

Toxikokinetický model pro vznik a odbourávání aduktů cizorodých látek s globinem a jejich štěpných produktů v moči



Jaroslav Mráz¹, Iveta Hanzlíková¹, Marek Brabec²

Státní zdravotní ústav, Praha

¹*Oddělení pro hodnocení expozice chemickým látkám na pracovištích*

²*Oddělení biostatistiky*

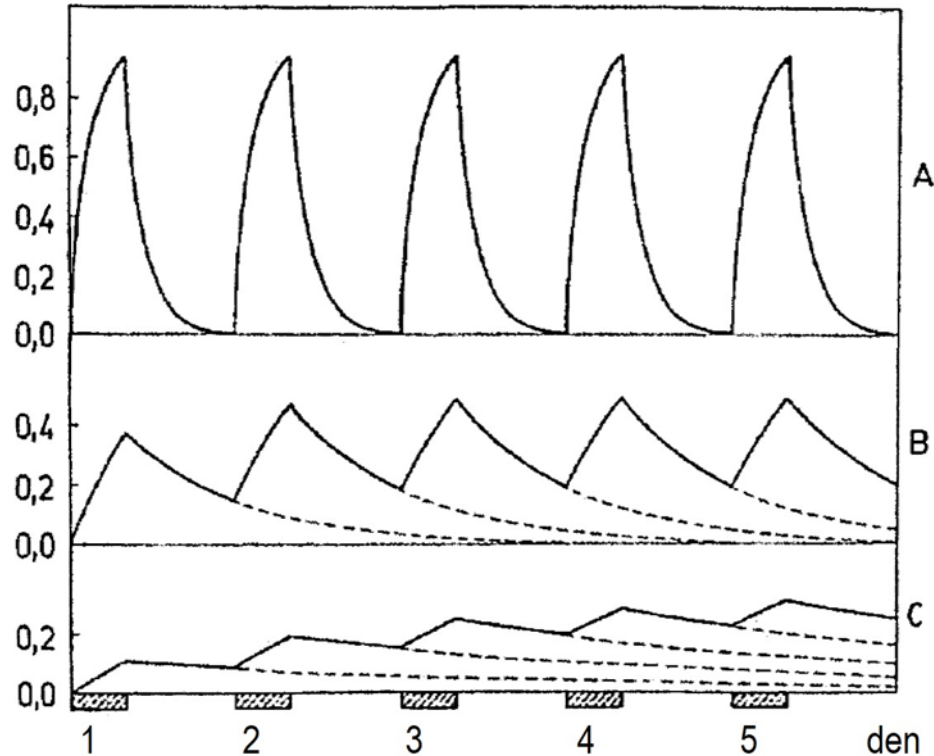
Biologické monitorování, biologické expoziční testy (BET):

Stanovení cizorodé látky nebo jejích metabolických produktů v biologickém materiálu nebo změn v organismu vyvolaných touto látkou s cílem odhadnout velikost expozice výchozí látky.

Toxikokinetické aspekty BET

- Model ideálního průběhu profesionálních expozic: 8 h/den, 5 pracovních směn/týden
- Běžně stanovované biomarkery expozice v moči: výchozí chemické látky nebo jejich metabolity s krátkým poločasem vylučování (jednotky až desítky hodin)
- Znalost kinetiky tvorby a vylučování biomarkeru → správná volba času odběru vzorku. (Čím kratší poločas vylučování, tím kritičtější je dodržení správného času odběru vzorku.)

Důležitost dodržení správného času odběru vzorku



Poločas vylučování biomarkeru

- A) 4 h
- B) 12 h
- C) 60 h

Expozice chemické látky 8 h/den, 5 dní/týden

Vyhláška č. 107/2013 Sb., Příloha 2, Tab. 1: Limitní hodnoty ukazatelů BET v moči

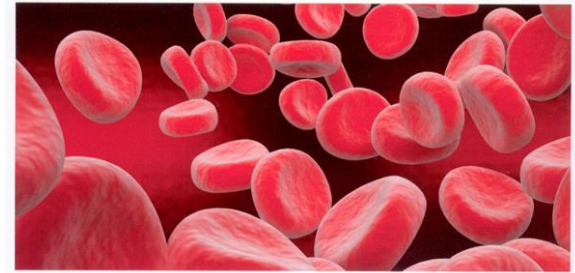
Látka	Ukazatel	Limitní hodnoty		Doba odběru
Anilin	p-Aminofenol	50 mg/g kreat.	52 μmol/mmol kreat.	konec směny
Arsen a arsenovodík	Arsen	0,05 mg/g kreat.	0,075 μmol/mmol kreat.	konec prac. týdne
Benzen	S-Fenylmerkapturová kyselina	0,05 mg/g kreat.	0,024 μmol/mmol kreat.	konec směny
	t,t-Mukonová kyselina	1,5 mg/g kreat.	1,2 μmol/mmol kreat.	konec směny
Cyklohexanon	1,2-Cyklohexandiol (po hydrolyze)	50 mg/g kreat.	0,049 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Dimethylformamid	N-Methylformamid	15 mg/g kreat.	0,029 mmol/mmol kreat.	konec směny
Ethylbenzen	Mandlová kyselina	1500 mg/g kreat.	1100 μmol/mmol kreat.	konec směny
Ethylenglykolmonobutylether	Butoxyoctová kyselina (po hydrolyze)	200 mg/g kreat.	0,17 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Ethylenglykolmonobutyletheracetát	Butoxyoctová kyselina (po hydrolyze)	200 mg/g kreat.	0,17 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Ethylenglykolmonoethylether	Ethoxyoctová kyselina (po hydrolyze)	50 mg/g kreat.	0,048 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Ethylenglykolmonoethyletheracetát	Ethoxyoctová kyselina (po hydrolyze)	50 mg/g kreat.	0,048 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Fenol	Fenol	300 mg/g kreat.	360 μmol/mmol kreat.	konec směny
Fluoridy	Fluorid	10 mg/g kreat.	60 μmol/mmol kreat.	konec směny
Fural	Pyrosilizová kyselina (2-furoová)	200 mg/g kreat.	200 μmol/mmol kreat.	konec směny
Chrom (VI), sloučeniny	Celkový chrom	0,030 mg/g kreat.	0,065 μmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Kadmium	Kadmium	0,005 mg/g kreat.	0,005 μmol/mmol kreat.	nerozhoduje
Methanol	Methanol	15 mg/l	0,47 mmol/l	konec směny
Nikl	Nikl	0,04 mg/g kreat.	0,077 μmol/mmol kreat.	nerozhoduje
Nitrobenzen	p-Nitrofenol	5 mg/g kreat.	4 μmol/mmol kreat.	konec směny
Olovo	5-Aminolevulová kyselina	15 mg/g kreat.	13 μmol/mmol kreat.	nerozhoduje
	Koproporfyryl	0,2 mg/g kreat.	0,035 μmol/mmol kreat.	
Pentachlorfenol	Pentachlorfenol	2 mg/g kreat.	0,85 μmol/mmol kreat.	před poslední směnou prac. týdne
Rtuť a její sloučeniny anorganické a fenylrtuťnaté	Rtuť	0,1 mg/g kreat.	0,056 μmol/mmol kreat.	nerozhoduje
Sirouhlík	2-Thiothiazolidin-4-karboxylová kys.	1,5 mg/g kreat.	1,04 μmol/mmol kreat.	konec směny
Styren	Mandlová kyselina	400 mg/g kreat.	300 μmol/mmol kreat.	konec směny
	Mandlová + fenylglyoxylová kyselina	600 mg/g kreat.		konec směny
Toluen	o-Kresol (po hydrolyze)	1,5 mg/g kreat.	1,6 μmol/mmol kreat.	konec směny
	Hippurová kyselina**	1600 mg/g kreat.	1000 μmol/mmol kreat.	konec směny
Trichlorethylen	Trichloroctová kyselina	100 mg/g kreat.	70 μmol/mmol kreat.	konec prac. týdne
	Trichlorethanol	200 mg/g kreat.	150 μmol/mmol kreat.	konec směny
Xyleny	Methylhippurová kyselina	1400 mg/g kreat.	820 μmol/mmol kreat.	konec směny

