny
- ateroskleróza
- hypertenze
- hypotenze
- trombóza (viz krev)



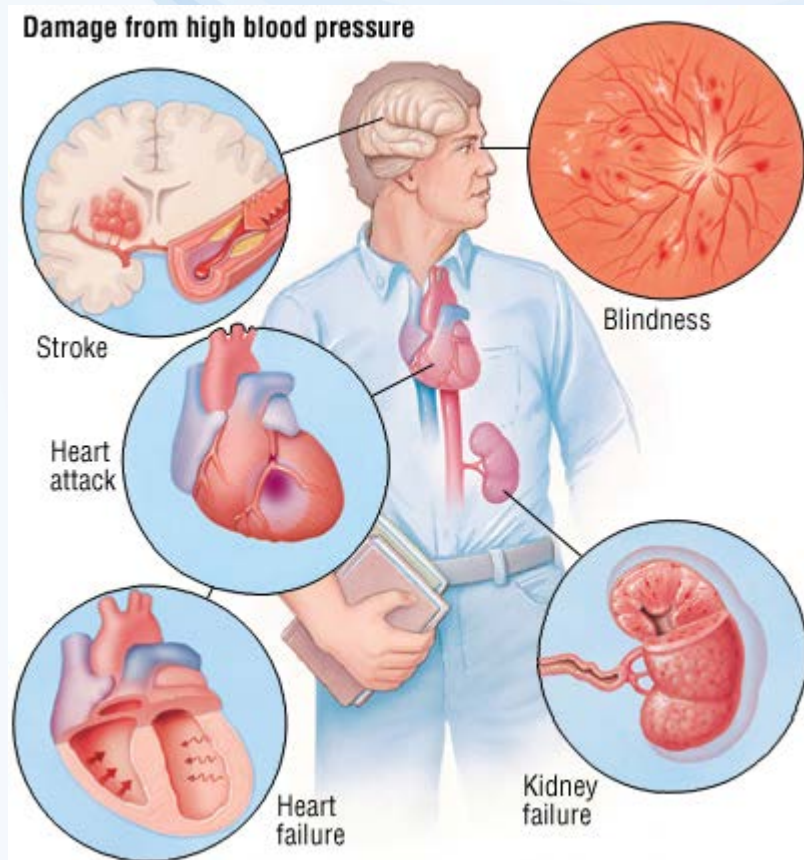
Cévní soustava

- **Poškození cévní stěny**
 - endotel: nikotin, bakteriální endotoxiny, aspirin (NSAID-non-steroidal anti-inflammatory drugs)
 - CO- (intima)
 - hypervitaminóza vit D (media)
 - orální kontraceptiva (záněť žil)
- **Ateroskleróza**
 - narušení endotelové výstelky cévy
 - pronikání lipidů z krve do cévní stěny
 - zánětlivá imunitní odpověď
 - snížená průchodnost cévy
 - trombóza, ukládání vápníku



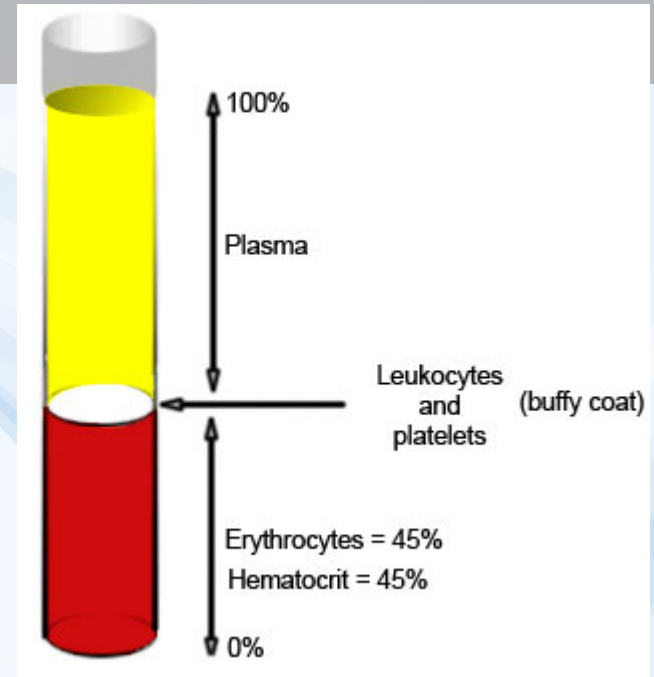
Cévní soustava

- Změny krevního tlaku
 - **hypotenze**
 - odpověď na poškození CNS
 - chloroform (stimulace vagální nervové dráhy)
 - NO- vazodilatace
 - ACE inhibitory (angiotensin converting enzyme)
 - **hypertenze**
 - Chlorfenoxxy herbicidy, nikotin, kofein, kokain, EtOH

