



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



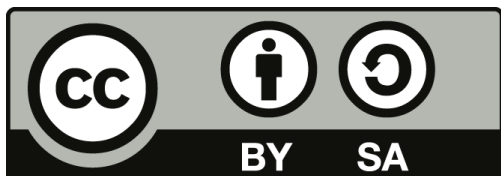
VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE

Environmentální toxikologie

Dopad lidské činnosti na životní prostředí a lidské zdraví

Výskyt toxických látek v životním prostředí

Ing. Lenka McGachy, Ph.D.



Dílo podléhá licenci Creative Commons 4.0 Česko
Uveďte původ - Zachovejte licenci

Přednáška I.

- Seznámení s předmětem – požadavky na splnění předmětu
- **Cíl přednášky - seznámit posluchače s:**
 - Úlohou „environmentální toxikologie“
 - Definicí „toxikantu“
 - Znečištěním jednotlivých složek ŽP a jeho dopadem na lidské zdraví + ekosystémy
 - Toxickými katastrofami a jejich následky
- Kvíz – e-learning

Ing. Lenka McGachy, Ph.D.

Lenka.hokrova@vscht.cz, Tel: 220 445 017

Ing. Zuzana Honzajková, Ph.D.

Zuzana.honzajkova@vscht.cz, Tel: 220 445 017

FTOP, Ústav chemie ochrany prostředí

Budova A, místnost G03

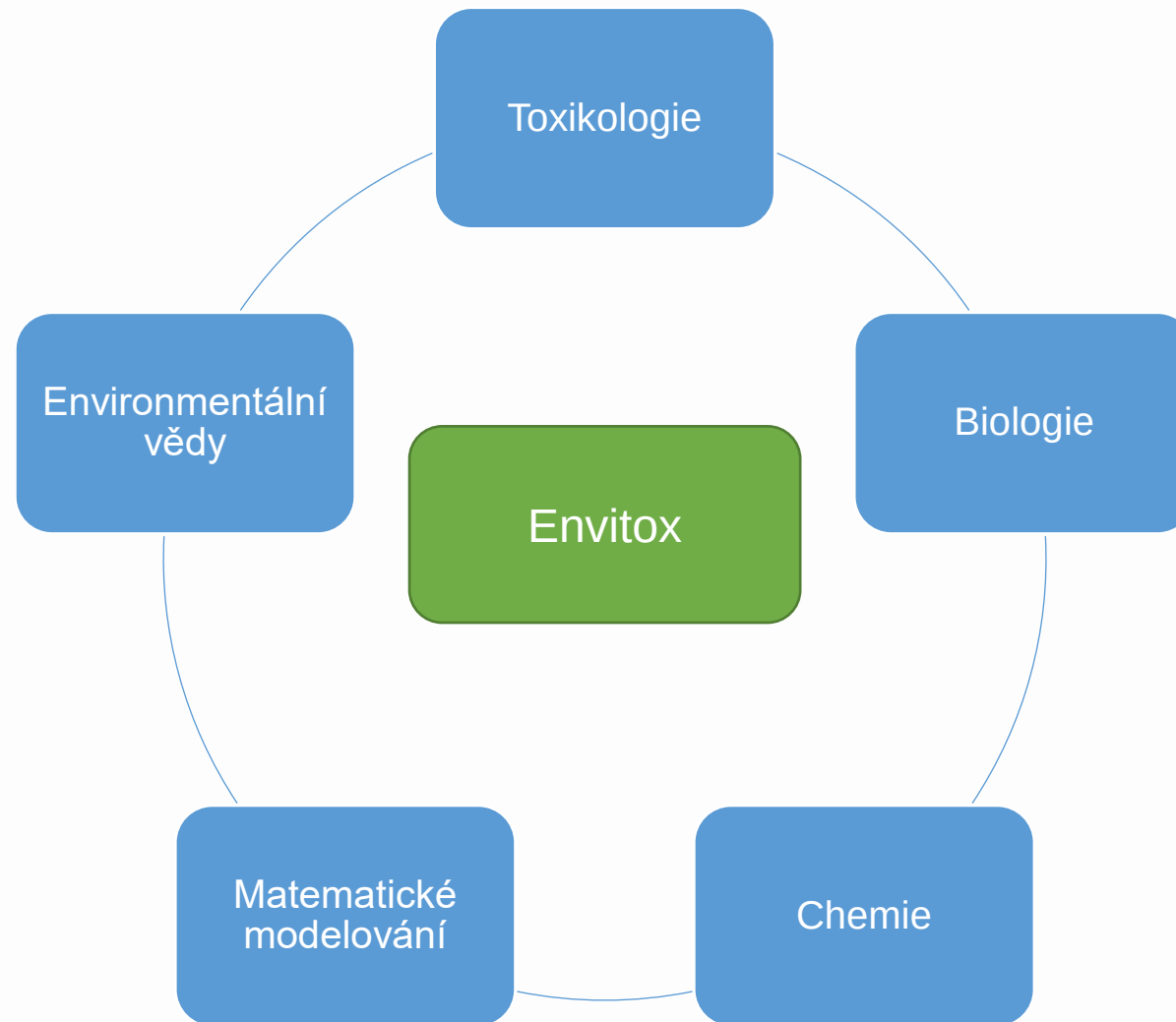
Zkouška + semestr

- **Účast na přednáškách** – nepovinná
- **Materiály:** e-learning
- **Zkouška – termíny:**
 - 1 předtermín
 - řádné termíny ve zkouškovém období budou vypsány v SIS
 - individuální – výjimečně, v odůvodněných případech, domluva
 - 3 pokusy
- **Náplň zkoušky:**
 - Písemka – průřez semestrem
- **Projekt**
- **Finální známka: zkouškový test – 60%, projekt – 40%**

Seznam přednášek

	Čtvrtek	Téma
I.	16.2.2022	Dopad lidské činnosti na životní prostředí a lidské zdraví, výskyt toxických látek v životním prostředí
II.	23.2.2022	Faktory ovlivňující toxický účinek
III.	2.3.2022	Toxikodynamika + Toxikokinetika (Absorpce + Distribuce)
IV.	9.3.2022	Biotransformace a Exkrece, Biodegradace, Bioakumulace
V.	16.3.2022	Znečištění ovzduší
VI.	23.3.2022	Environmentální polutanty - Těkavé organické látky
VII.	30.3.2022	Environmentální polutanty - Těžké kovy a metaloidy
VIII.	6.4.2022	Environmentální polutanty - Persistentní organické látky
IX.	20.4.2022	Environmentální polutanty - Endokrinní disruptory a zbytky farmak
X.	27.4.2022	Karcinogenní a mutagenní environmentální polutanty
XI.	4.5.2022	Toxikologie nanomateriálů
XII.	11.5.2022	Analýza ekologických rizik - úvod do problematiky, charakterizace rizik, hodnocení dat, využití v praxi
XIII.	18.5.2022	Prezentace a diskuze nad projekty

Environmentální toxikologie





'Silent Spring' Is Now Noisy Summer

*Pesticides Industry
Up in Arms Over
a New Book*

By JOHN M. LEE

The \$300,000,000 pesticides industry has been highly irritated by a quiet woman author whose previous works on science have been praised for the beauty and precision of the writing.

The author is Rachel Carson, whose "The Sea Around Us" and "The Edge of the Sea" were best sellers in 1951 and



*Rachel Carson Stirs
Conflict—Producers
Are Crying 'Foul'*

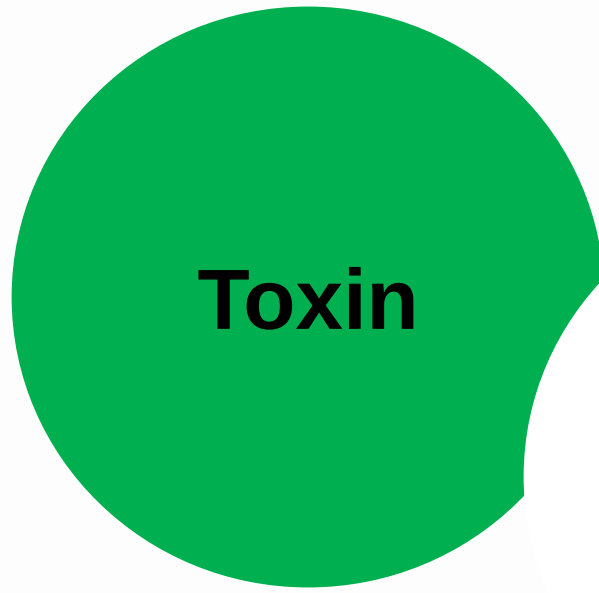
fending the use of their products. Meetings have been held in Washington and New York; Statements are being drafted and counter-attacks plotted.

A drowsy midsummer has suddenly been enlivened by the greatest uproar in the pesticides industry since the cranberry scare of 1959.

Miss Carson's new book is entitled "Silent Spring." The

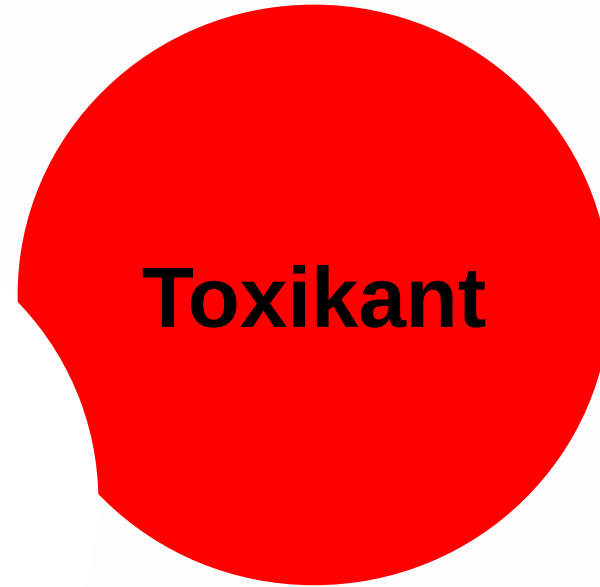
[Living on earth, Silent spring turns 50, \[25.07.2022\] https://www.loe.org/shows/segments.html?programID=12-P13-00038&segmentID=4](https://www.loe.org/shows/segments.html?programID=12-P13-00038&segmentID=4)

[Environmental & Society Portal, A Noisy Half Century, \[25.07.2022\] , https://www.environmentandsociety.org/exhibitions/rachel-carsons-silent-spring/introduction](https://www.environmentandsociety.org/exhibitions/rachel-carsons-silent-spring/introduction)



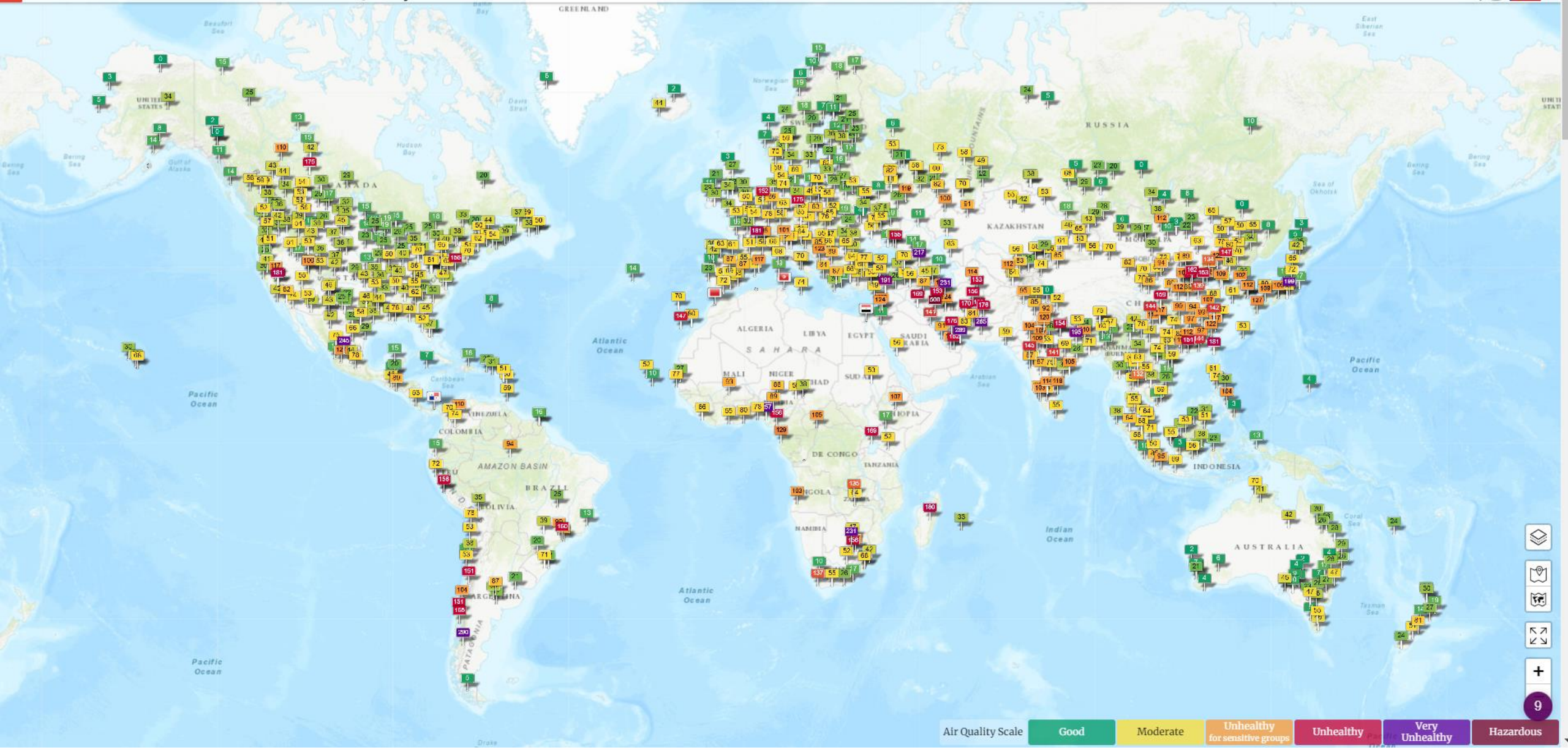
Toxin

VS

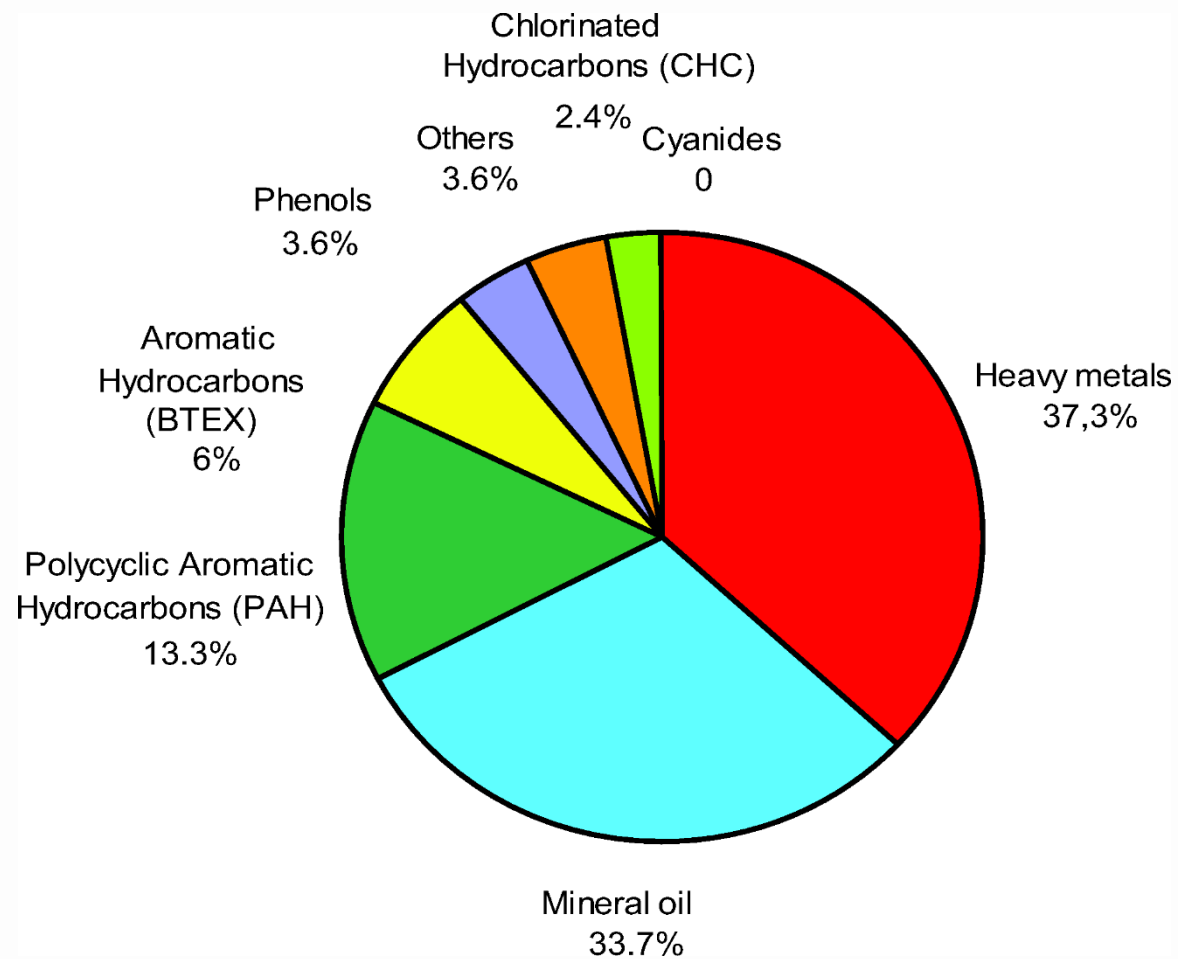


Toxikant

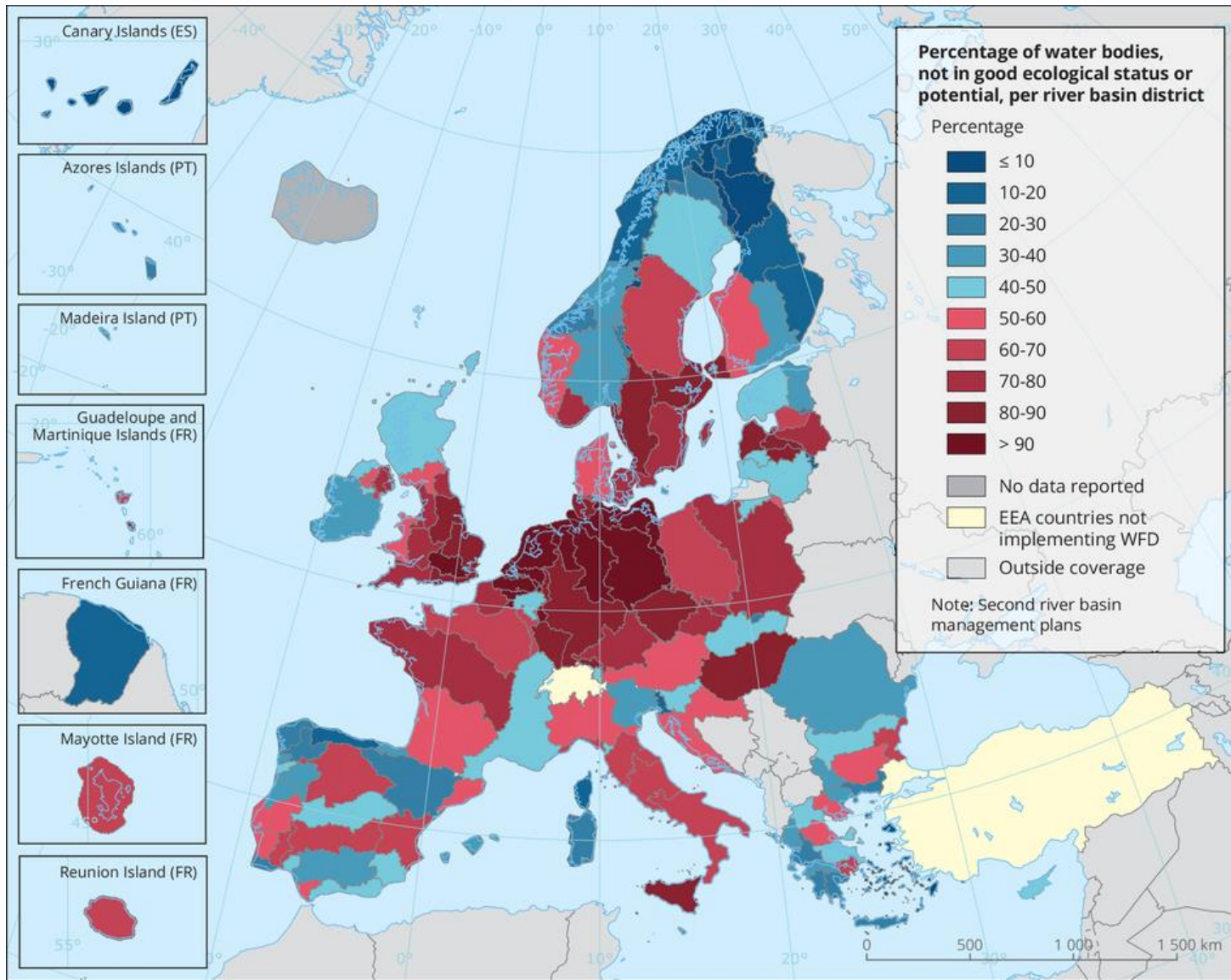


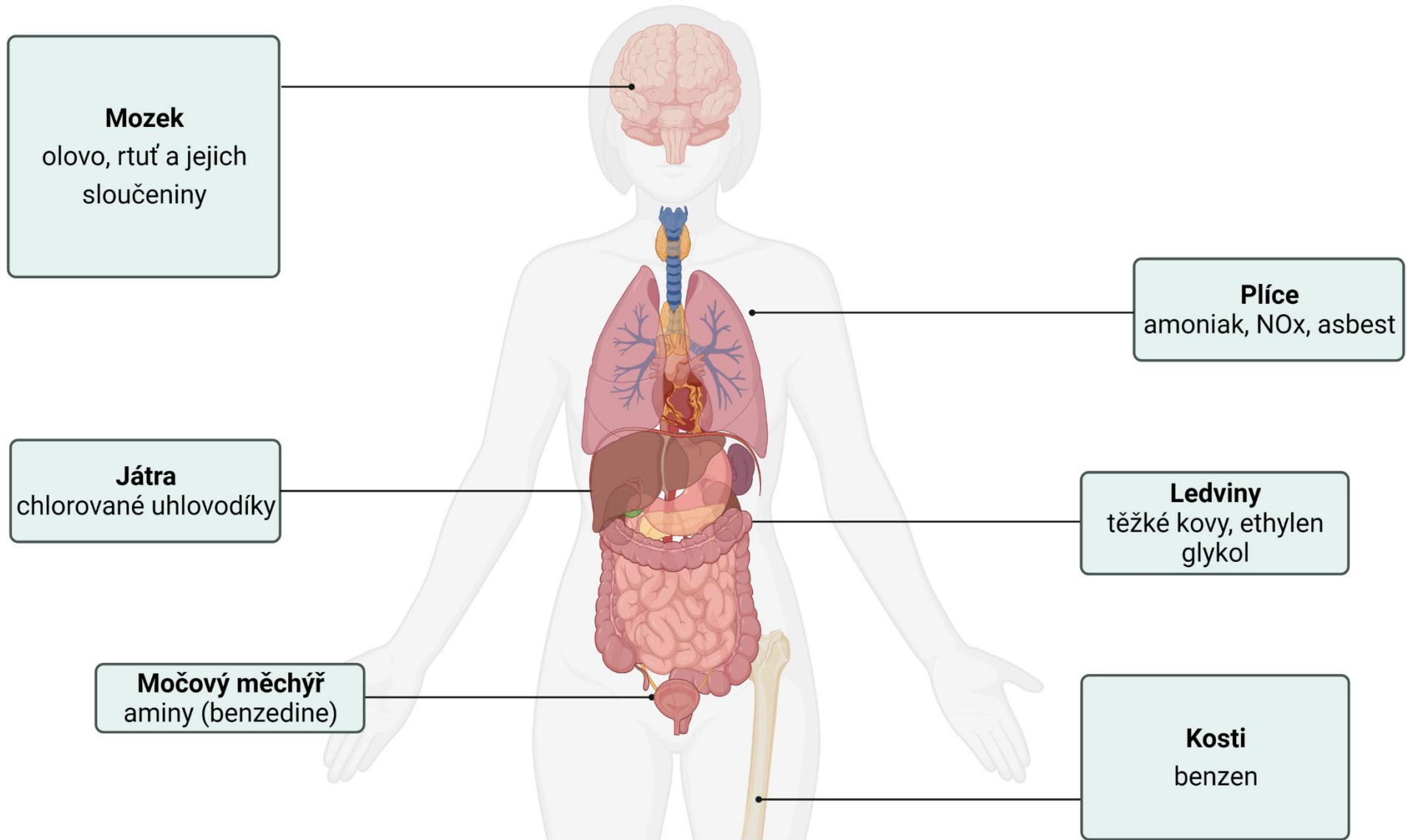


Znečištění půdy



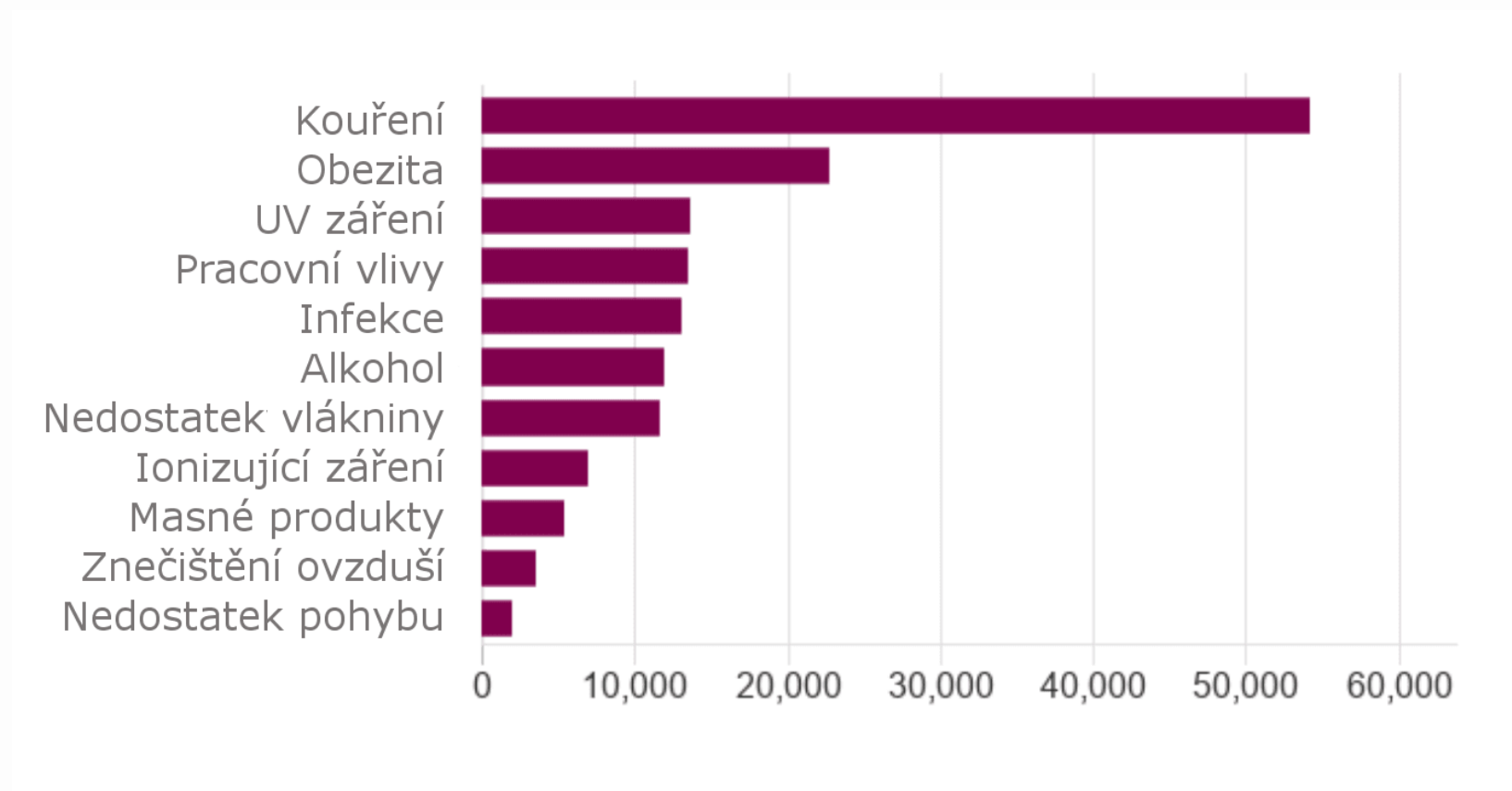
Znečištění vody





Created with [BioRender.com](https://www.biorender.com)

Rizikové faktory pro vznik rakoviny



Vrozené vývojové vady

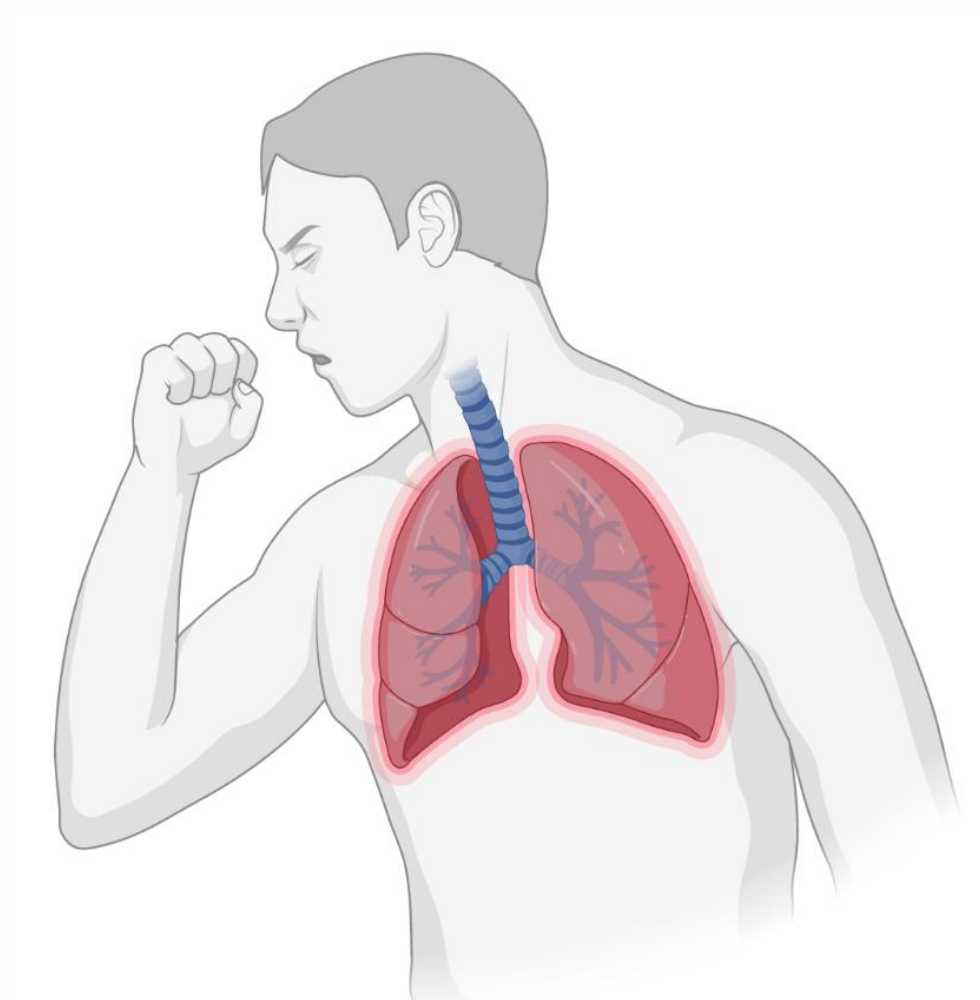
- Odchylky od normálního prenatálního vývoje lidského jedince
- Příčiny vrozených vad:
 - Genetické
 - Vnější faktory
 - **Teratogeny biologické povahy** (viry, bakterie, prvoci)
 - **Teratogeny chemické povahy** (organická rozpouštědla, PCB, těžké kovy – Pb, As, Cd, antibiotika, alkohol)
 - **Teratogeny fyzikální povahy** (ionizující záření, teplota, mechanické teratogeny)