Biomarkery s dlouhou životností v organismu

→ čas odběru vzorku není významný:

- kovy v krvi nebo moči (poločas týdny až roky)
- **adukty s globinem (životnost u člověka 4 měsíce)**

erythrocyty



Proč adukty s globinem?

- Vhodná náhrada za adukty s DNA
- Dlouhodobá persistence v organismu po celou dobu života erythrocytů
- Dostupnost v dostatečném množství (140 mg/ml krve)
- Zavedené analytické postupy
- Doporučené pro hodnocení expozice na pracovištích (biologické limity, BET)
- Použitelné pro alkylační činidla (např. epoxidy), arylaminy, diisokyanáty, *N,N*-dimethylformamid

Předpoklad využití globinových aduktů v biologickém monitorování:

znalost kvantitativního vztahu mezi expozicí výchozí látky a hladinou aduktů v globinu

Popis kinetiky vzniku a odbourávání aduktů s globinem

Základní proměnné:

- doba života erythrocytů t_{er} (potkan 60 d, člověk 120 d)
- přírůstek hladiny aduktu (v nmol/g globinu) po jednotkové expozici studované aduktotvorné látky
- expoziční scénář (= velikost a rozložení expozic v průběhu času)

Příklady expozičních scénářů:

- jednorázová expozice
- mnohonásobně opakovaná expozice ve stejné výši
- mnohonásobně opakovaný scénář: 1 den expozice ve stejné výši + 6 dní bez expozice
- mnohonásobně opakovaný scénář: 5 dní expozice ve stejné výši + 2 dny bez expozice (simulace pracovního režimu)

Řešení závislosti ´expoziční scénář vs. hladina aduktu v globinu´

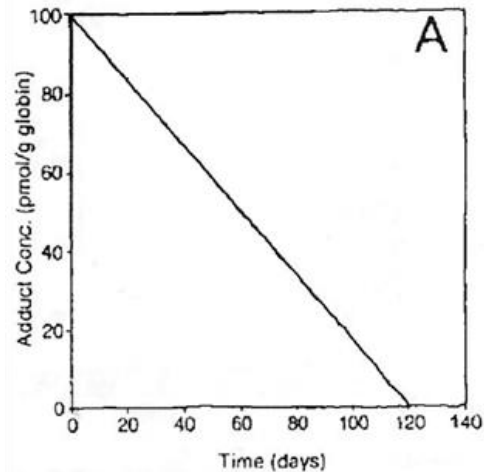
- diferenciální rovnice
- **kompartmentový model**

Kompartmentový model

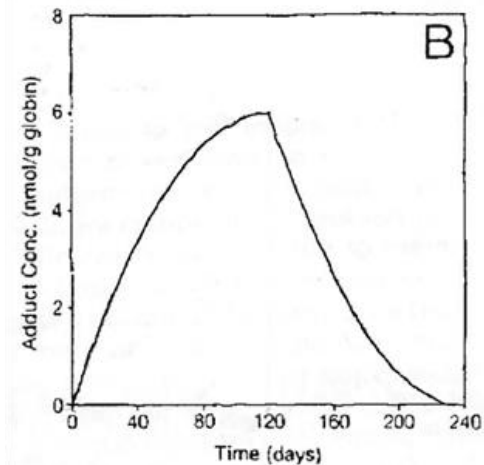
Fennell et al. (1992) A Model for the Formation and Removal of Hemoglobin Adducts, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1, 213-219

- Všechny erythrocyty v krevním oběhu myšlenkově rozděleny na subpopulace (= kompartmenty) podle dne zrodu (např. u člověka 120 kompartmentů)
- Všechny kompartmenty jsou stejně velké
- Rychlost reakce aduktotvorných činidel s globinem je ve všech kompartmentech stejná
- Rychlost úbytku aduktů z oběhu je dána výhradně rychlostí úbytku erythrocytů v důsledku jejich dožití
- V každém jednotlivém dni je odbouráván vždy jen nejstarší kompartment

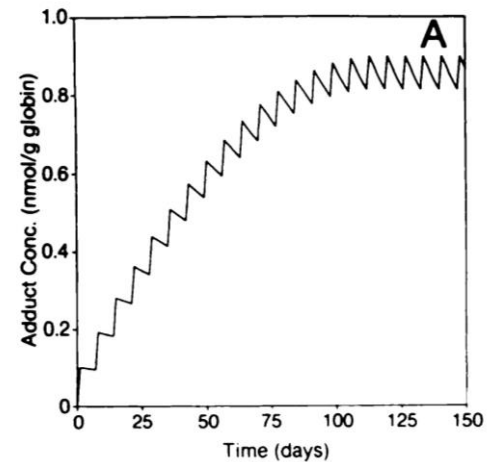
Příklady expozic, kde úbytek aduktu je řízen pouze odbouráváním erythrocytů