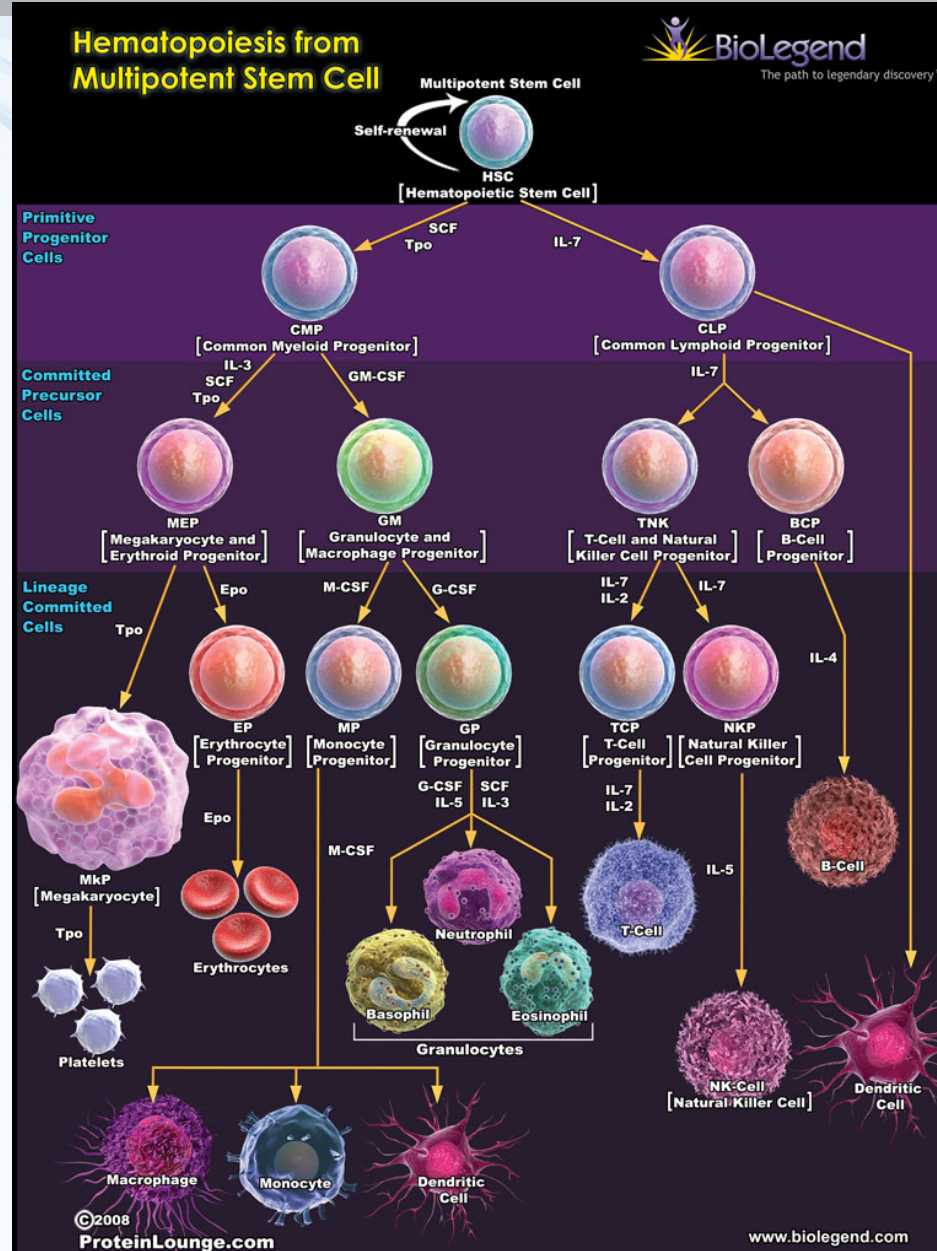


Krev a krvetvorba

- Pojivová tkáň tvořená různorodými buňkami
- Toxikologicky významné vlastnosti
 - zabezpečení výměny plynů
 - Imunita (zabezpečení ochrany organismu)
 - Proliferace (erythrocyty, granulocyty, destičky vznikají 1-3 000 000 b/s)
- Poškození způsobuje ohrožení života (hypoxie, krvácení, infekce,...)
- Primární toxicita: přímá interakce s komponentami krevního systému (CO)
- Sekundární: následek narušení jiných tkání (poškození jater, ledvin...)

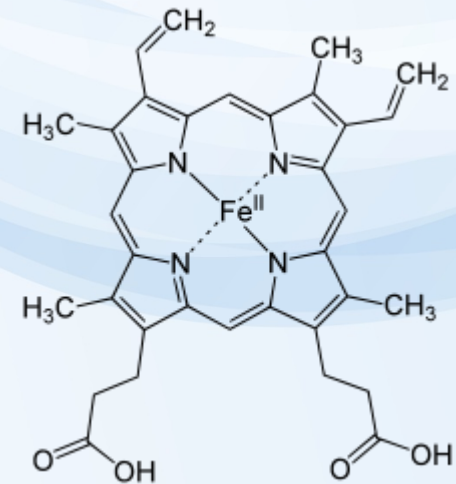


- Krvetvorba
 - Striktně regulovaný proces proliferace a diferenciace krevních buněk z jejich progenitorů (denně vzniká $200 \cdot 10^9$ erytrocytů, $10 \cdot 10^9$ leukocytů, $400 \cdot 10^9$ destiček)
 - Probíhá v krevní dřeni
 - citlivé na látky narušující proliferaci (cytostatika)

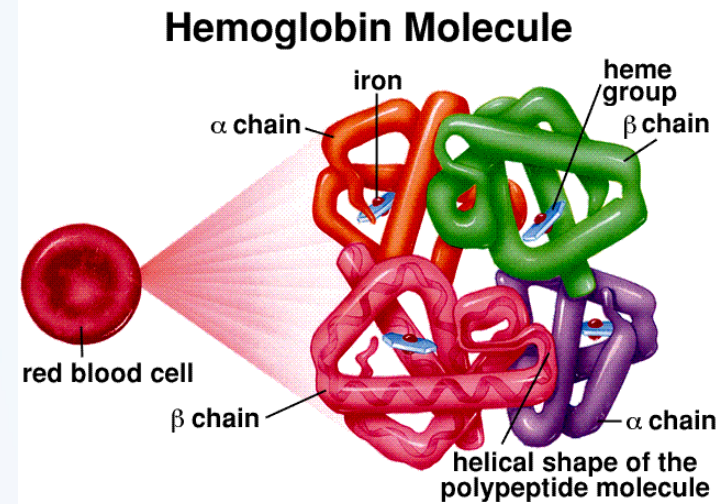


Erytron (erythrocyty a jejich progenitory)

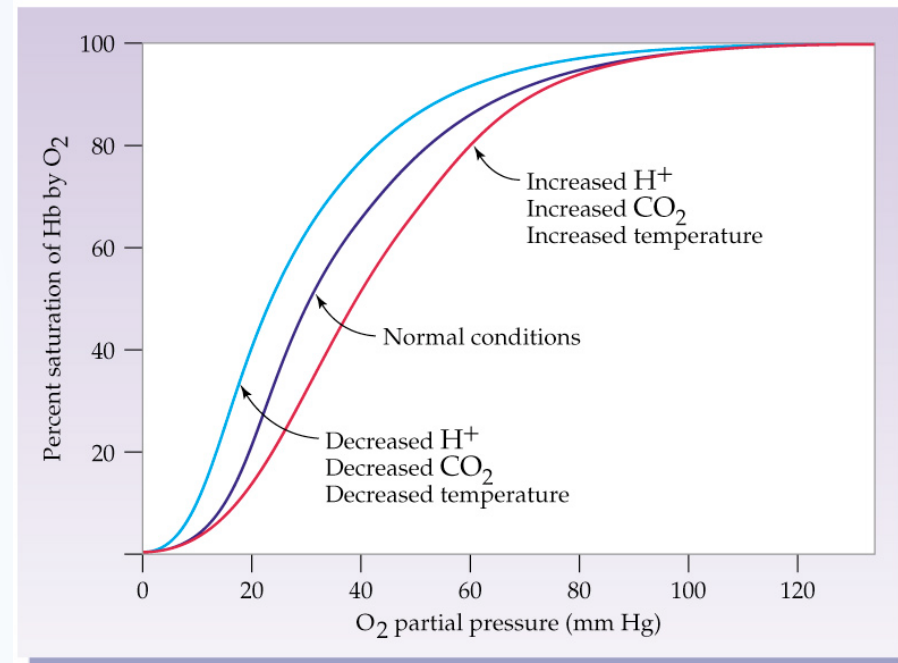
- Přenos plynů pomocí krevního barviva hemoglobinu
- **Anémie-chudokrevnost**
 - **Pokles produkce erytrocytů (ER)**
 - *Siderblastická anemie* - narušení syntézy porfyrinového cyklu hemu EtOH, Pb, Zn
 - *Megaloblastická anemie* - deficience B12, k. listová → narušení dělení buněk ER linie; EtOH, kolchicin, neomycin
 - *Aplastická anémie* - většinou idiosynkratická reakce na jedy-Au, tetracyklin, benzen, chloramfenikol
 - **Rychlejší degradace erytrocytů** (normální životnost je asi 120 dní)
 - Indikace: vyšší hladiny nezralých ER (retikulocytů)
 - Neimunitní hemolytická anémie- redoxní stres-fenol, metylénová modř, naftalen
 - Imunitní hemolytická anémie- penicilin



