

KBB/TOX – Toxikologie

(pro navazující studium)

**Přednáška č.8 – Látky s nežádoucími
vlivy na matku a vyvíjející se plod I.**

Radim Vrzal

Katedra buněčné biologie a genetiky

Biokomunikace mezi matkou a plodem

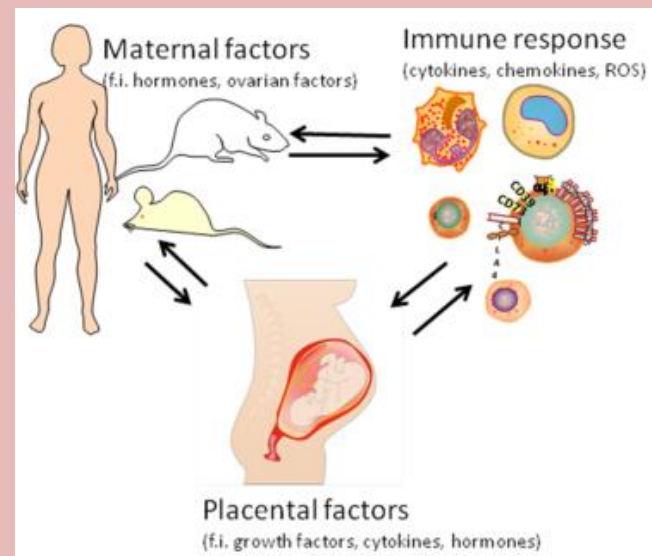
Stav vnějšího prostředí ovlivňuje fetální/neonatální vývoj.

- **asociace mezi stravou matky** a nemocemi jako koronární srdeční nemoc, diabetes, hypertenze (hladomor v Holandsku 1944-45 → vyšší výskyt nízké porodní váhy, insulinové resistance, vaskulárních chorob)

- **studie na hlodavcích** = identifikace nutričních, psychických, fyzických stavů ovlivňující neurální vývoj, metabolismus a chování jedinců

- některé **látky přechází placentární bariérou** – např. acyl ghrelin (z matky na plod), oxytocin (z plodu na matku)

→ **molekulární konverzace mezi matkou a potomkem = biokomunikace**



Biokomunikace mezi matkou a plodem

Nutriční statut – přejídání

- Zvyšující se obezita mezi těhotnými ženami JE v korelaci s nadváhou jedinců v dospělosti
- Studie na zvířatech = obezita a metabolické poruchy způsobují dlouhodobé fyziologické a behaviorální změny u potomků
- U žen = hypertenze, gestační diabetes, porodní komplikace
- **Myši na vysokotučné dietě (HFD)** → zvýšená hmotnost, lipidy, volné mastné kyseliny, insulin, glukóza, leptin u potomků – zvýšený transplacentární transport glukózy, neutrálních AK a zvýšená exprese patřičných transportérů
 - **Potomci HFD matek** – zvýšená exprese leptinu a orexigenních peptidů v hypotalamu (galanin, orexin)
 - **HFD** během páření či těhotenství ovlivňuje hypokampus (peroxidace lipidů, pokles postnatální neurogenese), pokles exprese Bdnf → **pokles v učení a paměti**



Biokomunikace mezi matkou a plodem

Nutriční statut – nedostatek stravy

- Intrauterinní zpomalení růstu (IUGR)
- **U lidí** = nízká porodní váha, riziko emočních a behaviorálních problémů, nízká sociální kompetence, epigenetické změny vedoucí k predispozici k diabetu a kardiovaskulárním chorobám u dospělých
- **Závěry podporovány ze zvířat** – stravovací restrikce v době těhotenství = IUGR, hypertenze, deregulace metabolismu glukózy a insulinová resistance v pozdější době života



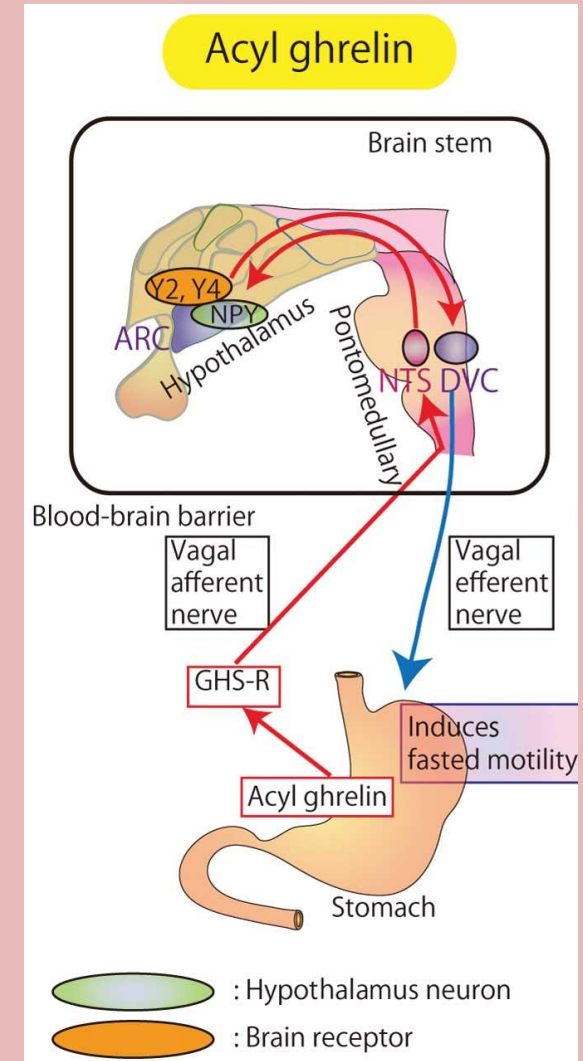
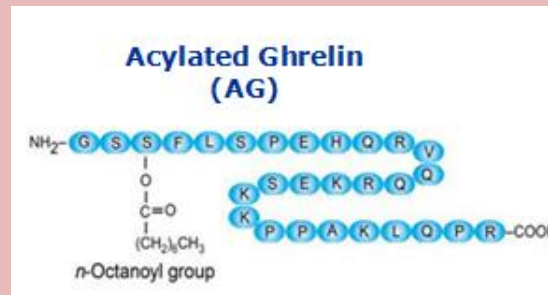
Environmentální obohacení

- U hlodavců = velké klece s pohybovými aktivitami pro **senzorickou a poznávací stimulaci** ➔ Zvýšená buněčná proliferace a neurogeneze, ovlivnění též potomků = usnadnění schopnosti učení !!!