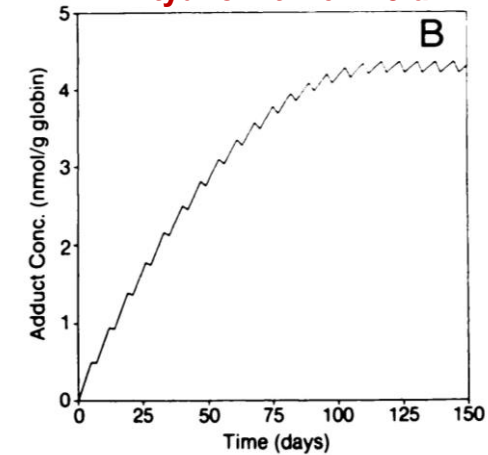
- **Jednorázová expozice v $t = 0$ d**



- **Mnohonásobná rovnoměrná expozice v $t = 0-120$ d**

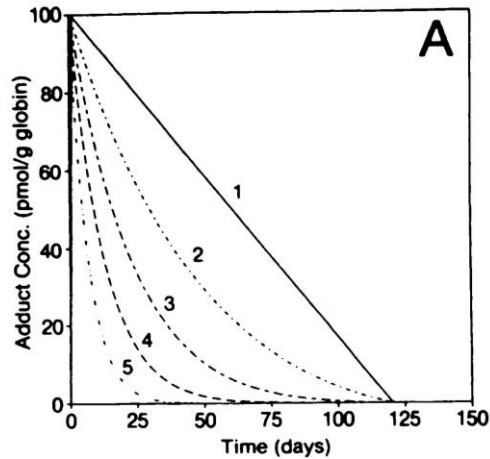


- **Mnohonásobná přerušovaná expozice: 1× týdně v $t = 0-120$ d**

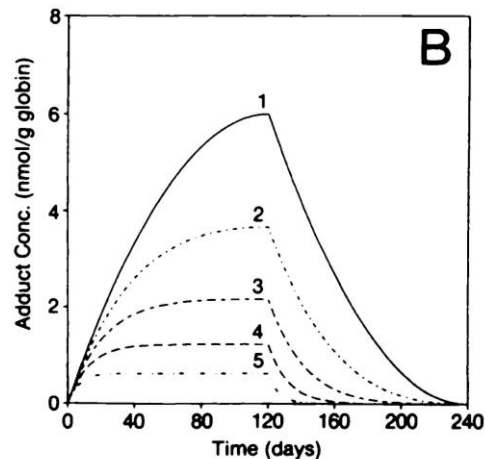


- **Mnohonásobná přerušovaná expozice: 5× týdně v $t = 0-120$ d**

Příklady expozičních scénářů, kde úbytek aduktu je řízen nejen odbouráváním erythrocytů, ale i procesy 1. řádu s rychlostní konstantou k



- Jednorázová expozice v $t = 0$ d



- Mnohonásobná rovnoměrná expozice v $t = 0-120$ d

(Fennell et al. 1992)

křivka	Rychlostní konstanta k (d^{-1})
1	0
2	0.0138
3	0.0346
4	0.0693
5	0.1386

Výzkum globinových aduktů v SZÚ

- další osud globinových aduktů po jejich fyziologickém odbourání v organismu
- identifikace štěpných produktů globinových aduktů v moči
- vývoj analytických postupů pro stanovení aduktů v globinu i štěpných produktů v moči
- štěpné produkty v moči jako alternativní biomarkery expozice (studie *in vitro*, na potkanech, lidských dobrovolnících, profesionálně exponovaných osobách)

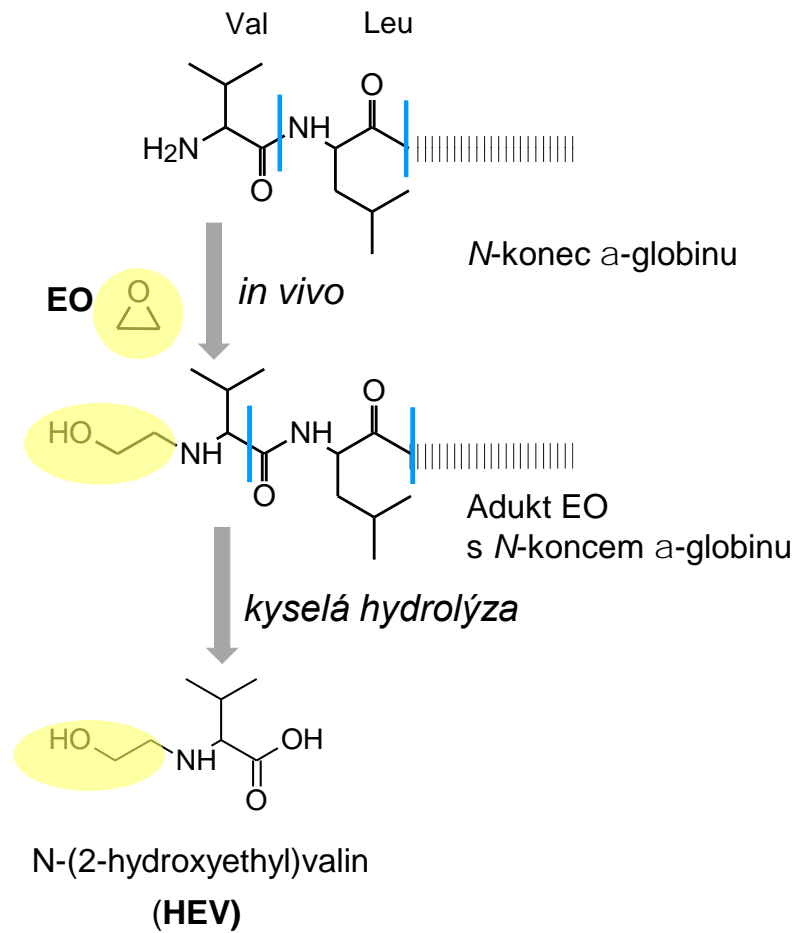
Výhoda použití štěpných produktů v moči

- specifita pro výchozí chemickou látku
- možnost monitorování dlouhodobých kumulativních expozic
- **neinvazivní odběr vzorků**