Snížení plodnosti - reprotoxická

- **Těžké kovy**
- **Organická rozpouštědla**
- **Hormony a antibiotika**
- **Pesticidy, herbicidy, insekticidy**
- **Endokrinní disruptory**

Respirační choroby



Účinky na zdraví

Krátkodobé

- Alergické reakce
- Oční infekce
- Podráždění nosu a krku
- Bronchitida
- Zápal plic
- Bolesti hlavy a nevolnost
- Potíže s dýcháním
- Kožní reakce
- Astmatické záchvaty

Dlouhodobé

- Chronická respirační onemocnění
- Rakovina plic
- Srdeční choroby
- Poškození mozku a nervů
- Poškození vnitřních orgánů

Toxické katastrofy

Akutní intoxikace

Krátký přehled nejzávažnějších environmentálních katastrof



Seveso, Itálie

10. července 1976

- Chemická továrna firmy Icmesa v italském městě Seveso (20 km severně od Milána)
- Výroba 2,4,5-trichlorfenolu - meziprodukt pro výrobu kyseliny 2,4,5-trichlorfenoxyoctové (2,4,5-T) – Agent Orange
- Uniklo 0,2 – 2 kg TCDD, zamořeno téměř 2 tisíce hektarů v okolí
- Továrna o úniku TCDD informovala veřejnost až po 17 dnech
- Na následky otravy onemocnělo na 200 dospělých a mnoho dětí



Bhopal, Indie

3. prosince, 1984

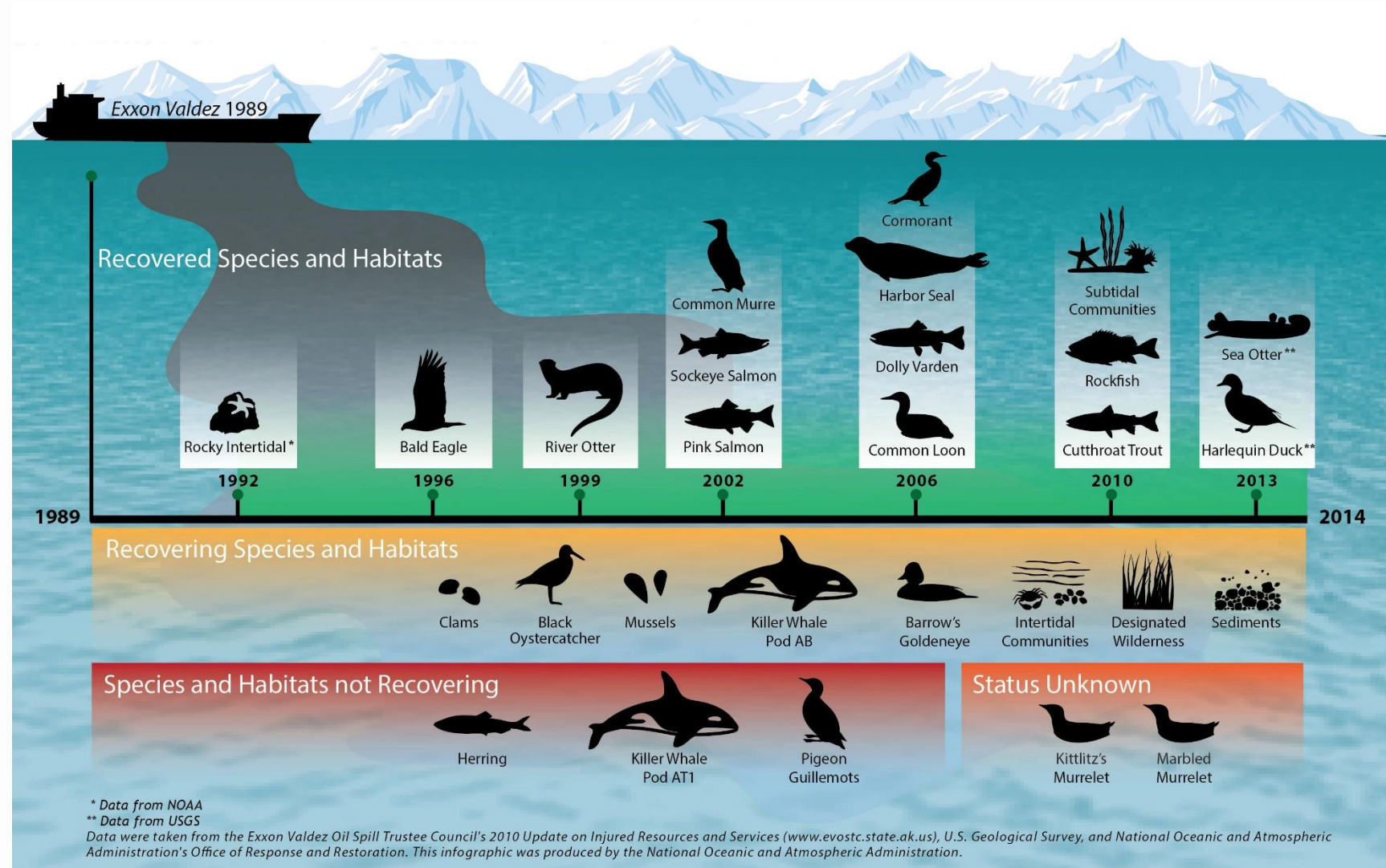
- Z výroby pesticidů (Union Carbide) se do prostředí uvolnilo 43 tun vysoce toxického methylisokyanátu (MIC)
- Plyn se šířil při zemi obydlenou částí města
- Dopravní systém ve městě zkolaboval. Mnoho lidí zemřelo na útěku
- Hned zemřelo ~ 5 000 osob, celkem se odhaduje 25 000 osob
- Zraněno bylo více než 150 000 osob (mnozí permanentně postiženi)
- Postiženým orgánem byly především plíce
- V lékařských zprávách poskytnutých 3 dny po nehodě se nejčastěji uvádí edémy plic a emfyzémy



Exxon Valdez, Aljaška

24. března 1989

- Do oceánu uniklo 10,9 milionů galonů ropy (asi 41 milionů litrů)
- Nehoda měla za následek smrt
 - 250 000 mořských ptáků
 - 2800 mořských vyder
 - 300 tuleňů
 - 250 orlů
 - 22 kosatek
 - miliardy jiker lososů a herinků



Kolontár, Maďarsko

4. října 2010

- Protržení hráze odkaliště poblíž města Ajka a následné zaplavení několika sídel červeným kalem
- Z kaliště uniklo cca 700 tis. m³ červeného kalu
- Zaplavená oblast se odhaduje na 40 km², místy vrstva bahna dosahovala až výše dvou metrů
- Katastrofa způsobila smrt 10 lidí včetně dětí, mnoho materiálních a ekologických škod a přes 130 lidí bylo chemicky popáleno nebo jinak zraněno, z toho 11 vážně



Toxické katastrofy - Chronické intoxikace

Chronické expozice jsou mnohem častější, než akutní nehody



Nemoc Minamata - Japonsko

- **Neurologické onemocnění způsobené otravou rtuť**
 - způsobena požíváním ryb a korýšů obsahujících vysoké koncentrace Hg (methylrtuť) – akumulace kovů
 - „horečka tančících koček“
- V roce 1932 petrochemická společnost Nippon Chisso Hiryu začala provozovat výrobu acetaldehydu a VC v Minamatě s použitím Hg jako katalyzátoru
- Po 36 let byly do zálivu Minamata vypouštěny průmyslové odpady bez adekvátního čištění
- V roce 1958 se odpadní toxické látky začaly šířit i mimo řeku Minamata a došlo ke kontaminaci velkého území moře



Japonsko - Itai-itai

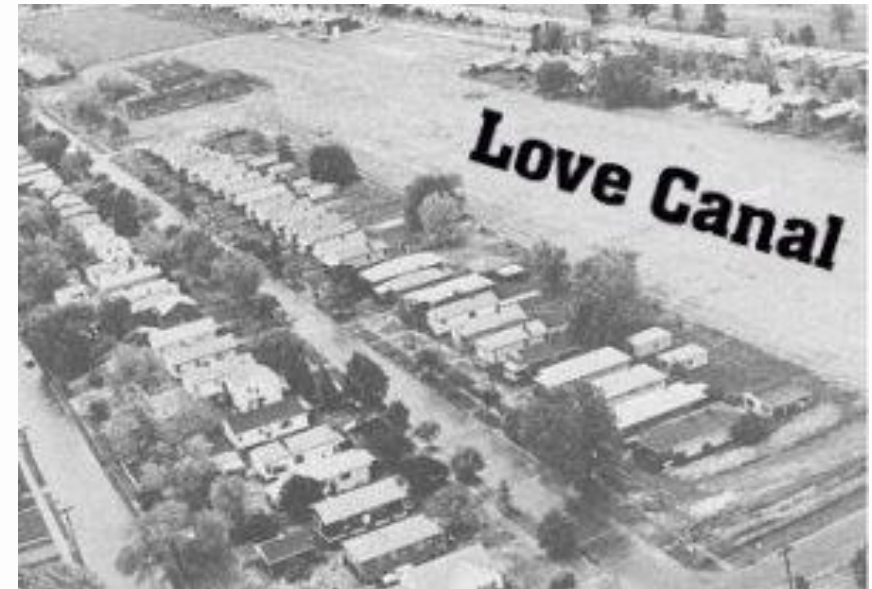
- „Itai-itai-bjó“ (nemoc „bolí bolí“) byla způsobena požíváním rýže obsahující vysoké koncentrace Cd
- Oblast okolo řeky Jinzu slouží jako závlahová řeka pro pěstování rýže
- Uvolňování Cd bylo v důsledků důlních činností – od roku 1910
- Nemoc se poprvé objevila roku 1912
- Příčina nemoci Itai-itai byla rozpoznána v roce 1968



Skládka v Love Canal

Niagarské vodopády

- V letech 1940-1950 – Hooker Chemical & Plastic Corporation uložila kolem 21 000 tun chemických odpadů
 - minimálně 12 karcinogenů (chlorované uhlovodíky, **benzen**, dioxiny)
- V roce 1977 z půdy na dětském hřišti začaly vytékat olejové látky – chlorované uhlovodíky
- 1978, 1981 – evakuace, demolice, dekontaminace





EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



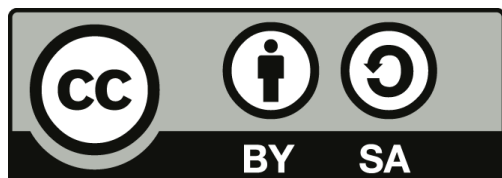
Faktory ovlivňující toxický účinek

Ing. Lenka McGachy, Ph.D.



VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE

Environmentální toxikologie



Dílo podléhá licenci Creative Commons 4.0 Česko
Uveďte původ - Zachovejte licenci

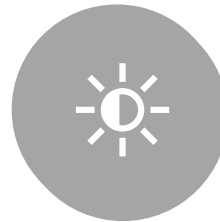
Faktory ovlivňující toxický účinek



**OTÁZKA
KONCENTRACE
PŮSOBÍČÍHO
XENOBIOTIKA
(DÁVKA)**



**DOBA, PO KTEROU
XENOBIOTIKUM
PŮSOBÍ**



**FYZIKÁLNÍ A
CHEMICKÉ
PARAMETRY
XENOBIOTIKA**



GENETICKÉ FAKTORY



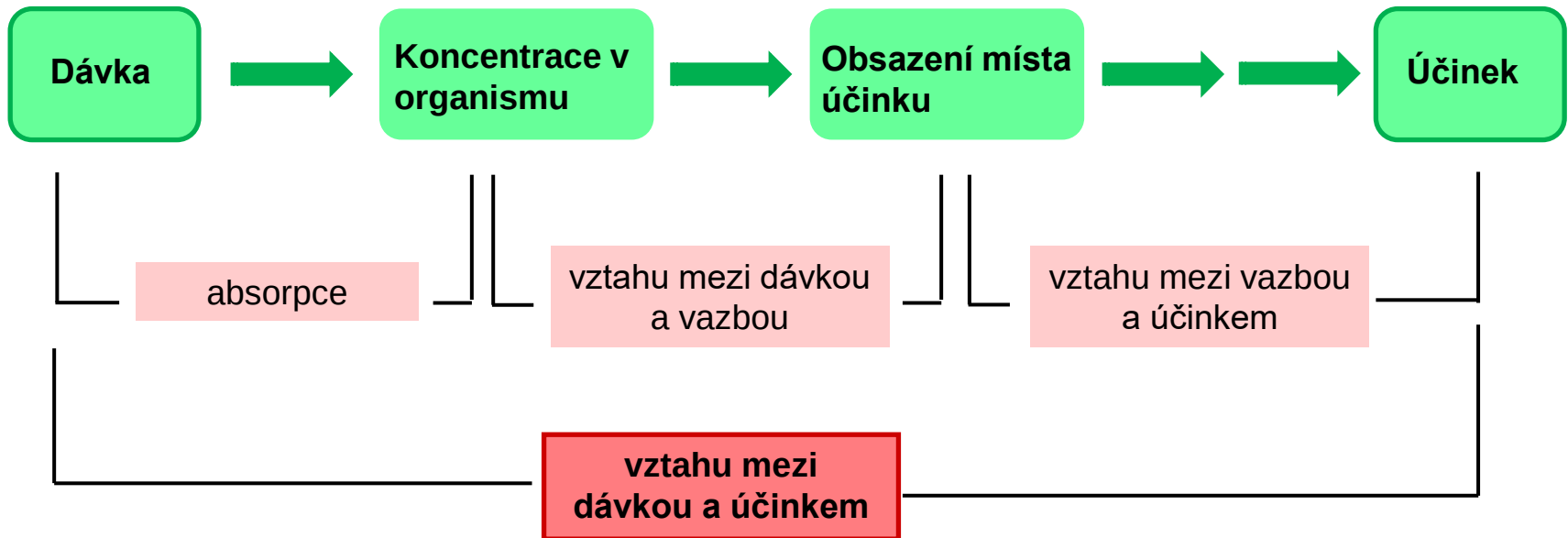
**FYZIOLOGICKÉ A
PATOLOGICKÉ
FAKTORY**



VNĚJŠÍ FAKTORY



Koncentrace / dávka





Časový průběh toxického účinku

Akutní účinek

- Po jednorázovém podání vyšší dávky
- Projeví se okamžitě nebo ve velmi krátkém čase
- Obvykle má velmi vážné zdravotní následky nebo je jím smrt

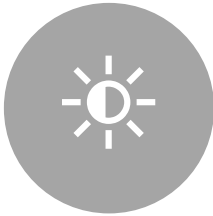
Chronický účinek

- Po dlouhodobé expozici nízkých dávek
- Projeví se po velmi dlouhé době (měsíce, roky)

Pozdní (vzdálený) účinek

- Po dlouhé době latence (i několik roků)
- Působení škodliviny už nemusí existovat
- Nejnebezpečnější (mutagenní, teratogenní)

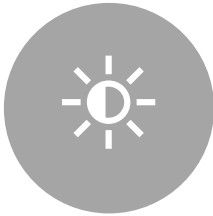
Struktura látky



Na molekulární úrovni je příčinou toxicity vazba látky na receptor, jímž je nějaká fyziologicky významná biomolekula (enzym, protein, nukleová kyselina)

- Toxická látka se zpravidla váže na receptor selektivně, aby se tak mohlo stát, musí molekula splňovat pro daný receptor určité strukturní předpoklady - tvar, rozložení náboje
- Některé reaktivní látky nebo metabolity se nevážou specificky na určitý receptor, ale atakují neselektivně reaktivní centra v biomolekulách

V obou uvedených případech lze na základě analogie s prokázaně toxickými látkami vytypovat okruh látek (strukturních typů), které mohou mít pravděpodobně určitý toxický účinek

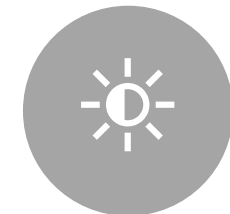


Polarita látek

- Je dána rozložením náboje v molekule
- Má velký vliv na rozpustnost látky a její pohyb v biosystémech, na sorpční a desorpční vlastnosti a celkovou reaktivitu
- **Ionty**
 - Elektricky nabité částice
 - Mají tendenci dobře se rozpouštět ve vodném prostředí
 - Především anorganické sloučeniny a ionizovatelné polární organické sloučeniny (např. chlorfenoly)
- **Neutrální molekuly**
 - Látky, které nenesou kompletní elektrický náboj, mohou se ale výrazně lišit v rozložení parciálního náboje v molekule
 - Polarita těchto látek významně ovlivňuje jejich chování v biosystémech
 - **Látky s vysokou polaritou**
 - Mají na molekule místa s částečným kladným a záporným nábojem (hydrofilní)
 - **Látky s nízkou polaritou (hydrofobní, lipofilní)**

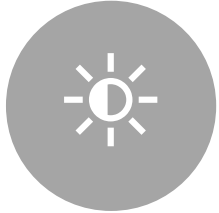
Rozdělovací koeficient oktanol voda

Kow



- Rozdělovací koeficient n-oktanol/voda je definován jako poměr rovnovážných koncentrací rozpuštěné látky ve dvoufázovém systému dvou omezeně mísitelných rozpouštědel - n-oktanol a voda:
 - **Kow = koncentrace látky v oktanolu/ koncentrace látky ve vodě**
- Hodnoty Kow se u různých látek řádově liší, a proto se pro srovnání používá **log Kow**
- Čím vyšší je hodnota Kow, tím je látka více lipofilní

polarita	Log Kow	Rozpustnost v tucích	Rozpustnost ve vodě	Chování v organismu
Nízká	> 2,6	Vysoká – lipofilní látky	Nízká - hydrofobní	Vazba na lipidy a bílkoviny, kumulace v tukové tkáni, akumulace v potravních řetězcích
Vysoká	< 2,6	Nízká – lipofóbní látky	Vysoká - hydrofilní	Sleduje v organismu vodné prostředí, snadná exkrece z organismu



Hodnoty log Kow vybraných organických toxikantů

Nízké Kow – hydrofilní látky	Log Kow	Vysoké Kow – hydrofobní látky	Log Kow
kyanovodík	- 0,25	malathion	2,89
vynilchlorid	0,60	lindan	3,78
metylbromid	1,19	parathion	3,81
fenol	1,45	2-chlorobifenyl	4,53
chloroform	1,97	4,4-dichlorobifenyl	5,33
tichlorofluorometan	2,16	dieldrin	5,48
carbaryl	2,36	DDT	6,36
dichlorofluorometan	2,53	benzo-a-pyren	6,50
atrazin	2,56	TCDD	6,64

Stupeň disociace

acidobazické vlastnosti xenobiotik

(ionizovatelnost chemických skupin v závislosti na pH)
stupeň ionizace podle Hendersonovy-Hasselbachovy rovnice závisí na pK_A a pH prostředí

$$pH = pK_A + \frac{[RCOO^-]}{[RCOOH]}$$

xenobiotikum – slabá kyselina

v zásaditém prostředí $pH \uparrow$ $RCOO^- \uparrow$
látko je ionizovaná – hydrofilní

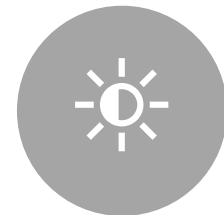
$$pH = pK_A + \frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]}$$

xenobiotikum – slabá zásada

v kyselém prostředí $pH \downarrow$ $RNH_3^+ \uparrow$
látko je ionizovaná – hydrofilní

ionty se difúzní rovnováhy neúčastní!

Rozdělování atmosféra/voda



- ionizované látky se do atmosféry nevypařují
- významné rozdělování (opět) u organických neutrálních látek
- rozdělování mezi vodnou a kapalnou fází popisuje Henryho zákon:
 - $p = H \cdot C_w$
 - p -parciální tlak látky (Pa)
 - H -Henryho konstanta ($\text{Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$) -*charakteristická pro danou látku*
 - C_w -koncentrace ve vodě ($\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$)

H ($\text{Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$)	Charakteristika
>100	Velmi rychle se uvolňují z vody Příklad: halogenované alifatické uhlovodíky (dichlorethan apod.)
25-100	Volatilizace pomalejší, Příklad: chlorované benzeny
1-25	Pomalá volatilizace, Příklad: většina PCBs
<1	Nevýznamná volatilizace, Příklad: vysocechlorované PCDDs



Genetické faktory

- Variabilita –geneticky podmíněná (genotypy)
 - mezidruhově
 - uvnitř živočišného druhu
- Variabilita metabolické kapacity enzymů, polymorfismus enzymů, alternativní formy, izoenzymy
 - Např. zatímco LD50 TCDD je pro morče (0,6–2 $\mu\text{g/kg}$), krysa (22–60 $\mu\text{g/kg}$), křeček (1157–5051 $\mu\text{g/kg}$)



Mezidruhové rozdíly

Mezidruhové rozdíly v metabolismu xenobiotik se mohou projevit následujícími způsoby:

1. Různou **biologickou dostupností** u člověka a pokusných zvířat, která je způsobena rozdíly v metabolismu ve střevě nebo v metabolismu během prvního průchodu játry (*first-pass effect*)
2. **Biologický poločas** u člověka je kvůli rozdílům v metabolismu mnohem delší/kratší než u laboratorního zvířete
3. U člověka dochází k tvorbě **aktivního metabolitu**, který nebyl nalezen u pokusného zvířete, a to vyústí v nepředpokládanou vysokou aktivitu látky



Genetická variabilita metabolismu uvnitř druhu

- Základem pro určitý znak (**fenotyp**) je soubor genetické informace (**genotyp**)
- **Polymorfismus** je označení pro stav, kdy v populaci existují pro určitý znak (fenotyp) minimálně 2 genetické varianty (alely) s frekvencí 1 % a vyšší
- **Př. izoniazid (léčba tuberkulózy)**
 - Genetický polymorfismus N-acetylase, metabolit je polárnější, rychleji vylučován
 - Evropané: 50% populace rychle acetyluje
 - Asiaté: 80% populace rychle acetyluje
 - Eskymáci: 96% populace rychle acetyluje
 - Acetylační fenotyp individua určuje toxické projevy:
 - neuropatie při pomalé acetylaci
 - hepatotoxicita při rychlé acetylaci

Fyziologické a patologické faktory



Fyziologické faktory

- Věk (novorozenec x osoby ve vyšší věku)
- Pohlaví
- Tělesná hmotnost
- Cirkadiánní rytmy
- Těhotenství

Patologický stav

Vliv věku

- Novorozence a především předčasně narozené děti může xenobiotikum ohrozit – vybavování jater jednotlivými enzymy ještě není dokončeno a vylučování ledvinami je ještě nedostačující
 - např. kyselina acetylsalicylová podaná dětem s virózou může vyvolat Reyův syndrom
- U dětí je známo, že ontogeneze enzymů metabolismu xenobiotik probíhá většinou do jednoho roku dítěte.
 - Zvláštní výjimkou je forma CYP3AZ, která je exprimována v lidském plodu a zaniká několik měsíců po porodu, naproti tomu obsah a aktivita formy CYP3A4 (případně 3A5) roste a plně ji nahrazuje
- Ve vyšším věku může být eliminace xenobiotika snížena nejen sníženou funkcí ledvin, ale i zpomalením metabolických pochodů v játrech

Vliv pohlaví

- Reakce na některá xenobiotika bývá obecně silnější:
 - Částečně i pro nižší hmotnost
 - Rozdíly v enzymové kapacitě (biotransformace ethanolu)
 - Hormonální vlivy (menstruace a klimakteria)
- např. samečci myši jsou mnohonásobně náchylnější účinkům CHCl_3 než samičky a většinou po vystavení této látce dochází k jejich úhynu

Tělesná hmotnost

- Ovlivňuje dávku – účinek

Cirkadiánní rytmy

- Biologické rytmy ve fyziologických tělesných funkcích závisející na denní, sezónní nebo roční době
 - Např. nežádoucí kožní reakce na sulfoamidy a některá tetracyklinová antibiotika jsou nejčastější v sezóně intenzivního slunečního záření

Těhotenství

- Během těhotenství stoupá glomerulární filtrace až o 50% - vyšší citlivost ledvin



Patologický stav („zdravotní stav“)

- Onemocnění generují faktory, které mohou významně ovlivnit toxikokinetiku a toxikodynamiku
- Z toho důvodu závažnost patologického stavu, a tím i stupeň poškození funkce orgánů významně ovlivňuje účinek xenobiotika
 - Např. v důsledku zánětlivých změn (sepsy) dochází ke zvýšené permeabilitě cév a v důsledku toho mohou vznikat edémy ve „třetím prostoru“ v dutině hrudní, v GIT atd.)



Vnější vlivy – spolupůsobení látek

- **Synergismus**

- interakce mezi dvěma nebo více chemickými látkami, kdy je jejich společný účinek větší, než kdybychom počítali účinek každé z nich zvlášť

- **Aditivní účinek**

- účinek dvou nebo více chemických látek rovná součtu působení jednotlivých činidel podávaných samostatně

- **Potenciace**

- je-li jedna látka, která obvykle nemá toxický účinek podána s jinou chemikálií, je toxický účinek této druhé látky mnohem prudší

- **Antagonismus**

- kombinovaný účinek dvou nebo více látek je méně toxický než jejich účinky zvlášť



Vnější vlivy

Spolupůsobení látek

Výživa – bílkoviny, tuky, cukry,
vitamíny, minerální látky

Teplota

pH prostředí

u lidí je nutné pH krve se udržovalo okolo 7,4
resp. v rozsahu (7,35-7,45)

Bílkoviny

- Nezbytné pro tvorbu a obnovu tkání organismu, jsou součástí enzymů a hormonů, zajišťují transport látek v organismu a jsou zdrojem energie
- Nedostatek bílkovin způsobuje
 - Hypoproteinemii - nízký obsah bílkovin v krvi zejm. albuminu
 - Zvýšená toxicita většiny pesticidů
 - Snížená aktivita antioxidačních enzymů zejm. glutationu
- Kvalita samotné bílkoviny rovněž ovlivňuje biotransformaci (vliv na aktivitu mikrosomální oxidázy)

Vliv obsahu bílkovin u krysích samečků na toxicitu pesticidů

LD 50 (mg/kg tělesné hmotnosti)

3,5% kaseinu

26% kaseinu

DDT	45	481
Chlordan	137	217
Toxafen	80	293
Endrin	6,69	16,6
Parathion	4,86	37,1
Malathion	759	1401

Cukry

- Vysoký příjem **cukrů** snižuje rychlost metabolismu toxických látek
- Toxické látky také zasahují do homeostázy glukózy v těle
 - Např. tetrachlormethan deaktivuje jaterní glukózu-6-fosfatázu
 - TCE má vyšší toxický účinek u zvířat, které hladoví než u těch, které mají normální příjem stravy

Tuky

- Ovlivňují zejména vstřebávání a metabolismu lipofilních látek (POPs)
- Ovlivnění CYP P450 – zvyšují oxidaci

Vitamin A (retinol)

- **Nedostatek:** poruchy vidění a poškozuje epitel
- **Příznaky otravy:** anorexie, předrážděnost, suchá kůže, popraskané koutky úst, malformace plodu

Vitamin B₁ (thiamin)

- **Nedostatek:** „beri-beri“ - ztráta hmotnosti, emoční poruchy, - extrémních případech např. u alkoholiků zhoršené smyslové vnímání (Wernickeova encefalopatie), svalová slabost a bolesti v ramenou
- Příznaky předávkování nejsou známy

Vitamin C (kyselina askorbová)

- **Nedostatek:** skorbut (kurděje)
- **Příznaky otravy:** poškození ledvin
- Testy prováděné na morčatech ukazují, že při nedostatku vitamínu C, dochází k poklesu metabolické cytochrom P450

- **Vitamin D3 (cholekalciferol)**

- Vzniká v kůži při ozáření UV-paprsky
- Má funkci hormonu
- Důležitý zejména při udržování potřebných hladin fosforu a vápníku v těle
- Uplatňuje v regulaci některých buněčných pochodů či zánětlivých procesů

- **Nedostatek:**

- Křivice, onemocněními oběhové soustavy, poruchy nervosvalového přenosu, některé typy rakoviny (hlavně tlustého střeva), roztroušená skleróza, parkinson a Alzheimerovou choroba

- **Příznaky otravy:**

- Zvracení, zvýšení krevního tlaku, výrazná nechut k jídlu, pocity žízně, svědění pokožky, průjemy a snižování tělesné hmotnost, selhání ledvin

Zdroje

- <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/geneticky-polymorfismus-metabolismu-leciv-144088>
- Ming-Ho, Y., Environmental toxikology – Biological and Health effects of pollutants, CRC Press, 2005, ISBN 1-56670-670-X
- Nelson, L. Hoffman, R. Howland, M. A. Lewin, N. Goldfrank, L. Smith, S. W. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Eleventh Edition 11th Edition, McGraw Hill Education, 2019, ISBN 978-1259859618
- Švihovec, J. Bultas, J. Anzenbacher, P. Chládek, J. Příborský, J. Slíva, J. Vota-va, M. Farmakologie, Grada, 2018, ISBN: 978-80-247-5558-8
- Lüllmann, H. Mohr, K. Wehling, M. Farmakologie a Toxikologie, Grada, 2004, ISBN 80-2470-836-1



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

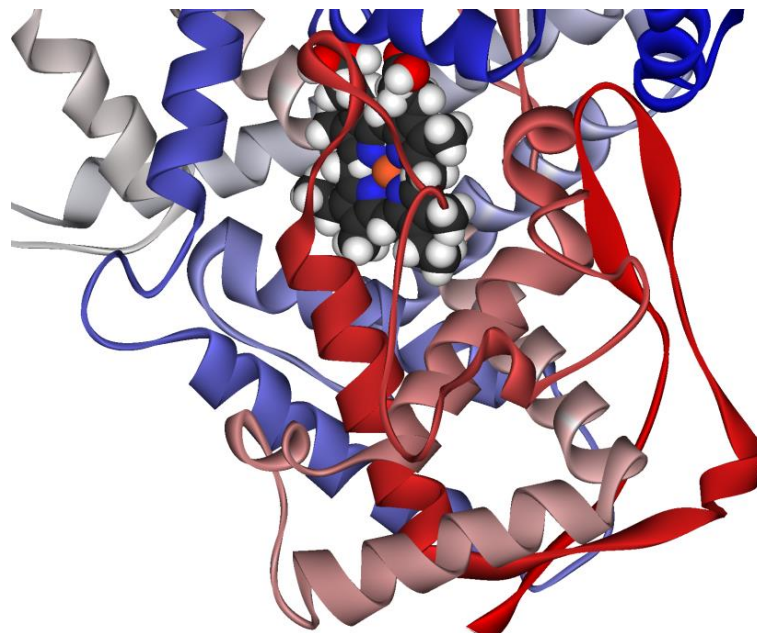
MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Environmentální toxikologie

Toxikodynamika a
Toxikokinetika



VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE



Ing. Lenka McGachy, Ph.D.