Biokomunikace mezi matkou a plodem

Transport bioaktivních látek mezi matkou a plodem

- peptidy, hormony, růstové faktory - transport skrz placentu
 - **Acyl ghrelin** – stimulace sekrece růstového hormonu z hypofýzy
 - chronická expozice u těhotných potkanů
- ➔ nárůst porodní váhy, inhibice deformit fetální neurální trubice skrz overexpresi peptidu YY



Biokomunikace mezi matkou a plodem

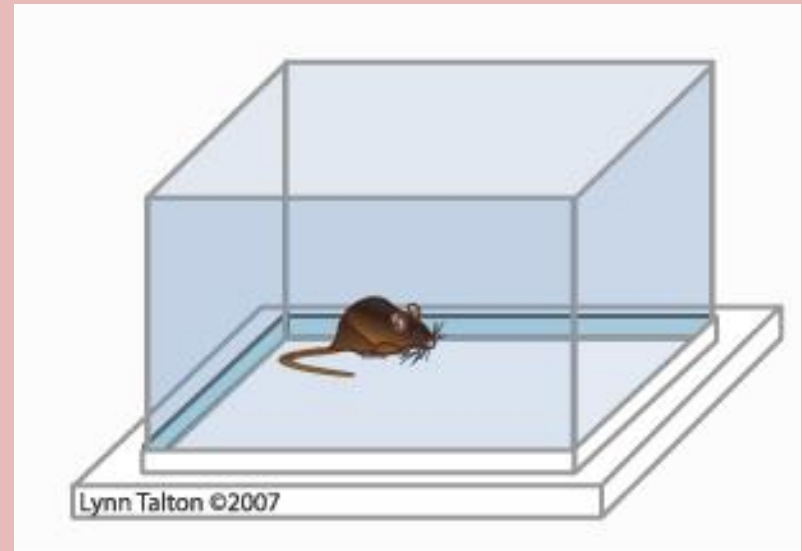
- akutní expozice ghrelinu u těhotných samic potkanů vedla k nižšímu průzkumovému chování potomků podobných akutně stresovaným myším v testu otevřeného pole (**open field test**)

Bdnf

- Kritický pro regulaci neurálního vývoje
- Přestupuje placentární membránou a přispívá k fetálnímu vývoji

Mateřské mléko

- Růstové faktory, hormony, imunoglobuliny →
- Studie hlavně z lidí a krav



Bioactive substances

Peptides/Hormones

Corticosterone

Ghrelin

Leptin

β -Endorphin

TGF- β 1

Digested milk proteins

β -Lactotensin

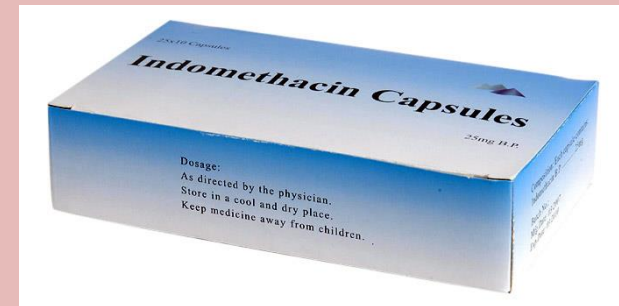
Casoxin C

β -Casomorphin

Léky přestupující do mateřského mléka

Analgetika

- např. ibuprofen, ketorolac, naproxen, indomethacin, morfin, methadon, meperidin, fentanyl
- Ibuprofen, ketorolac – ideální (nízká dávka pro kojence)
- Naproxen – krvácení, anémie u 7-denních dětí
- Narkotika (morfin, methadon, meperidine) – u matek závislých → přestup do mléka a vznik „withdrawal syndromu“ (absták) při přerušení krmení → matky by neměly krmit své děti !!
- Meperidin – změny v neurokognitivních funkcích
- Kodein – sedace, apnoe



Léky přestupující do mateřského mléka

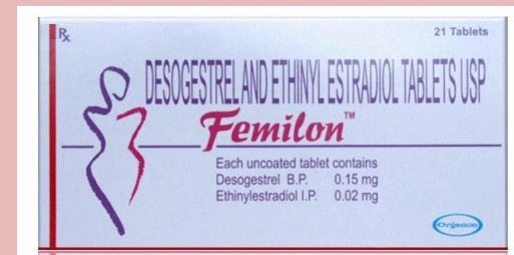
Antibiotika

- Většinou bez vlivu na kojence, zřídka hypersenzitivita, průjem, kandidóza
- Peniciliny, cefalosporiny – stopová množství v mléce, lze očekávat změny v mikrobiomu
- Tetracykliny – nízká biodostupnost díky precipitaci v mléce
- Protiplísňové léky - (miconazol, fluconazol) – nárůst v mléce matky



Steroidní léky

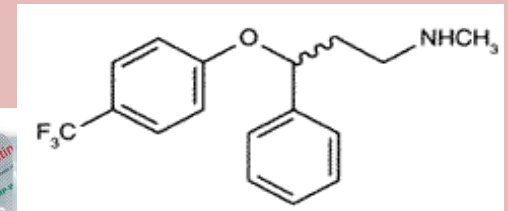
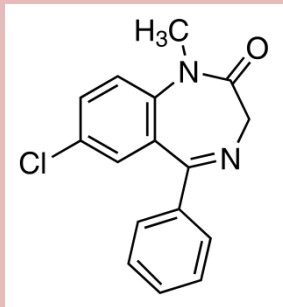
- Vysoká koncentrace v mléce – ethinyl estradiol, mestranol – redukce produkce mléka a hladin pyridoxinu (B6)
- Kortikosteroidy – suprese růstu a interference s endogenními kortikosteroidy



Léky přestupující do mateřského mléka

Psychoaktivní léky

- sedativa a hypnotika - **benzodiazepiny** – diazepam = letargie, ospalost, ztráta hmotnosti; metabolismus diazepamů je pomalý – vznik glukuronidů = kompetice s bilirubinem → hyperbilirubinemie u <1 měsíc starých kojenců
- **fenothiaziny** – chlorpromazin – zvýšení spánkové apnoe a riziko náhlé smrti novorozenců → vyvarovat se u kojících matek
- antidepresiva – SSRIs – nárůst užití u těhotných či kojících matek – fluoxetin – břišní kolika, pláč, zvracení po užívání u kojících matek → u kojenců absták – nervozita, dráždivost