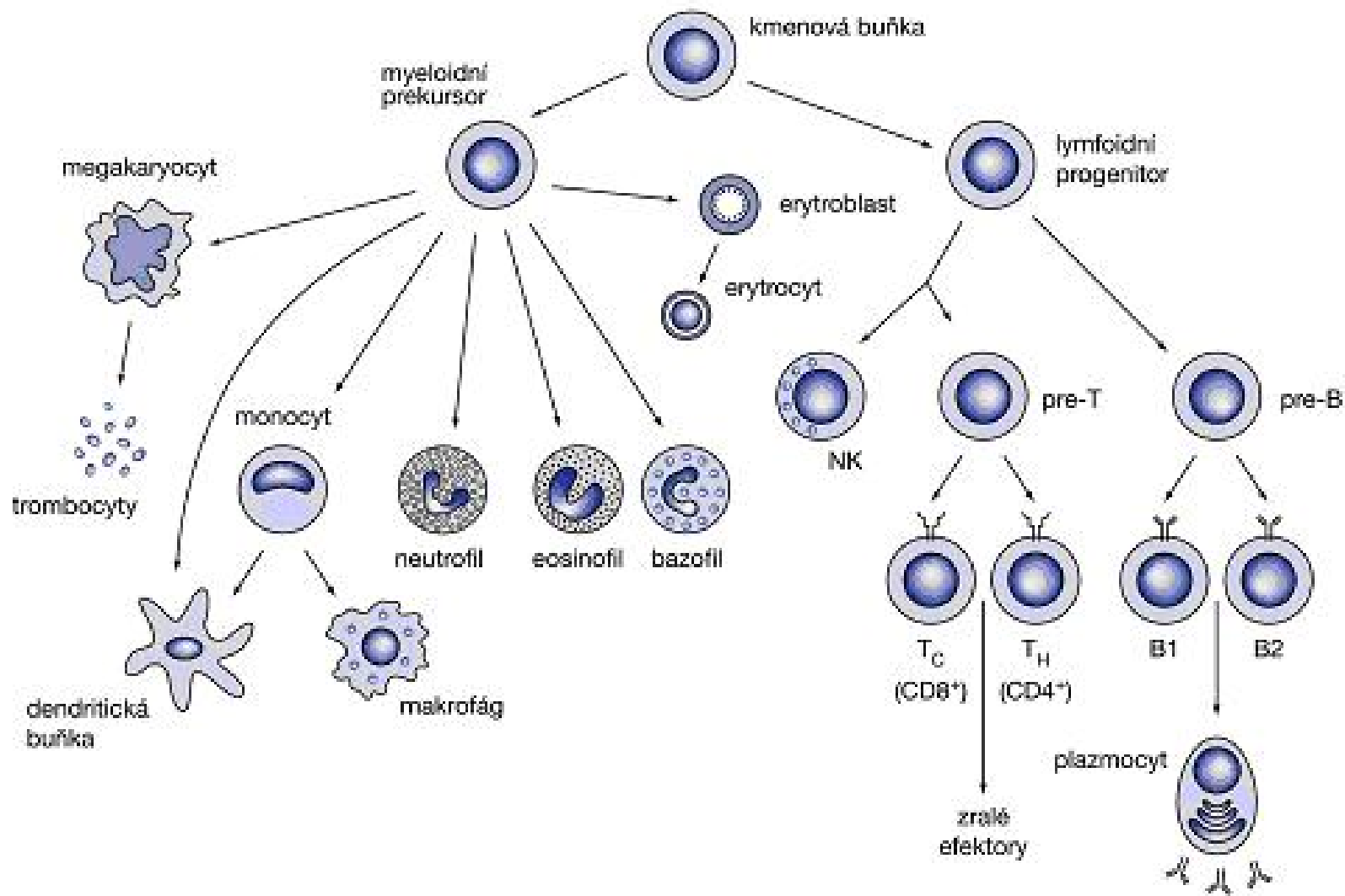
Sylvia S. Mader, Inquiry into Life, 8th edition. Copyright © 1997 The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



- **Narušení funkce hemoglobinu**
 - **Homotropní efekty**- přirozená vlastnost hemoglobinu
 - Postupná oxidace Fe v oxyhemoglobinu → methemoglobin (vysoká afinita k O_2)
 - reparace může být blokována: metylénová modř, NO_2^- , NO_3^- , TNT, nitroglycerin
 - **Heterotropní efekty**- vnější vlivy
 - pH (k. mléčná, CO_2) a teplota -pokles afinity k O_2
 - CO, NO



Leukon (bílé krvinky a jejich progenitory)