BY



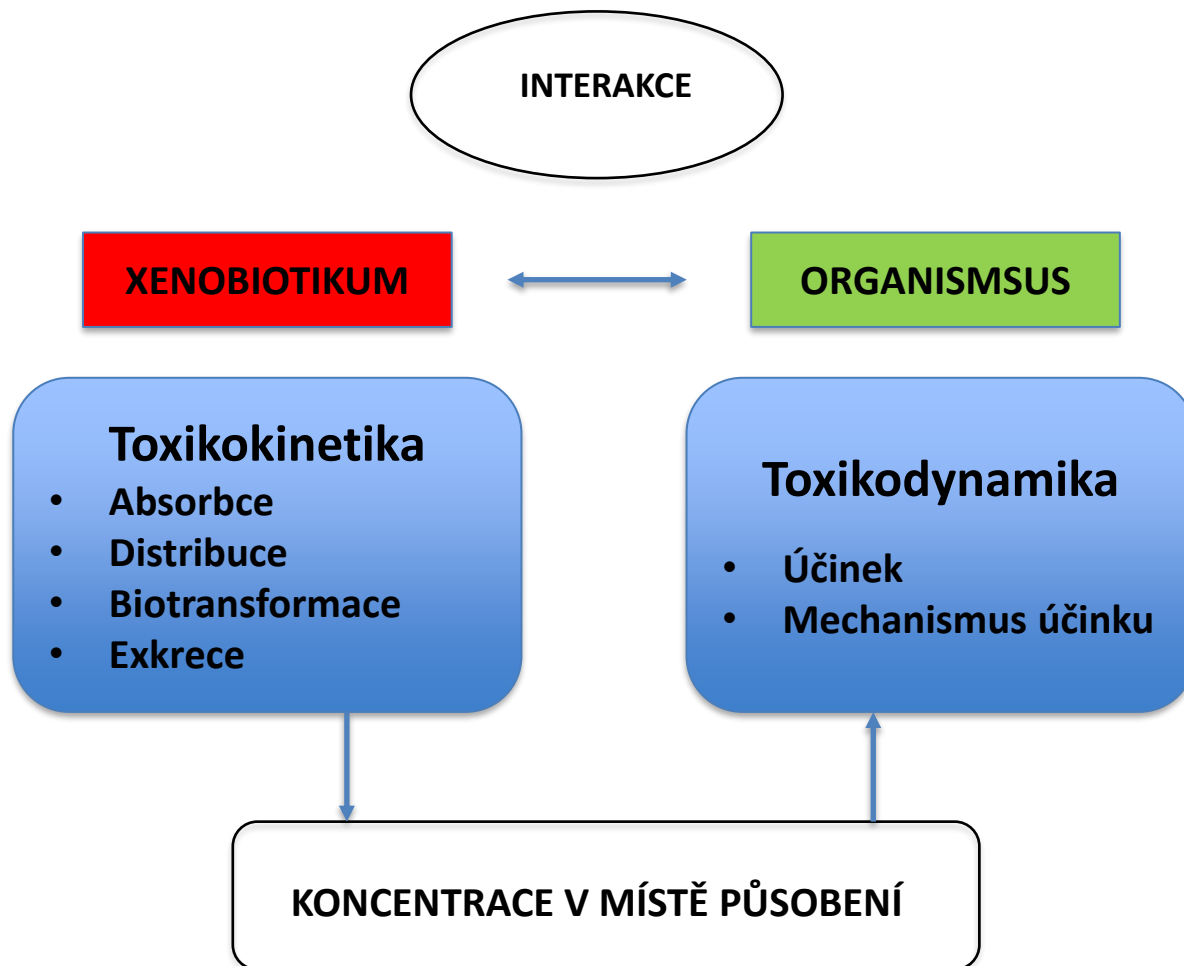
SA

Dílo podléhá licenci Creative Commons 4.0 Česko
Uveďte původ - Zachovejte licenci

Přednáška III.

- Toxikodynamika
- Toxikokinetika (absorpce, distribuce)
- Cíl přednášky:
 - Seznámit posluchače se základními principy toxikodynamiky a toxikokinetiky

TOXIKOKINETIKA A TOXIKODYNAMIKA



Toxikodynamika

studuje účinky xenobiotik a jejich mechanismy v závislosti na dávce a cestě vstupu do organismu



„co dělá xenobiotikum s organismem“

Mechanismus toxického účinku

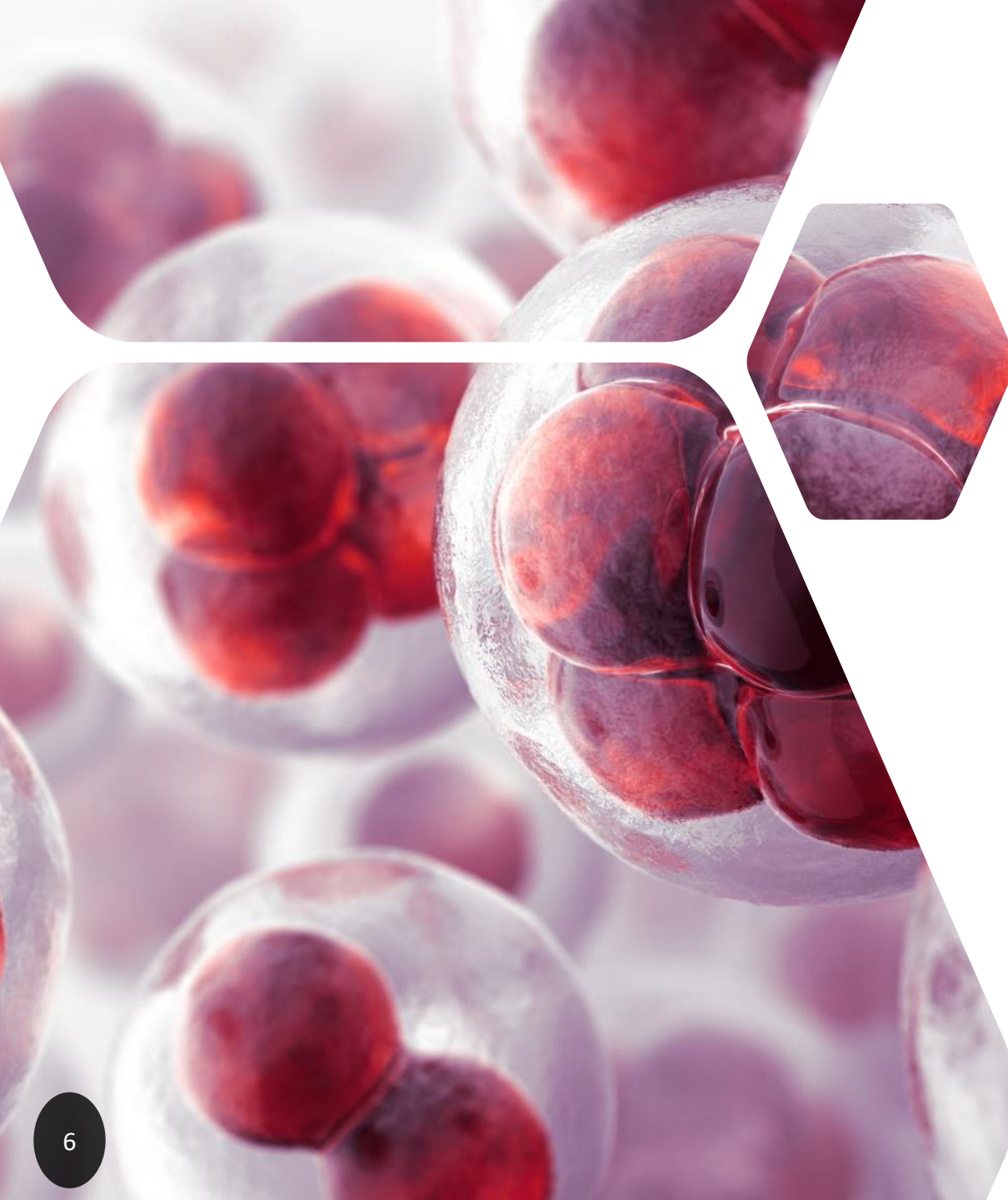
a) **Nespecifický mechanismus účinku**

b) **Specifický mechanismus účinku**

- I. Působení na molekulární a buněčné úrovni úrovni
- II. Působení na úrovni tkání a systémů

Příklady xenobiotik s nespecifickým mechanismem účinku

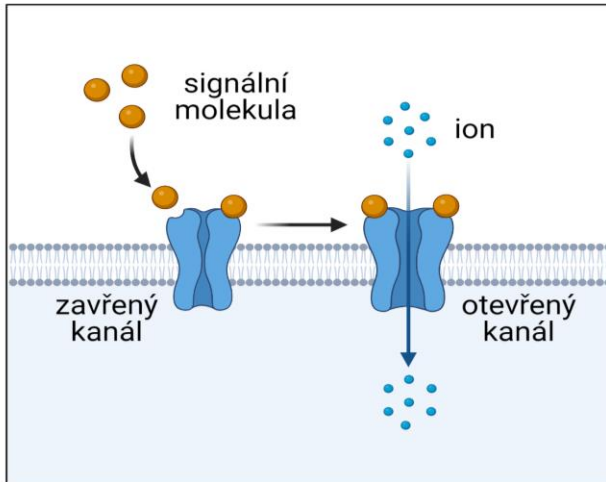
Mechanismus	Xenobiotikum
osmotická aktivita	osmotická a salinická projímadla (laktulóza, PEG, síran hořečnatý)
účast v acidobazických rovnováhách vedoucí k úpravě pH prostředí	antacida snižující kyselost žaludečních šťáv (uhličitan vápenatý, hydrogenuhličitan sodný)
denaturace proteinů	kyseliny
adsorpce	adsorbencia (aktivní uhlí)
látky působící oxidoredukčními vlastnostmi	dezinficiencia a antiseptika (manganistan draselný, formaldehyd, fenol, peroxid vodíku)
tvorba komplexních sloučenin	antidota (dimerkaptol)
Detergencia – látky snižující povrchové napětí	Dezinficiencia, antiseptika (mýdla, látky používající se ke sterilizaci), repelenty (alkyldimethylbenzylamoniumchlorid – ADBAC)

A microscopic image of red blood cells, showing their characteristic biconcave disc shape and reddish color. The cells are arranged in a cluster, with some in sharp focus and others blurred in the background. The image is used as a background for the slide.

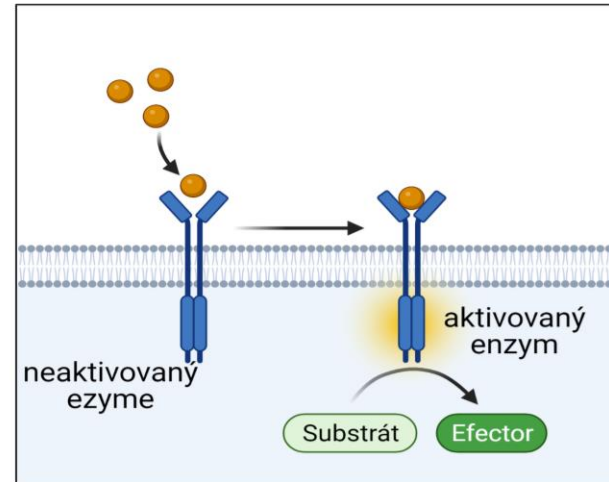
Kaskáda dějů

- Molekulární úroveň
 - Účinná látka (**ligand**) se v organismu musí navázat na reakčního partnera (**receptor**), aby vyvolala účinek
- Buněčná odpověď
- Tkáňová a orgánová odpověď
- Systémová odpověď

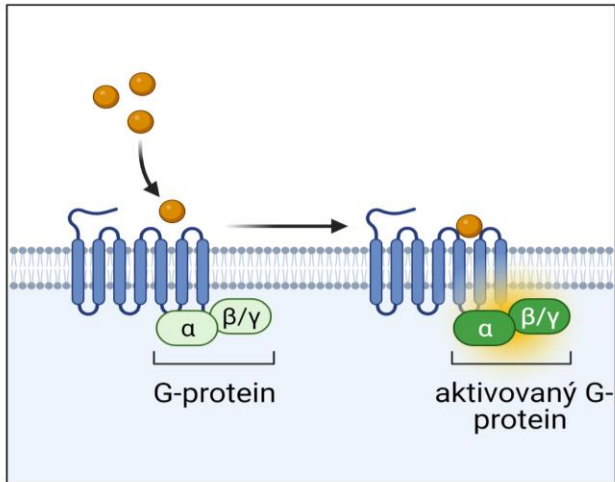
Ionotropní receptory



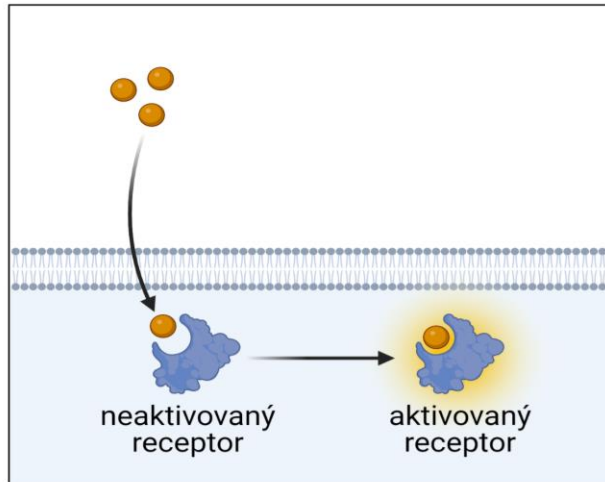
Receptory spřažené s proteinkinázou



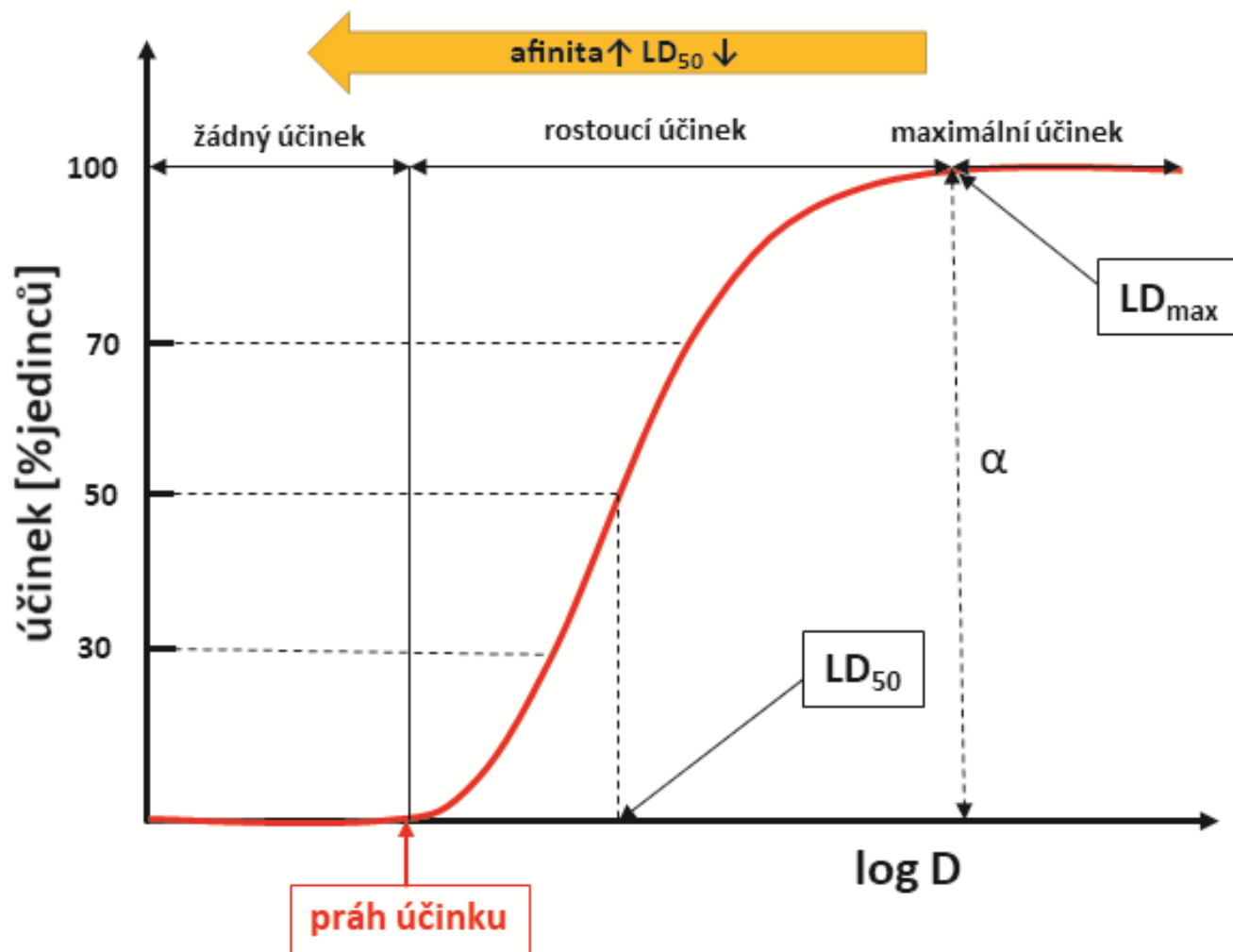
Receptory spřažené s G-proteinem



Intracelulární receptory



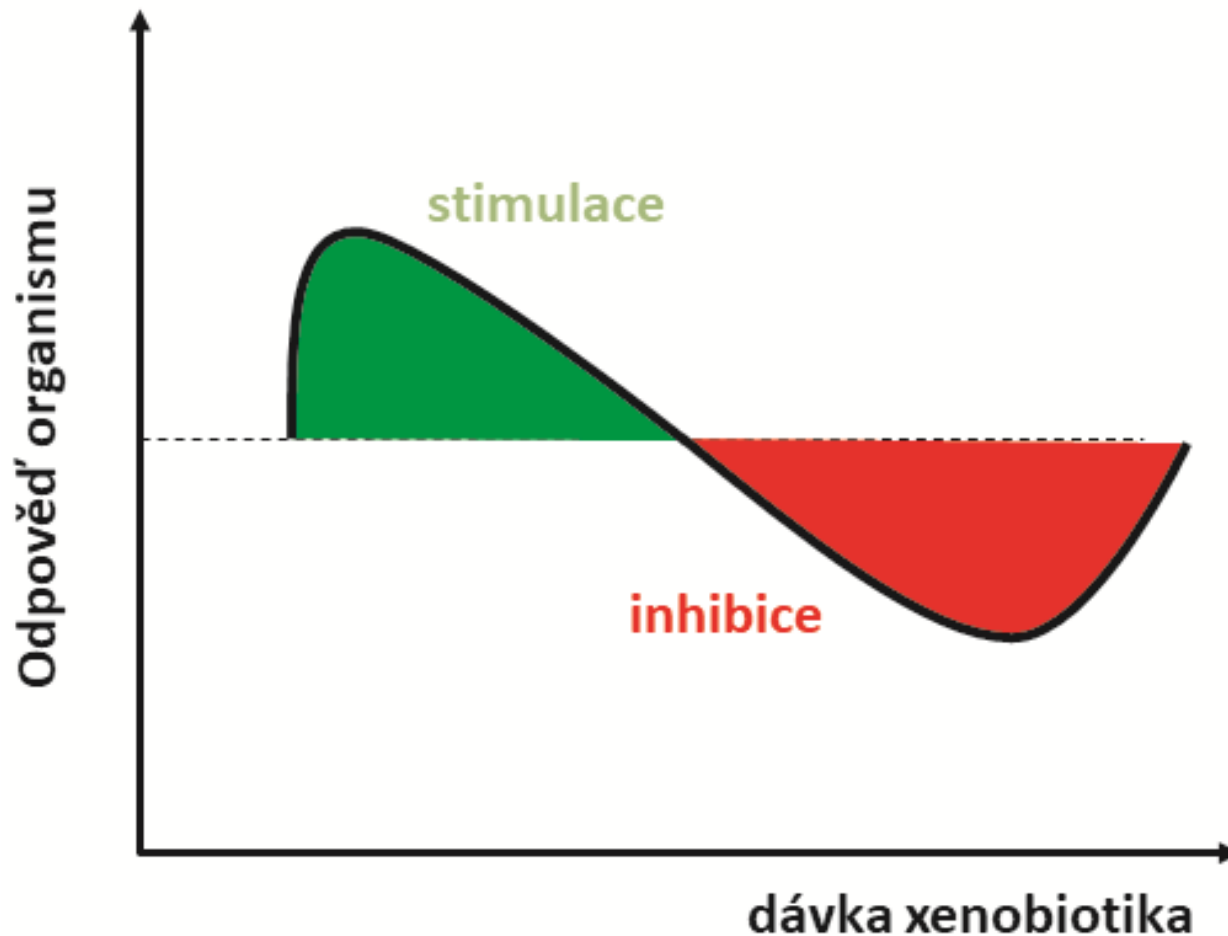
Kvantitativní křivka dávka–účinek



Kvantitativní aspekty interakce xenobiotikum - receptor

- **Agonista**
 - Ligand, který aktivuje receptor
 - **Afinita** ligandu k receptoru je schopnost navázat se na vazebné místo selektivního receptoru
 - **Vnitřní aktivita** je schopnost aktivovaného komplexu agonista-receptor vyvolat odpověď
- **Antagonista**
 - Ligand, který obsadí vazebné místo receptoru, ale jeho vnitřní aktivita je nulová – **receptor není aktivován**
 - Nedovolí, aby byl receptor aktivován agonistou – chová se jako antagonist
 - **Kompetitivní antagonist**
 - Antagonista soutěží s agonistou o stejné vazebné místo
 - Antagonistu lze vytěsnit vyšší dávkou agonisty
 - Změnou koncentrace lze ovlivnit obsazení receptoru (efekt *versus* blokáda) – každá látka může být vytěsněna vysokou koncentrací druhé
 - Využití v terapii intoxikací – otrava → antidotum
 - **Nekompetitivní antagonist**
 - Antagonista obsazuje jiné vazebné místo, než agonista, což vede ke konformačním změnám, které brání agonistovi receptor obsadit nebo jej aktivovat
 - Účinek nekompetitivního antagonisty nelze odstranit vyšší dávkou agonisty

Hypotetický vztah hormetické odpovědi organismu na dávku xenobiotika

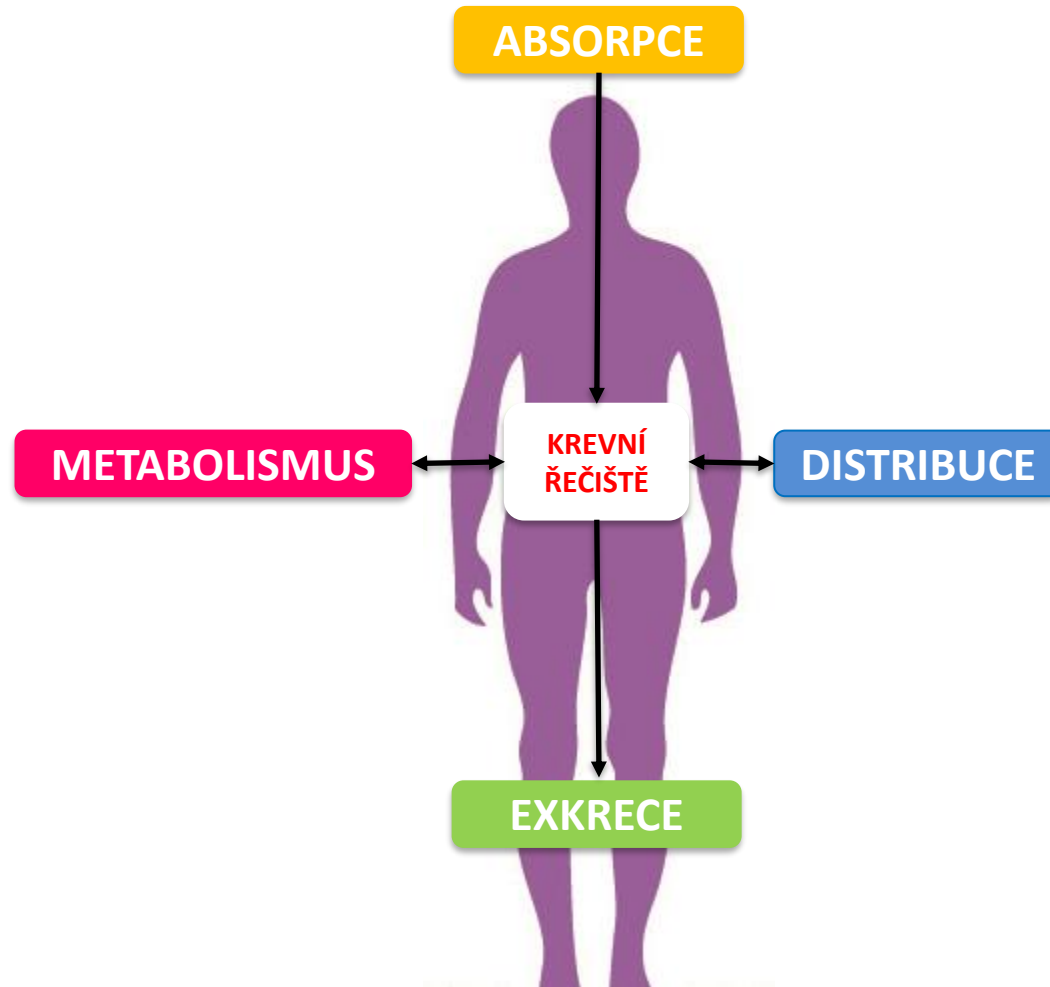


Ovlivnění receptoru se projeví měřitelnou funkcí

- **Stimulace** je zvýšení funkce ve fyziologických mezích
- **Excitace** je zvýšení funkce nad fyziologickou mez, s případnými nevratnými změnami, dosáhne-li značné intenzity
- **Inhibice** je snížení funkce ve fyziologických mezích
- **Paralýza** je potlačení funkce pod fyziologickou mez

TOXIKOKINETIKA

ADME systémy



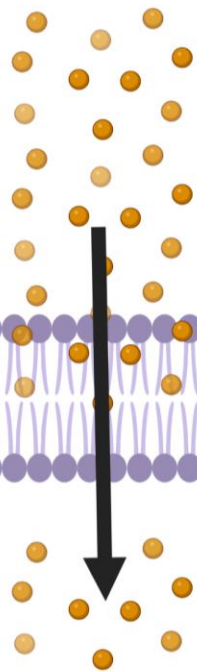
Pohyb xenobiotika organismem

- **Unášení látek tělními tekutinami**
 - Rychlá distribuce látek krví a lymfou, která nezávisí na fyzikálně-chemických vlastnostech látky a lipofilní látky jsou distribuovány navázaná na proteiny
- **Difúze látek ve stacionárním vodném prostředí**
 - Termický náhodný pohyb v intersticiální tekutině (tkáňový mok) a cytosolu
- **Překonávání biologických membrán**
 - Pronikání látky transcelulárně (např. mozkomíšní mok) a intracelulárně (nitrobuněčně) skrz lipidovou dvojvrstvu a vodními póry plazmatické membrány nebo paracelulárně (podél buněk) vodným prostředím v mezibuněčných spojích

PASIVNÍ TRANSPORT

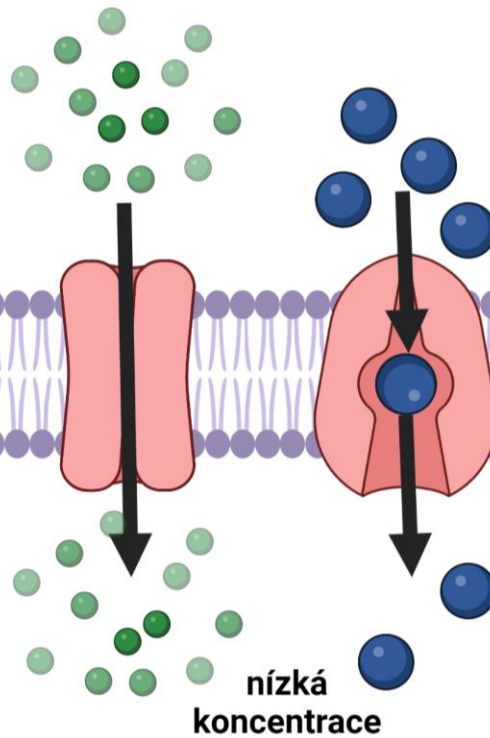
VOLNÁ DIFUZE

vysoká koncentrace



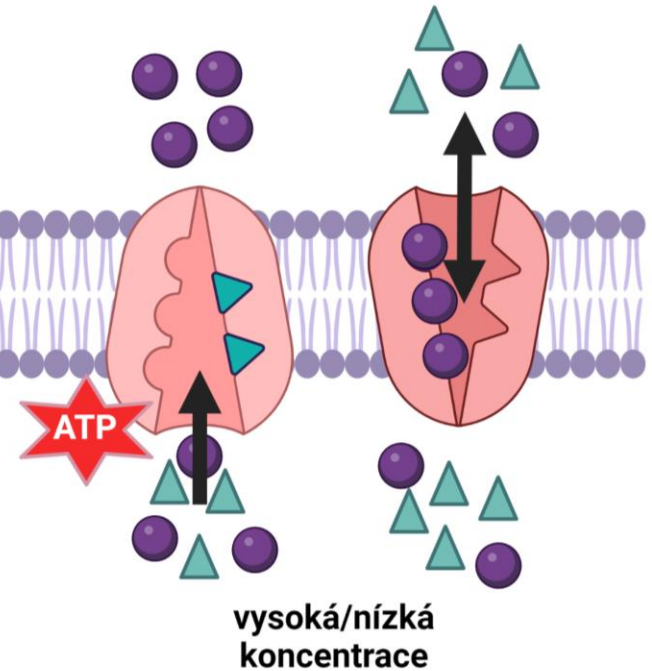
USNADNĚNÁ DIFUZE

vysoká koncentrace



AKTIVNÍ TRANSPORT

vysoká/nízká koncentrace



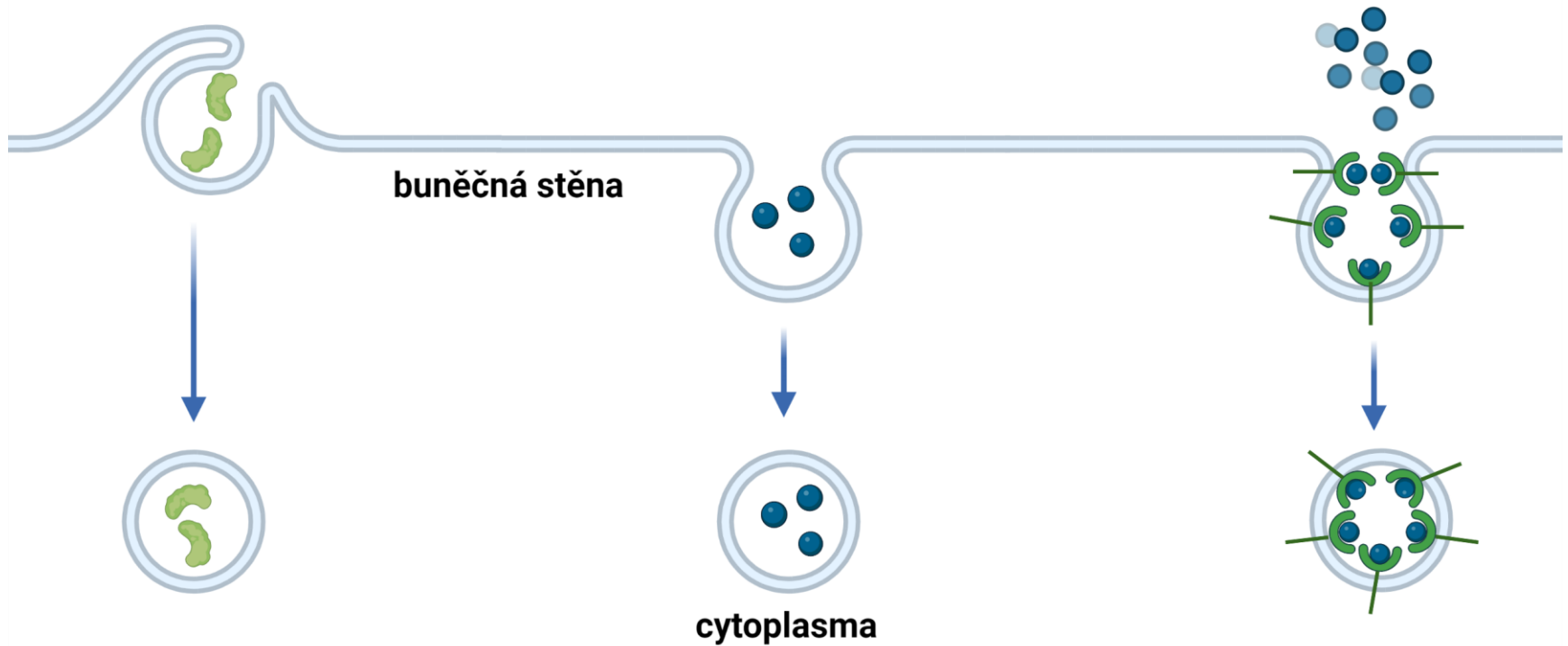
ENDOCYTÓZA

Mezibuněčný prostor

1 fagocytóza

2 pinocytóza

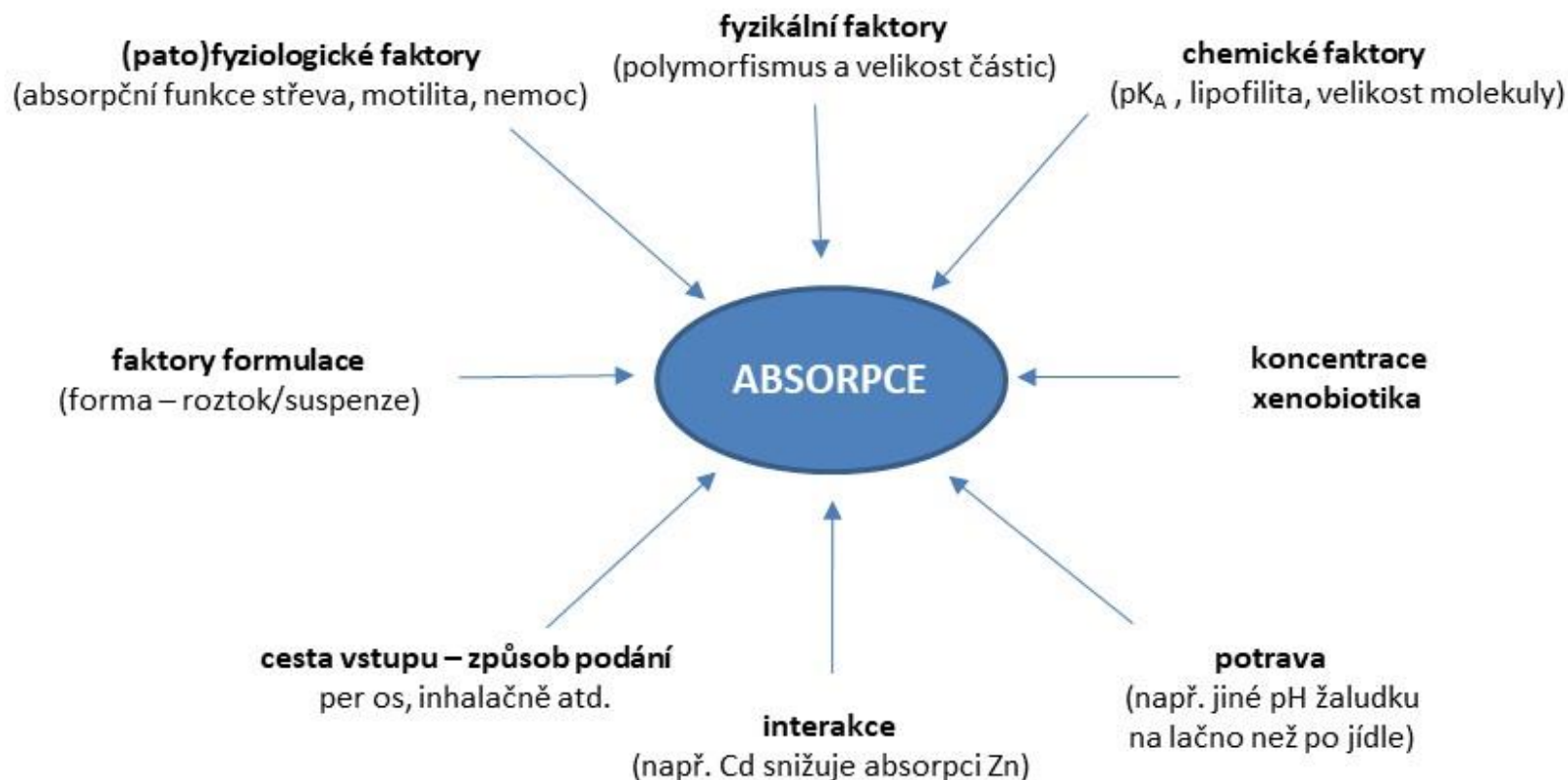
3 receptorem
řízená
endocytóza



Absorpce

PROCES PRONIKUTÍ LÁTKY Z MÍSTA PODÁNÍ DO SYSTÉMOVÉ KREVŇÍ CÍRKULACE

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ABSORPCI:



acidobazické vlastnosti xenobiotik

(ionizovatelnost chemických skupin v závislosti na pH)
stupeň ionizace podle Hendersonovy-Hasselbachovy
rovnice závisí na pK_A a pH prostředí

$$pH = pK_A + \frac{[RCOO^-]}{[RCOOH]}$$

xenobiotikum – slabá kyselina
v zásaditém prostředí $pH \uparrow$ $RCOO^- \uparrow$
látko je ionizovaná – hydrofilní

$$pH = pK_A + \frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]}$$

xenobiotikum – slabá zásada
v kyselém prostředí $pH \downarrow$ $RNH_3^+ \uparrow$
látko je ionizovaná – hydrofilní

ionty se difúzní rovnováhy neúčastní!