Léky přestupující do mateřského mléka

Antihypertenziva

- **Beta blokátory** – slabé zásady, liší se v rozpustnosti v tucích a vazbě na proteiny
 - metoprolol, nadolol, acebutolol – nízká vazba na proteiny → difúze do mléka; acebutolol – cyanóza, bradykardie, hypotenze
 - oxprenolol, dilevalol, propranolol – vysoká vazba na proteiny
- **Blokátory vápenných kanálů** – omezené množství důkazů – nitrendipin, nimodipin – minimální exkrece
- **Inhibitory Angiotensin konvertujícího enzymu (ACE)** – minimální množství přenášeno do mléka, liší se ve vazbě na plazmatické proteiny, např. enalapril; krátce působící ACE = bezpečné



Léky přestupující do mateřského mléka

Zakázané léky

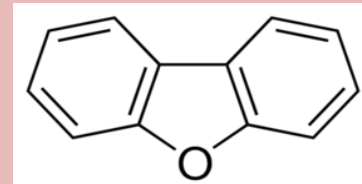
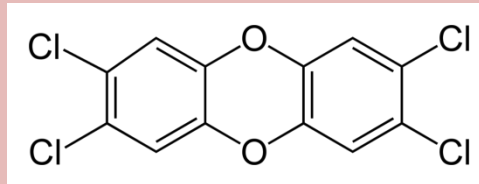
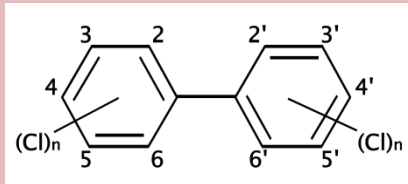
- Neuroleptika – snadný přestup do mozku a mléka – nejnebezpečnější jsou halucinogeny = LSD a phencyclidine (angel dust, PCP)
- **Kokainem** indukovaná toxicita u 2-týdny starého dítěte = dráždivost, rozechvění, zvracení, průjem
- **Marihuana** – rychlá distribuce do tukových tkání → nízká koncentrace v mléce, možnost oddálení motorického vývoje kojence



Léky přestupující do mateřského mléka

Environmentální polutanty

- Jen v případě nadměrné expozice se nedoporučuje kojení
- Nicméně kontaminace mléka je rozšířená a je následek neadekvátně kontrolovaného znečištění prostředí chemikáliemi jako PCB, DDT, dioxiny, dibenzofurany, těžkými kovy
- Nejvyšší hodnoty v zemích nekontrolovaného používání a v odlehlých oblastech závislých zejména na mořské stravě – tuleni, velryby
- Skupina látek vykazující nejnižší bezpečnost ➔ nežádoucí účinky u lidí



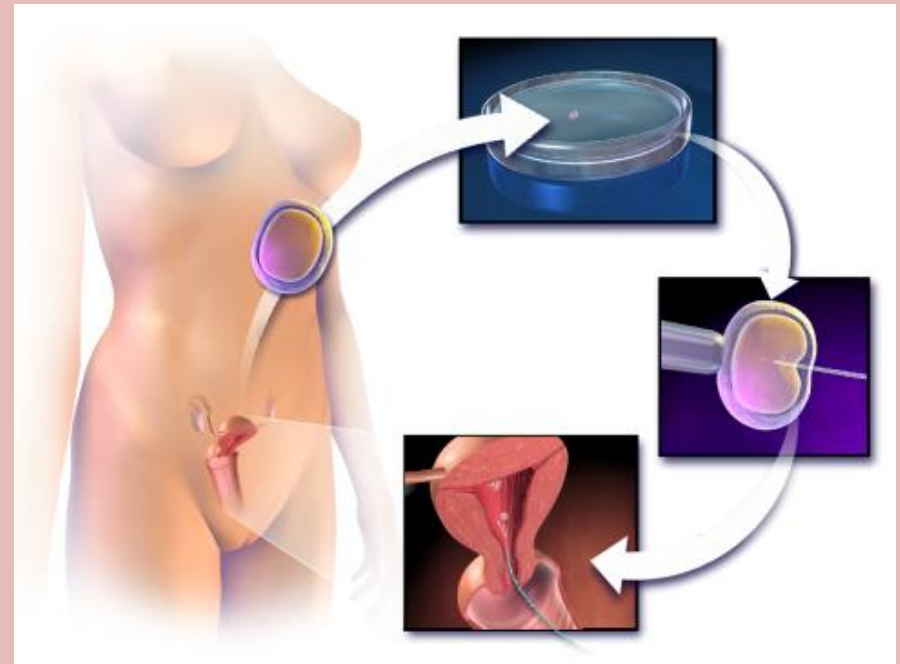
Modely v reprodukční a vývojové toxikologii

Reprodukční toxikologie = nežádoucí účinky buď na plodnost rodičovské generace či na vývoj potomstva

Vývojová toxikologie = nežádoucí účinky na vyvíjející se organismus od doby početí až do pohlavního vyžívání

Komplexitu reprodukčního procesu nelze studovat in vitro!

➔ Rozdělení procesu do několika kroků –
zrání gamet, oplodnění, implantace,
embryogeneze, fetogeneze, atd.



Modely v reprodukční a vývojové toxikologii

Směrnice ve vyspělých státech – požadavek na *in vitro* metody pro zjištění reprodukční toxicity pro stanovení **odhadu rizik** před uvedením nového léku/přípravku na trh