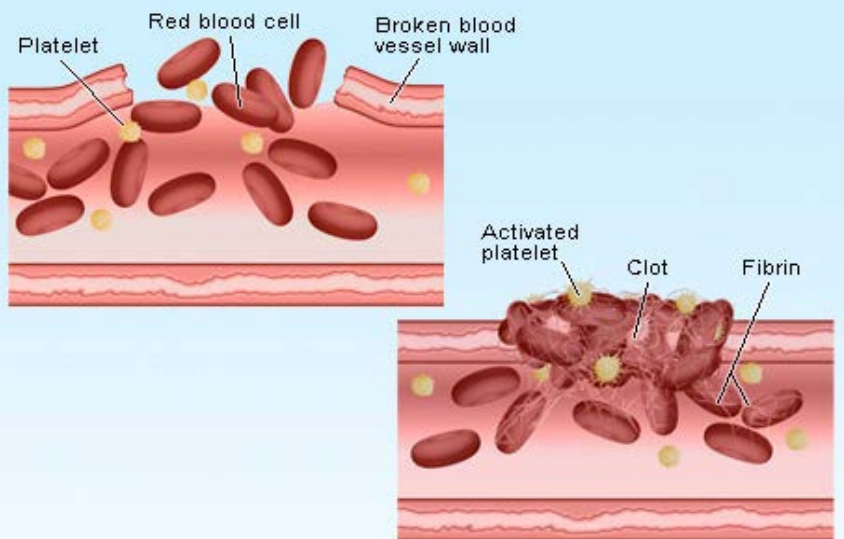


- Proliferace nespecificky:
 - cytostatika
- Funkce:
 - **fagocytóza**, likvidace patogenů -EtOH, glukokortikoidy
 - **chemotaxe**- Zn, metadon
- Pokles hladin leukocytů:
 - Imunitně zprostředkovaný: ampicilin, Au
 - Neimunitní: antibiotika
- Leukémie (více typů)
 - Ztráta části chromozomů 5 a 7
 - Benzen, cytostatika, radioaktivita

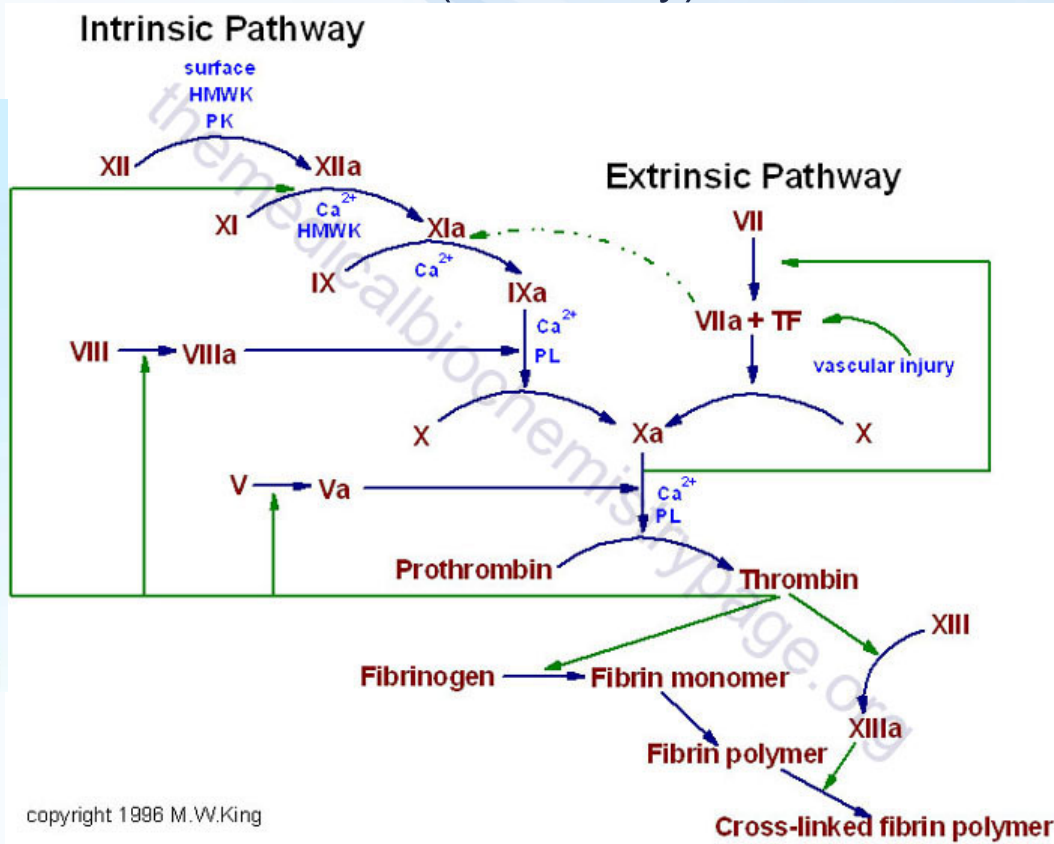


Krevní srážlivost

- Relativně složitý systém zabraňující ztrátám krve-
krevní destičky, plazmatické proteiny, endotel
 - **snížení hladiny destiček**: cyklosporin, kokain
 - **snížení funkce destiček**: aspirin
 - **snížení hladin koagulačních faktorů**: warfarin (rodenticidy), α -tokoferol (i.v.), antibiotika



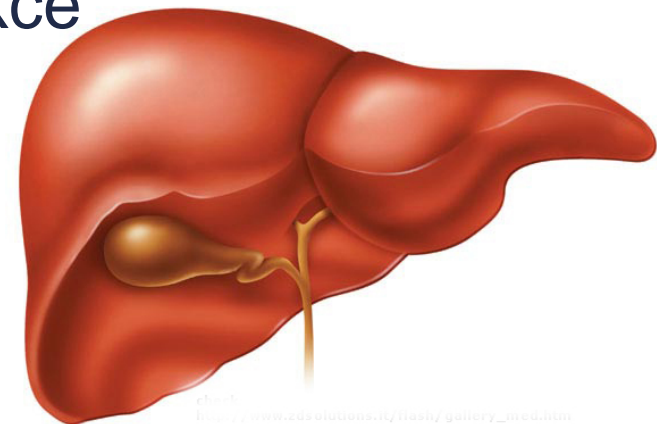
© 2010 MedicineNet, Inc.