Cesty vstupu xenobiotika do organismu

Cesta expozice (vstupu):

Perorální

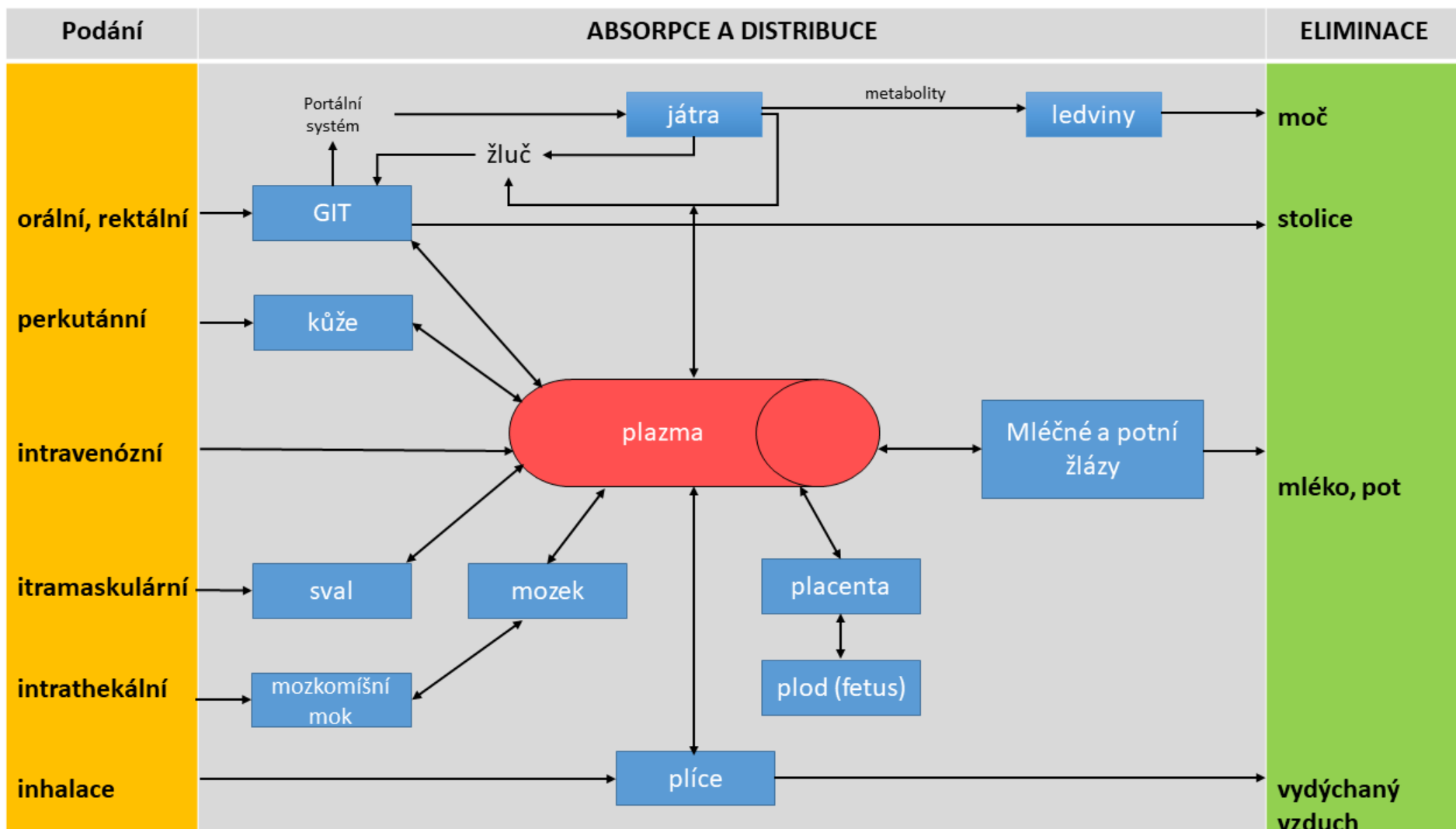
Inhalační

Transkutánní



Látka může vstupovat do organismu současně více cestami

Schéma absorpce, distribuce, eliminace



19

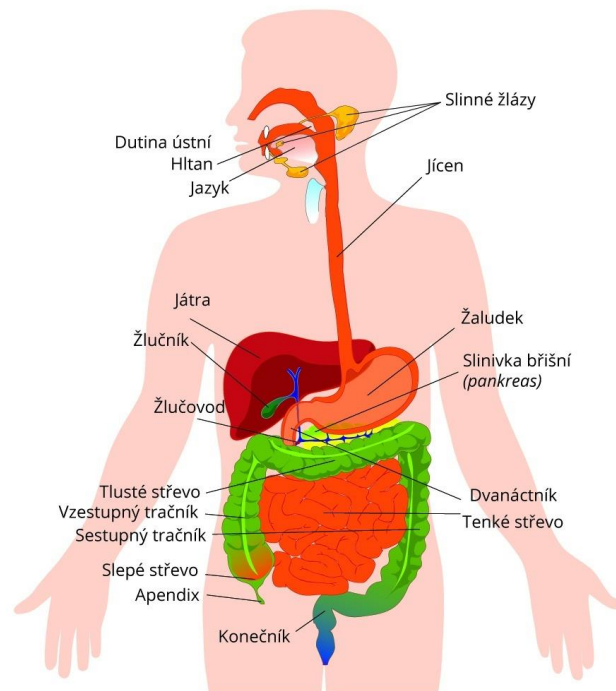
Presystémová eliminace

ztráta při prvním průchodu játry tzv. „first pass effect“
 jedná se o proces, kterým se určitý podíl resorbované látky
 odstraní z krve,
 ještě před vstupem do velkého krevního oběhu

Absorpce z GIT

- Neabsorbuje se vše, co je pozřeno
- **Sliznice v ústech**
 - Lipoidní membrána, absorpce lipofilních a neionizovaných látek
 - Průnik přímo do krevního oběhu
 - Normálně nevýznamné
- **Žaludek**
 - pH 1 –3
 - Absorpce lipofilních a slabě kyselých látek
- **Tenké střevo**
 - pH 6,5–8
 - Fosfolipidová membrána
 - Absorpce lipofilních a neionizovaných látek, zejména slabě bazických prostou difúzí
 - Nejvýznamnější z GIT
- **Tlusté střevo**
 - Lipofilní látky
- **Konečník**
 - Lipofilní látky
 - Průnik přímo do krevního oběhu

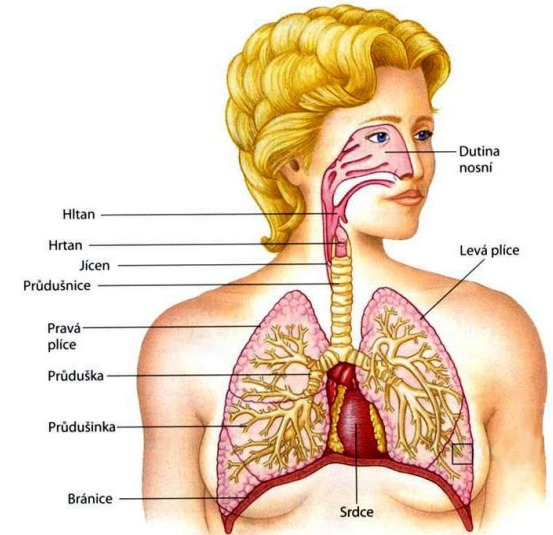
Trávicí soustava člověka



V GIT je vstřebáváno cca 10^1 % jednomocných iontů, 10^0 %
dvojmocných iontů,
Zlomky vícemocných iontů. Nerozpustné látky jsou v
podstatě netoxické

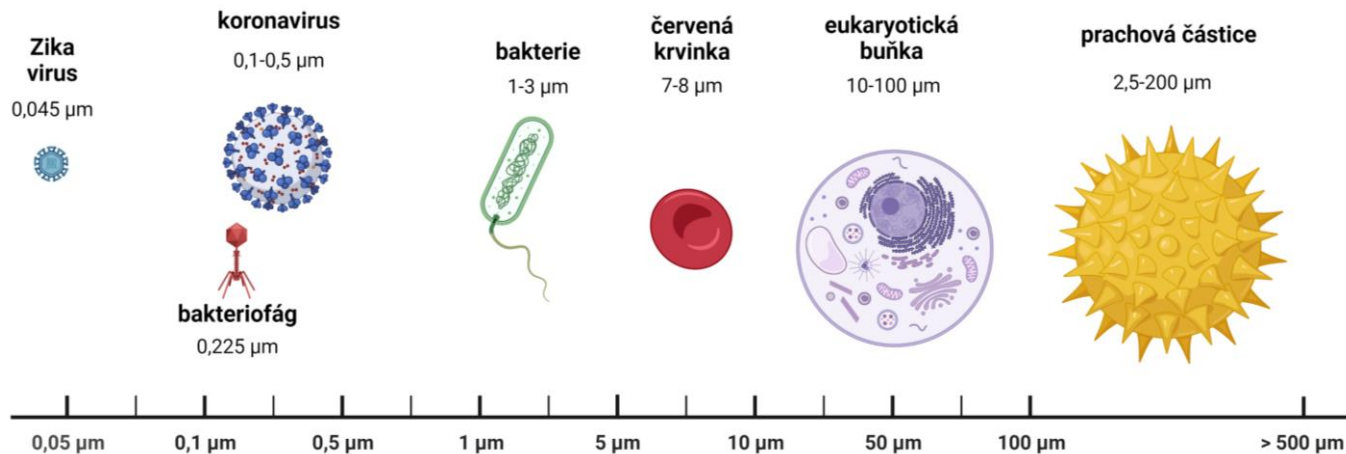
Absorpce z plic

- Vstup pro prachové částice, dýmy, kapénky tekutin, páry a plyny
- Resorpce probíhá asi z 60 % -velká účinnost
- **Hydrofilní látky** jsou absorbovány na sliznicích i v plicích, lipofilní v plicích, neutrální (například kovy) mizí míni cestami
- **Aerosoly**
 - Zadržování dle velikosti částic (10 μm -sliznice, vykašlávají, 5 μm –alveoly, 25 % zadrženo, 1 μm alveoly, 50 % zadrženo)
- **Prachové částice**
 - Fagocytovány prachovými buňkami
- Škodliviny přechází přímo do krve velkého krevního oběhu, neprochází játry



Dýchací soustava, [24.08.2022]

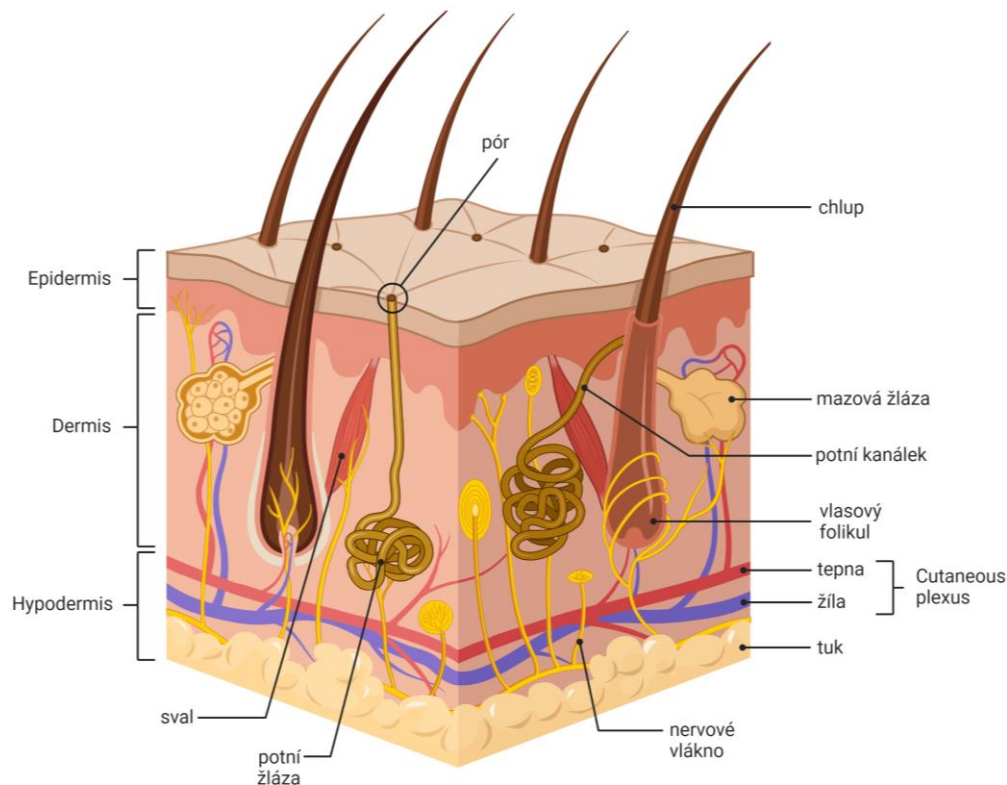
<http://skolicka6.sweb.cz/PRIRODOVEDA/DYCHACISOUSTAVA.htm>



Created with BioRender.com

Absorpce kůží

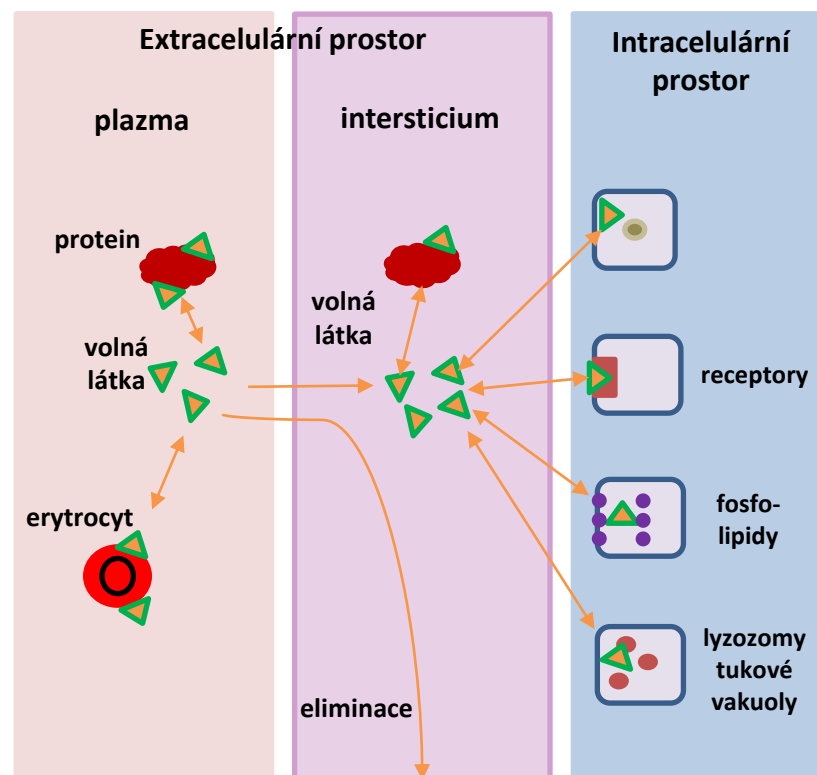
- Vstup škodliviny do organismu je náročnější
- Opět jsou uváděny přímo do krevního oběhu bez detoxikace v játrech
 - Pokožka (epidermis)
 - Zevní vrstva zrohovatělých (*stratum corneum*) a vnitřní vrstva nezrohovatělých epiteliálních buněk
 - Funkce jako lipidní membrána
 - Prostupují proto látky lipofilní a to prostou difúzí
 - Škára (dermis)
 - Obsahuje krevní a lymfatické vlásečnice, mazové a potní žlázy (prostupují v tucích resp. ve vodě rozpustné látky)
- 5 cest vstupu
 - Transcelulární cesta
 - Intercelulární cesta
 - Vlasové folikuly
 - Mazové žlázy
 - Vývody potních žláz



Distribuce

Obousměrný transport látek mezi krevním řečištěm a tělesnými orgány nebo tkáněmi

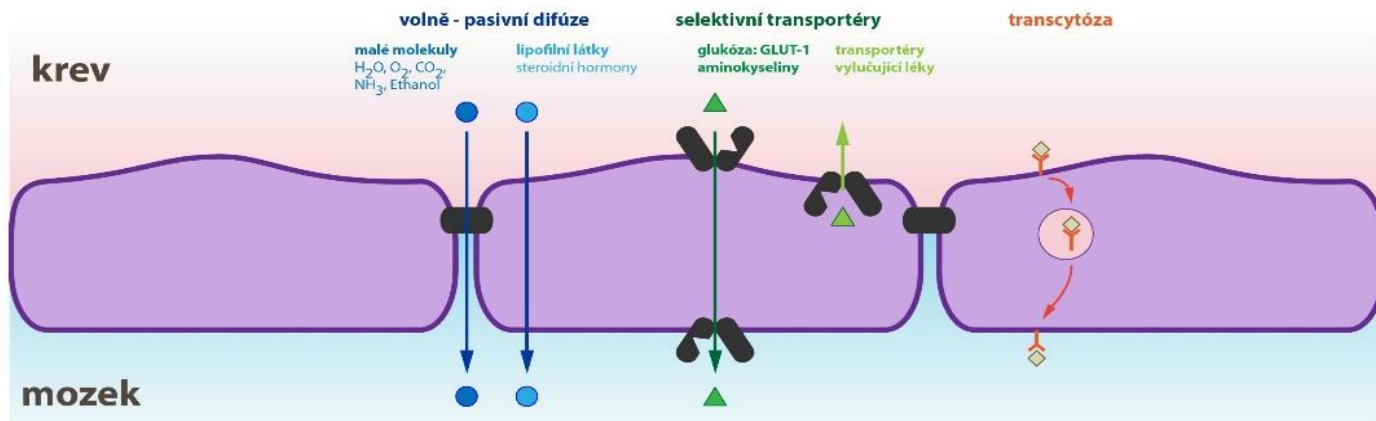
- **Formy xenobiotika v plazmě:**
 - Volné
 - Vázané na biomolekuly
 - Přeměněné na metabolity
- **Distribuce je ovlivněna:**
 - Rychlost krevního proudu
 - Rychlost přestupu látky z krve
 - Relativní molekulová hmotnost látky
 - Rozpustnost látky v tucích
 - Chemická struktura látky
 - Vazba látky na bílkoviny krevní plazmy



Distribuce do CNS - Hematoencefalická bariéra (HEB)

(Blood Brain Barrier – BBB)

- Nepropustná pro polární a iontové látky a makromolekuly, pokud nevyužívají nosičový nebo vezikulární transport
- Vysoká vazba na bílkoviny přestup do CNS zpomaluje až výrazně omezuje
- Prostupnost vyšší u nezralých novorozenců riziko poškození neuronů (např. při hyperbilirubinemii)



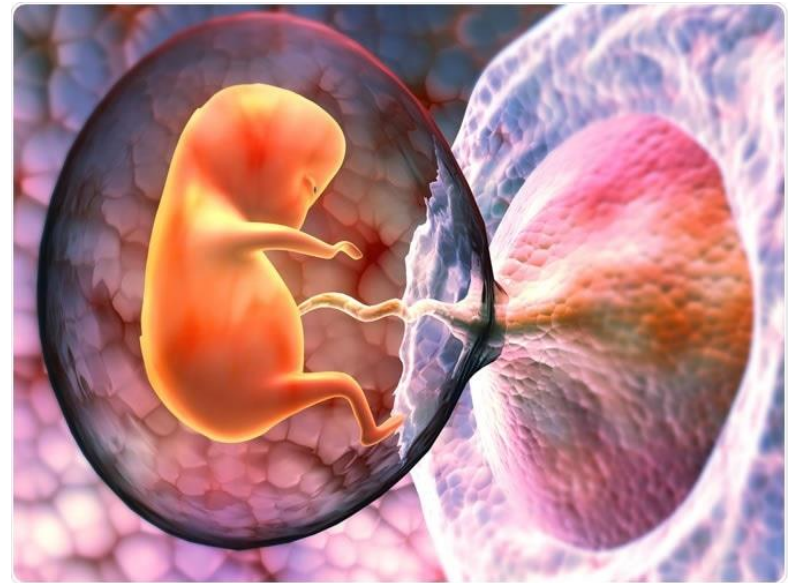
Funkce buněk lidského těla, 11. Likvor, hematoencefalická a hematolikvorová bariéra, [24.08.2022]

<http://fbilt.cz/skripta/regulacni-mechanismy-2-nervova-regulace/12-likvor-hematoencefalicka-a-hematolikvorova-bariera/>

Transplacentární distribuce

- **Placenta**

- Respirační, nutritivní, exkreční, transport protilátek, **protektivní**, endokrinní
- Bariéra mezi krevním oběhem matky a krevním oběhem plodu, krev se nemísí, chrání plod před účinky látek užívaných matkou, ale její propustnost větší než u hematoencefalické bariéry



Prostup látek z krve matky v uteroplacentárním oběhu do krve plodu ve fetoplacentárním oběhu se děje:

- Volnou a usnadněnou difúzí, aktivní nosičový transport, endocytóza
- Lipofilní látky s $M_r < 600$ snadný průnik, látky s $M_r > 1000$ a látky s vysokou vazbou na proteiny špatně
- Hydrofilní (polární, ionizované) látky s afinitou k transportérům v placentě využívají aktivní nosičový transport nebo usnadněnou difuzi

Zdroje

- M. Vopršalová, P. Žáčková, **Základy toxikologie pro farmaceuty**, Univerzita Karlova, Katedra farmakologie a toxikologie, 1996.
- M. Balíková, **Forenzní a klinická toxikologie**, GALEN, 2017.
- J. Švihovec, J. Bultas, P. Anzenbacher, J. Chládek, J. Příborský, J. Slíva, M. Votava, **Farmakologie**, Grada, 2018.
- Thomas, Liji. "Changes in placenta could mean males born to older mothers more prone to heart problems". News-Medical. <https://www.news-medical.net/news/20191128/Changes-in-placenta-could-mean-males-born-to-older-mothers-more-prone-to-heart-problems.aspx>. (accessed August 24, 2022)



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

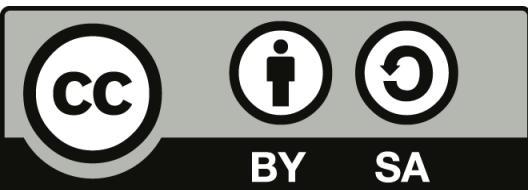

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Biotransformace a Exkrece, Biodegradace a Bioakumulace

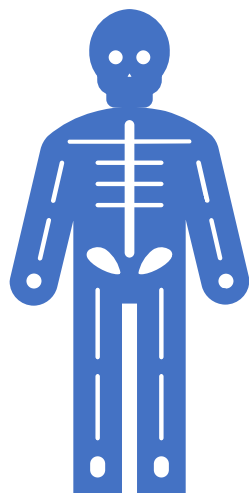
Ing. Lenka McGachy, Ph.D.



**VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE**



Dílo podléhá licenci Creative Commons 4.0 Česko
Uveďte původ - Zachovejte licenci

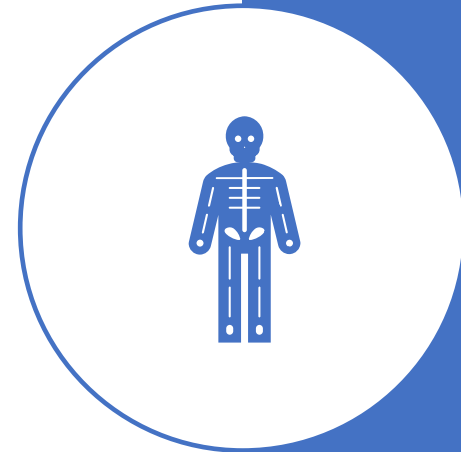


Eliminační děje

Eliminační procesy zahrnují **metabolismus (biotransformace)** cizorodých látek a **exkreční mechanismy**, kterými xenobiotikum v nezměněné nebo obměněné formě organismus opouští

Biotransformace

- Biotransformace (metabolismus)
 - **Změna chemické struktury látky působením živého organismu, katalýza biotransformace působením enzymů**
 - Většina enzymů je vázaná v hepatocytech
 - Metabolity inaktivní (netoxické) i aktivní (toxické)
 - Tvorba metabolitů v játrech, v gastrointestinálním traktu, ledvinách i v plicích
 - Míra metabolismu záleží na způsobu aplikace
 - Játra umožňují „first pass metabolismus“, tj. presystémovou eliminaci



Absorpce

Lipofilní látka

Biotransformace

I. fáze (transformace)

oxidace
redukce
hydrolyzy
hydroxylace
alkylace
atd.

Změna účinku
Změna toxicity



II. fáze (konjugace)

glukuronidace
sulfatace
acetylace
slučování s
gluthationem
atd.