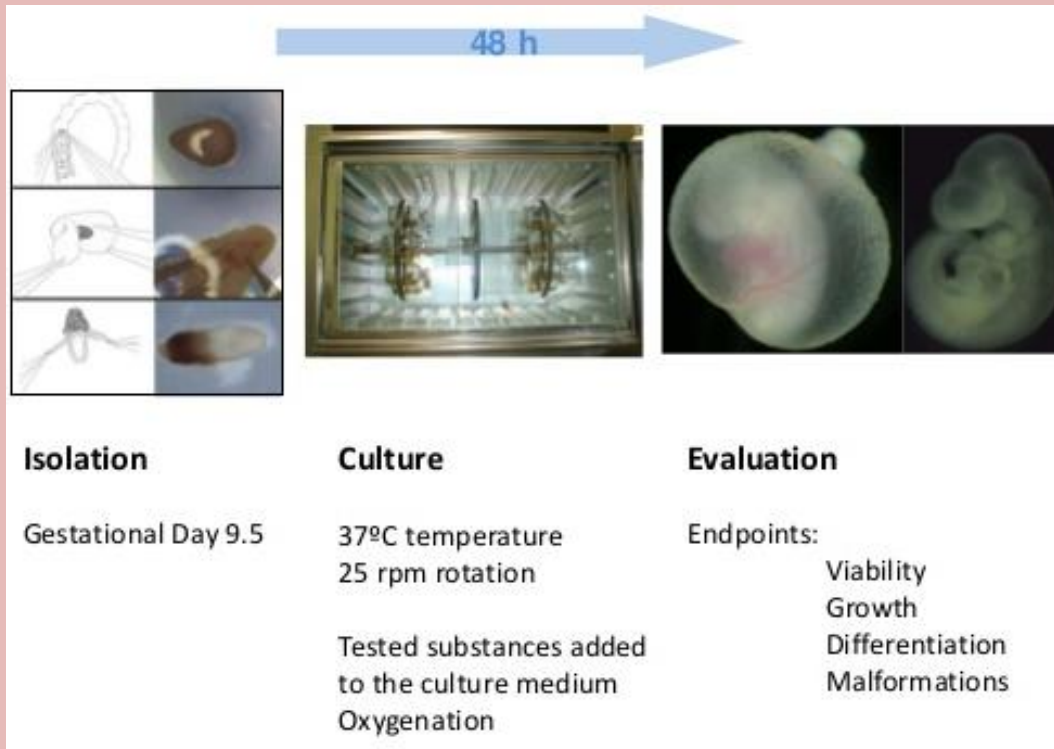
- požadavek cca 150 zvířat (králíci, potkani) na vývojové studie
 - Požadavek cca 560 zvířat (potkanů) na screening reprodukční/vývojové toxicity (OECD, příručka 421)
 - Požadavek 3200 zvířat na dvou-generační reprodukční studie (OECD, příručka 416)
- ➔ Dle USA + Švýcarsko = cena cca **446 000 eur !!!** ➔ nové, rychlé, levné *in vitro* metody by uvítal průmysl (léky, kosmetika, potravní doplňky)



Modely v reprodukční a vývojové toxikologii

Whole-embryo culture test (WEC)

- Snaha identifikace látek způsobujících malformace a je navržena pro užití k testování teratogenicity (OECD, 414)
- Myši/potkaní embrya inkubovány 48h v přítomnosti testované látky, následně přeneseno do Petriho misky a stanovují se parametry:



Growth parameters	Malformations (0 for normal/1 for malformed)
Yolk sac diameter (mm)	Yolk sac vessel defect
Crown-rump length (mm)	Allantois not fused with ectoplacental cone
Head length (mm)	Allantois large size
Functional parameters (1 for normal/0 for abnormal)	Flexion deficient
Yolk sac circulation	Pericardiac sac wide, filled with fluid
Allantois circulation	Heart ventrally turned
Heartbeat	Posterior neuropore open
Somite development	Dorsal midline irregular
Final somite number	Prosencephalon open
Final-initial somite number	Rhomboencephalon narrow
	Cranial neural folds suture line irregular

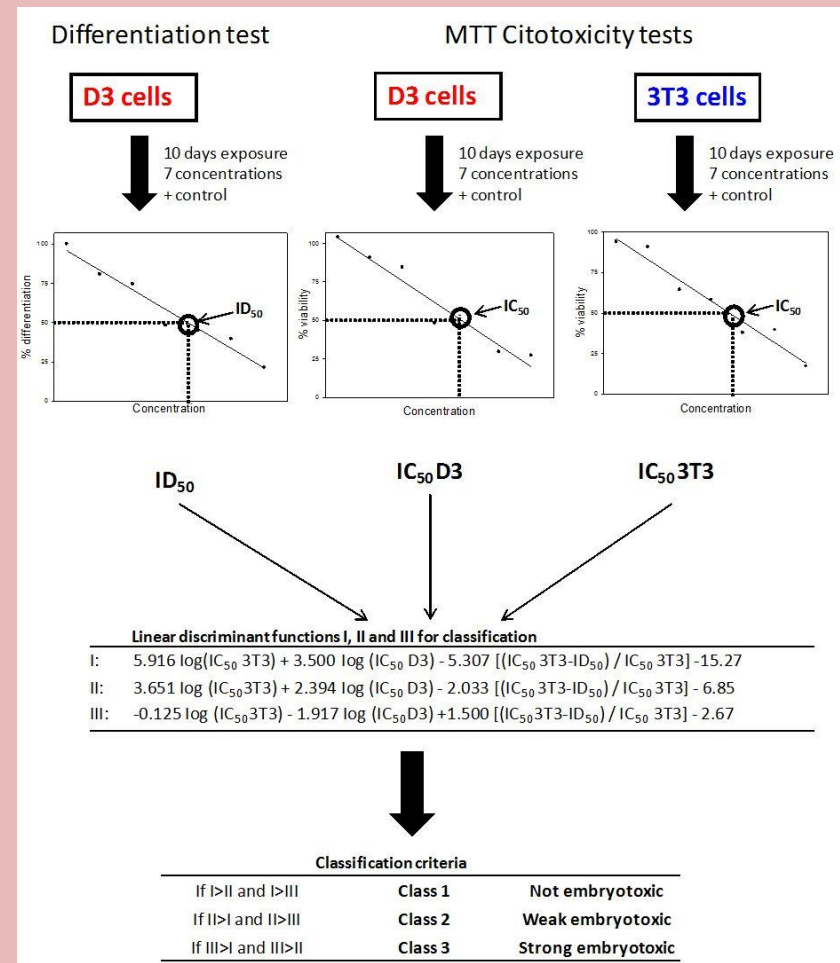
Positivní kontrola – 5-fluorouracil

Negativní – penicilin G

Modely v reprodukční a vývojové toxikologii

The micromass test (MM)

- Používá potkaní kultury končetin a detekuje inhibici buněčné proliferace a diferenciace (parametry teratogenicity)
- Založeno na schopnosti primární kultury buněk končetin tvořit chrupavku v procesu histogenezi – základní krok v morfogenezi kostry
- Embrya ve 14dni gravidity potkanů Wistar a izolují se buňky tvořící končetiny – vysetí na 96 desku a kultivace s testovanou látkou po dobu 5 dní – počet buněk barven alciánovou modří