copyright 1996 M.W.King

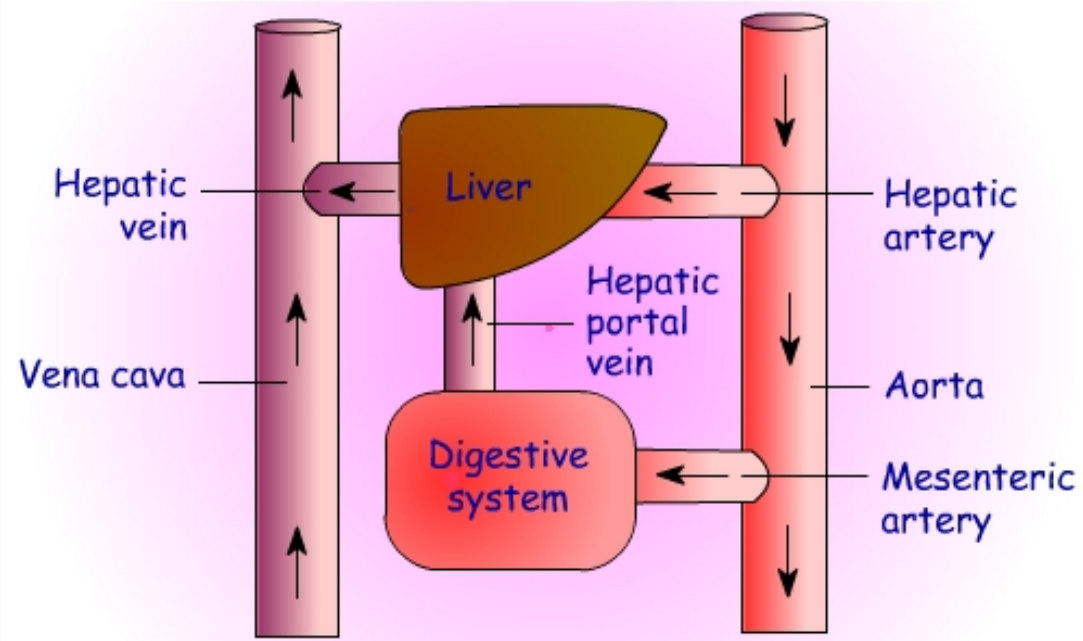
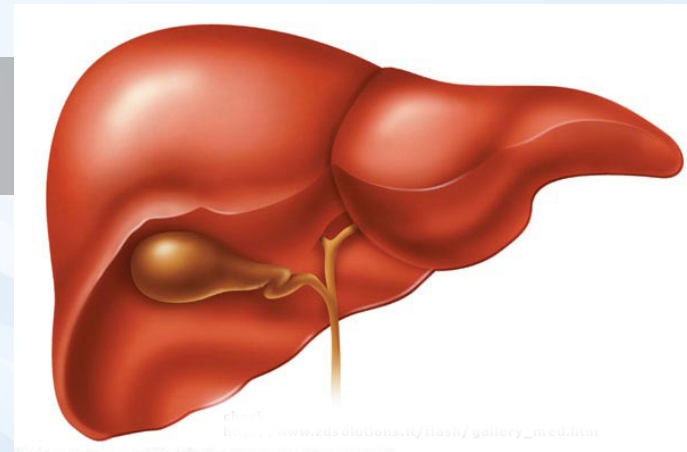


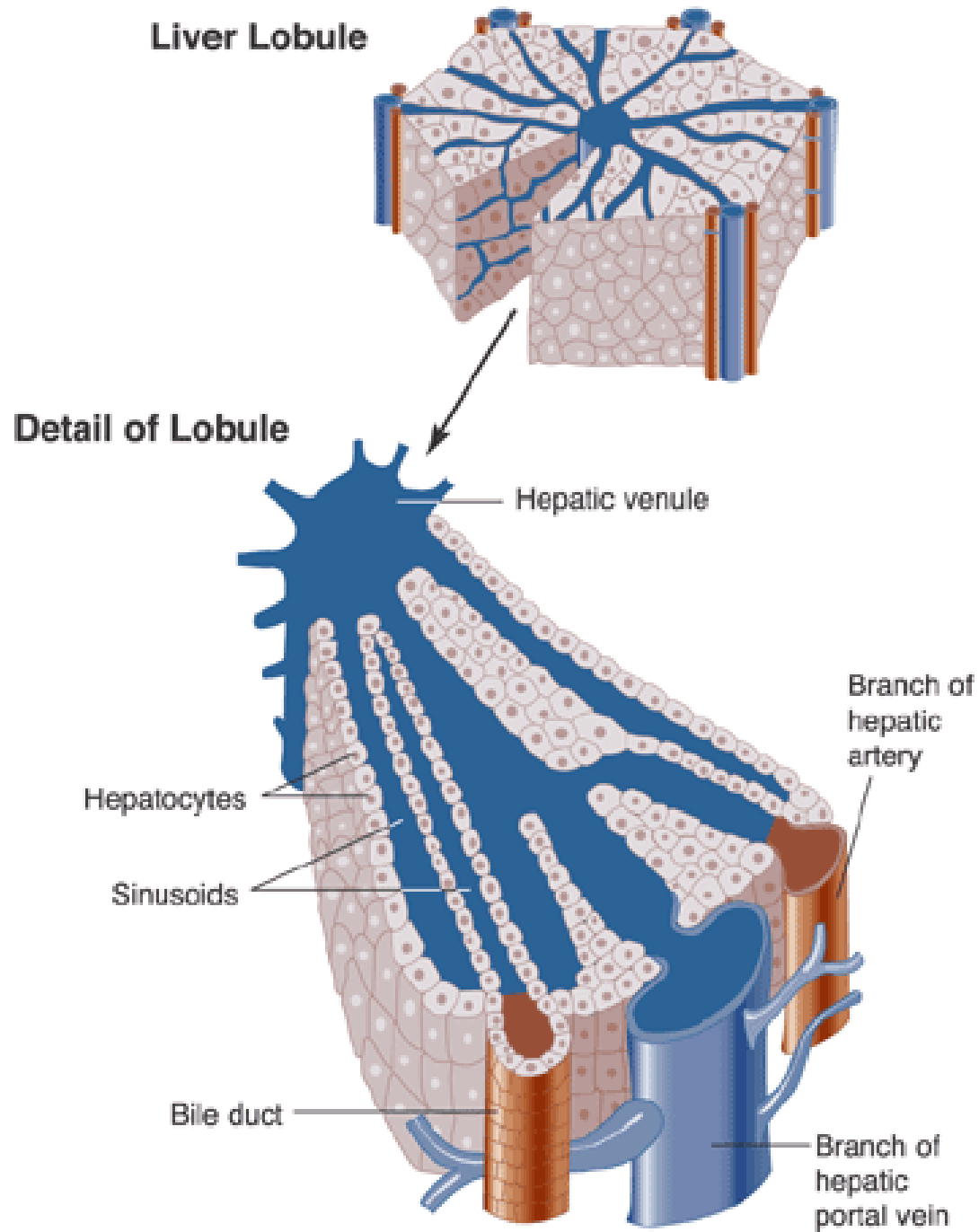
- Hlavní detoxikační orgán v těle
 - Biotransformace xenobiotik
 - Metabolismus a skladování sacharidů
 - Metabolismus tuků
 - Syntéza krevního albuminu a lipoproteinů
 - Tvorba močoviny
 - Tvorba žluči
 - intenzivní metabolismus-produkce tepla