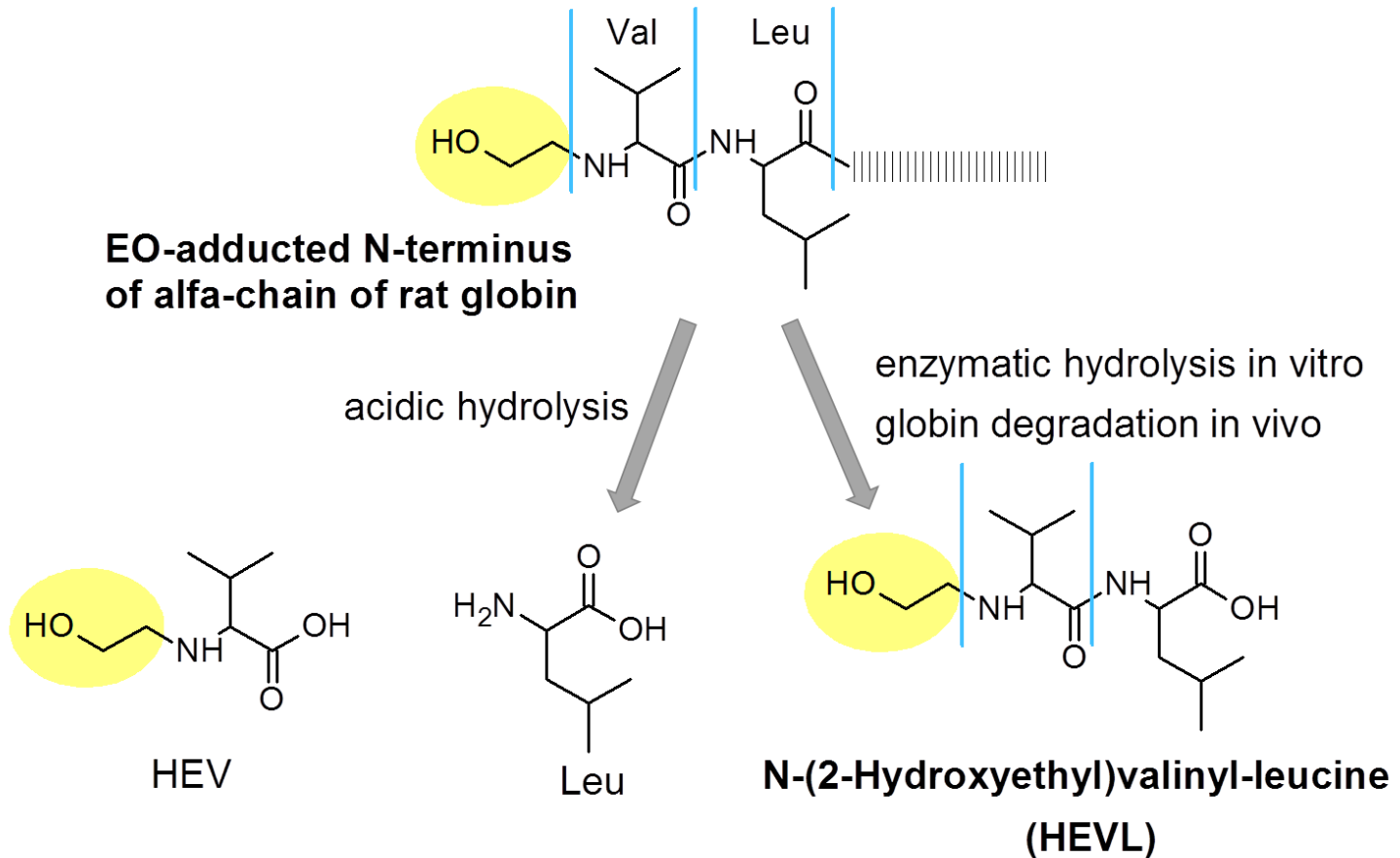
Realizovaný výzkum

- hodnocení profesionální expozice ethylenoxidu (EO) u pracovníků průmyslové sterilizovny zdravotnického materiálu
stanovován N-2-hydroxyethylvalin v globinu (**HEV-G**) (podle vyhlášky č. 107/2013 Sb., Příloha 2, Tabulka 2: Ukazatele BET v krvi) a jeho štěpný produkt v moči (**HEVL-U**)

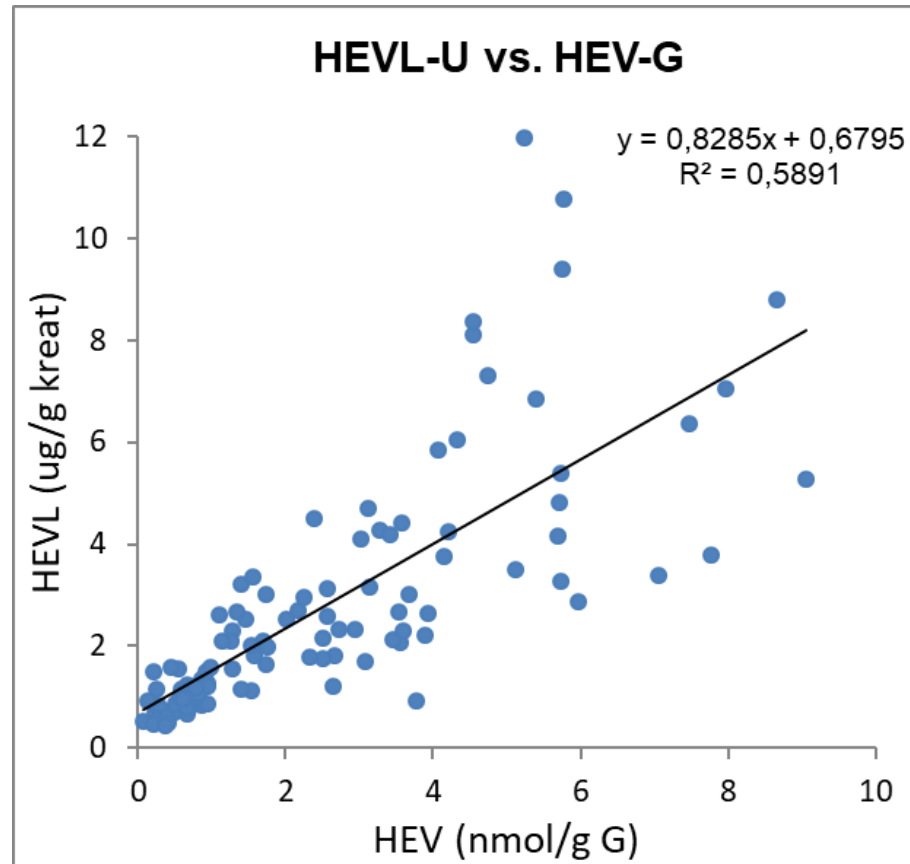
Vznik a stanovení globinového aduktu HEV



Vznik štěpného produktu HEVL



Korelace HEVL-U vs. HEV-G u pracovníků průmyslové sterilizovny (n=108) v letech 2012-2018



Pozn.: odběry krve a moče provedeny vždy současně

Korelace HEVL-U vs. HEV-G: proč není lepší?

- nespolehlivé stanovení jednoho nebo obou parametrů?
- velký rozptyl výtěžku HEV-G → HEVL-U?
- **toxikokinetické příčiny?**

HEV-G (ze vzorku krve) odráží průměrnou kumulativní zátěž všech kompartmentů ke dni odběru

HEVL-U (ze vzorku moče) odráží kumulativní zátěž nejstaršího kompartmentu ke dni odběru

→ a proto v případech, kdy expozice v době $-t_r$ až 0 d před dnem odběru nebyly ustálené, lze očekávat kolísání poměru HEVL-U/HEV-G.

Cíl studie

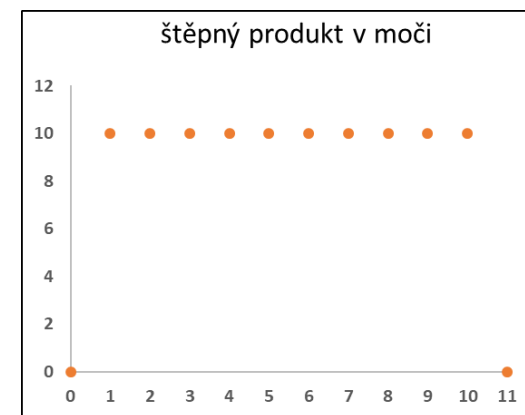
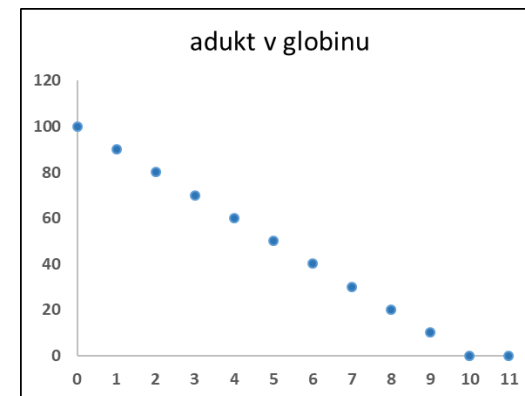
Nalézt způsob, jak odhadovat variabilitu poměru HEVL-U/HEV-G při různých expozičních scénářích

Kompartimentový toxikokinetický model pro vznik a odbourávání aduktů s globinem a jejich štěpných produktů v moči (tabulka Excel), příklad 1