Modely v reprodukční a vývojové toxikologii

The embryonic stem cell test (EST)

- Zhodnocení inhibice diferenciace myších embryonálních buněk a na rozdíl v citlivosti mezi embryonálními a dospělými buňkami vůči toxickému působení
- D3 linie = embryonální tkáň (nediferencované stádium v přítomnosti leukémie inhibičního faktoru)
- 3T3 linie = dospělá tkáň
- Úplná eliminace užití zvířat !!!!
- D3 buňky v objemu 20ul na víčko Petričky – inkubace 3 dny a přeneseny na menší Petričku s médiem a testovanými sloučeninami, 10-tý den – embryonická tělíska diferencována do kontraktilních kardiomyocytů a počet bijících tělísek je vyhodnoceno pod mikroskopem (přijatelná když 21/24 embryí bije !!)

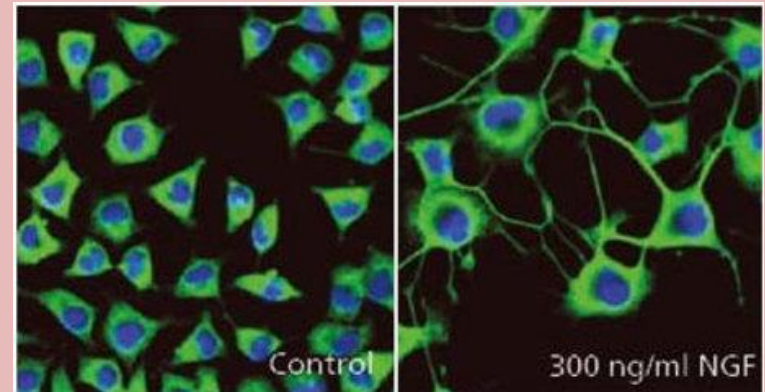
In vitro biomarkery pro vývojovou neurotoxicitu

In vitro modely : transformované buněčné linie, fetální či neonatální primární buňky, embryonální kmenové buňky, mozkové buňky z potratových plodů

- Komplexní procesy, které lze modelovat – proliferace, apoptóza, diferenciace, synaptogenese
- **Apoptóza a buněčný cyklus** - Kaspáza 3, Ca^{2+} , GSH, změna v délce buněčného cyklu

Růst neuritů

- Marker neuronální diferenciace – morfologický marker sledovaný pomocí mikroskopu
- Primární neurální buňky, neurotypické linie
- Závisí na zvoleném modelu (kultuře) a na stádiu expozice neurotoxikantu



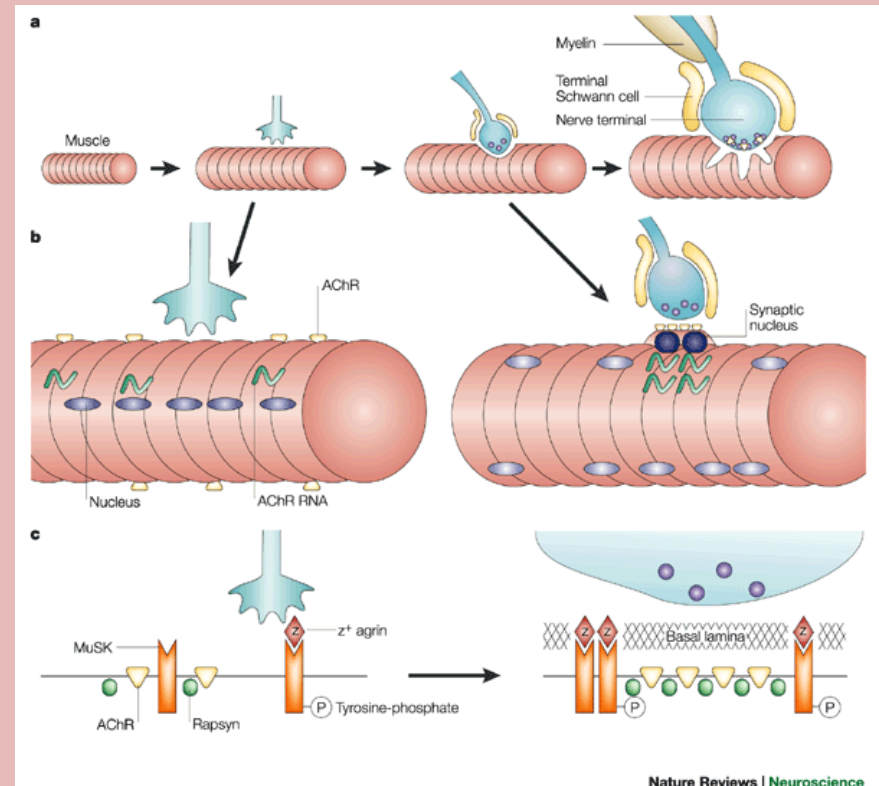
In vitro biomarkery pro vývojovou neurotoxicitu

Neurotransmise/synaptogenese

- syntéza, skladování, uvolnění, vazba na receptor, degradace – procesy blízko synapsi

Cytoskelet

- Regulace mitózy, buněčná diferenciace, migrace, růst neuritů



Vývojová toxicita nanočástice

Nanotechnologie – materiály, zařízení, systémy vykazují jedinečné fyzikálně chemické vlastnosti

Nanočástice – diagnostické, terapeutické pomůcky

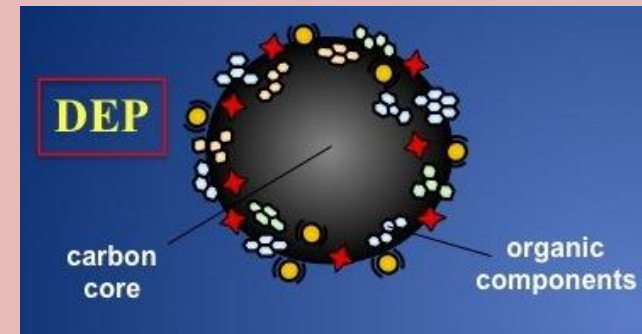
- anorganický materiál, polymerizované či kondenzované uhlíkaté struktury od kulatých částic až po válcovité nanotrubičky