Játra-základní fyziologie

- dvojité krevní zásobení
 - tepenné (20%)
 - vrátnicový krevní oběh (80%)
- detoxikace krve přicházející z trávicího traktu **před rozředěním** v systemickém oběhu
- bazální membrána v kapilárách umožňuje **průchod velkým molekulám** k hepatocytům
- Produkce žluči-
 - vstřebávání lipidů ve střevě
 - homeostáza kovů
 - exkrece odpadních látek z těla (včetně xenobiotik)

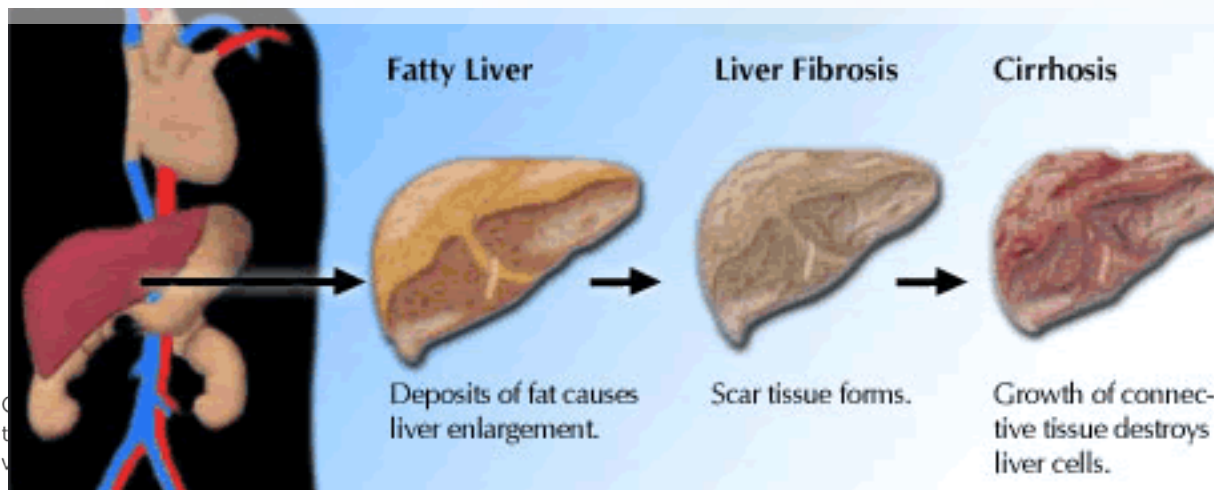
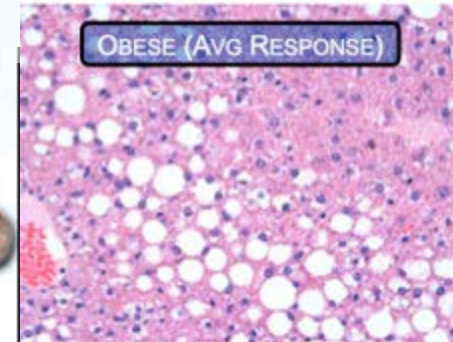
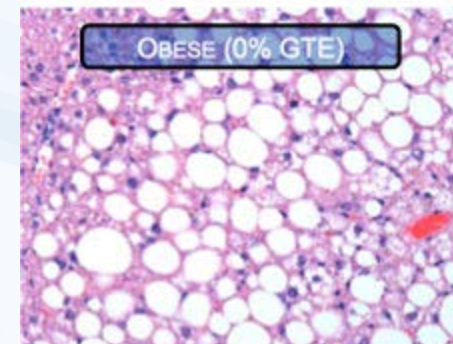
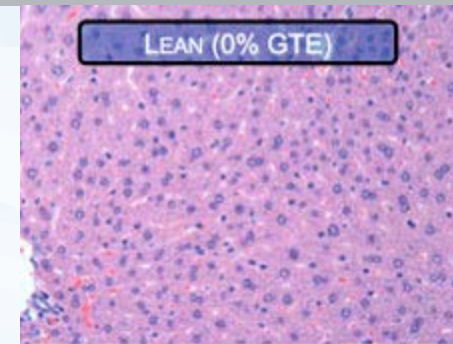




Typy poškození jater I

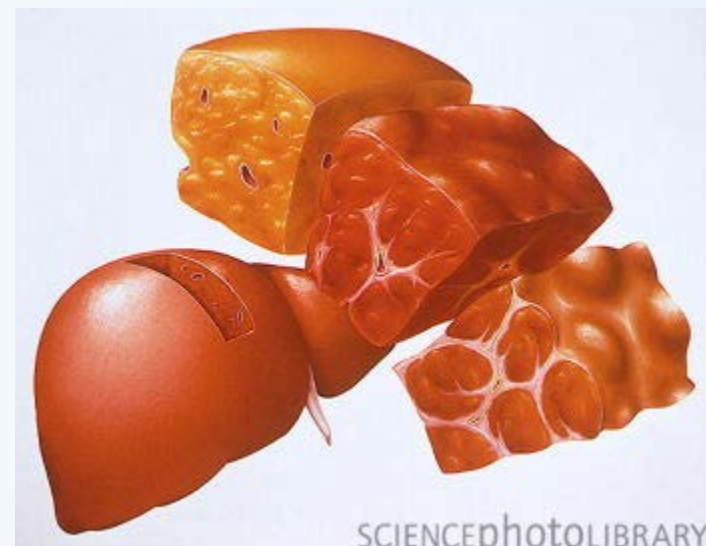
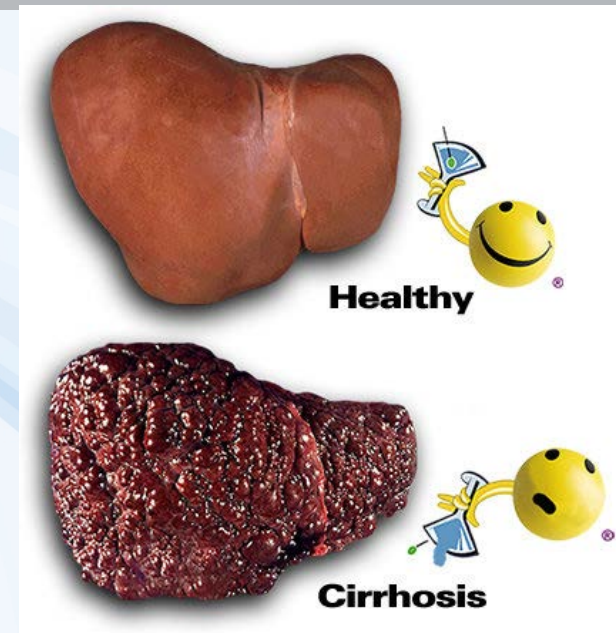
- **Steatóza jater**