Změna
rozpustnosti



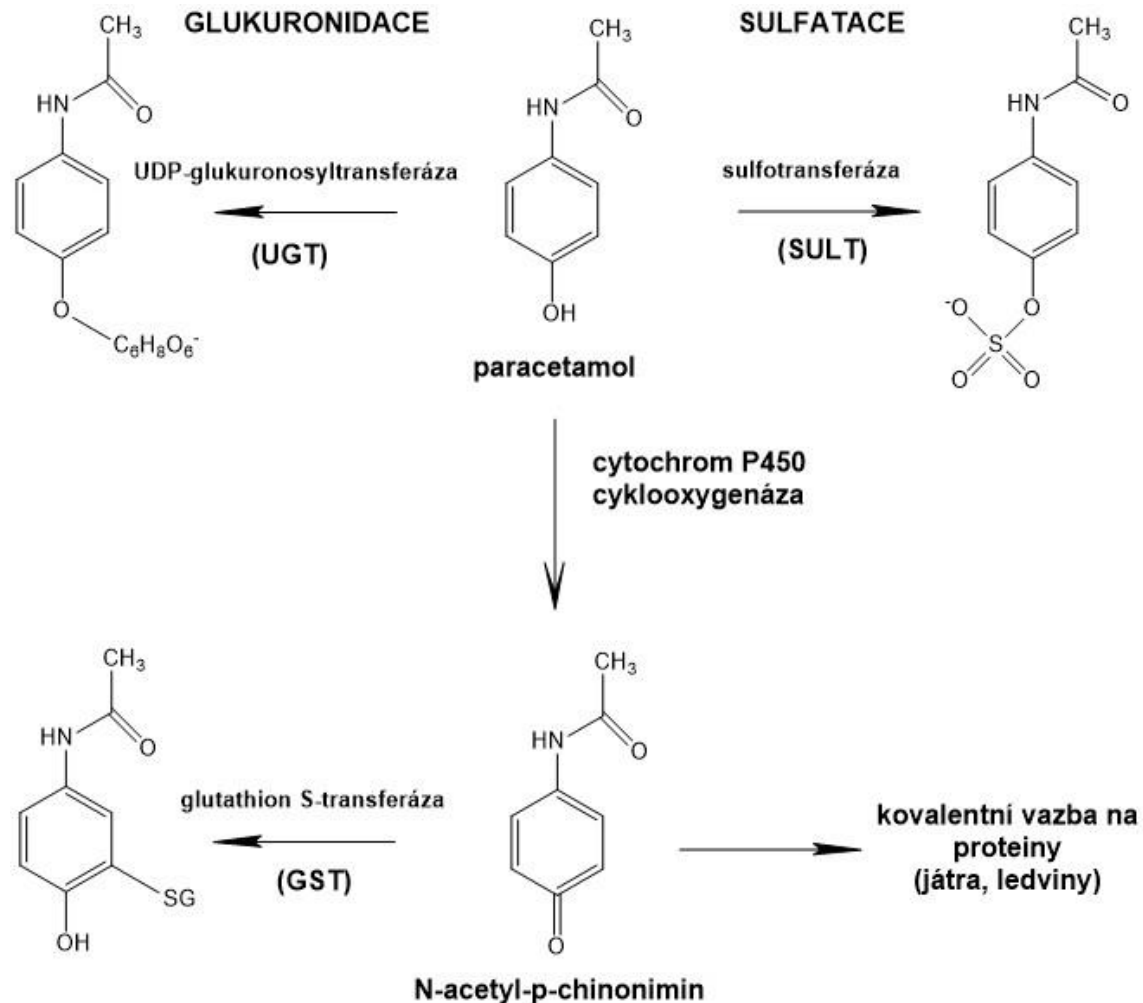
Pokles lipofility



Exkrece

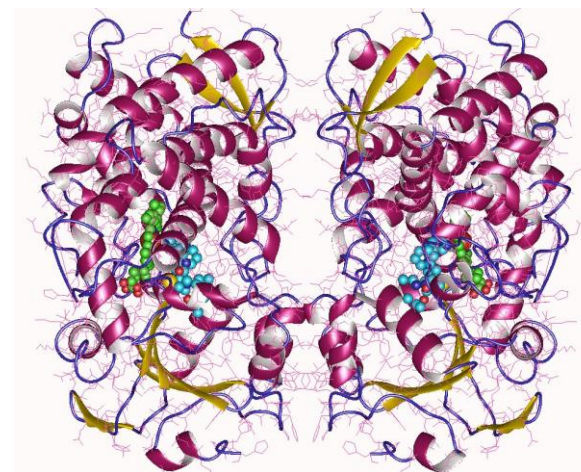
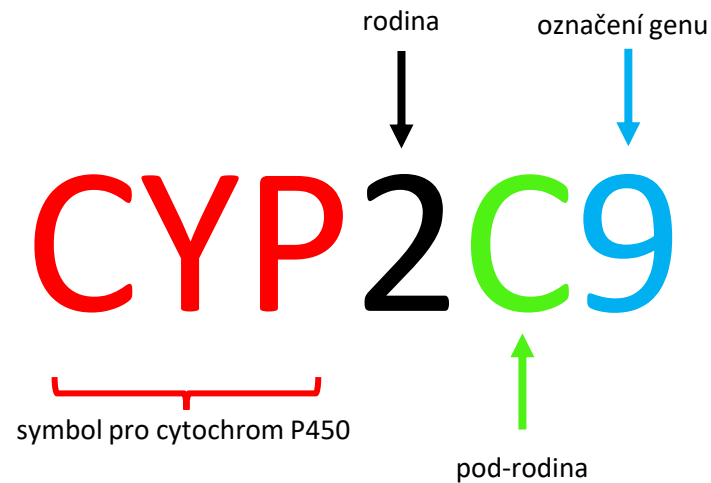
Hydrofilní látka

Paracetamol (acetaminofen)



Enzymatická katalýza biotransformací I. fáze

- Pochody, které vedou k vytvoření polárnější reaktivnější sloučeniny
- Oxidační, v menší míře redukční a hydrolytické
 - Cytosolární dehydrogenázy, flavinové monooxygenázy (FMO), myeloperoxidáza (MPO)
- **Nejdůležitější enzymy** podílející se na metabolismu xenobiotik jsou cytochromy P450 (zkráceně P450 nebo CYP)
 - Odpovídají za oxidaci asi 75% xenobiotik
 - Nacházejí se membránách endoplazmatického retikula, mitochondrií, či jádra, tj. na membránách mikrozomů – **mikrozomální enzymy**
 - Enzymy mající ve své struktuře hem, které přenášejí v biochemických dějích elektrony
- $R - H + O_2 + NADPH + H^+ \rightarrow R - OH + H_2O + NADP^+$
- Tři hlavní rodiny metabolizující xenobiotika: CYP 1; CYP 2; CYP 3 (většinou monooxygenázy a hydrolázy)
 - CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4

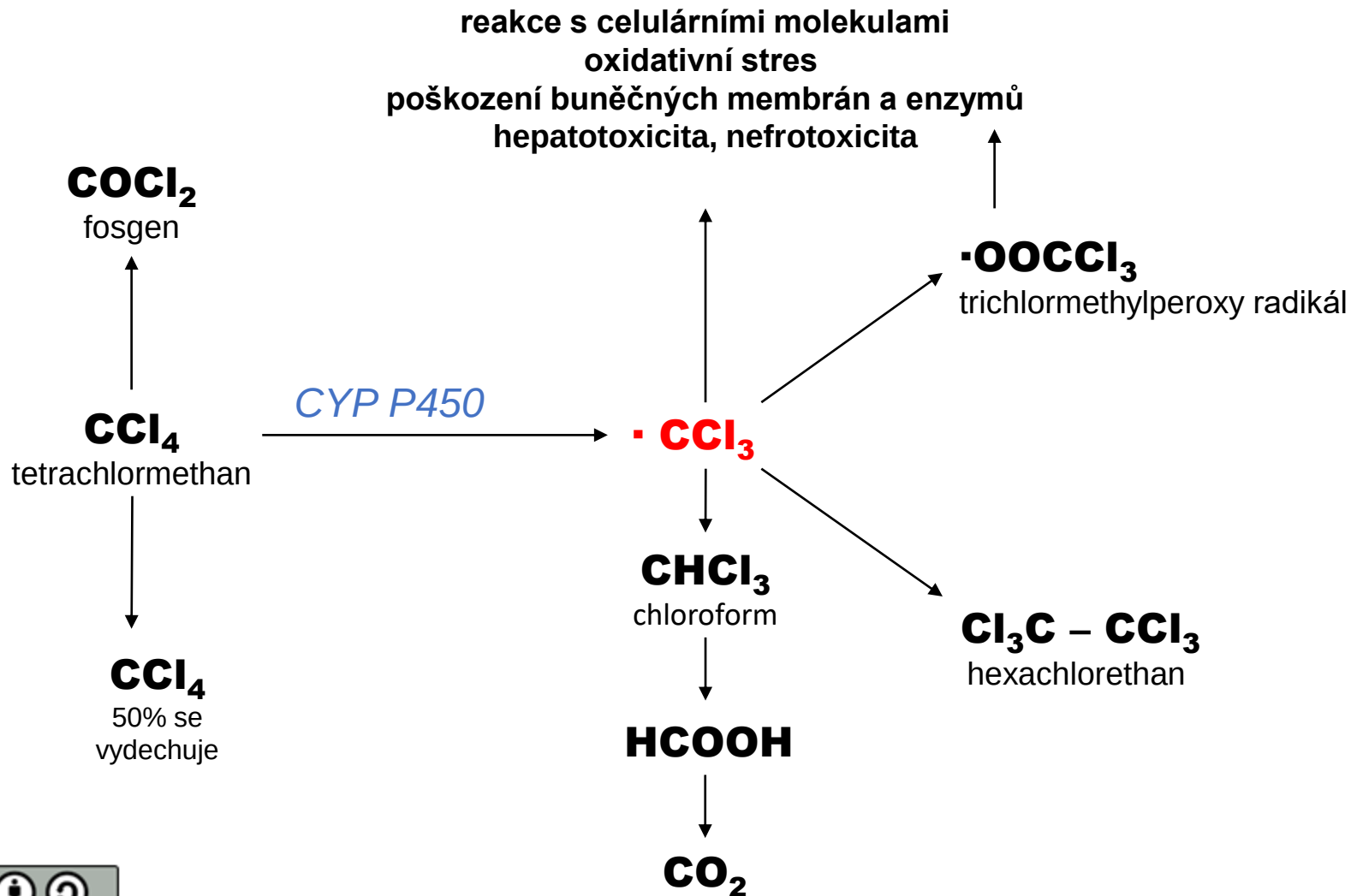


CYP 3A4

Nejdůležitější lidské cyt P450 monooxygenázy

CYP	Typický substrát	Induktor příklad	Inhibitor příklad
CYP 1A2	teofylin	tabákový kouř	erytromycin
CYP 2A6	methoxyfluran	fenobarbital	-
2A6CYP 2C9/19	ibuprofen	fenobarbital	sulfaphenazole
CYP 2D6	kodein	rifampicin	chinidin
2D6CYP 2E1	alkoholy, étery	ethanol	disulfiram
CYP 3A4	diazepam	erytromycin	furanokumariny (v grapefruitech)

Redukční dehalogenace



Enzymatická katalýza biotransformací I. fáze

- **Některé reakce jsou na systému P450 nezávislé**
- Oxidativní deaminace
 - např. amfetamin
 - monoaminoxidázy (MAO)
- Dehydrogenace
 - např. ethanol, methanol
 - alkoholdehydrogenáza
- Hydrolýza esterů
 - např. kokain
 - plazmatické esterázy

Cytochrom P450 závislé procesy	Cytochrom P450 nezávislé procesy
Alifatická hydroxylace	Oxidace primárních, sekundárních, terciárních aminů
Aromatická hydroxylace	Oxidativní deaminace, desulfurace
Epoxidace dvojných vazeb	Dehydrogenace (alkohol)
N, O, S – dealkylace	Redukce azo, nitro, karbonyl sloučenin
N, S, P- oxidace	Hydrolýza amidů, esterů
deaminace	



hydroxylace



N-dealkylace



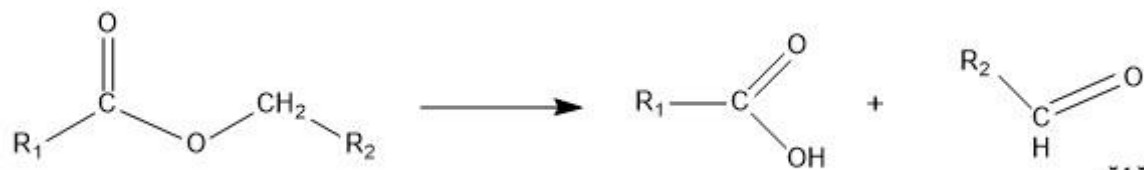
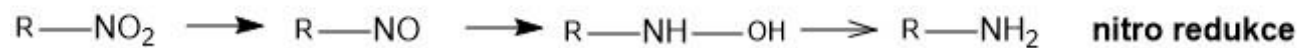
O-dealkylace



S-dealkylace



dehydrogenace (oxidace)



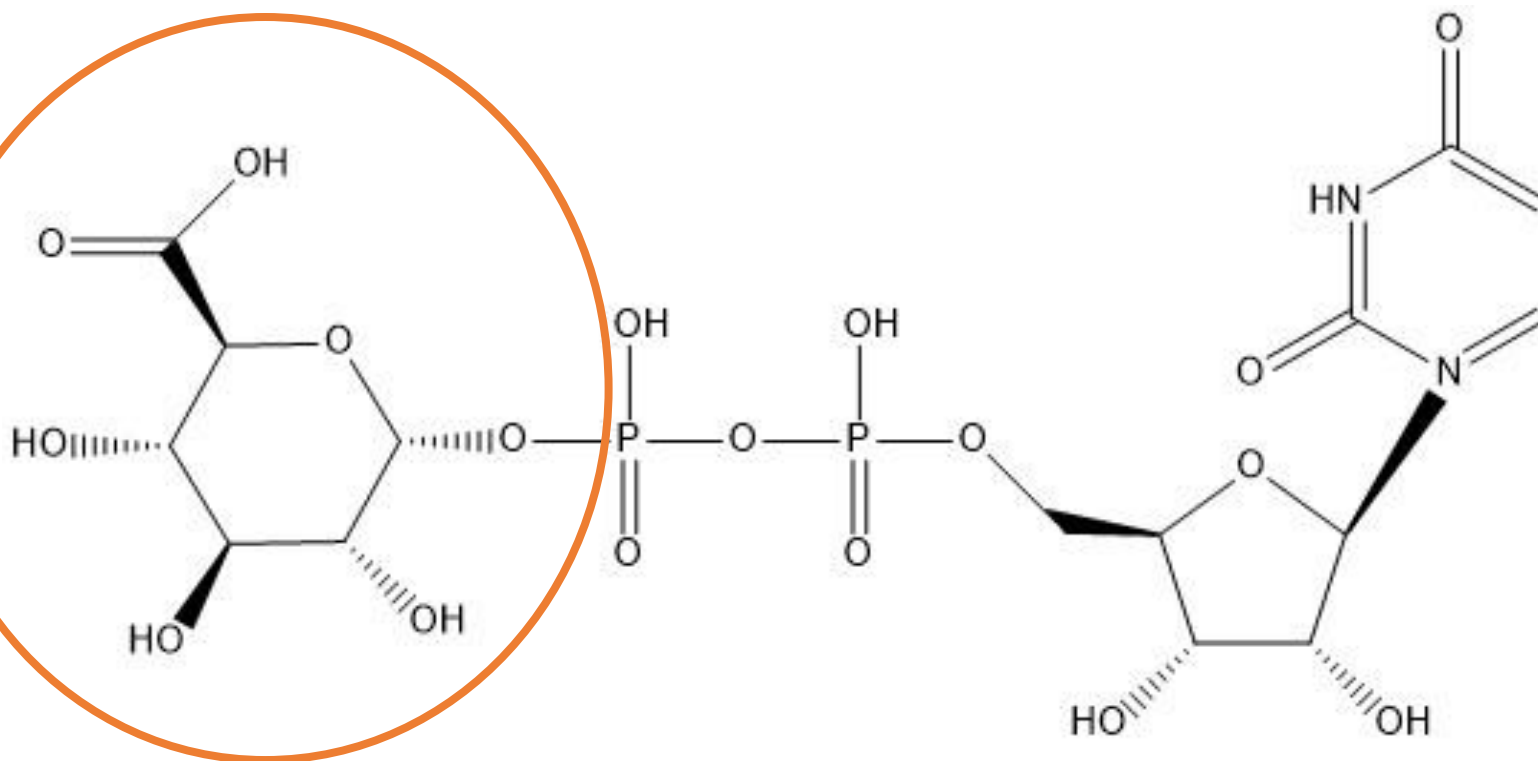
**štěpení esterů
(hydrolyza)**

Biotransformační reakce II. Fáze

typ konjugace	konjugované sloučeniny	konjugační činidlo
glukuronidace	alkoholy, fenoly, thioly, karboxylové kyseliny, aminy	uridindifosfát-glukuronová kyselina
sulfonace	fenoly, alkoholy, aminy	3'-fosfoadenosin-5'- fosfosulfát
konjugace s glutathionem	elektrofilní sloučeniny	glutathion
konjugace s aminokyselinami	karboxylové kyseliny	aminokyseliny
acetylce	aminy, hydraziny, hydrazidy	acetyl-CoA
metylace	fenoly, thioly, heterocykly	S-adenosylmethionin

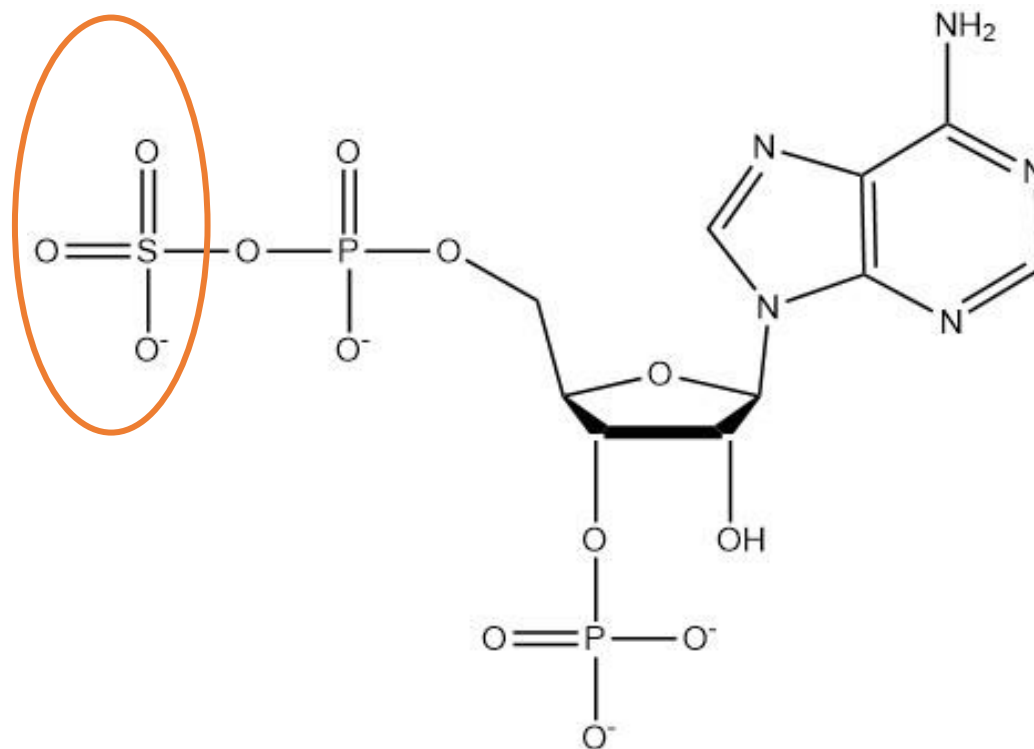
Glukuronidace

- Kofaktorem glukuronidace je uridindifosfát-glukuronová kyselina (UDP-GA)
- Glukuronidaci katalyzují UDP-glukuronosyltransferasy (UGT)
- Sloučeniny obsahující nukleofilní heteroatom (O, N, S)
 - Alkoholy, fenoly, karboxylové kyseliny, aminy a amidy, thioly
 - O-glukuronidy, N-glukuronidy, S-glukuronidy



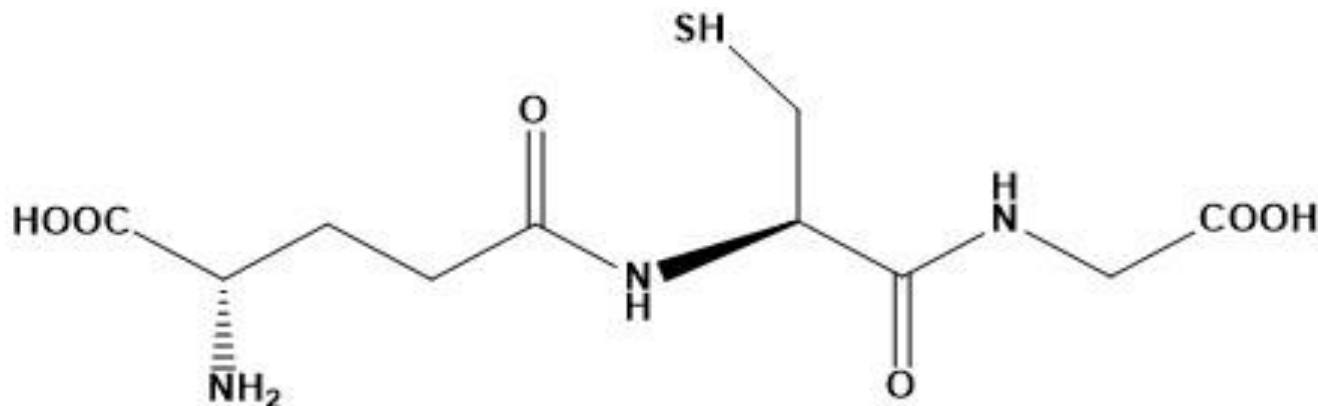
Sulfonace

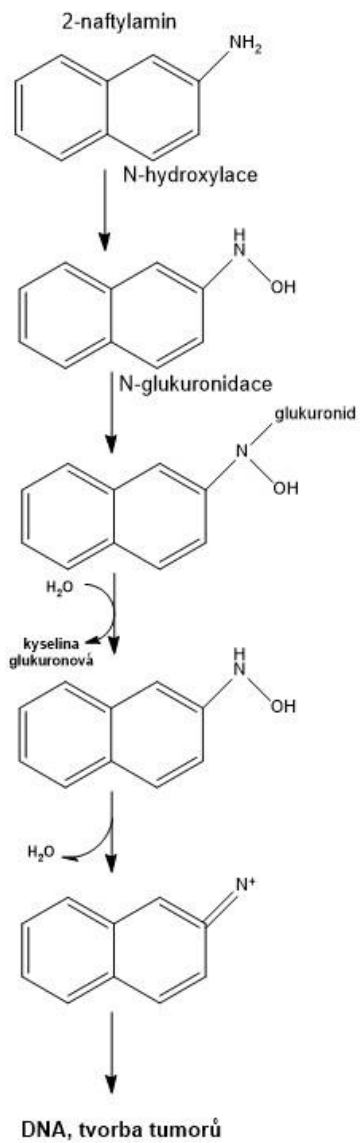
- Donor sulfonu slouží 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfát (PAPS)
- Sulfonaci katalyzují sulfotransferázy (SULT)
- Alkoholy, fenoly a aminy
- Organické sulfáty



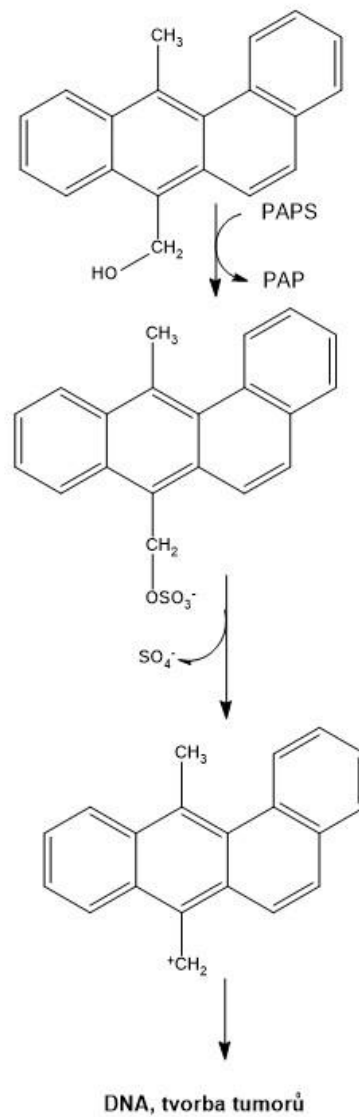
Konjugace s glutathionem

- Kofaktorem je endogenní tripeptid glutathion (GSH)
- Konjugaci s glutathionem katalyzují glutathion-S-transferázy (GST)
- Elektrofilní sloučeniny jako např. epoxidy, alkyl a arylhalogenidy, nenasycené alifatické uhlovodíky, nitrosloučeniny
- GSH konjugáty, deriváty kyseliny merkapturové

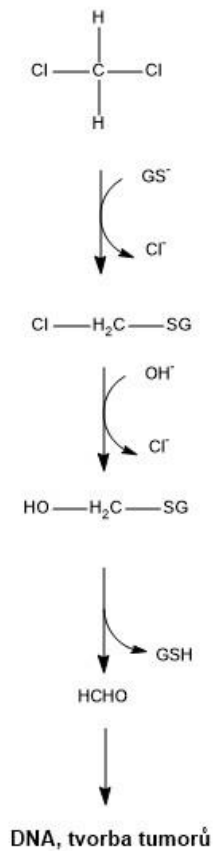


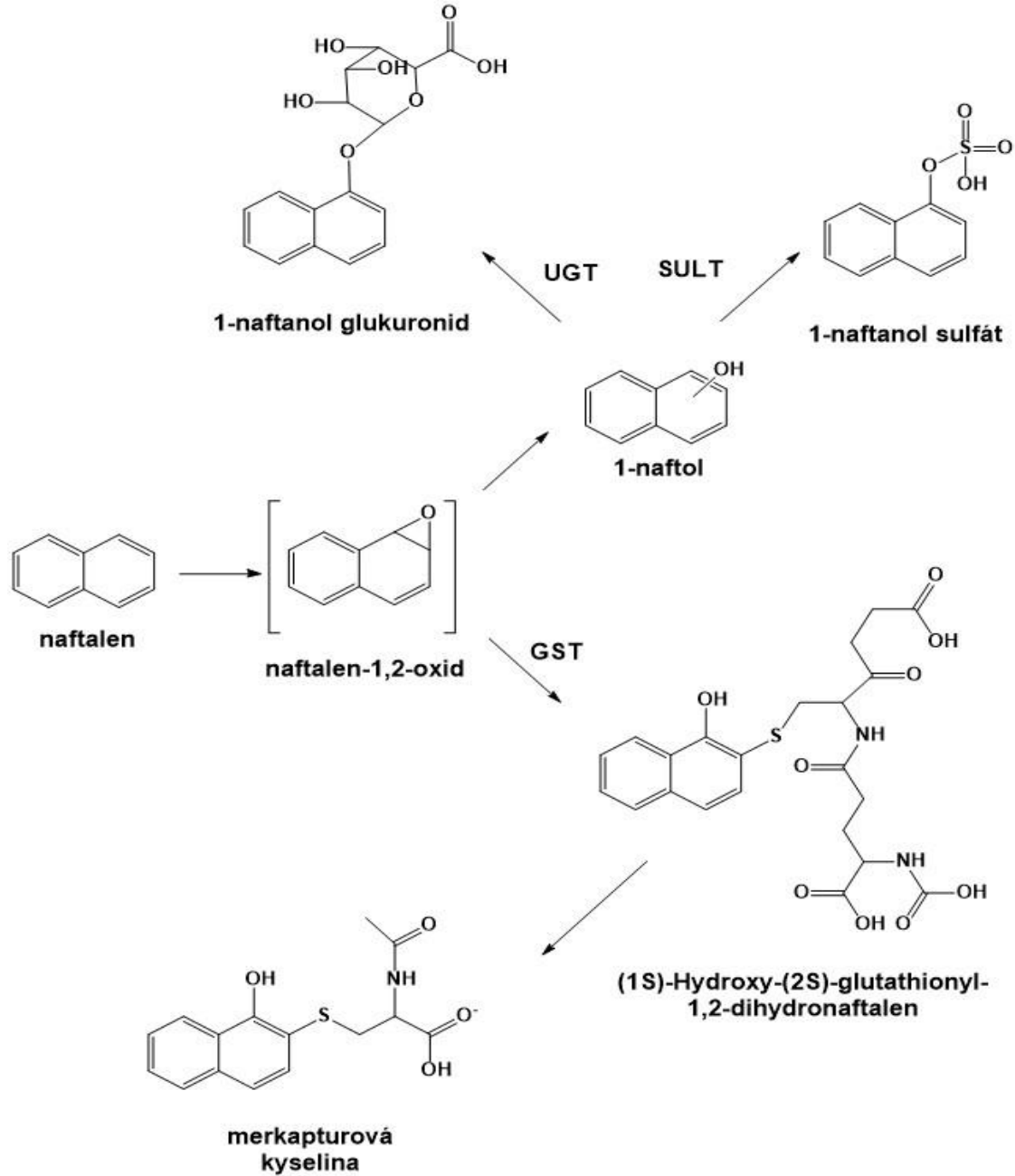


DMBA (7,2-dimetylbenzen(a)antracen)



dichlormetan

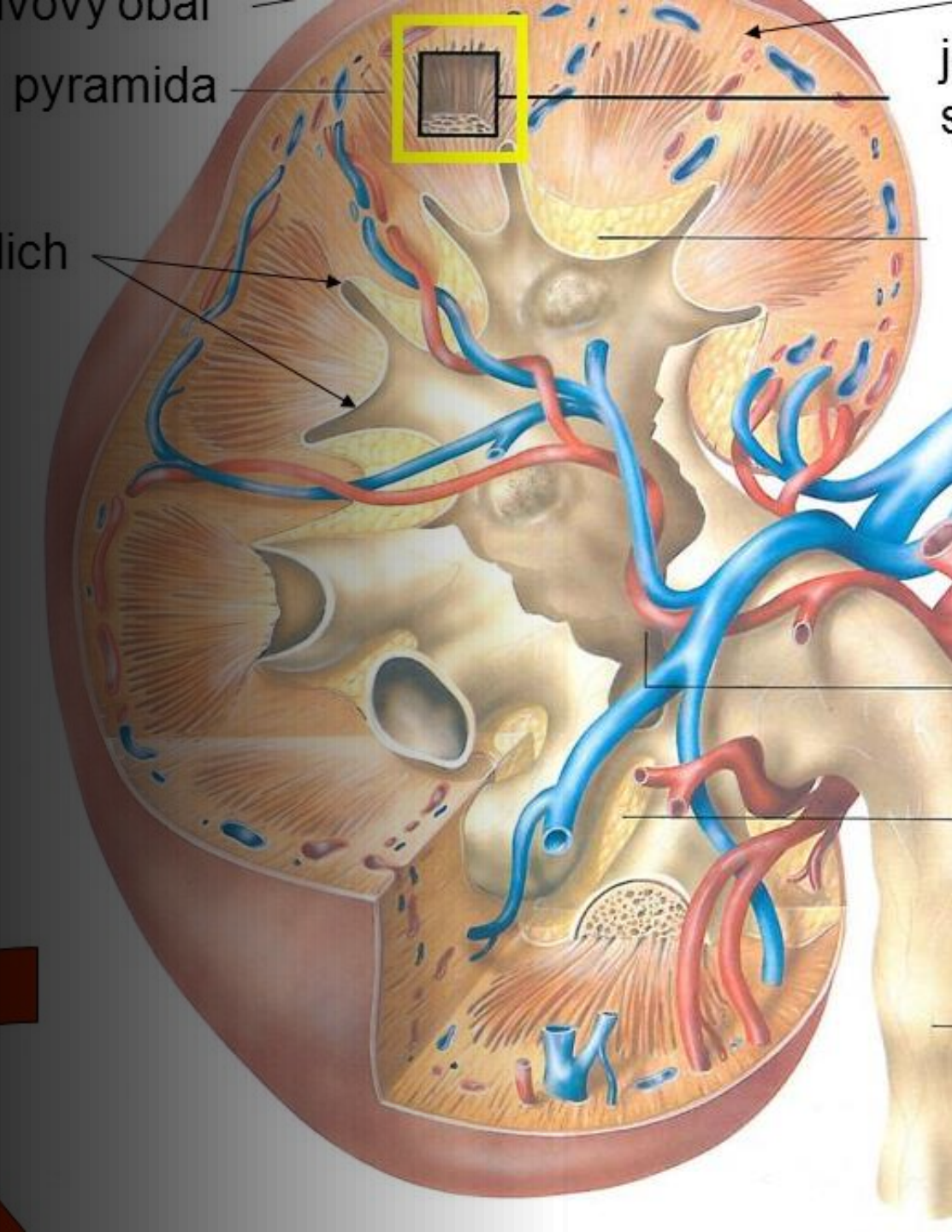




Exkrece (vylučování)

Nevratné děje (procesy),
které ukončují přítomnost
xenobiotik a metabolitů,
jejich přemístěním do
vnějšího prostředí

Hlavními orgány účastnicími se
exkrece jsou ledviny a játra



Ledvinová (renální) exkrece

a) Glomerulární filtrace

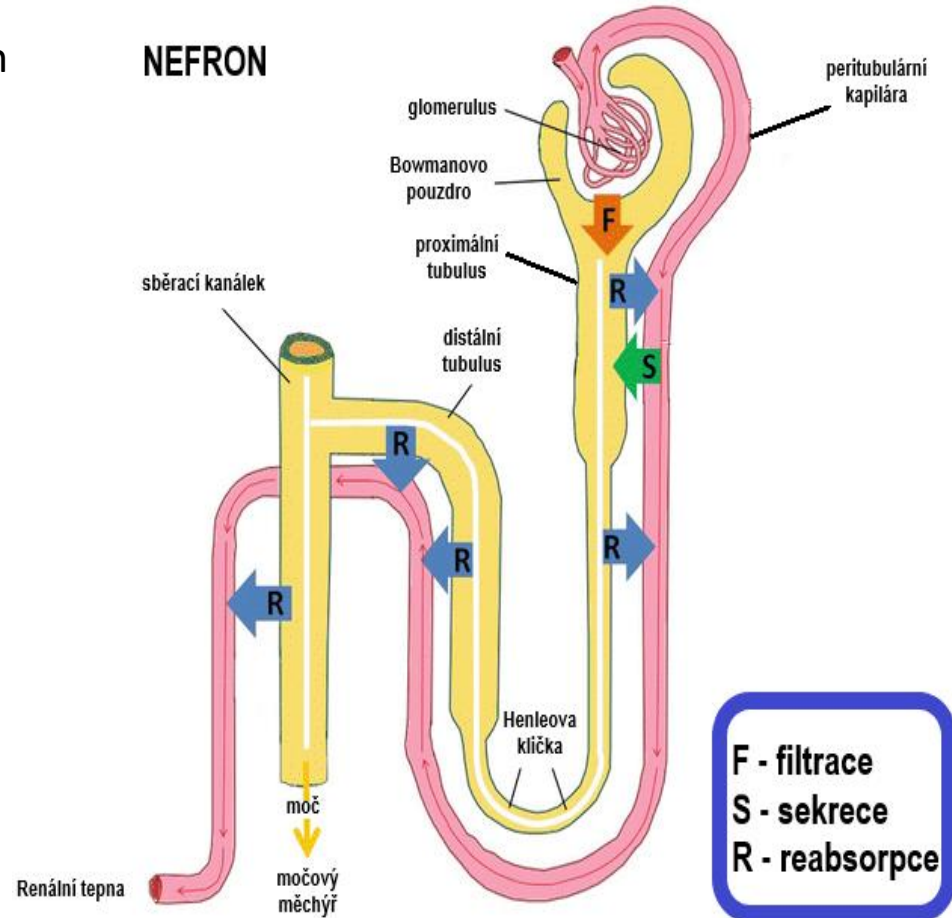
- Tvorba tzv. primární moči v glomerulech ledviny (cca 150 l/den)
- Má podobné složení jako krevní plasma

b) Tubulární sekrece

- Je aktivní transport látek z krve skrz epiteliální membrány do lumen tubulů
- Napomáhá rychlejšímu vyloučení látek, které se glomerulární filtrací nepřefiltrují úplně

c) Tubulární reabsorpce

- Zpětné vstřebávání látek z primární moči
 - (vstřebává se zpětně glukóza, NaCl, voda, soli, vitamin C, aminokyseliny)
- Koncentrace odpadních látek, vzniká definitivní moč (cca 1,5 l/den)