Živá buňka = 5-20um → orgány menší a proteiny srovnatelné s velikostí uměle syntetizovaných částic → sondy k prozkoumání buněčné mašinerie NEBO narušení vysoce koordinovaného a kompartmentalizovaného systému

Nanotoxikologie – odvětví studující interakce zkonstruovaných nanomateriálů s buněčnými a extra buněčnými „nanostroji“, což může vést k interferenci a narušení normální funkce a organizace

- Vedle velikosti – nezvyklé elektronické tendence – darování, přijímání elektronů

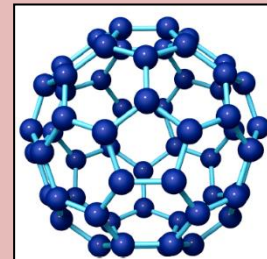
Přirozené nanočástice – částice z výfukových plynů (DEP)



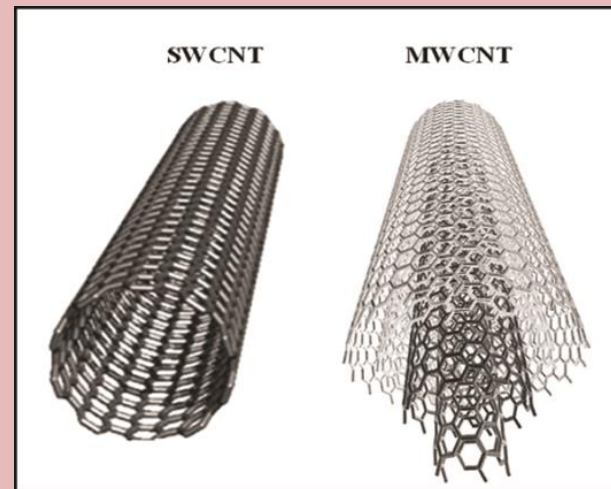
Vývojová toxicita nanočástice

Charakterizace dle tvaru, velikosti, povrchového náboje, chemického složení.

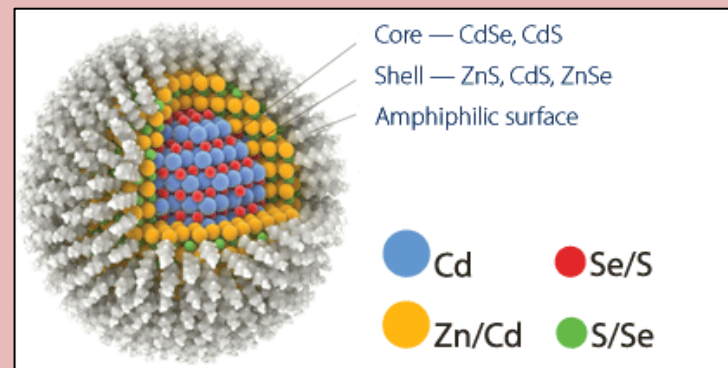
Uhlíkaté nanočástice – fullereny – na uhlíku založené alotropy s tvary koulí, trubiček, rovin, obsahují od 28-100 atomů uhlíku, nejstudovanější C60



Uhlíkové nanotrubičky (CNT) – fullereny ve válcovité podobě, někdy též bucky balls - vysoká pevnost v tahu, vysoká vodivost, flexibilita, vysoká adsorpční kapacita – využití – kosmetika, potravní doplňky, stavební materiály, elektronika



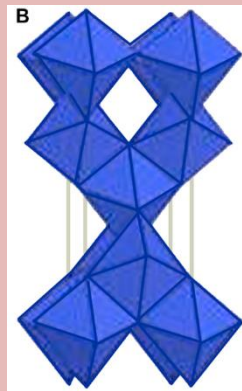
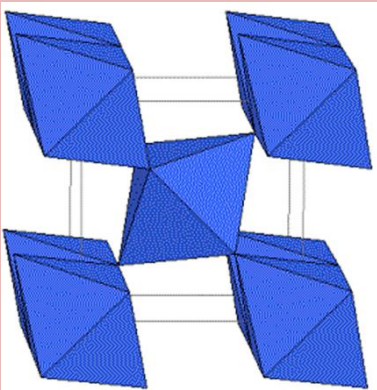
Kvantové tečky – nanokrystalové polovodiče, které emitují či absorbují světlo dle jejich délky – většinou z kovů skupiny II-VI (InAs, InP, GaAs, ZnSe, ..)
- polovodiče, izolanty, magnetický materiál, fluorescenční sondy



Vývojová toxicita nanočástice

Anorganický materiál

- Částice mající alespoň v jednom rozměru rozměry v řádu „nano“ – primárně jsou to kovy, oxidy kovů – Au, Al, Ag, W, Ti, Cu, Mn



Nano-TiO₂ – rutil (vlevo) - fotoreaktivní, anatáza (B) – více fotokatalytická

Nové vlastnosti - využití v detekci rakoviny, léčby rakoviny, buněčného zobrazování

TiO₂ – tvorba ROS pod UV světlem = samočistící sklo, nízkonákladové solární panely, environmentální sanace, čištění vod

Vývojová toxicita nanočástice

Jedinečné redoxní charakteristiky → iniciace vzniku ROS

- Vysoký požadavek na O₂ = mozek → náchylnější k oxidativnímu poškození
- Nesoulad v antioxidační kaskádě při přechodu z intrauterinního do postnatálního vývoje !!!
- Faktory relevantní pro ROS aktivitu nanočástic – **přítomnost kovů**, zdroj oxidujících ekvivalentů
- Byla pozorována akumulace oxidovaných proteinů, DNA, lipidů - prohloubení a asociace s pulmonárním edémem u myší na stravě chudé na Vit E po inhalaci jednotěnných uhlíkových nanočástic !!!

Vysoká perzistence

- Nedegradovatelný materiál se může akumulovat uvnitř buněk
- CNTs přežívají v makrofázích v slezině
- Expozice TiO₂ během gravidity samic myší → shluk částic v mozku a varlatech u potomků až do 6 týdnů od narození
- Porézní SiO₂ – samodestrukce u myší do renálně odstranitelné komponenty
- CNT – degradace lidskou myeloperoxidázou u neutrofilů

Vývojová toxicita nanočástice

Faktory ovlivňující expozici nanočásticím

- Nejistota vyplývá z nedostatku znalostí fyzikálně chemických charakteristik pro materiál vstupující hlavními cestami – plícemi, GIT, kůží
- Tvorba shluků (aglomerátů) či vazba na částice v pozadí → změna vlastností
- Ovlivnění vstupu a i mechanismů toxicit ???