- akumulace tuku v hepatocytech
- játra zvětšená a světle žlutá
- reverzibilní poškození (nedochází k nekróze)
- příklady rizikových faktorů:
 - nutriční: ↓proteiny, ↑sacharidy, tuky, ↓lipotropní látky (methionin; cholin)
 - hypoxie: nedostatečné zásobení kyslíkem (např. anémie)
 - toxické látky: EtOH, As, Cu, CCl₄



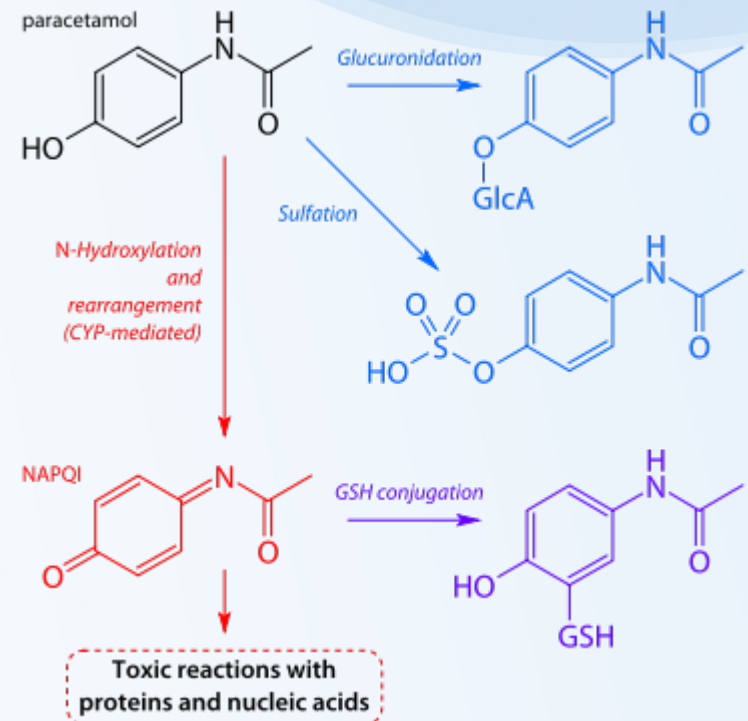
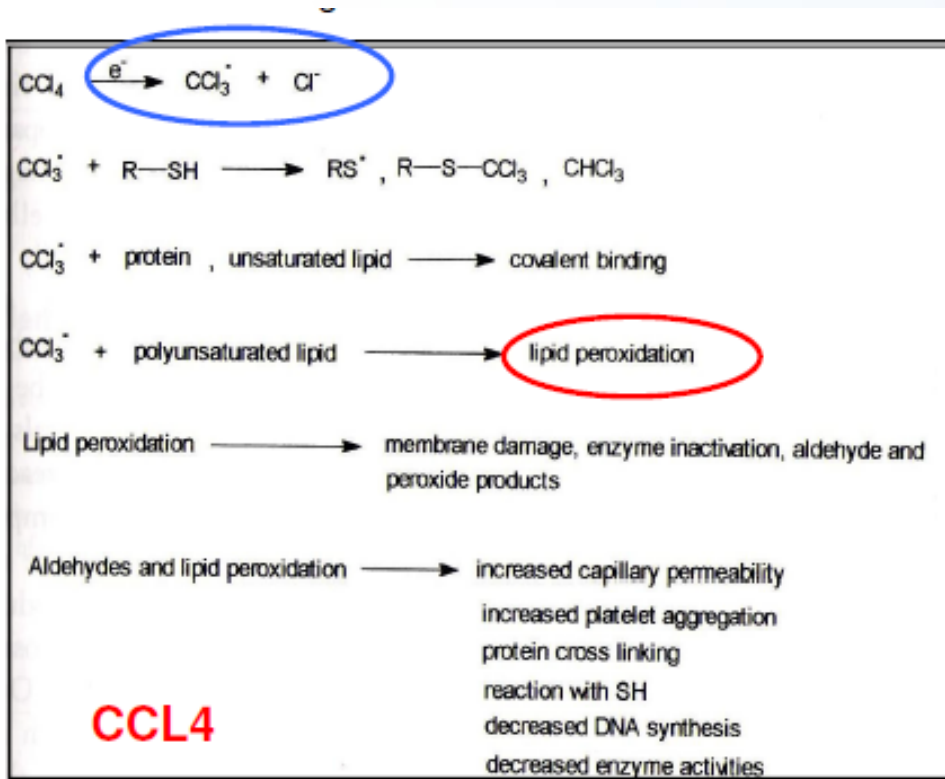
Typy poškození jater II

- **Hepatitis**
 - zánět jater vyvolaný působením chemikálií nebo virové infekce
 - aktivace Kupfferových buněk (makrofágy) a neutrofilů → produkce ROS → poškození životaschopných buněk
 - příklady: EtOH, paracetamol, sulfonamidy
- **Cirhóza jater**
 - chronická léze, ireverzibilní poškození
 - výsledek opakovaných poškození a následných reparací
 - kumulace kolagenu v důsledku zánětlivých procesů- hepatocyty postupně nahrazovány vazivem → narušení struktury jater propojenými vazivovými jizvami
 - chronická expozice CCl₄, EtOH, vitamin A



Typy poškození jater III

- **Nekróza** (cytotoxické poškození jater)
 - příčiny: lipidní peroxidace, vazba toxikantů na makromolekuly, poškození mitochondrií, cytoskeletu, silný influx Ca^{2+}
 - projevy: alaninaminotrasferáza (ALT) a γ -glutamyltranspeptidáza (GGT) v krvi
 - příklady látek: paracetamol, CCl_4 , EtOH, Cu, chloroform