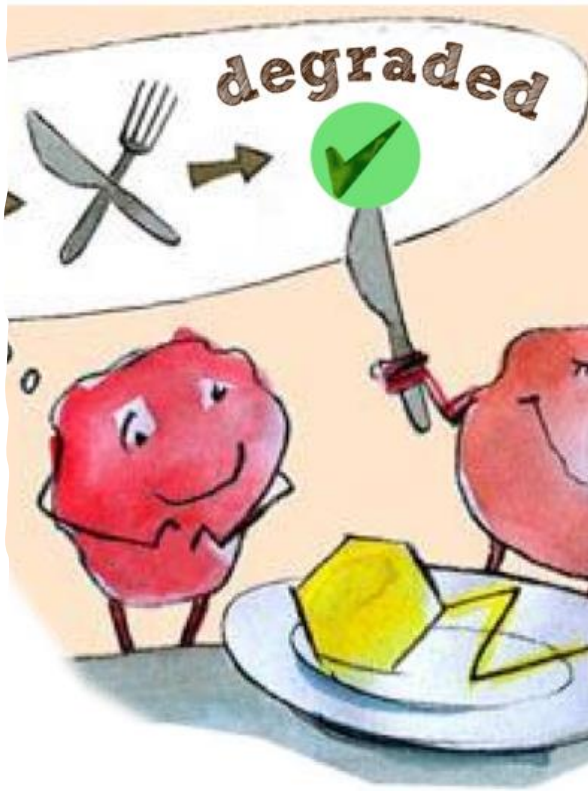
Exkrece

- **Jaterní (hepatální) exkrece**
 - Přestup látky z krve přes membrány hepatocytů a transport žlučí do střeva
 - Látka odchází ve stolici
- **Vylučování plícemi**
 - Významné u těkavých látek
- **Vylučování mateřským mlékem**
 - Hodnota pH mléka je nižší (6,6) než krve (7,36)
 - V mléce vyšší koncentrace slabých elektrolytů zásadité povahy (např. kofein, nikotin), které jsou v něm více ionizované než látky kyselé

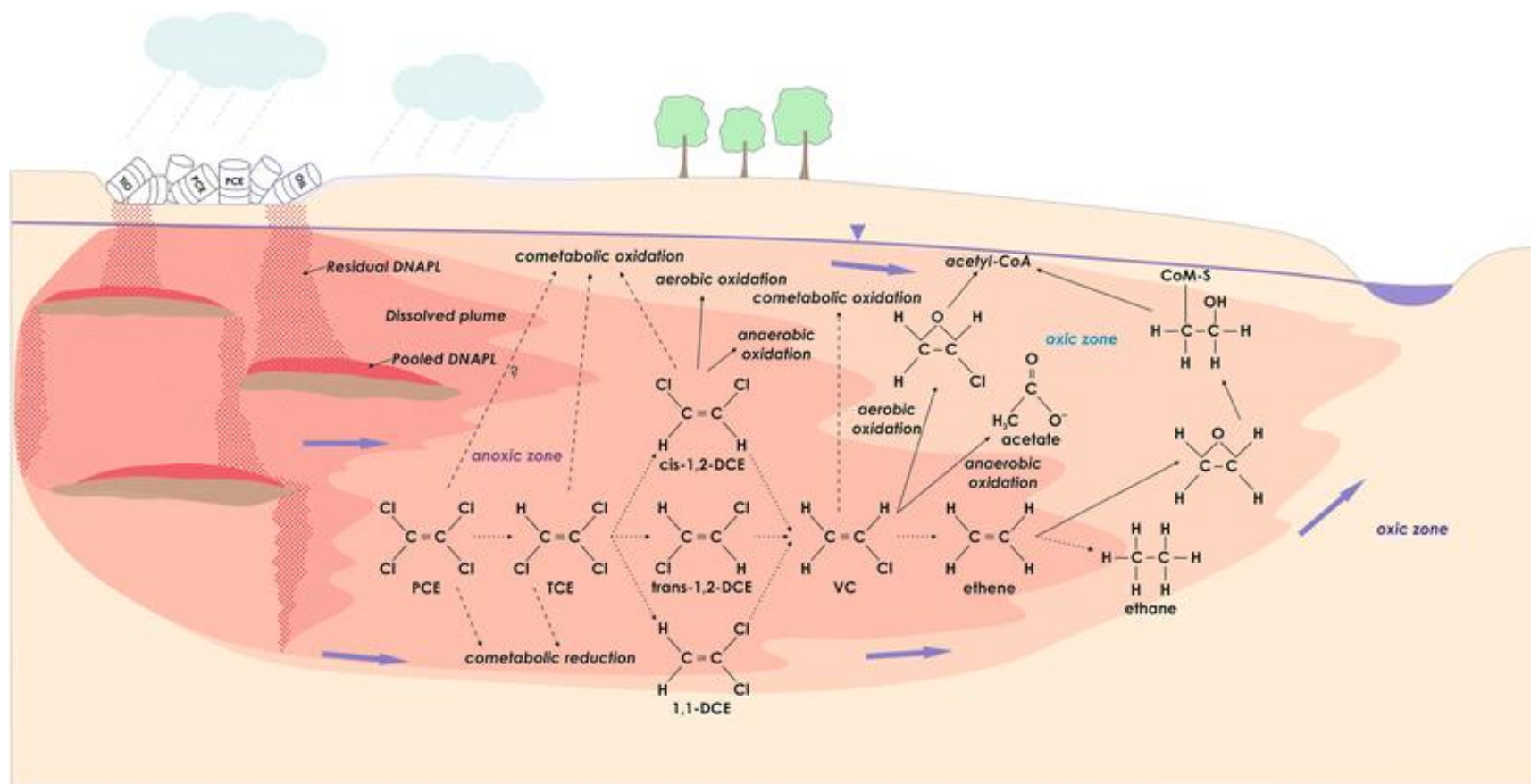
Biodegradace

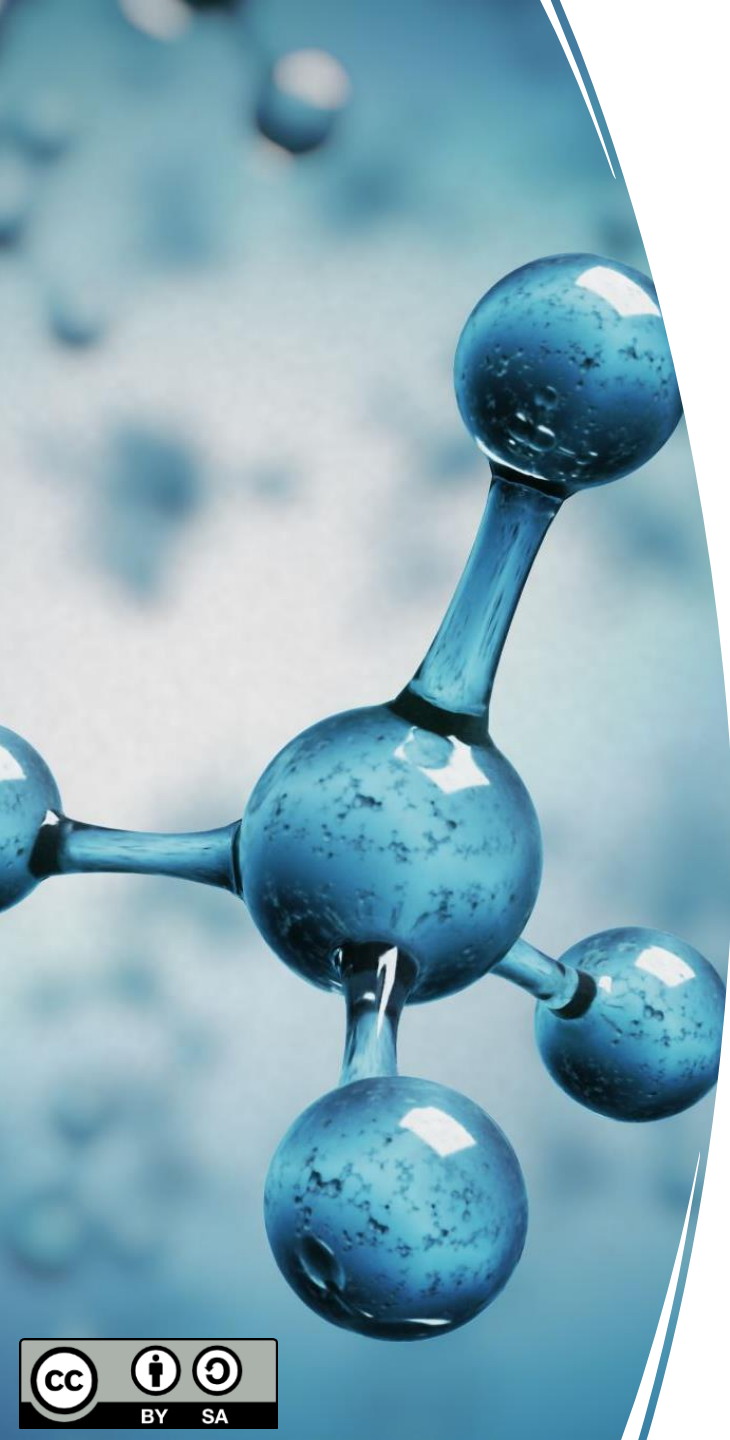
- **Biodegradace** = biologické odbourávání organických látek
- Z lat. *bios* = živý, *degradatio* = odbourávám
- Organické toxikanty jsou velmi často zcela rozloženy - vznikají anorganické sloučeniny uhlíku, dusíku, fosforu, síry a jiných prvků obsažených v původní kontaminující organické látce a tyto jsou uvolňovány do prostředí a zařazeny do koloběhu prvků v přírodě
- **Mineralizace** - úplná biodegradace toxické organické látky na méně nebezpečné meziprodukty nebo až na CO₂, vodu a jednotlivé prvky
- Nemusí vždy dojít k mineralizaci
- Degradační procesy mohou být aerobní i anaerobní
- Při metabolismu toxikantů se významně uplatňuje tzv. **kometabolismus**

Biologická dostupnost – biodegradace



- Aby mohl být polutant biologicky rozkládán, musí se vyskytovat v takové formě, která je pro organismy dostupná
- Obvykle je nutné, aby byl rozpuštěn ve vodě
- Výskyt v plynné nebo nevodné kapalně fázi (NAPL – nonaqueous-phase liquid) a sorpce na půdní materiál snižuje dostupnost toxikantu pro bakteriální buňky

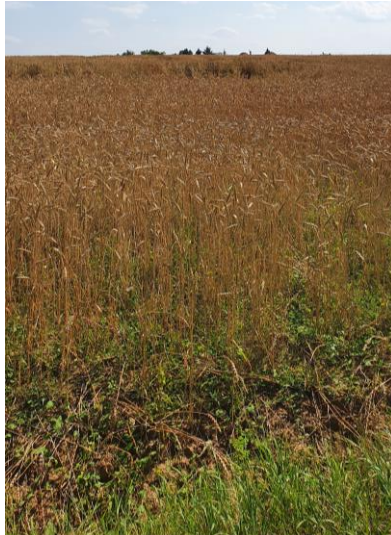




Biokoncentrace

- **Biokoncentrace**
 - Proces, při kterém se v živém organismu hromadí toxikant ve vyšší koncentraci, než je koncentrace v prostředí
 - Týká se především těžkých kovů a POPs, které se v prostředí špatně rozkládají (mají nízkou biodegradabilitu) a mají tendenci se kumulovat v potravním řetězci
 - **Biokoncentrační faktor (BCF)**
 - Míra biokoncentrace
 - Poměr mezi koncentrací látky v organismu a koncentrací v prostředí:
 - $BCF = c_{\text{ORGANISMUS}} / c_{\text{PROTŘEDÍ}}$
- **Bioakumulace**
 - Představuje záchyt v potravním řetězci
 - Bioakumulační faktor (BAF) se stanovuje jako poměr toxikantu v tukové tkáni hodnoceného organismu k tukové tkáni kořisti
- **Biomagnifikace**
 - Je kumulace toxikantu při přestupu na vyšší trofickou úroveň
 - V závislosti na výši trofické úrovně narůstá koncentrace škodlivých látek v organismech, především ve vrcholových konzumentech

Příklad bioakumulace



- Nízká koncentrace pesticidů v obilí

- Někteří škůdci nejsou usmrceni, stále obsahují nízké koncentrace pesticidů

- Drobní ptáci se živí hmyzem
- Dochází k nárůstu koncentrace pesticidů v jejich tukové tkáni
- Koncentrace není natolik vysoká, aby pro ně byla toxická

- Draví ptáci se živí řadou drobných ptáků, čímž dochází k akumulaci vysokých koncentrací pesticidů v jejich tukové tkáni
- Tyto koncentrace mohou způsobit smrt

Příklad biomagnifikace



Vodní řasy

Zooplankton

Ryby

Člověk

Nárůst koncentrace kontaminantu



Zdroje

- **Ekotoxikologie, bioindikace a biomonitoring**, Petr Anděl, 2011, Evernia, ISBN: 978-80-903787-9-7
- **Lékařská Fyziologie**, Otomar Kittnar, Grada 2011, ISBN: 978-80-247-3068-4
- **Farmakologie**, Jan Švihovec a kolektiv, Grada 2018, 978-80-247-5558-8
- **Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů 2.**, zcela přepracované a doplněné vydání, Jiřina Martínková a kolektiv, Grada 2018, ISBN: 978-80-247-4157-4
- **Farmakologie a toxikologie**, Heinz Lüllmann, Klaus Mohr, Grada 2002, ISBN: 8071699764
- **Metabolismus léčiv a jiných xenobiotik**, Lenka Skálová a kol., Karolinum, 2017, ISBN: 978-80-246-3762-4
- **Forenzní a klinická toxikologie**, Marie Balíková, Galén, 2017, ISBN: 978-80-7492-304-3
- **Základy toxikologie pro farmaceuty**, M. Vopršalová, P. Žáčková, Univerzita Karlova, Katedra farmakologie a toxikologie, 1996.
- Slide Player, Anatomická stavba ledvin, [24.08.2022], <https://slideplayer.cz/amp/3093018/>
- Wiktionary, Eagle, [24.08.2022], <https://en.wiktionary.org/wiki/eagle>
- Smithsonian national ZOO and conversation institute, *Small Bird, Big Voice*, [24.08.2022], <https://nationalzoo.si.edu/migratory-birds/news/small-bird-big-voice>
- Thought.Co, *What Is Zooplankton?*, [24.08.2022], <https://www.thoughtco.com/zooplankton-definition-2291632>
- WWF, *One-third of freshwater fish face extinction and other freshwater fish facts*, [24.08.2022], <https://www.worldwildlife.org/stories/one-third-of-freshwater-fish-face-extinction-and-other-freshwater-fish-facts>



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



6. Znečištění ovzduší

Ing. Zuzana Honzajková, Ph.D.



**VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE**



Dílo podléhá licenci Creative Commons 4.0 Česko
Uveďte původ - Zachovejte licenci

Velký londýnský smog - 1952

kombinace několika nepříznivých faktorů - počasí, využívání méně kvalitních paliv, změny v dopravě

- ▶ 5. - 9. prosince 1952 - smogová situace s fatálními následky
V následujících dnech zemřelo, především v důsledku respiračních onemocnění, 4 - 12tis lidí
- ▶ začaly se diskutovat otázky znečišťování životního prostředí,.
- ▶ přijat přelomový Clean Air Act na ochranu ovzduší, který se stal podnětem pro změny i v mezinárodním měřítku

Znečištění ovzduší - obecné informace

Vnášení jedné nebo více znečišťujících látek do ovzduší v důsledku lidské činnosti vyjádřené v jednotkách hmotnosti za jednotku času (**zákon č. 86/2002 Sb., o ochraně ovzduší a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů**).

- ▶ kvalita ovzduší v České republice se od roku 1989 výrazně zlepšila - pomohly k tomu zákony, které donutily elektrárny odsířit a všechny velké zdroje znečištění snížit emise
- ▶ v posledních letech se tento pozitivní trend zastavil a kvalita ovzduší se začíná opět zhoršovat
- ▶ tentokrát za to ovšem nemohou velké továrny, ale často také sami občané
- ▶ největším současným problémem jsou neklesající emise prachových částic - a ty pocházejí především z lokálních topenišť a automobilů

Základní právní úprava

- ▶ 1. Zákon č. 86/2002 Sb. o ochraně ovzduší
- ▶ 2. Vyhláška č. 205/2009 Sb. o zjišťování emisí
- ▶ 3. Vyhláška č. 13/2009 Sb. o stanovení požadavků na kvalitu paliv pro stacionární zdroje
- ▶ 4. Nařízení vlády č. 354/2002 Sb. kterým se stanoví emisní limity

Zlepšení kvality ovzduší v ČR po roce 1989

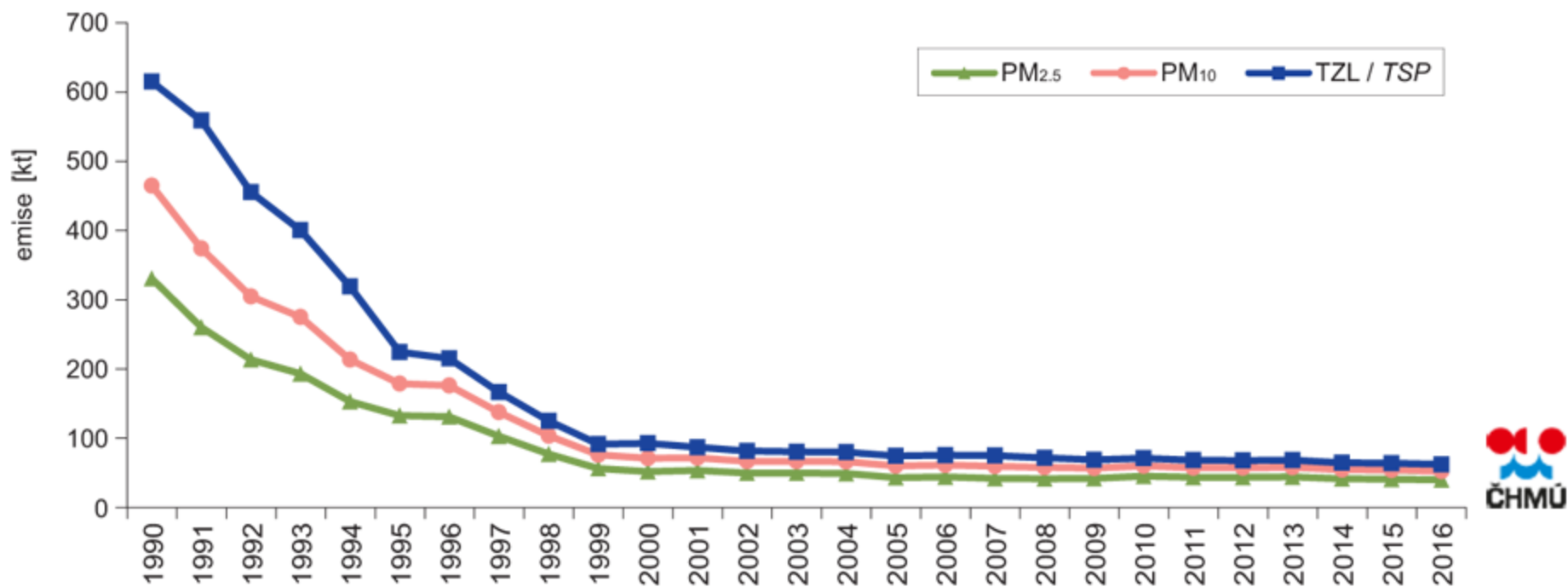
Tuhé znečišťující látky - TZL

- ▶ Total Suspended Particulate Matter (TSP)
- ▶ velikostní skupiny PMX (Particulate Matter),
- ▶ **primární** (přímo produkováné různými zdroji)
- ▶ **sekundární** (vznikající v atmosféře reakcemi oxidů síry a dusíku s různými organickými sloučeninami)
- ▶ v návaznosti na imisní limity rozlišujeme frakce PM10 a PM2,5

Účinky PM

- ▶ primárním cílem toxické působení PM je dýchací trakt;
- ▶ částice s menším průměrem mají negativní dopad na celý organismus;
- ▶ mohou obsahovat těžké kovy a představují nosné médium pro VOC a PAH. Nejčastěji se při inventarizaci emisí
- ▶ úmrtí pacientů s plicními a srdečními chorobami
- ▶ srdeční příhody, aritmie
- ▶ zhoršení průběhu astmatických záchvatů;
- ▶ zhoršení plicních funkcí - podráždění dýchacích cest, kašel, dýchací potíže dráždí sliznici dýchacích cest, mohou způsobit změnu morfologie i funkce řasinkového epitelu až chronické bronchitidy
- ▶ **nádorová onemocnění plic - od roku 2013 (IARC) mezi prokázané lidské karcinogeny skupiny 1**
- ▶ že zvýšení průměrné roční koncentrace PM_{2,5} o 10 µg/m³ zvyšuje celkovou úmrtnost exponované populace průměrně o 6,2 %

Vývoj celkových emisí částic, 1990–2016

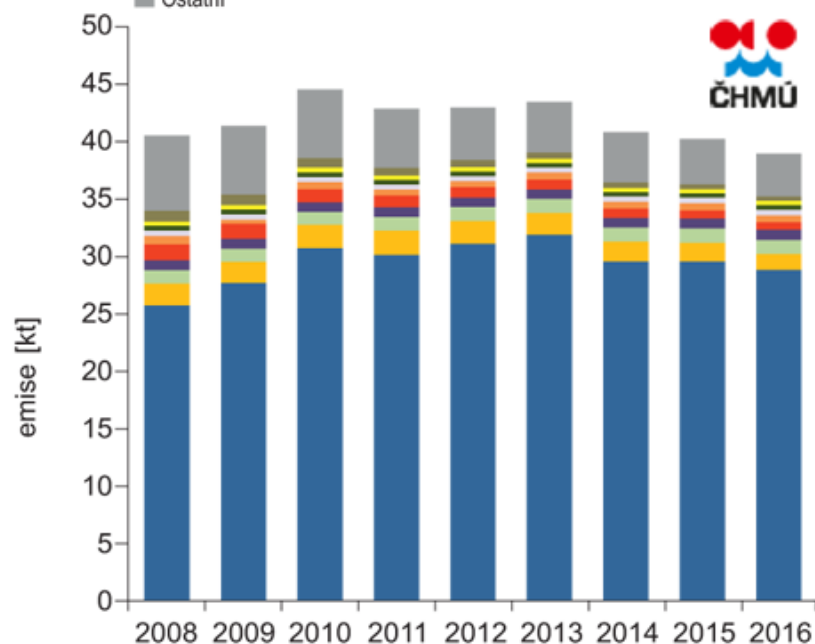


Zdroj: CHMÚ, Grafická ročenka 2017.



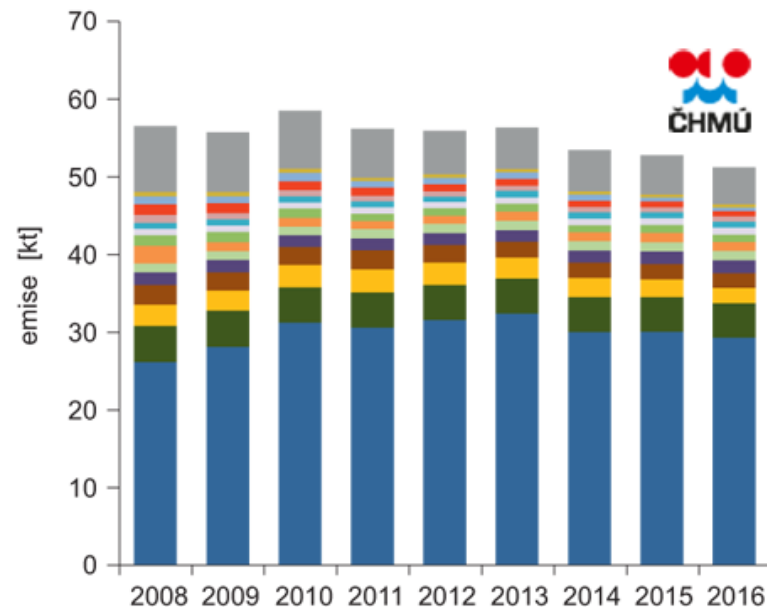
Vývoj celkových emisí PM_{2,5}, 2008–2016

- 1A4bi – Lokální vytápění domácností
- 1A1a – Veřejná energetika a výroba tepla
- 1A4cii – Zemědělství, lesnictví, rybolov: Nesilniční vozidla a ostatní stroje
- 1A3bvi – Silniční doprava: Otěry pneumatik a brzd
- 1A3bi – Silniční doprava: Osobní automobily
- 2A5a – Těžba nerostných surovin (mimo uhlí)
- 1A3bvii – Silniční doprava: Abrazivní vozovky
- 3Dc – Polní práce (orba, sklizeň apod.)
- 5E – Ostatní nakládání s odpady
- 1A3bii – Lehká užitková vozidla
- Ostatní



Vývoj celkových emisí PM₁₀, 2008–2016

- 1A4bi – Lokální vytápění domácností
- 3Dc – Polní práce (orba, sklizeň apod.)
- 1A1a – Veřejná energetika a výroba tepla
- 1B1a – Fugitivní emise z pevných paliv: Těžba a manipulace s uhlím
- 1A3bvi – Silniční doprava: Otěry pneumatik a brzd
- 1A4cii – Zemědělství, lesnictví, rybolov: Nesilniční vozidla a ostatní stroje
- 2A5a – Těžba nerostných surovin (mimo uhlí)
- 3B4gii – Chovy hospodářských zvířat – Chov broilerů
- 1A3bvii – Silniční doprava: Abrazivní vozovky
- 3B4gi – Chovy hospodářských zvířat – Nosnice
- 3B3 – Chovy hospodářských zvířat – Chov prasat
- 1A3bi – Silniční doprava: Osobní automobily
- 2C1 – Výroba železa a oceli
- 2A5b – Výstavba a demolice
- Ostatní



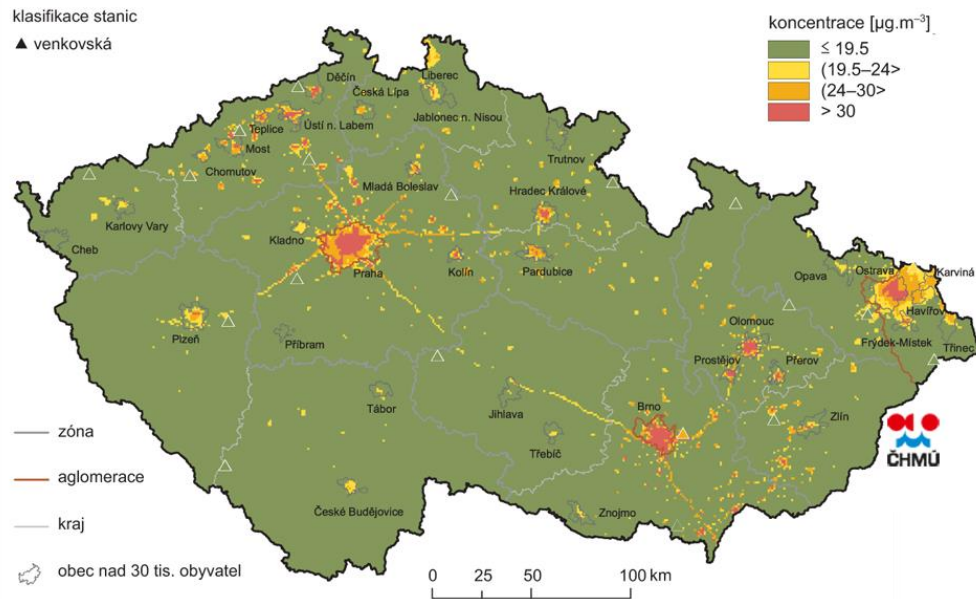
Zdroj: ČHMÚ

oxidy dusíku (NO_x)

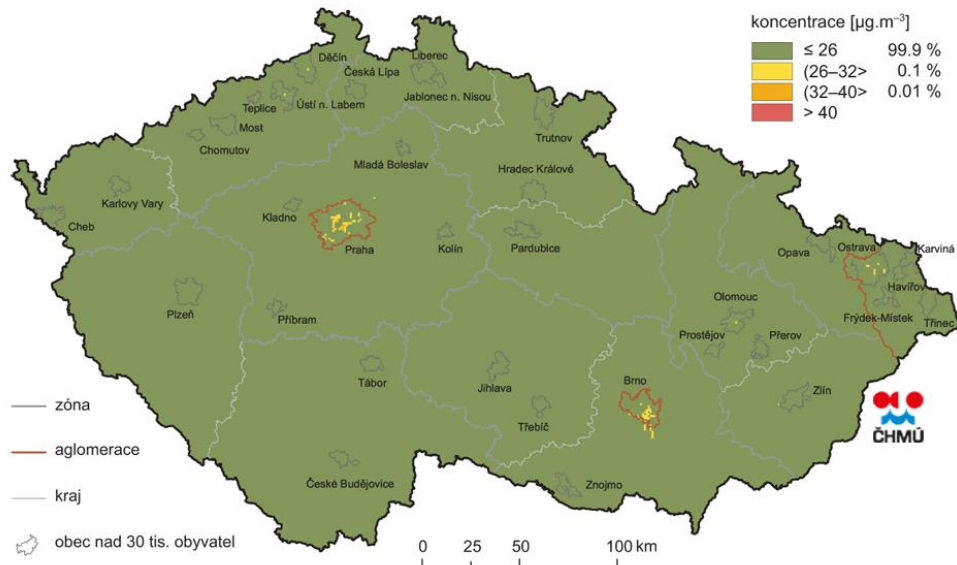
- ▶ Směs oxidu dusnatého (NO) a oxidu dusičitého (NO₂)
- ▶ Pro člověka silně toxické až ve vysokých koncentracích které se v ovzduší běžně nevyskytují
- ▶ Limity pro ochranu rostlin a půdy - spolu s oxidy síry - kyselé deště
- ▶ z hlediska lidského zdraví nejvýznamnější právě oxid dusičitý (NO₂) - velice snadno proniká do plic, kde je ho téměř 60 % pohlceno v krvi
- ▶ Zdraví lidé snesou bez následků krátkodobé zvýšení koncentrace až na 2 000 µg/m³,
- ▶ děti a citliví jedinci nebo lidé s astmatickými potížemi. - za bezpečnou považována koncentrace desetkrát nižší
- ▶ Imisní limit (pro ochranu zdraví lidí) pro průměrné 1 hodinové koncentrace oxid dusičitý je 200 µg.m⁻³ a pro průměrné roční koncentrace 40 µg.m⁻³.

oxidy dusíku (NO_x)

Pole roční průměrné koncentrace NO_x, 2017



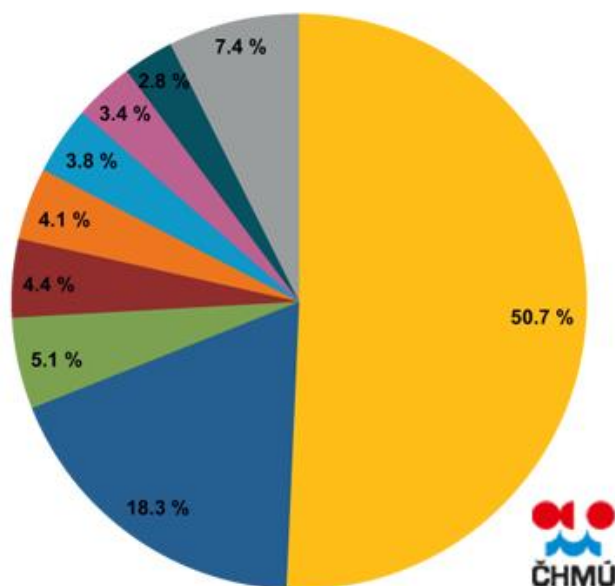
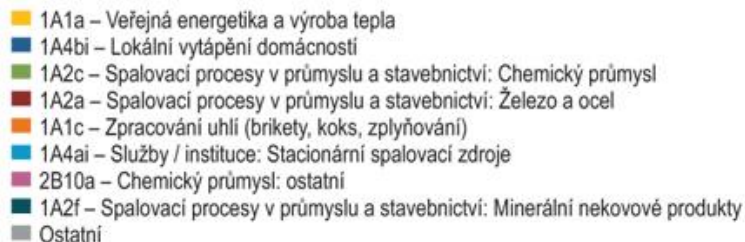
Pole roční průměrné koncentrace NO₂, 2017