Příklad 1												
t _{er} = 10 d												
expozice jednorázová v t = 0												
k = 0												
celkové množství globinu = 1 g												
Den pokusu (d)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Přírůstek hladiny/den (pmol/g G)	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Den vzniku kompartmentu (d)	-9	100										
	-8	100	100									
	-7	100	100	100								
	-6	100	100	100	100							
	-5	100	100	100	100	100						
	-4	100	100	100	100	100	100					
	-3	100	100	100	100	100	100	100				
	-2	100	100	100	100	100	100	100	100			
	-1	100	100	100	100	100	100	100	100	100		
	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2			0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3				0	0	0	0	0	0	0	0
	4					0	0	0	0	0	0	0
	5						0	0	0	0	0	0
	6							0	0	0	0	0
	7								0	0	0	0
	8									0	0	0
	9										0	0
	10											0
	11											0
Hladina aduktu průměrná (pmol/g G)	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0	0
Odbouráno za poslední den (pmol/g G)	0	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0
Den pokusu (d)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Kompartmentový model s grafickým výstupem, příklad 1

Příklad 1													
$t_{er} = 10$ d													
expozice jednorázová v $t = 0$													
$k = 0$													
celkové množství globinu = 1 g													
Den pokusu (d)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Přírůstek hladiny/den (pmol/g G)	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Den vzniku kompartmentu (d)	-9	100											
	-8	100	100										
	-7	100	100	100									
	-6	100	100	100	100								
	-5	100	100	100	100	100							
	-4	100	100	100	100	100	100						
	-3	100	100	100	100	100	100	100					
	-2	100	100	100	100	100	100	100	100				
	-1	100	100	100	100	100	100	100	100	100			
	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		
	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2			0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3				0	0	0	0	0	0	0	0	
	4					0	0	0	0	0	0	0	
	5						0	0	0	0	0	0	
	6							0	0	0	0	0	
	7								0	0	0	0	
	8									0	0	0	
	9										0	0	
	10											0	
	11												0
Hladina aduktu průměrná (pmol/g G)	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0	0	
Odbouráno za poslední den (pmol g/G)	0	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	
Den pokusu (d)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	



Kompartmentový model (tabulka Excel), příklad 2																					
Příklad 2																					
$t_{er} = 10$ d																					
expozice opakovaná $t = 0 - 9$ d, denní expozice konstantní $a = 100$																					
$k = 0$																					
celkové množství globinu = 1 g																					
Den pokusu (d)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Přírůstek hladiny/den (pmol/g G)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Den vzniku kompartmentu (d)	-9	100																			
	-8	100	200																		
	-7	100	200	300																	
	-6	100	200	300	400																
	-5	100	200	300	400	500															
	-4	100	200	300	400	500	600														
	-3	100	200	300	400	500	600	700													
	-2	100	200	300	400	500	600	700	800												
	-1	100	200	300	400	500	600	700	800	900											
	0	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000										
	1		100	200	300	400	500	600	700	800	900	900									
	2			100	200	300	400	500	600	700	800	800	800								
	3				100	200	300	400	500	600	700	700	700	700							
	4					100	200	300	400	500	600	600	600	600	600						
	5						100	200	300	400	500	500	500	500	500	500					
	6							100	200	300	400	400	400	400	400	400	400				
	7								100	200	300	300	300	300	300	300	300	300			
	8									100	200	200	200	200	200	200	200	200	200		
	9										100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	10											0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	11												0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12													0	0	0	0	0	0	0	0
	13														0	0	0	0	0	0	0
	14															0	0	0	0	0	0
	15																0	0	0	0	0
	16																	0	0	0	0
	17																		0	0	0
	18																			0	0
	19																				0
	20																				0
Hladina aduktu průměrná (pmol/g G)	100	190	270	340	400	450	490	520	540	550	450	360	280	210	150	100	60	30	10	0	0
Odbouráno za poslední den (pmol/g G)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0
Den pokusu (d)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20

Kompartimentový model s grafickým výstupem, příklad 2

Příklad 2

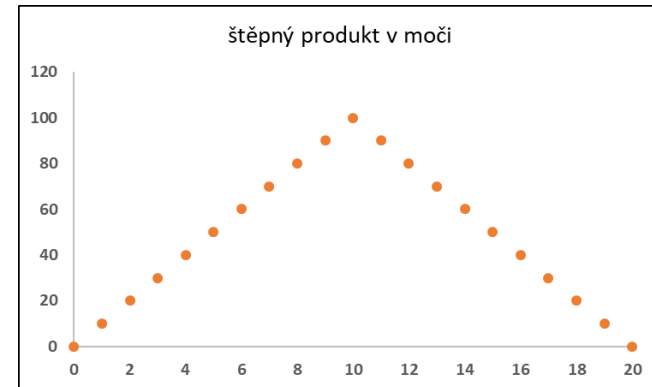
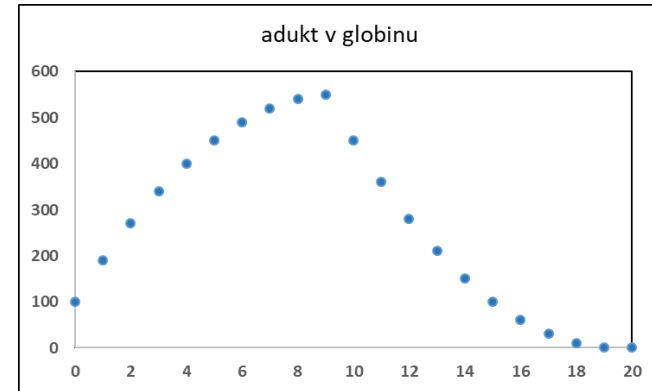
$t_{er} = 10$ d

expozice opakovaná $t = 0 - 9$ d, denní expozice konstantní $a = 100$

$k = 0$

celkové množství globinu = 1 g

Den pokusu (d)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Přírůstek hladiny/den (pmol/g G)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Den vzniku kompartmentu (d)	-9	100																				
	-8	100	200																			
	-7	100	200	300																		
	-6	100	200	300	400																	
	-5	100	200	300	400	500																
	-4	100	200	300	400	500	600															
	-3	100	200	300	400	500	600	700														
	-2	100	200	300	400	500	600	700	800													
	-1	100	200	300	400	500	600	700	800	900												
	0	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000											
	1		100	200	300	400	500	600	700	800	900	900										
	2			100	200	300	400	500	600	700	800	800	800									
	3				100	200	300	400	500	600	700	700	700	700								
	4					100	200	300	400	500	600	600	600	600								
	5						100	200	300	400	500	500	500	500	500							
	6							100	200	300	400	400	400	400	400	400						
	7								100	200	300	300	300	300	300	300	300					
	8									100	200	200	200	200	200	200	200	200				
	9										100	100	100	100	100	100	100	100	100			
	10											0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	11												0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12													0	0	0	0	0	0	0	0	0
	13														0	0	0	0	0	0	0	0
	14															0	0	0	0	0	0	0
	15																0	0	0	0	0	0
	16																	0	0	0	0	0
	17																		0	0	0	0
	18																			0	0	0
	19																				0	0
	20																					0
Hladina aduktu průměrná (pmol/g G)	100	190	270	340	400	450	490	520	540	550	450	360	280	210	150	100	60	30	10	0	0	0
Odbouráno za poslední den (pmol/g/G)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0	0
Den pokusu (d)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	20