Typy poškození jater IV

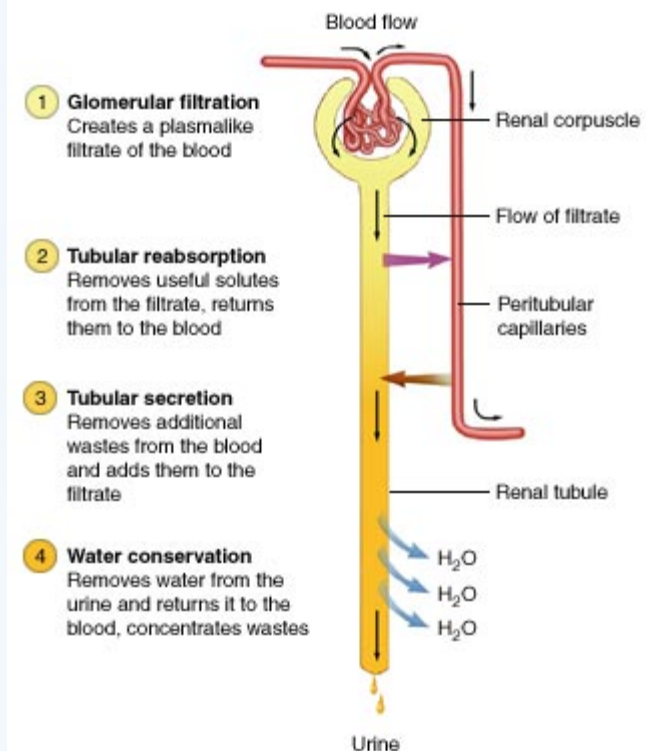
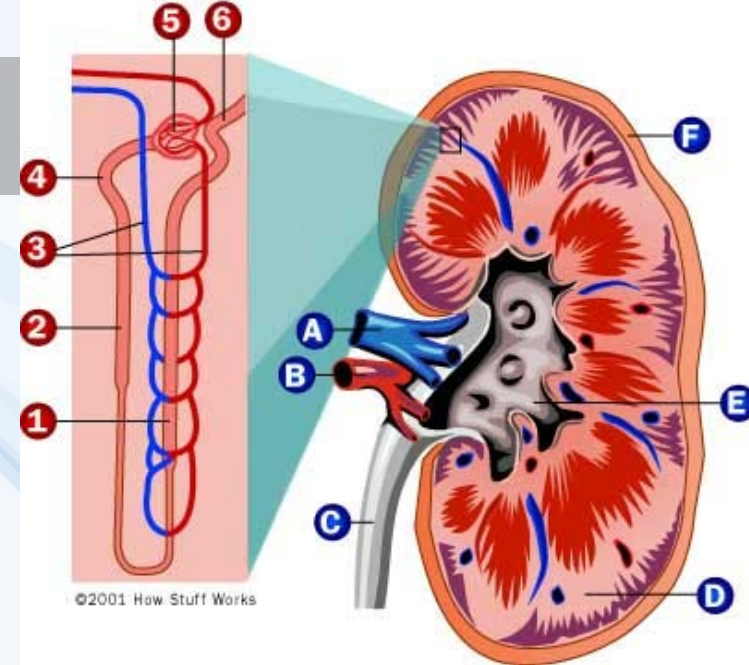
Cholestáze - narušení produkce žluči

- hromadění žluči v játrech (jsou zelená)
- snížená eliminace xenobiotik
- Mechanizmy působení
 - narušení metabolismu bilirubinu a žlučové kyseliny
 - narušení žlučových kanálků (struktura, kontraktilita)
- Příklady látek: orální kontraceptiva, estrogeny, anabolické steroidy , chlorpromazin (↓ produkce žlučové kyseliny; ↓ kontraktilita žlučovodů), rifampicin (kompetice s bilirubinem o transportní proteiny → žloutenka)



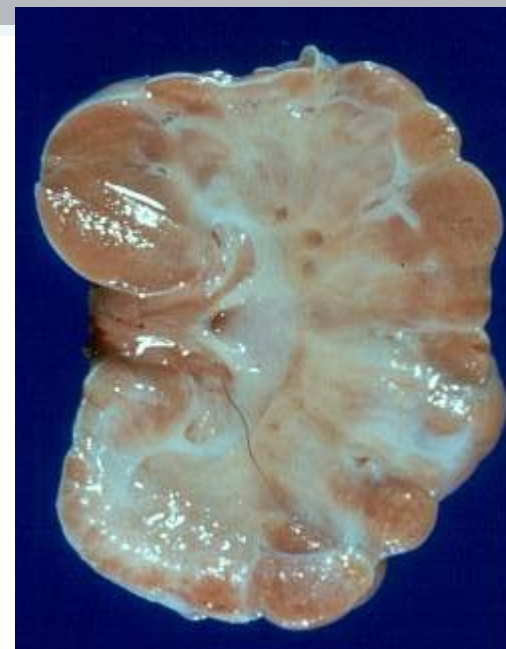
Ledviny-vlastnosti

- Exkrece zplodin metabolismu a xenobiotik z krve
- Cíl pro toxikanty:
 1. bohaté krevní zásobení (0,5% hmotnosti těla, 20% srdečního výkonu)
 2. intenzivní transport látek z krve do buněk
 3. **zakoncentrování látek** v ledvinném kanálku a reabsorpce vody a elektrolytů (kyselina šťavelová)
 4. přítomnost **biotransformačního** aparátu I. i II. řádu (možnost bioaktivace xenobiotik)
 5. možnost uvolnění tox. látky z transportních proteinů během jejich degradace v buňkách kanálku



Akutní selhání ledvin

- výrazný pokles glomerulární filtrace → hromadění dusíkatých látek v krvi
- poškození buněk v kanálku → uvolnění od bazální membrány → zpětný tok látek z kanálku → pokles glomerulární filtrace
- uvolněné buňky mohou adherovat → ucpání kanálku
- zánětlivé procesy
- reparace/adaptace



Chronické selhání ledvin

- dlouhodobé zvyšování glomerulárních tlaků a průtoků v důsledku kompenzace za poškozené glomeruly → mechanické poškození kapilár → snižování kapacity ledvin



Ledviny- typy poškození II

- bez strukturálních změn (snížení průtoku krve)
 - gentamicin, amfotericin B, nesteroidní inhibitory zánětu (NSAID; aspirin, ibuprofen)
- poškození glomerulu
 - těžké kovy (Hg, Cd), uhlovodíky, NSAID
 - spuštění imunitní reakce-produkce ROS neutrofily a makrofágy
 - ucpání imunokomplexy
- poškození proximálního tubulu
 - akumulace xenobiotik (prostupný epitel)
 - indukce detoxikačních enzymů → aktivace xenobiotik (chloroform → fosgen)
- poškození renálních papil
 - paracetamol- v případě poškození jater dochází k aktivaci paracetamolu v ledvinách
 - aspirin- inhibice vzniku vazodilatačních prostaglandinů → ischemie ledviny