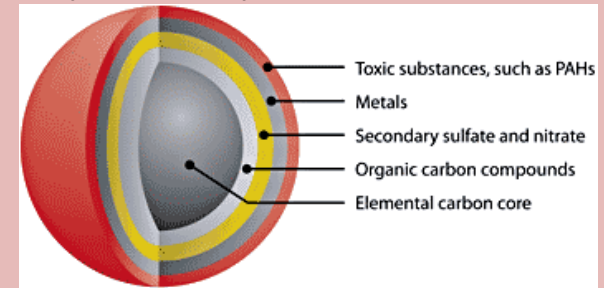
Přestup přes biologické bariéry

- Předpoklad, že menší částice přecházejí snáze
- Translokace z místa vstupu (plíce) do dalších orgánů (jater)
- Záleží na složení a velikosti částic – 20 vs 80 nm částice Ir , méně významné pro uhlíkové nanočástice
- Ultra jemné částice = mozek !!! → a) dostupnost léčiv, b) neurodegenerace
- Přestup i před placentu – těhotné myši (0.1mg denně – 20-70nm → shluky 100-200nm ve varlatech potomků)
- Někdy množství než velikost částic určuje přestup – 30nm (Au) vykazují vyšší clearance než 5nm
- Placentární buňky internalizují nanočástice, záleží i na době, kdy je matka exponována

Vývojová toxicita nanočástice

Toxické účinky

- Částice výfukových plynů – uvolnění asociovaných PAH a vstup do plodu
- Kvantové tečky – uvolnění Cd
- Nepřímé ovlivnění – **indukce zánětu** u matek → potomstvo citlivější na **alergie**
- Karcinogenicita – indukce zánětu a následně nádorů pro CNT (MWCNT)



- Fetální vývoj neovlivněn při prenatální expozici inhalovaným nanočásticím !!
- **Vyjimka:** fullereny v gestačním dni 10 (IP) – distribuce do žloutkového vaku a celého plodu → smrt
- **CNS** – expozice TiO₂ (0.1mg) – SC injekce – nálezy v mozku s aktivací apoptózy
- **Testikulární systém** – internalizace TiO₂, snížená produkce spermií v přítomnosti uhlíkových nanočástic
- **Imunitní systém** - mateřská expozice nanočásticím (TiO₂) stimuluje imunitní systém u potomků

Toxická rozpouštědla a plyny

CCl₄

- bezbarvá, vysoce těkavá kapalina s nasládlým zápachem
- Teplem se rozkládá na fosgen
- Na výrobu fluorochlorouhlovodíků, proti parazitům, insekticid, do hasících přístrojů
- Rychlá absorpce plicemi, GIT – následně rychlá difúze do orgánů
- Metabolizován CYP2E1 na trichloromethylový radikál a trichloromethyl peroxy radikál → peroxidace lipidů, vznik aldehydů = zlomy DNA
- Eliminace primárně exhalací, minoritně močí a fekáliemi
- Akutní otrava nezávislá na cestě vstupu – nauzea, zvracení, bolesti hlavy, závratě
- Chronická otrava – renální a hepatální toxicita, narušení CNS, poškození očí
- Nejsou data o vlivu na **reprodukcí či vývoj u člověka !!!**
- Zvířata – samice potkanů – expozice CCl₄ = pokles v hladině LH, progesteronu , zpomalený vývoj plodu, ztráta březí
 - samci myší – testikulární atrofie,

Toxická rozpouštědla a plyny

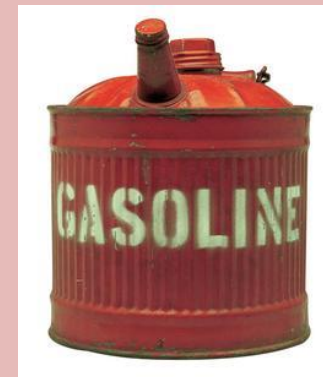
Toluen

- Bezbarvá těkavá kapalina se zápachem podobným benzenu
- Rutině přidávaný do benzínu ke zvýšení oktanového čísla
- Vzniká při výrobě benzínu
- Používán – inkoust, svrchní nátěry, čištění kůže, k výrobě gumy, nylonu, polyuretanů
- Absorpce skrz GIT, inhalací – distribuce do vysoce perfundovaných tkání a tuku
- Metabolismus CYP2E1 na hydroxyl a následně benzoovou kyselinu, konjugace s glycinem na hippurovou kyselinu
- Ženy exponované rozpouštědlům s obsahem toluenu = vyšší riziko abortu, snížená plodnost
- U potkanů – vyšší vrh s větším počtem morfologicky malformovaných potomků
- Králíci – menší množství mláďat, strukturní variace v ovariích, spontánní potraty

Toxická rozpouštědla a plyny

Benzín

- Motorové palivo (USA=gas, gasoline; země Commonwealthu = petrol)
- Kapalná směs alifatických uhlovodíků vznikajících frakční destilací ropy s následnou kombinací s additivy (isooktan, toluen, benzen) pro zabránění klepání
- Historicky použit jako léčba vši
- Expozice převážně inhalací – feťáci kvůli euforii
- Inhalace cílí CNS = iritace očí, závratě, otupělost,
- Člověk = zvýšené riziko spontánního abortu, strážníci = olovo → redukováný počet a motilita spermií
- Potkani = inhalace až do koncentrace 1600ppm neindukovala vývojové defekty