Kompartimentový model v programu R_Rstudio, příklad 1

$t_{er} = 20$ d, rovnoměrná expozice 30 dní

```

7
8 # základní schéma (bez distribuce preziti krvinek ci vstupu)
9
10 simulate<-function(
11   krvinky_preziti,
12   cas_zacatek=1,
13   cas_konec,
14   expozice_y_n,
15   expozice_davka,
16   koef_globin_moc=1,
17   k=0){
18   # pocita se s dawkami nikoli s dawkou na globin
19   cas<-cas_zacatek:cas_konec
20   n<-length(cas)
21   vysl<-data.frame(cas=cas, expozice_y_n=expozice_y_n, expozice_davka=expozice_davka,
22                   vylouceno=rep(0,n),
23                   globin_celkem=rep(NA,n),
24                   moc=rep(NA,n), degradace=rep(NA,n))
25   krvinky_obsah<-rep(0,krvinky_preziti)
26   krvinky_obsah<-krvinky_obsah*exp(-k)
27   krvinky_vek<-0 | (krvinky_preziti-1)
28   vysl_krvinky_obsah<-matrix(0,nrow=krvinky_preziti,ncol=n)*exp(-k*(d-1))
29   vysl_krvinky_obsah<-as.data.frame(vysl_krvinky_obsah)
30   names(vysl_krvinky_obsah)<-paste("den",cas,sep="")
31   row.names(vysl_krvinky_obsah)<-krvinky_vek
32   for(T in cas){
33     vysl$vylouceno[T]<-krvinky_obsah[krvinky_preziti]*exp(-k*(d-1))
34     vysl$moc[T]<-vysl$vylouceno[T]*koef_globin_moc
35     krvinky_obsah<-c(0,krvinky_obsah[1:(krvinky_preziti-1)]*exp(-k*(d-1)))+
36       vysl$expozice_davka[T]/krvinky_preziti

```

Environment History Connections Tutorial

R - Global Environment

Data

vysl List of 2

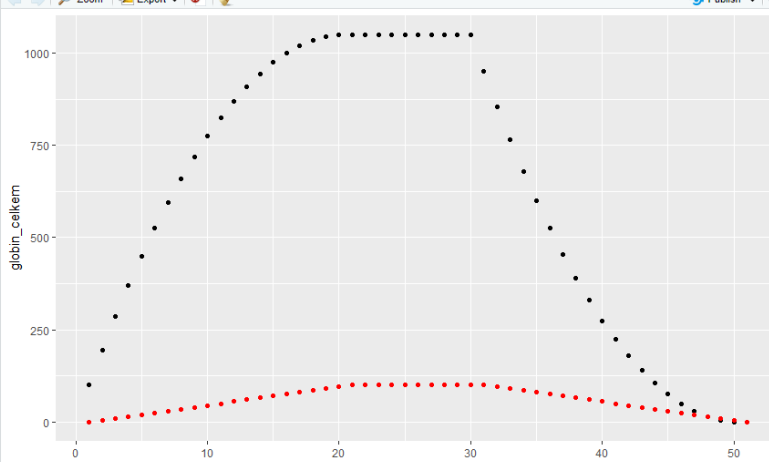
```

$ vysl      : 'data.frame':   51 obs. of  7 variables:
..$ cas      : int [1:51] 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ...
..$ expozice_y_n : num [1:51] 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
..$ expozice_davka: num [1:51] 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 ...
..$ vylouceno  : num [1:51] 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 ...
..$ globin_celkem: num [1:51] 100 195 285 370 450 525 595 660 720 775 ...
..$ moc       : num [1:51] 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 ...
..$ degradace  : logi [1:51] NA NA NA NA NA NA ...

$ vysl_krvinky_obsah: 'data.frame':   20 obs. of  51 variables:
..$ den1 : num [1:20] 5 5 5 5 5 5 5 5 5 ...
..$ den2 : num [1:20] 5 10 10 10 10 10 10 10 10 ...
..$ den3 : num [1:20] 5 10 15 15 15 15 15 15 15 ...
..$ den4 : num [1:20] 5 10 15 20 20 20 20 20 20 ...
..$ den5 : num [1:20] 5 10 15 20 25 25 25 25 25 ...

```

Files Plots Packages Help Viewer



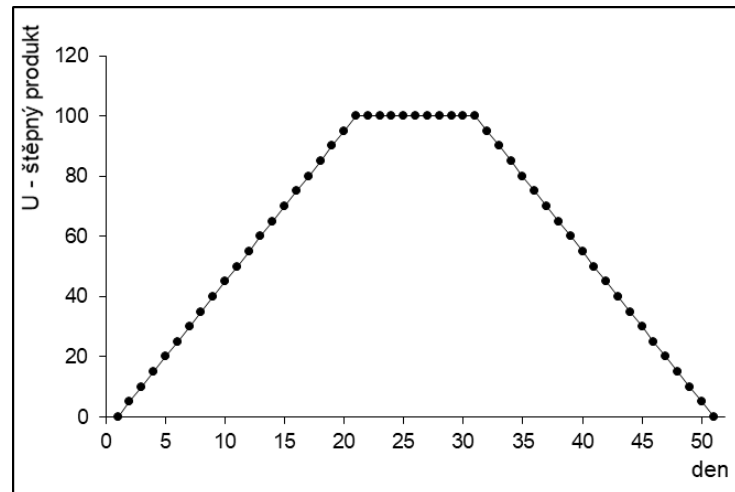
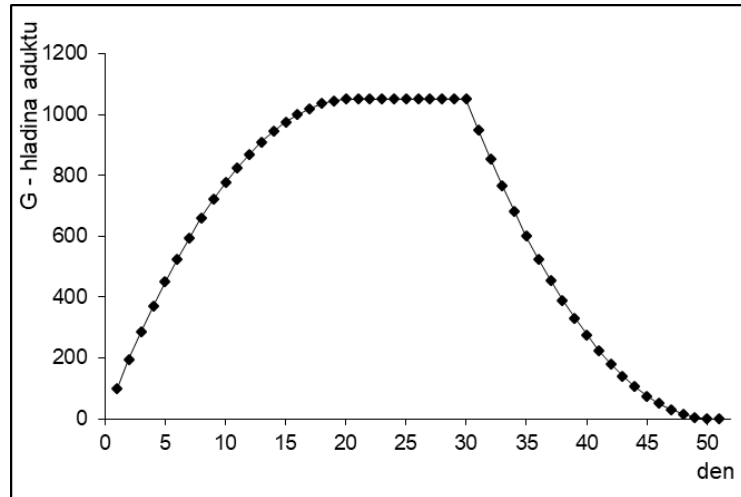
```

Console Jobs
R 4.1.2 : C:/Users/iveta.hanzlikova/Dokumenty/R/
> ## nekolikadenni expozice (30 dnů)
> #
> delka_intervalu<-d
> d<-51
> vysl<-simulate(krvinky_preziti=20,
+               cas_zacatek=1,
+               cas_konec=d,
+               expozice_y_n=c(rep(1,30),rep(0,d-30)),
+               expozice_davka=c(rep(100,30),rep(0,d-30)),
+               koef_globin_moc=1,
+               k=0)
>
> ggplot(data=vysl[vysl])+geom_point(aes(x=cas,y=globin_celkem),colour="black")+
+   geom_point(aes(x=cas,y=moc),colour="red")
>
> ###
> vysl
$vysl
  cas expozice_y_n expozice_davka vylouceno globin_celkem moc degradace
1  1             1             100           0           100  0      NA
2  2             1             100           5           195  5      NA
3  3             1             100          10           285 10      NA
4  4             1             100          15           370 15      NA
5  5             1             100          20           450 20      NA