Zdroj: ČHMÚ

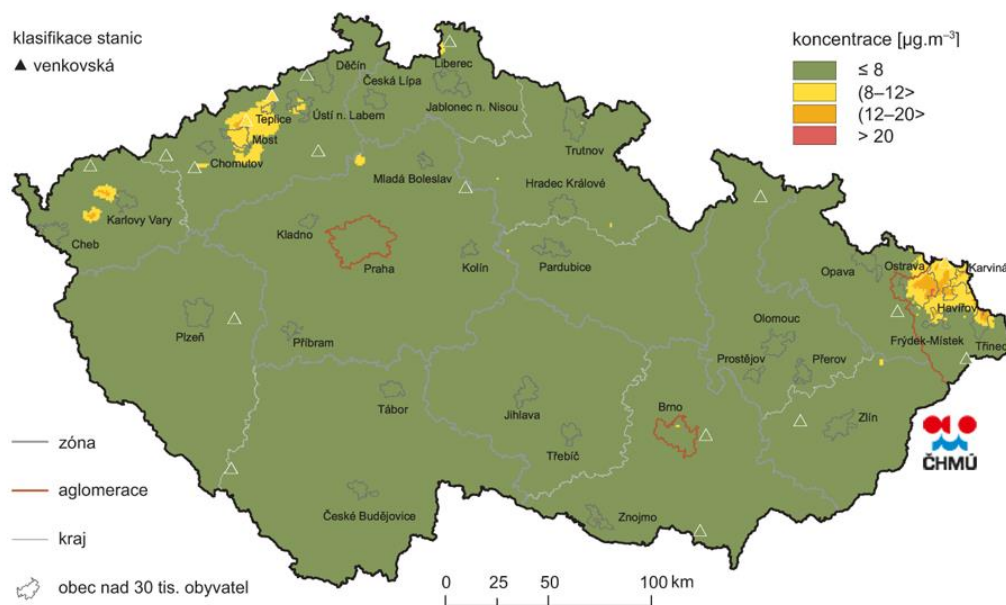
Oxid siřičitý - SO₂

Podíl sektorů NFR na celkových emisích SO₂, 2016

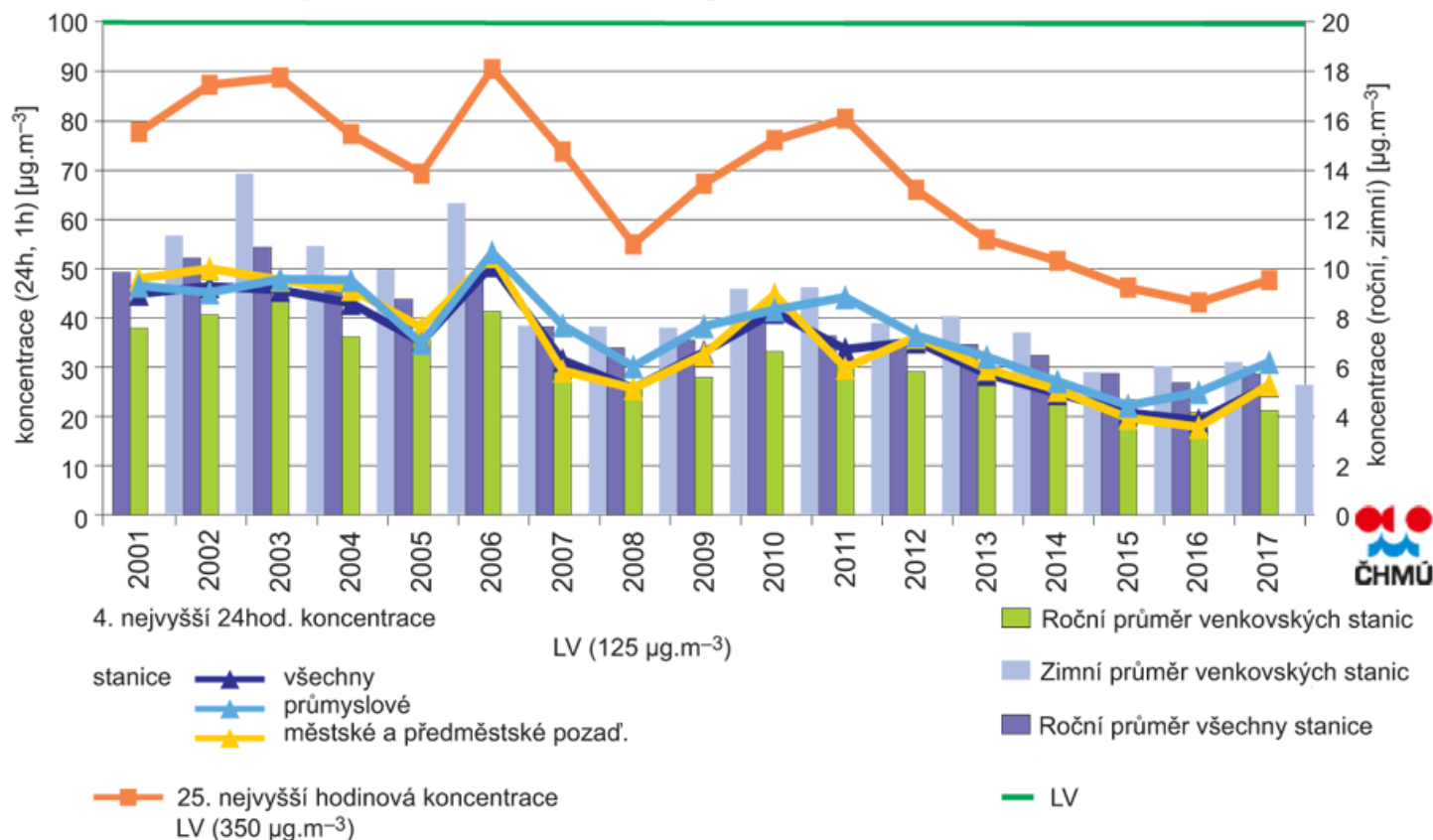


K razantnímu poklesu jeho emisí (téměř o 90 % v porovnání let 1990 a 2006) došlo v 90. letech díky instalaci odsiřovacích zařízení a odlučovačů popílků, rekonstrukcí kotelních zařízení apod. Dříve byly emise SO₂ zodpovědné za vznik tzv. kyselých dešťů, které se například podílely na zničení lesních porostů

Pole průměrné koncentrace SO₂ v zimním období 2017/2018



Trendy ročních charakteristik SO₂ v České republice, 2001–2017



K razantnímu poklesu jeho emisí (téměř o 90 % v porovnání let 1990 a 2006) došlo v 90. letech díky instalaci odsiřovacích zařízení a odlučovačů popílků, rekonstrukcí kotelních zařízení apod. Dříve byly emise SO₂ zodpovědné za vznik tzv. kyselých dešťů, které se například podílely na zničení lesních porostů

Oxid uhelnatý - CO

- ▶ *neproniká pokožkou, expoziční cestou je inhalace*
- ▶ **Vznik COHb** - znemožňuje přenos kyslíku z plic do tkáníhemoglobinu k oxidu uhelnatému je 200 - 250x vyšší než ke kyslíku
- ▶ *Při koncentracích COHb vyšších než 5-10 % může již docházet k subjektivním příznakům, jako je bolest hlavy a závratě*
- ▶ *těžcí kuřáci mohou dosáhnout dlouhodobé koncentrace až 10 % , při „zapalování jedné od druhé nárazově až 15%.*

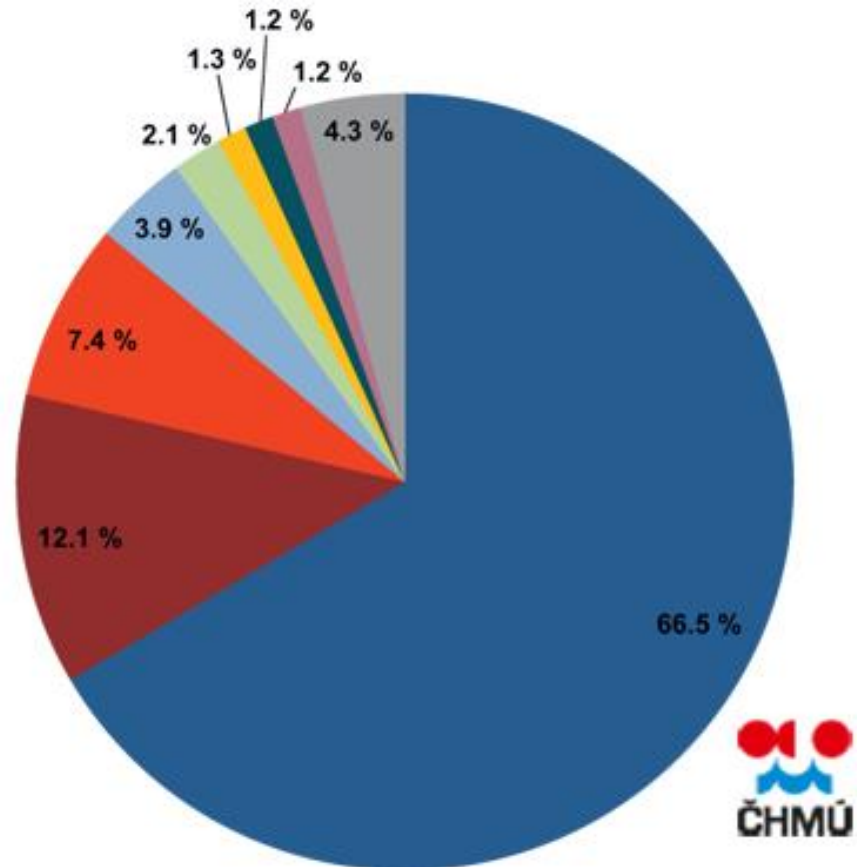
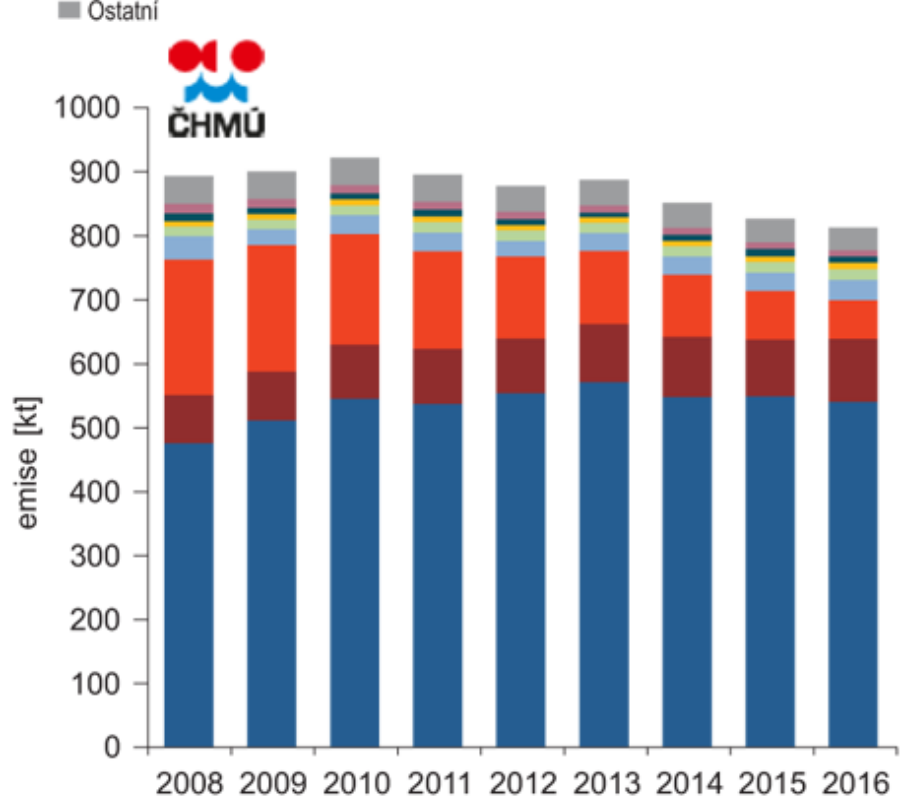
- ▶ ***Lehčí** otravy se projevují bolestmi hlavy, bušením krve v hlavě, tlakem na prsou, závratěmi. Dostavuje se nevolnost případně zvracení.*
- ▶ *Při **těžších** otravách oxidem uhelnatým je typický sklon k mdlobám, slabost a zvýšení tělesné teploty. Pocity jsou někdy podobné alkoholové opilosti, přičemž se postižený může chovat agresivně. Postižený může být silně desorientovaný a může v zamořené oblasti upadnout do bezvědomí.*
- ▶ ***Smrt** nastává zadušením a může nastat jak téměř okamžitě po silné expozici, tak i s prodlevou. Barva kůže se mění na třešňově červenou, což je způsobeno přítomností krve s (COHb) v kapilárách.*

Oxid uhelnatý - CO

- ▶ Z hlediska ochrany zdraví je doporučováno, aby hladina COHb v krvi nepřesáhla 2,5%, to je hodnota, která nemá negativní následky ani pro citlivou populaci (např. lidé se srdečním onemocněním, vyvíjející se plod).
- ▶ V tabulce jsou uvedeny odpovídající doby možné expozice koncentračním hladinám CO.
- ▶ Je však třeba upozornit, že tento časový údaj neplatí pro plod u exponovaných matek, neboť u plodu je poločas eliminace CO mnohem delší.

CO mg/m ³	Čas expozice
100	15
60	30
30	60
10	8hod

Při 800 - 1000 mg/m³ dochází po 20-30 minutách u lidí k lehké otravě (16-20 % karboxyhemoglobinu), po cca 1,5 – 2 hod těžká otrava, úmrtí (70-80% karboxyhemoglobinu)



Podíl sektorů NFR na celkových emisích CO₂, 2016

- 1A4bi – Lokální vytápění domácností
- 1A2a – Spalovací procesy v průmyslu a stavebnictví: Železo a ocel
- 1A3bi – Silniční doprava: Osobní automobily
- 2C1 – Výroba železa a oceli
- 1A4cii – Zemědělství, lesnictví, rybolov: Nesilniční vozidla a ostatní stroje
- 1A1a – Veřejná energetika a výroba tepla
- 1A2f – Spalovací procesy v průmyslu a stavebnictví: *Minerální nekovové produkty*
- 1A3biv – Silniční doprava: Mopedy a motocykly
- Ostatní

Amoniak - NH₃

- ▶ **Hlavním zdrojem emisí amoniaku jsou chovy hospodářských zvířat - 70%**

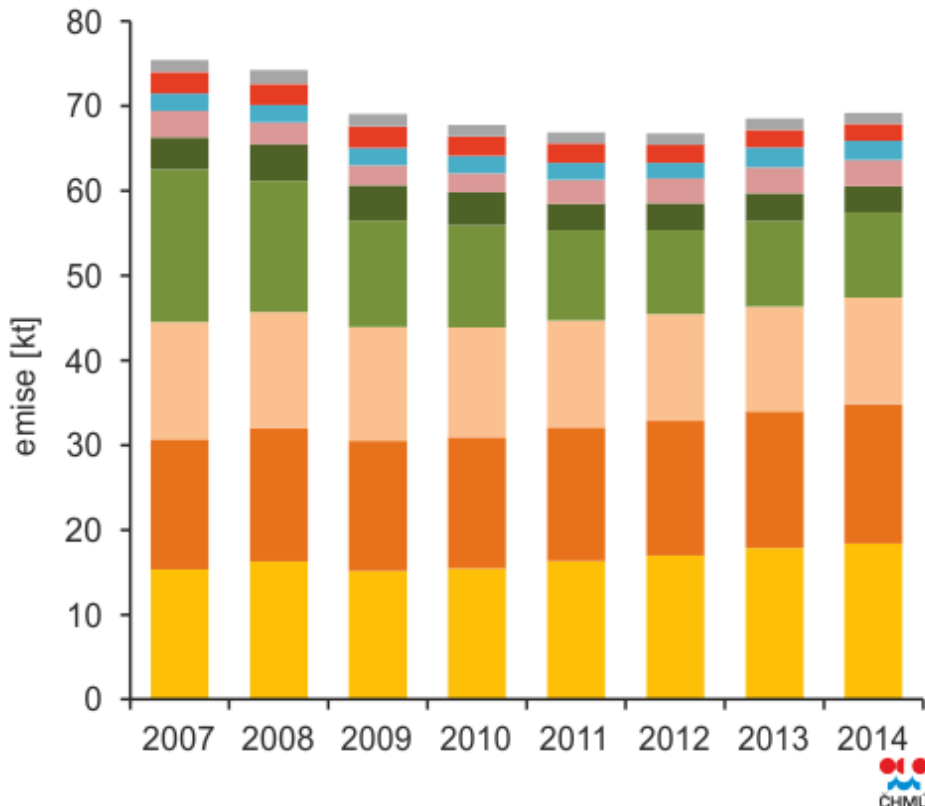
Nové limity znečišťujících látek vycházejí z legislativního usnesení Evropského parlamentu o snížení národních emisí některých látek znečišťujících ovzduší.

SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) 2016/2284 ze dne 14. prosince 2016 o snížení národních emisí některých látek znečišťujících ovzduší, o změně směrnice 2003/35/ES a o zrušení směrnice 2001/81/ES

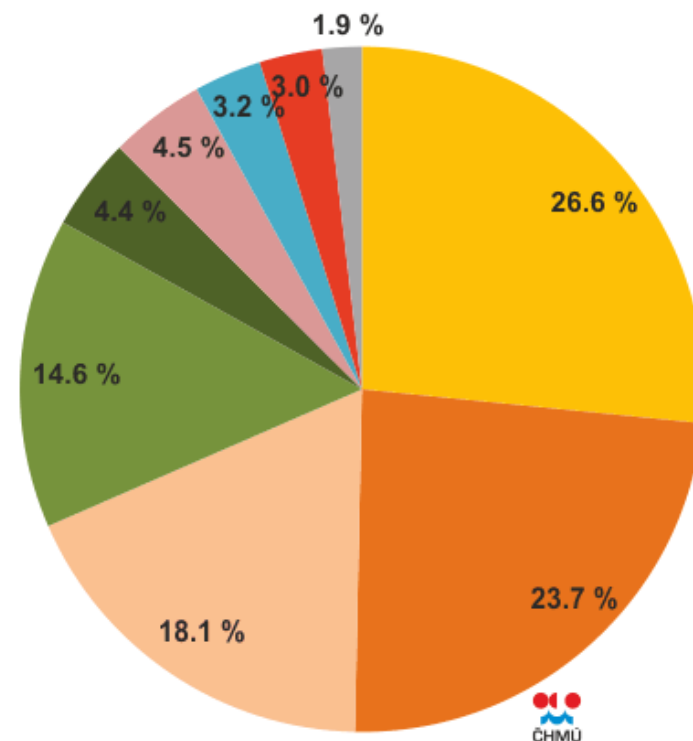
Pro ČR je závazek ke snížení emisí amoniaku (NH₃) oproti roku 2005:

7 % (pro jakýkoli rok od r. 2020 do r. 2029)

22 % (pro jakýkoli rok od r. 2030).



Obr. IV.9.2.2 Vývoj celkových emisí NH_3 , 2007–2014



Obr. IV.9.2.1 Podíl sektorů NFR na celkových emisích NH_3 , 2014

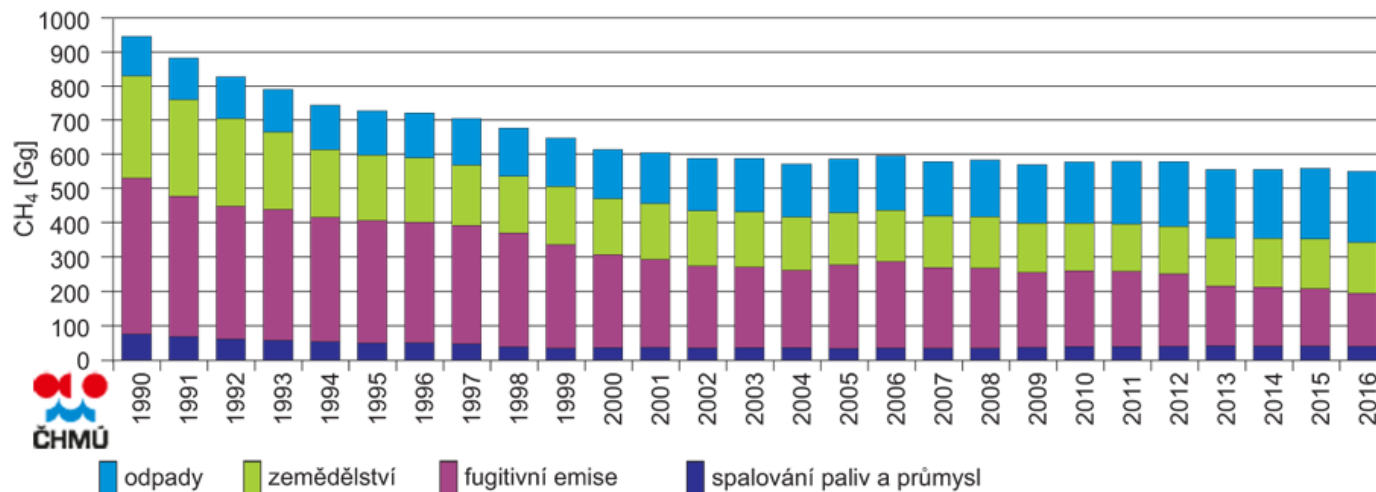
- 3Da1 - Aplikace minerálních dusíkatých hnojiv
- 3B1b - Chovy hospodářských zvířat - Ostatní skot
- 3B1a - Chovy hospodářských zvířat - Chov dojníc
- 3B3 - Chovy hospodářských zvířat - Chov prasat
- 3B4gii - Chovy hospodářských zvířat - Chov broilerů
- 3B4h - Chovy hospodářských zvířat - Ostatní (chov králíků)
- 3B4gi - Chovy hospodářských zvířat - Nosnice
- 1A3bi - Silniční doprava: Osobní automobily
- Ostatní / Other

Methan - CH₄

antropogenní zdroje methanu patří:

- ▶ chov hospodářských zvířat (skot), emise z těžby a zpracování fosilních paliv , spalování biomasy, skládky odpadu
- ▶ nepředstavuje závažné přímé toxické ohrožení některé ze složek životního prostředí nebo zdraví člověka, avšak **vykazuje značnou schopnost přispívat k intenzifikaci skleníkového efektu**
- ▶ absorbuje infračervené záření zemského povrchu které by jinak uniklo do vesmírného prostoru - **přispívá k oteplování atmosféry**,
- ▶ CH₄ absorbuje 23x více IČ záření v porovnání s CO₂

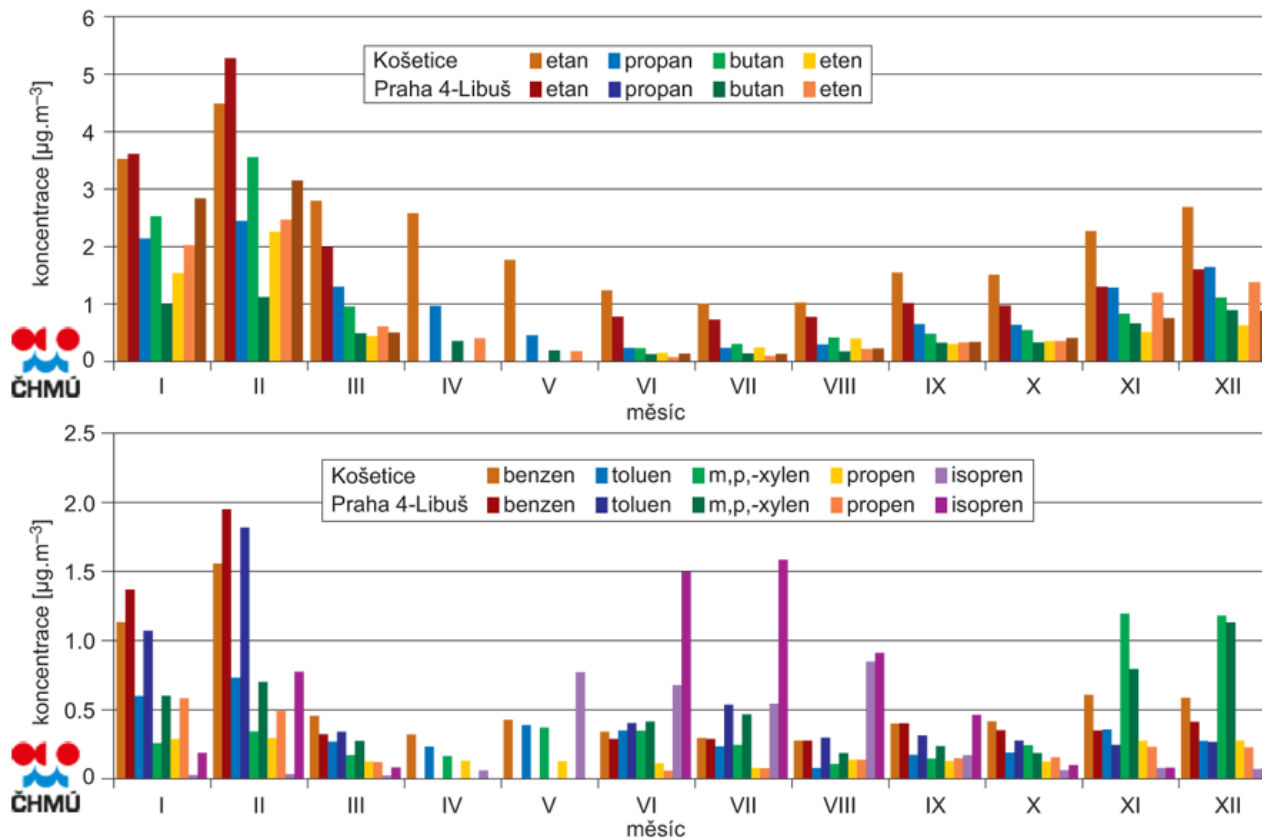
Emise metanu v sektorovém členění, 1990–2016



Těkavé organické látky - VOC

Spolu s oxidy dusíku se VOC významně podílí na procesu tvorby přízemního ozonu a dalších fotooxidačních znečišťujících látek.

Roční chod průměrných měsíčních koncentrací VOC, 2017



ČHMÚ

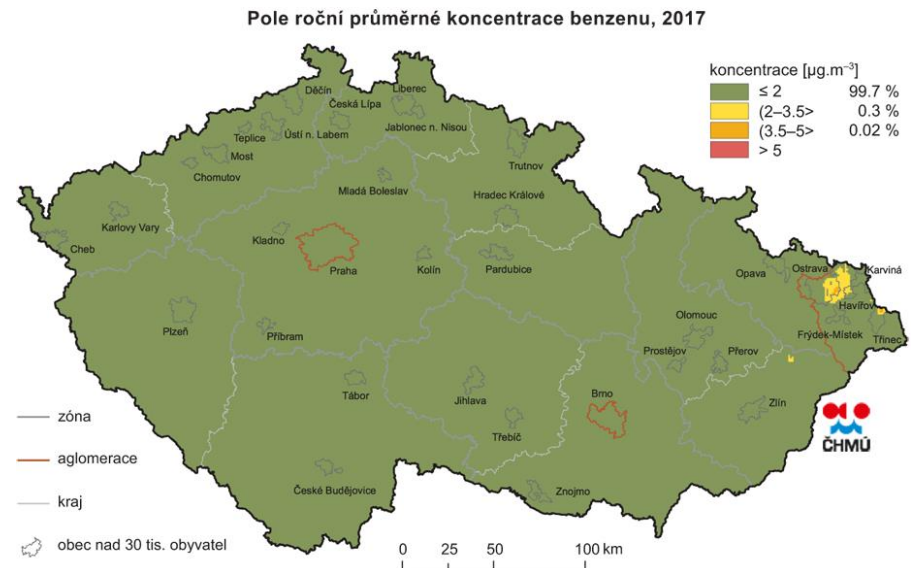
ČHMÚ

Benzen

- ▶ Má nízkou akutní toxicitu,
- ▶ při dlouhodobé expozici má účinky ematotoxické, genotoxické, imunotoxické a karcinogenní
- ▶ nejzávažnějším účinkem benzenu je jeho karcinogenní působení - skupina 1 - prokázaný karcinogen (IARC 1987)
- ▶ studie prokazující vztah mezi expozicí benzenu ze znečištěného ovzduší a vznikem akutní leukemie u dětí (IARC, 2010).

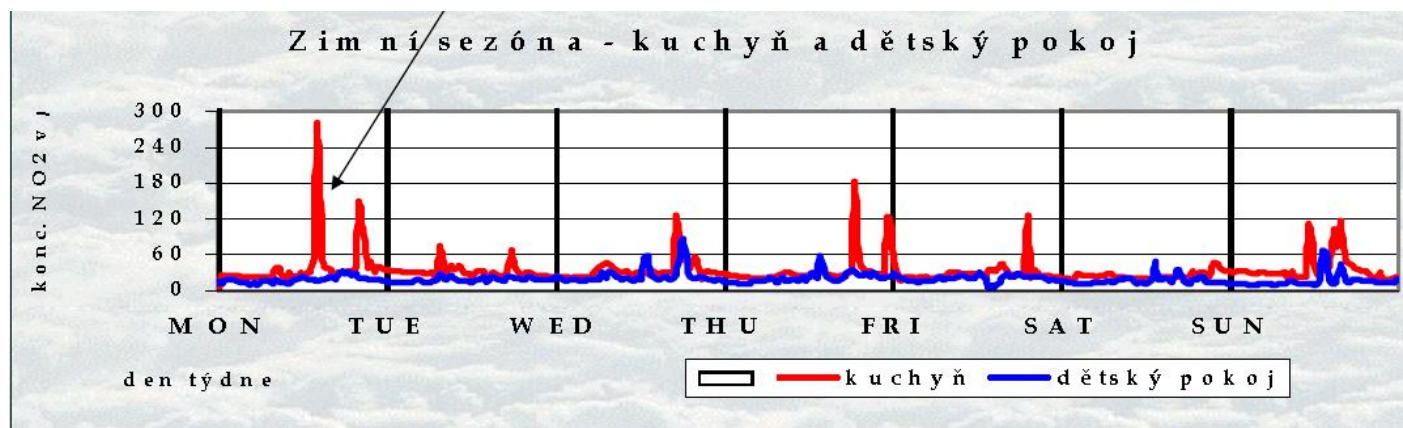
karcinogenního riziko pro
celoživotní expozici
koncentraci
 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ je 6×10^{-6}).

Emise :
výfukové plyny a odpařováním
z palivových systémů vozidel 71%
Spalování pp v domácnostech 15%
použití organických rozpouštědel (4,7 %)



vnější vs. vnitřní ovzduší

- ▶ V umělé atmosféře se pohybujeme denně 18-19h
- ▶ suchý vzduch, chemikálie z umělých hmot, prach (uvnitř budovy je až 10x prašněji než venku,
- ▶ v kuchyni při vaření (na plynu) je více CO, NO a PM10 než v centrech měst!
- ▶ plísně z utěsněných oken... → alergen
- ▶ Ve špatně nebo cirkulačně větraných kuchyních s neodvětranými plynovými sporáky vzniká oxid dusíku NO₂, více než 200 $\mu\text{m} \cdot \text{m}^{-3}$



Zdroj: M.Mikešová, B.Kotlík. Centrum hygieny životního prostředí.