Návykové látky a vývojová/reprodukční toxicita

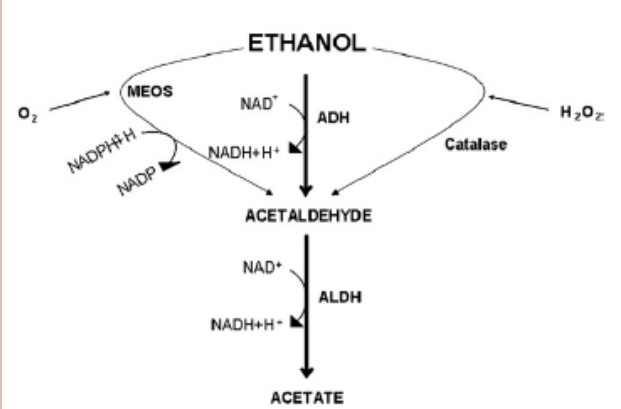
Cigaretový kouř

- Komplexní směs víc jak 4000 látek, zahrnující škodliviny jako nikotin, Cd, PAH, aromatické aminy
- Asociace kouření a vzniku rakoviny plic - 1964
- **Pasivní kouření** = příčina předčasného úmrtí, kouř z pálení cigaret+vydechovaný kouř kuřáky
- V USA 30% žen a 35% v reprodukčním věku kouří
- Nežádoucí účinek na ženskou plodnost !!!
- **Kouření v těhotenství** = nízká porodní váha, předčasný porod, spontánní potrat, mimoděložní těhotenství - následně v pozdější době života rakovina, obezita, vysoký krevní tlak
- Urychluje ztrátu folikulu a uspíšení menopauzy o 1-4 roky
- Data z IVF = kuřáci vyžadují 2x vyšší počet pokusů
- Poškození genů v gametách a embryích, včetně změny maturace oocyty a DNA adduktů ve spermiích
 - **Nikotin** – vazba na cholinergní receptory, zodpovědný za kognitivní, emocionální, behaviorální problémy u dětí kuřáků
 - **CO** – vazba na Hb → fetální hypoxie
 - **PAHs**- aktivace AhR, indukce CYP1A1/1B1 – tvorba aduktů (BaP)
 - **genetika** – určité varianty CYP1A1/GSTT1 zvyšující citlivost na složky kouře



Návykové látky a vývojová/reprodukční toxicita

Alkohol

- Důkazy o konzumaci z Egypta, Babylónu
 - Symbolická role v náboženských obřadech
 - Využíván vedle rekreační role jako anestetikum, dezinfekční prostředek, sedativum v kombinaci s opiem
- 
- The diagram illustrates the metabolic pathways of ethanol. At the top, 'ETHANOL' is shown. Two main pathways lead from ethanol: 1) The MEOS pathway (Microsomal Ethanol Oxidation System) on the left, which involves O_2 and $NADPH+H$ to produce $NADP$. 2) The ADH pathway (Alcohol Dehydrogenase) in the center, which involves NAD^+ to produce $NADH+H^+$. Both pathways lead to 'ACETALDEHYDE'. From acetaldehyde, the ALDH pathway (Aldehyde Dehydrogenase) leads to 'ACETATE', involving NAD^+ to produce $NADH+H^+$. A 'Catalase' pathway is also shown on the right, involving H_2O_2 and leading to 'ACETATE'.
- Poruchy dané mateřskou konzumací alkoholu = **fetal alcohol spectrum disorders (FASD)**
 - nejběžnější = **fetální alkoholový syndrom (FAS)**
 - mateřská expozice, faciální abnormality, pre- či postnatální retardace růstu
 - neurofyzilogická změna = obtíže s aritmetikou či zpracováním čísel, učení, poruchy pozornosti, změna v rozhodovacích funkcích (úsudek, organizace, argumentace)
 - Absorpce GIT, začíná v ústech a pokračuje v žaludku a tenkém střevě
 - Detekován v krvi do 5min po pozření, Cmax po 30-90minutách - dle obsahu žaludku
 - Distribuován do celého těla dle obsahu vody ➔ krev a mozek, následně svaly a tuková tkáň
 - Metabolismus – AHD, CYP2E1 (metabolická tolerance), kataláza

Návykové látky a vývojová/reprodukční toxicita

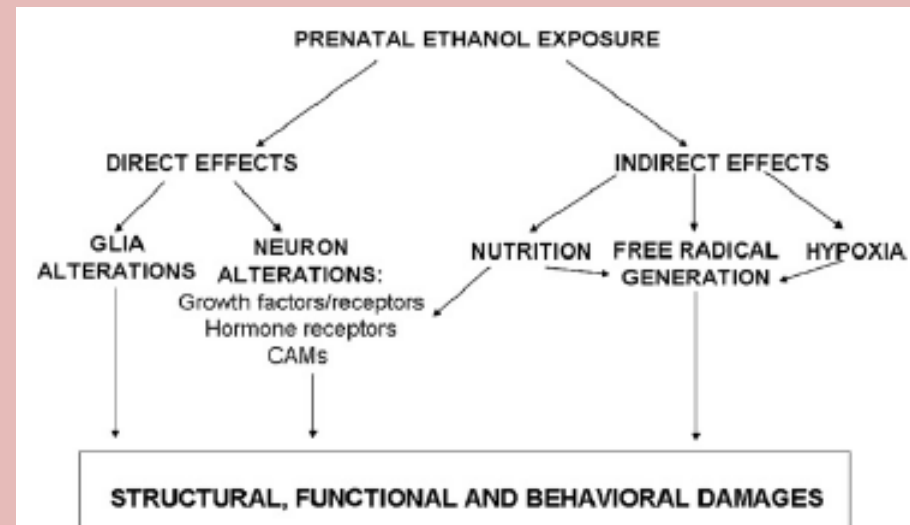
Alkohol

- neokortex, mozeček, hipokampus – vysoká citlivost na ethanol
- Poškození závisí na dávce
 - **acetaldehyd** – mutagenní a teratogenní – reakce s NH₂, SH skupinami proteinů, změna struktury a funkce mitochondrií = zpomalení oxidačního metabolismu, kondenzace s biogenními aminy = neurotoxikanty (salsolinol, harman)
 - účast CYP2E1 – metabolismus karcinogenů (CCl₄, aminopterin), produkce ROS
 - inhibice NMDA receptorů
 - změna katabolismu homocysteinu – pokles folátu zvyšuje homocystein, který je agonista NMDA a glycinových receptorů

➔ **Narušení vývoje mozku**, závisí na době gravidity

- 1 trimestr – defekty neurální trubice a kraniofaciální abnormality
- 2 trimestr – strukturální abnormality mozku
- 3 trimestr – mikrocefálie, behaviorální dysfunkce

**Narušení vývoje trvalí
po dobu života !!!**



Slovo závěrem....

Vztah matka a dítě

....vydrží na věky !!!!



Použitá literatura

Gupta Ramesh C.: Reproductive and developmental toxicology, ,
1st ed, 2011