```

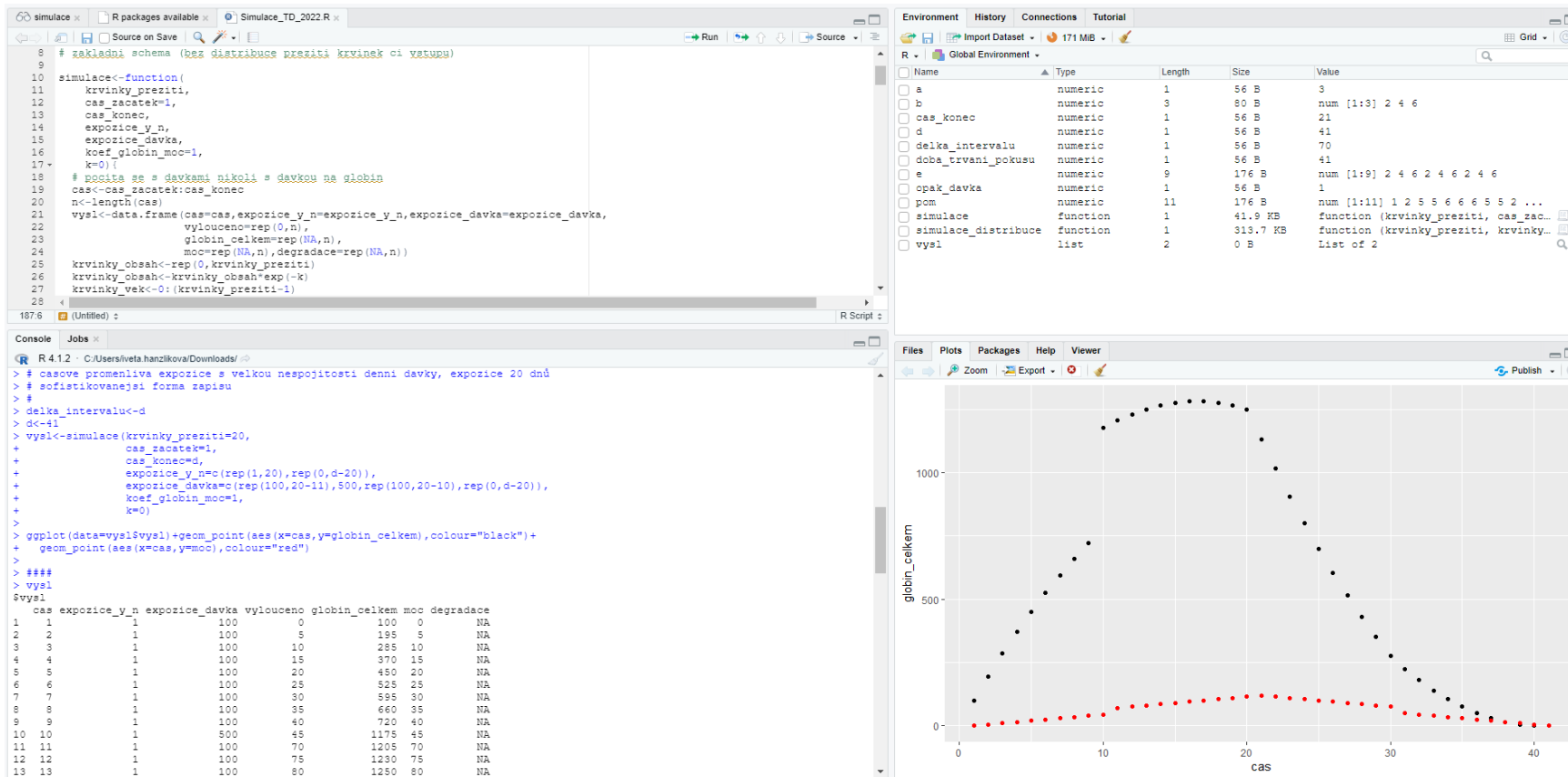
Program R_RStudio (→Excel), příklad 1

$t_{er} = 20$ d, rovnoměrná expozice 30 dní



Program R_RStudio, příklad 2

$t_{er} = 20$ d, rovnoměrná expozice 20 dní, pouze v d =10 v 5-násobné výši

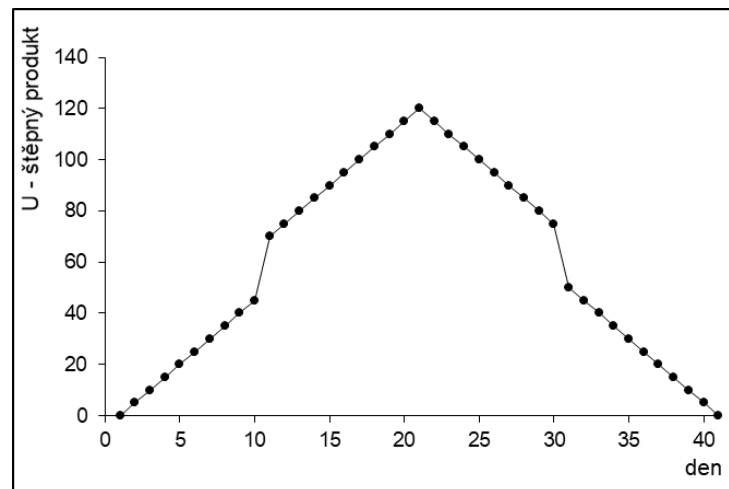
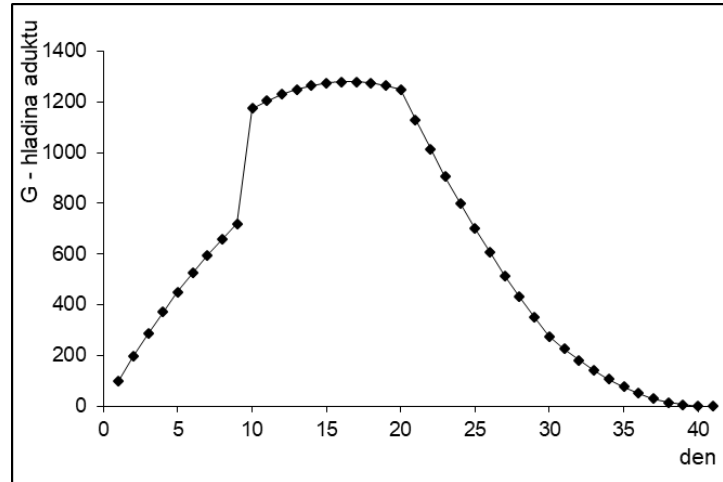


The screenshot displays the RStudio interface with the following components:

- Source Editor:** Contains the definition of the `simulace` function, which simulates the concentration of globin cells over time (`cas`) based on various parameters like exposure duration, dose, and degradation rate.
- Console:** Shows the execution of the simulation. It includes the command `vysl<-simulace(krvinky_preziti=20, ...)` and the resulting data frame `vysl`. The console also shows the execution of `ggplot` to create a scatter plot.
- Environment:** Lists the objects created during the session, including `a`, `b`, `cas_konec`, `d`, `delka_intervalu`, `doba_trvani_pokusu`, `e`, `opak_davka`, `pom`, `simulace`, `simulace_distribuce`, and `vysl`.
- Plots:** A scatter plot titled `globin_celkem` vs `cas`. The x-axis represents time (`cas`) from 0 to 40, and the y-axis represents globin cell count (`globin_celkem`) from 0 to 1000. The plot shows a series of black points that rise to a peak of approximately 1000 around `cas = 20` and then gradually decline. A series of red points remains near zero throughout the simulation.

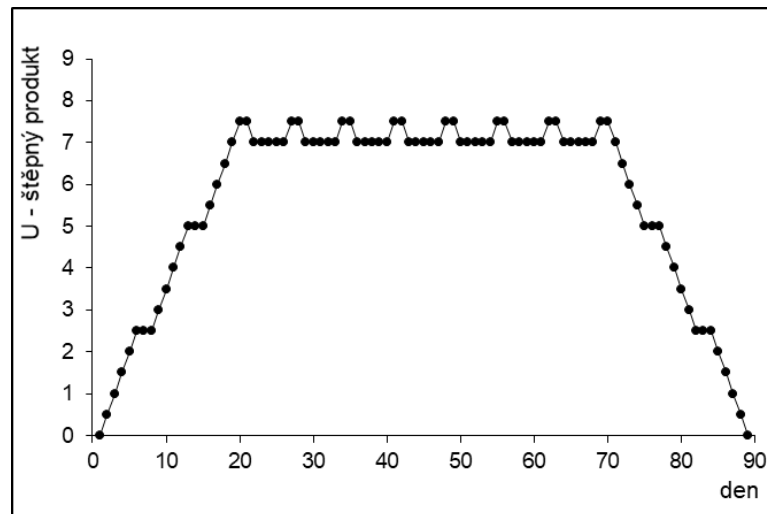
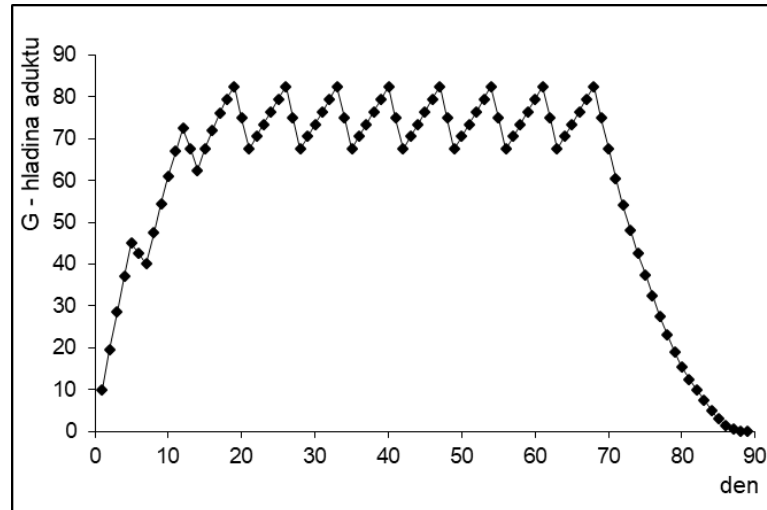
Program R_RStudio (→Excel), příklad 2

$t_{er} = 20$ d, rovnoměrná expozice 20 dní, pouze v $d=10$ v 5-násobné výši



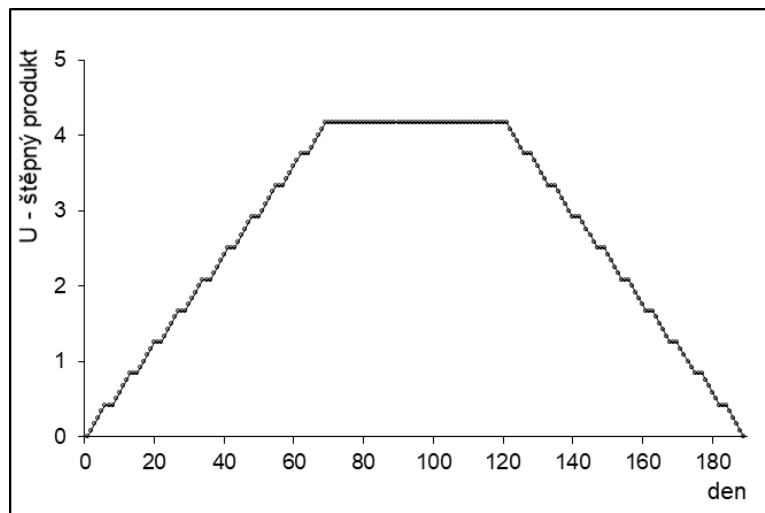
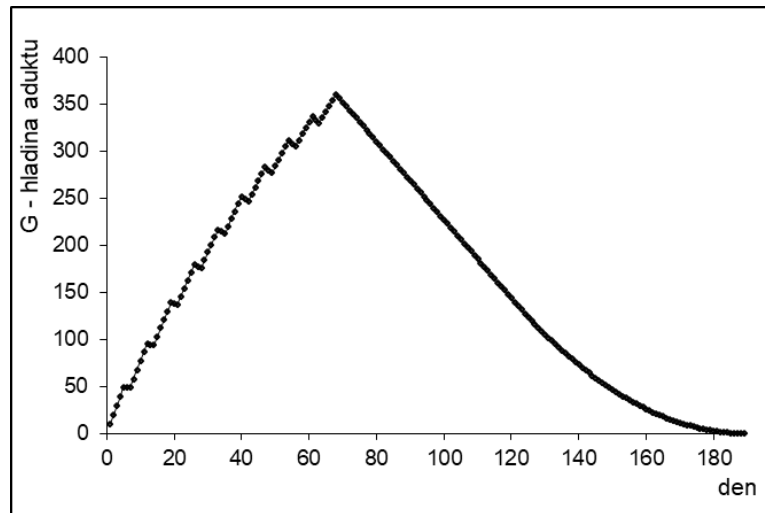
Program R_RStudio (→Excel), příklad 3

$t_{er} = 20$ d, simulovaná „pracovní expozice“ 70 d



Program R_RStudio (→Excel), příklad 4

$t_{er} = 120$ d, simulovaná „pracovní expozice“ 70 d



ZÁVĚR

- 1) Adukty s globinem jsou užívány jako biomarkery pro hodnocení dlouhodobých expozic vybraným cizorodým látkám. Jejich štěpné produkty v moči jsou nově studovány jako alternativní, neinvazivně dostupné biomarkery.**
- 2) Byl vypracován kompartmentový toxikokinetický model pro popis vztahu mezi hladinou aduktů s globinem a štěpných produktů v moči.**
- 3) Model byl prozatím prezentován v nejjednodušší podobě, ale může být flexibilně modifikován o řadu dalších relevantních proměnných.**

Poděkování

Agentura zdravotnického výzkumu MZ ČR

Grant NV19-09-00378 (2019-2022)

Štěpné produkty proteinových aduktů v moči jako nový typ biomarkerů
v preventivní medicíně