Těkavé organické látky

Ing. Lenka McGachy, Ph.D.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



**VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE**



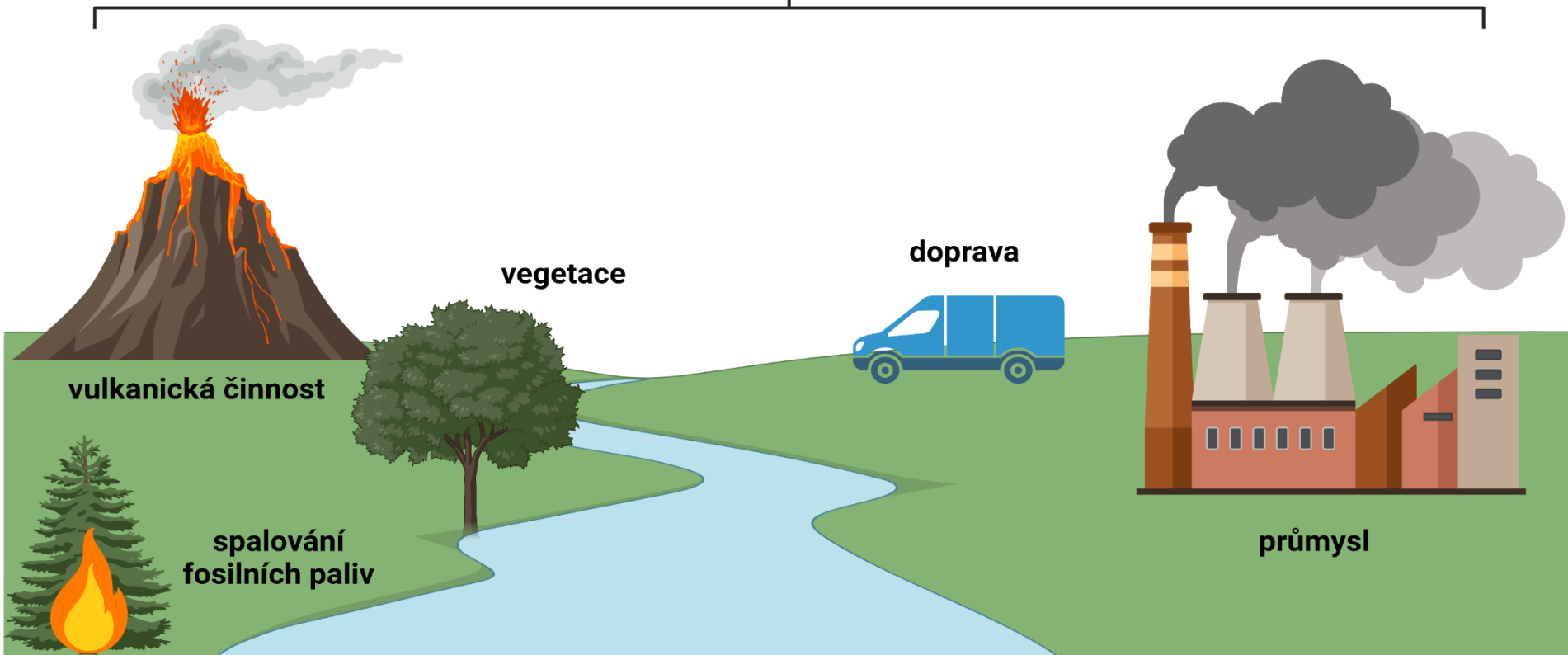
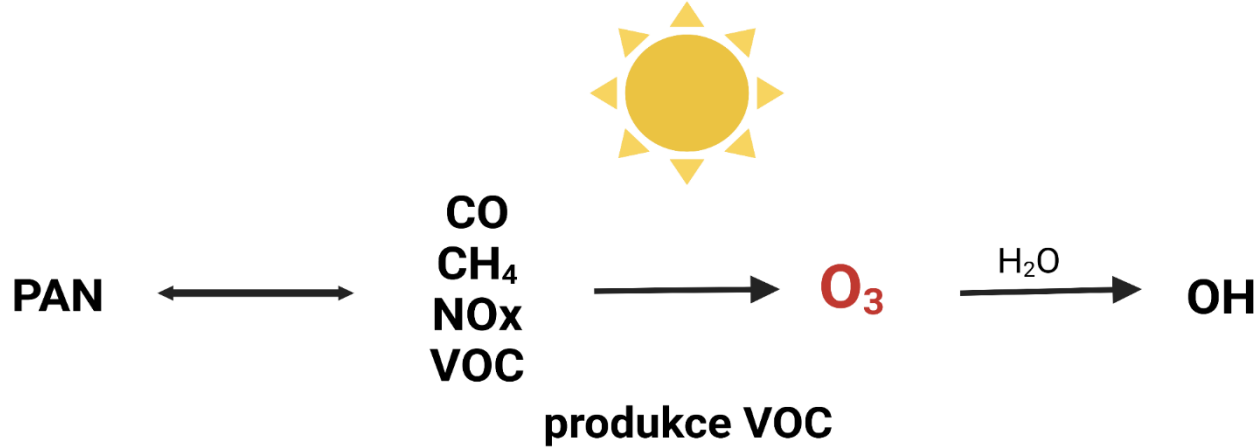
Dílo podléhá licenci Creative Commons 4.0 Česko
Uveďte původ - Zachovejte licenci

Těkavé organické látky VOCs – Volatile Organic Compounds

- Definice UNECE
 - Jsou všechny organické sloučeniny antropogenního původu, jiné než metan, které jsou schopné vytvářet fotochemické oxidanty reakcí s NOX v přítomnosti slunečního záření
- Definice US EPA
 - Látky, jejichž tenze nasycených par při 20°C je rovná nebo větší než 0,13 kPa
- Definice UK
 - Organické sloučeniny, které jsou v atmosféře ve formě plynu, ale které jsou za podmínek nižší teploty a tlaku než je normální stav kapalně nebo pevné – takové organické látky, jejichž tenze nasycených par při 20°C je menší než 760 torr (101,3 kPa) a větší než 1 torr (0,13 kPa)

VOCs

- Struktura: alifatická, alicyklická nebo aromatická
- Funkční skupiny obsahují: halogeny, alkoholy, ketony, glykoly, estery, étery, karboxylové kyseliny, aminy, amidy.
- Rozpouštějí tuky, pryskyřice, vosky
- Expozice
 - Největší množství organických rozpouštědel se používá k chemickým syntézám
 - Více osob je však exponováno rozpouštědly při odmašťování kovů, čištění oděvů, ředění lepidel a barev
 - Některá rozpouštědla se pro vysokou hořlavost používají jako paliva, jiná naopak pro nízkou vznětlivost jako náplň hasicích přístrojů (dříve tetrachlórmetan)



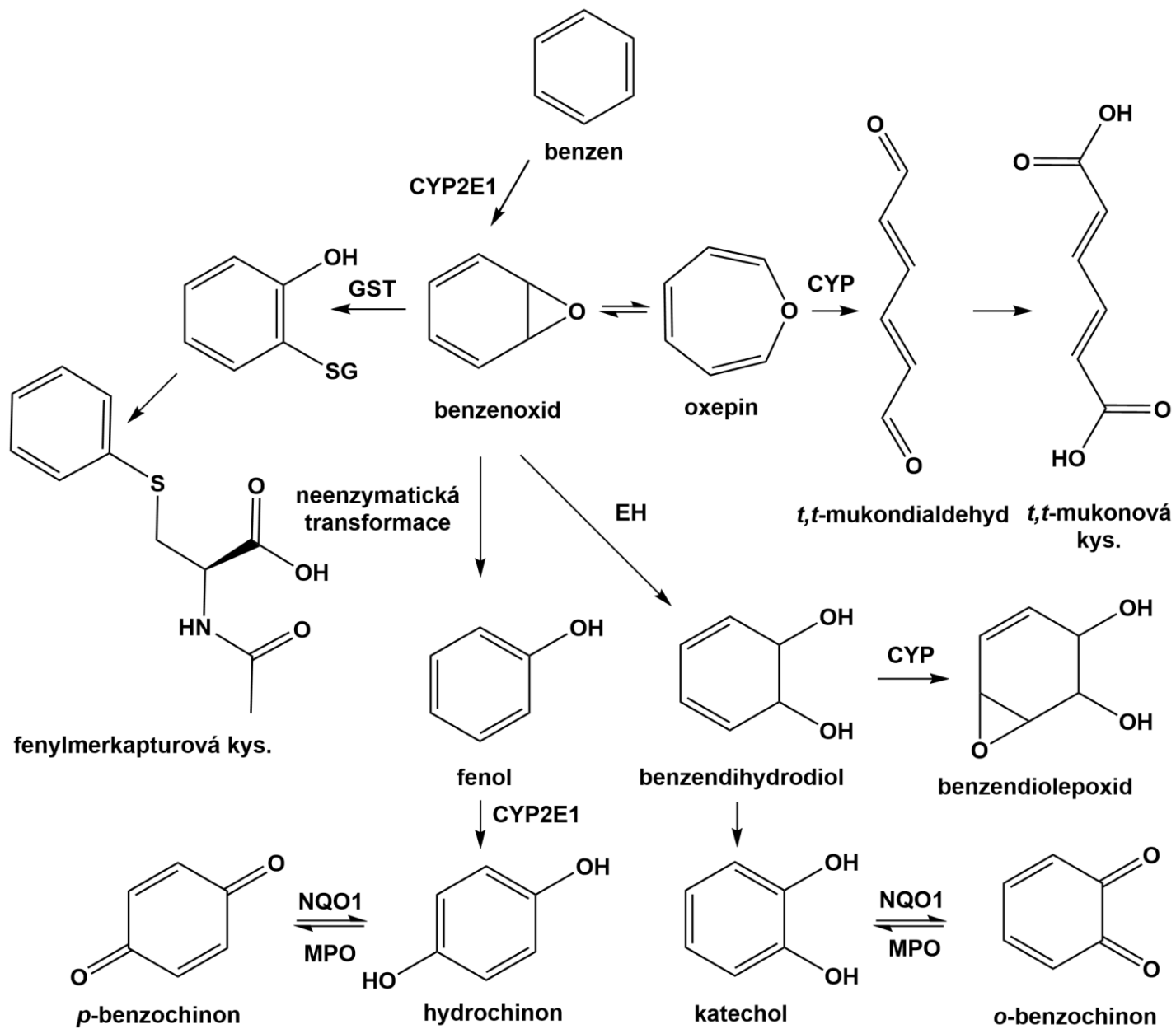
Created with BioRender.com

Aromatické uhlovodíky

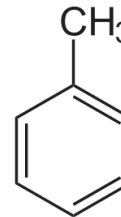
- **Benzen, toluen (metylbenzen), xyleny (o-, m- a p- izomery dimetylbenzenu), etylbenzen, styren (vinylbenzen)**
- **Akutní účinky:**
 - centrálně nervové: excitace, sluchové a zrakové halucinace, dezorientace, závratě, opilost, nauzea, ospalost, bezvědomí
- **Chronické účinky:**
 - dermatitis,
 - neuropsychické poruchy: pseudoneurastenický syndrom, toxická encefalopatie (organický psychosyndrom),
 - benzen: poruchy krvetvorby, pancytopenie
- **Pozdní účinky:**
 - benzen: akutní i chronické leukémie i lymfomy
- **Charakteristika:**
 - Aromatické sloučeniny obsahují alespoň jedno benzenové jádro
 - Vyrábějí se z ropy, méně z dehtu
 - Mají zpravidla charakteristickou aromatickou vůni
- **Toxicita:**
 - Patří sem jedno rozpouštědlo s vysokou toxicitou a karcinogenním účinkem –benzen, ostatní látky patří k méně toxickým
- **Etiopatogeneze:**
 - Aromatické uhlovodíky mají výrazný neurotoxický účinek, benzen je i hematotoxický
 - Vstřebávání plicemi se pohybuje mezi 50–70 %
 - Styren se může za určitých podmínek významně vstřebat kůží
 - Všechny aromatické uhlovodíky jsou podstatnou měrou biotransformovány, hlavní metabolity se využívají pro biologický expoziční test

Benzen

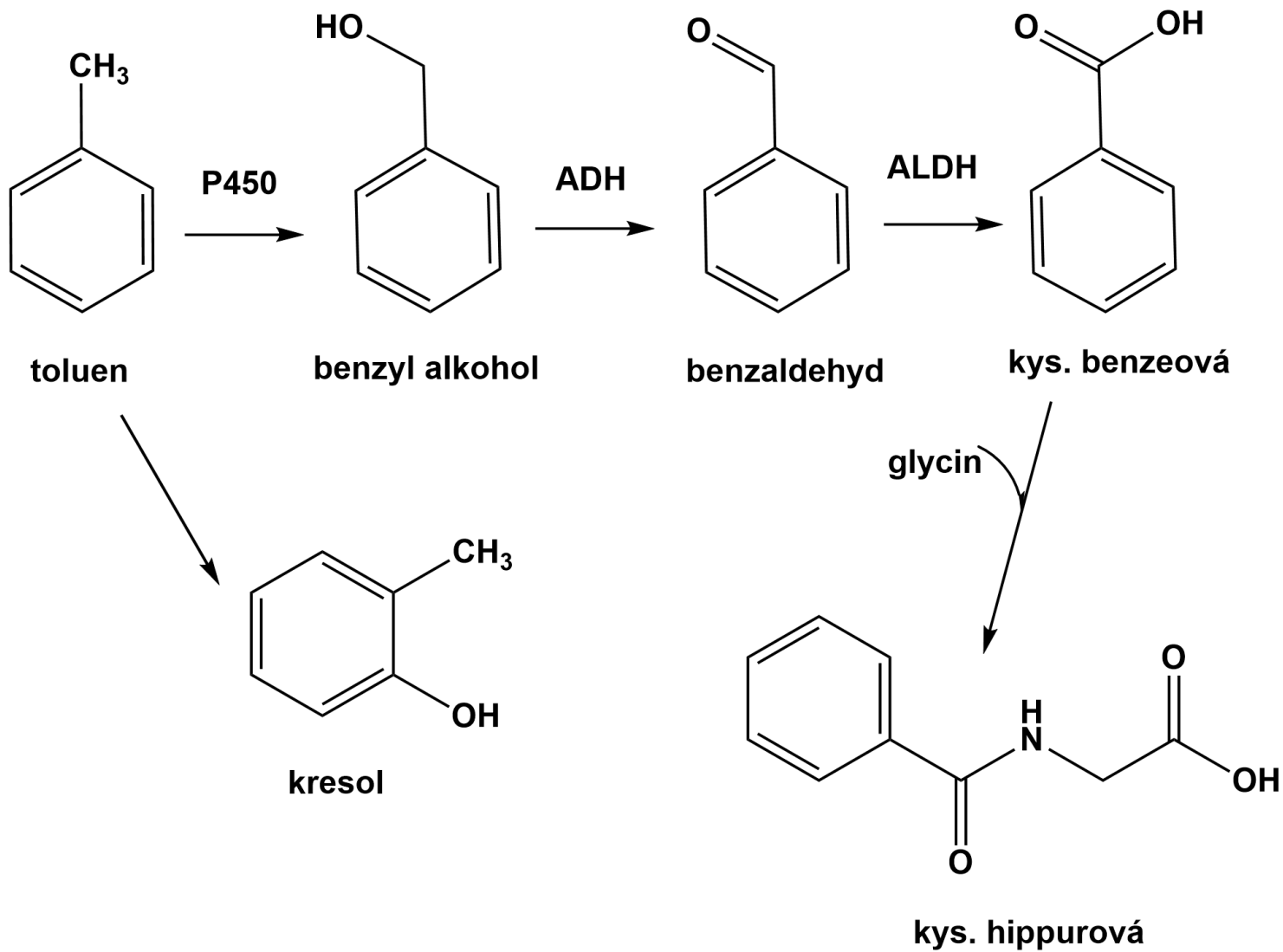
- Sladce zapáchající organická sloučenina a základní surovina pro výrobu řady chemikálií (léčiva, plasty, výbušniny, kosmetika aj.)
- teplota varu 80°C, teplota tání 5,5 °C, 1,79 g.l⁻¹, dobře rozpustný ve většině organických rozpouštědel
- Dopady na životní prostředí
 - Plynný benzen může reagovat (stejně jako ostatní těkavé organické látky) s hydroxylovými radikály (vzniklými fotochemicky) za vzniku organických peroxyradikálů (např. peroxyacetylnitrát) - tyto radikály jsou spolu s oxidy dusíku příčinou **fotochemického smogu**
 - Z půdy a vody rychle odtékává do atmosféry
- Osud v organismu
 - Dobrá absorpce z GITu, plic i kůže
 - Lipofilní – distribuován do tukové tkáně
- Intoxikace
 - **Akutní expozice** – nejvíce postižená CNS
 - mírnější intoxikace – závratě, euforie, bolesti hlavy, zvracení
 - silnější expozice – poruchy vidění, mělká a zrychlená respirace, arytmie, paralýza, bezvědomí
 - **Chronická expozice** – CNS, GIT, kostní dřeň
 - Anémie, leukopenie, trombocytopenie
- Terapie
 - Odstranění kontaminovaného oděvu, exponovanou pokožku umýt vodou
 - Specifické antidotum není známé
 - Léčba chronické otravy – symptomatická s chemoterapií a transplantací kostní dřeně



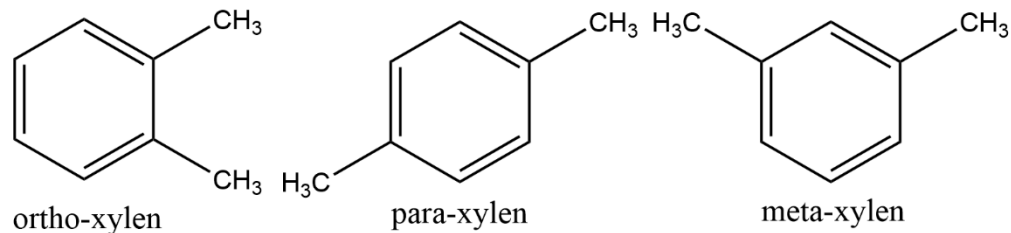
Toluen



- Rozpouštědlo barev, laků, lepidel, často nahrazuje benzen
- čirá bezbarvá kapalina s aromatickým zápachem, teplota tání -93°C a varu 111°C , hustota je 867 kg.m^{-3} , rozpustnost ve vodě 530 mg.l^{-1} , při pokojové teplotě je těkavý a hořlavý, rozpustný v tucích a v organických rozpouštědlech, přirozeně se vyskytuje v ropě, benzín obsahuje 5 – 7% toluenu
- Dopady na životní prostředí
 - Většina emisí toluenu je uvolňována do vzduchu, neakumuluje se v potravních řetězcích
- Osud v organismu
 - Absorpce par plicemi
 - Přímý kontakt s kapalinou – resorpce i kůží
 - Velmi liposolubilní – distribuován převážně do tukových tkání
 - Biotransformován oxidací na metylové skupině za vzniku kyseliny benzeové, která je konjugací vylučována jako kyselina hippurová
 - Asi 20% absorbované dávky vylučováno plicemi v nezměněné formě
- Intoxikace
 - Působí tlumivě na CNS
 - Pokud je čistý neovlivňuje krvetvorbu a nevyvolává leukemii
 - Cílovým orgánem CNS – vzniká chronická encefalopatie (ataxie, tremor, emoční labilita), změny osobnosti
 - Dráždí dýchací orgány, způsobuje srdeční arytmii a poškozuje játra a ledviny, dráždí také kůži a oči
 - Akutní expozice způsobují bolesti hlavy, závratě, únavu, ztrátu koordinace a barevného vidění, zvracení a apatii
 - Chronická expozice způsobuje únavu, ztrátu soustředění a paměti, podrážděnost, trvalé bolesti hlavy a poškození mozečku
 - Může přecházet placentou do plodu a může se také nacházet v mateřském mléce

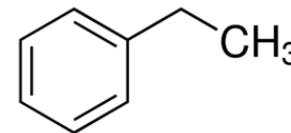


Xyleny



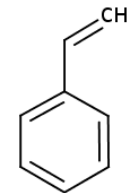
- Xylen je bezbarvá hořlavá kapalina s aromatickým zápachem
- Vyskytuje se ve třech izomerech
 - Podle polohy substituentů (skupina $-\text{CH}_3$) benzenového jádra se rozlišuje orto- (1,2), meta-(1,3) a para-(1,4) xylen
 - Technický xylene je směs těchto tří izomerů, které se vyskytují v různém poměru, přičemž meta-xylene je obvykle zastoupen v největším množství (60 – 70 %)
- Nepatrně rozpustné vodě, v nepolárních rozpouštědlech jsou rozpustné dobře
- Použití:
 - Přidává do benzínu pro zvýšení oktanového čísla
 - Průmyslová rozpuštědla a extrakční činidla v tiskařském a kožedělném průmyslu a při výrobě barev, pesticidů, léčiv, lepidel, parfémů, gumy, plastů, polyesterových vláken a filmů
- Dopady na životní prostředí:
 - škodlivé pro vodní organismy
 - malé množství xylenu se akumuluje v organismech
- Dopady na lidské zdraví:
 - Jejich účinek je obdobný toluenu
 - Poněkud více dráždí a vysušují kůži
 - Jsou téměř kompletně metabolizovány na o-, m- a p-metylbenzoovou kyselinu a v podobě kyselin metylhippurových se vylučují močí.
 - Po vysoké expozici xylenu bylo popsáno poškození ledvin

Ethylbenzen



- Používá jako surovina při výrobě styrenu, slouží také k výrobě dalších chemikálií (acetofenon, diethylbenzen), gumy a plastových obalů, rozpouštědlo a ředidlo barev a laků a přidává se do paliv a do asfaltů
- bezbarvá hořlavá kapalina, teplota tání -95°C , varu 136°C , hustota $867\text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$, rozpustnost ve vodě je $150\text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$, dobře rozpustný v organických rozpouštědlech
- Vyskytuje se v přírodních produktech (ropa, kamenouhelný dehet) i ve výrobcích (inkousty, insekticidy, barvy)
- Dopady na životní prostředí:
 - neperzistentní organická látka, v potravních řetězcích se hromadí poměrně málo, problém v případě havárií – významné poškození ekosystému
- Dopady na lidské zdraví:
 - Neurotoxický
 - Akutní i chronická toxicita poměrně nízké
 - Dráždí dýchací cesty a oči a může také ovlivnit funkci mozku a poškodit kůži
 - Asi ze 70 % se vylučuje v podobě kyseliny mandlové (expoziční test), asi 25 % fenylglyoxylové kyseliny

Styren

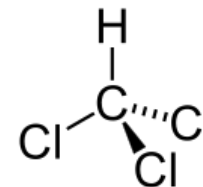


- Bezbarvá olejovitá kapalina se sladkým zápachem, teplota tání je - $30,6^\circ\text{C}$, varu $145,2^\circ\text{C}$ a hustota 906 kg.m^{-3} , páry jsou však těžší než vzduch, špatně rozpustný ve vodě (300 mg.l^{-1}), dobře se rozpouští v organických rozpouštědlech
- Používá se k výrobě plastů (polystyren, akrylonitril-butadien-styren), gumy (styren-butadienový kaučuk), sklolaminátů, v nichž jsou vrstvy skelného textilu spojovány pryskyřicí, ředěnou styrenem
- Dopady na životní prostředí:
 - neperzistentní organická látka, v potravních řetězcích se hromadí poměrně málo
- Dopady na lidské zdraví:
 - Akutní expozice vyvolává dýchací problémy a podráždění očí a má vliv také na GIT
 - Chronická expozice ovlivňuje nervovou soustavu, vyvolává bolesti hlavy, únavu, zvracení, deprese, zhoršení koncentrace a paměti a ztrátu sluchu
 - Může také poškozovat játra, ledviny, krev a žaludek
 - IARC 2A
- Nebezpečí styrenu spočívá v jeho hořlavosti

Chlorované ethany

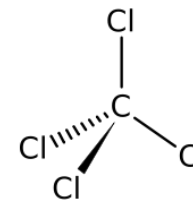
- Tetrachlormetan (CCl_4), chloroform (CHCl_3 , trichlormetan), dichlormetan (CH_2Cl_2 , metylenchlorid), monochlormetan (CH_3Cl , metylchlorid), dichlorethan
- Akutní účinky:
 - centrálně nervové: excitace, dezorientace, závratě, opilst, nauzea, ospalost, bezvědomí,
 - u dichlormetanu tvorba CO
 - hepatotoxicita – u tetrachlormetanu, chloroformu, méně u dichlormetanu, monochlormetanu a dichlorethanu
 - nefrotoxicita u tetrachlormetanu, chloroformu
 - edém plic – vznik fosgenu po kontaktu s plamenem nebo žhavým kovem
- Chronické účinky:
 - dermatitis
 - neuropsychické poruchy – pseudoneurastenický syndrom, toxická encefalopatie (organický psychosyndrom)
 - hepatotoxicita u tetrachlormetanu, chloroformu, méně u dichlormetanu
 - nefrotoxicita u tetrachlormetanu, chloroformu
- Charakteristika:
 - Se zvyšujícím se počtem atomů chlóru se zvyšuje hepatotoxický účinek
 - Nepřítomnost dvojné vazby hepatotoxicitu výrazně zvyšuje, tato rozpouštědla se proto vyznačují vysokou toxicitou
 - Letální dávky lze dosáhnout omylem při požití 1–2 doušků
 - Substituce vodíku chlórem snižuje hořlavost látky
- Použití:
 - Nepatří k běžně používaným rozpouštědlům, tetrachlormetan pro svou nehořlavost dříve užíval běžně jako náplň hasicích přístrojů a pro výrobu freonů, nyní jsou jeho použití limitována spíše na výzkumné účely
 - Chloroform je výborným lepidlem polystyrénu a plexiskla
- Etiopatogeneze:
 - Všechny chlorované uhlovodíky se dobře vstřebávají plicemi, avšak také protrahovaný nebo rozsáhlý kontakt kapaliny s kůží může vést k významné resorpci
 - Personál, ošetřující intoxikované se proto musí chránit před kontaktem s těmito rozpouštědly osobními ochrannými prostředky

Trichlormethan (chlroroform)



- Teplota varu činí 61°C, teplota tání -63°C, hustotou 1483 kg.m⁻³, částečně rozpustný ve vodě (8,2 g.l⁻¹ při 20°C) a dobře mísitelný s organickými rozpouštědly
- Kapalina nasládlého zápachu, používaná převážně jako rozpouštědlo
- Dopady na životní prostředí
 - Nebyla prokázána bioakumulace, většina v atmosféře, kontaminant podzemních vod
- Osud v organismu
 - Rychlá absorpce z GIT a plic, absorpce kůží není významná
 - Monooxygenázovým systémem biotransformován s cytochromem P₄₅₀ na reaktivní metabolity, které vytvářejí v játrech konjugáty s glutathionem (hepatotoxický + následně nefrotoxický účinek)
- Intoxikace
 - Útlum CNS, jaterní a ledvinové poškození, srdeční arytmie
- Terapie
 - V případě nefrotoxicity sloučeniny s SH skupinami (L-cystein, glutation)
 - Inhibice biotransformace např. pyperonylbutoxid

Tetrachlormethan



- je bezbarvá kapalina nasládlého zápachu a hustoty 1594 kg.m^{-3} , teplota varu této látky je $76,3^\circ\text{C}$ a tání -23°C , špatně rozpustný ve vodě (800 mg.l^{-1}), dobře rozpustnou v organických rozpouštědlech, páry jsou zhruba 5× těžší než vzduch
- Rozpouštědlo, vzhledem k zdravotním rizikům (genotoxicita) se od jeho použití upouští
- Dopady na životní prostředí:
 - Nepředpokládá se významnější sorpce na sedimentech či bioakumulace, v atmosféře extrémně stabilní a může zde setrvávat 30 až 50 let

Osud v organismu

- Snadno a rychle absorbován po perorálním požití i po inhalaci, vstřebáván i intaktní kůží

Mechanismus toxického účinku

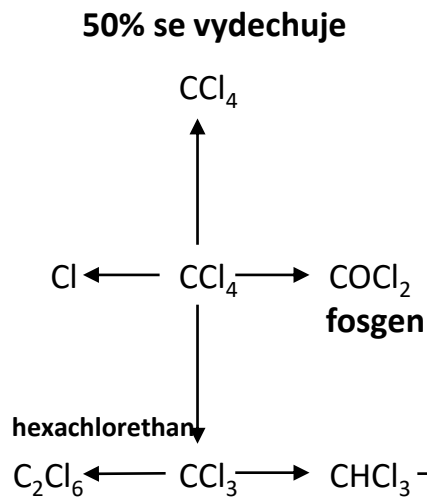
- Vznik reaktivních volných radikálů ($\cdot\text{CCl}_3$, $\text{Cl}_3\text{COO}\cdot$)
- Volné radikály peroxidací lipidů způsobují poškození buněčných membrán a enzymů

Intoxikace

- Útlum CNS, hepatotoxicita, nefrotoxicita, nádor jater u laboratorních zvířat

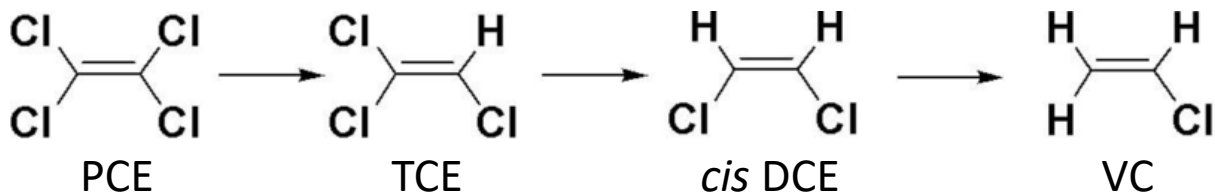
Terapie

- **Perorálně:** zvracení, výplach žaludku s absorpčním uhlím, podávání salinických projímadel, nepodávat mléko či tuky – urychlují absorpci
- **Inhalace:** přenést postiženého na čerstvý vzduch, zabránění hypoxie

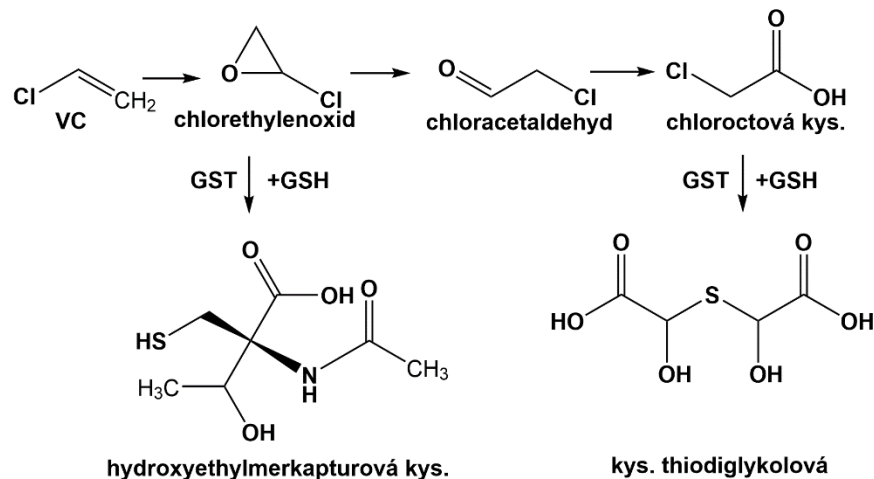


Chlorované etheny

- **Akutní účinky:**
 - centrálně nervové: excitace, dezorientace, závratě, opilost, nauzea, ospalost, bezvědomí,
 - edém plic – vznik fosgenu po kontaktu s plamenem nebo žhavým kovem
- **Chronické účinky:**
 - dermatitis,
 - neuropsychické poruchy – pseudoneurastenický syndrom, toxická encefalopatie (organický psychosyndrom)
- **Charakteristika:**
 - Se zvyšujícím se počtem atomů chlóru se zvyšuje narkotický účinek
 - Přítomnost dvojné vazby hepatotoxicitu potlačuje.
 - Svým toxickým účinkem se tyto látky podobají toluenu, náhodné vypití několika doušků pacienta neohrozí na životě
 - Přítomnost chlóru v molekule **při oxidaci** je však příčinou vzniku **fosgenu** s rizikem vyvolání edému plic
 - Vinyl chlorid – **karcinogen**
- **Použití:**
 - Užívají se v čistírnách oděvů, k odmašťování v kovoprůmyslu, jako rozpouštědla laků, pryskyřic, olejů, vosků
- **Etiopatogeneze:**
 - dobře se vstřebávají plicemi, protrahovaný nebo rozsáhlý kontakt kapaliny s kůží může vést k významné resorpci
 - Účinky se objevují po několika minutách po inhalační expozici, po požití za 1–2 hodiny
 - Mechanismem účinku může být stimulace GABA receptorů a blokáda neuronálního kalciového kanálu



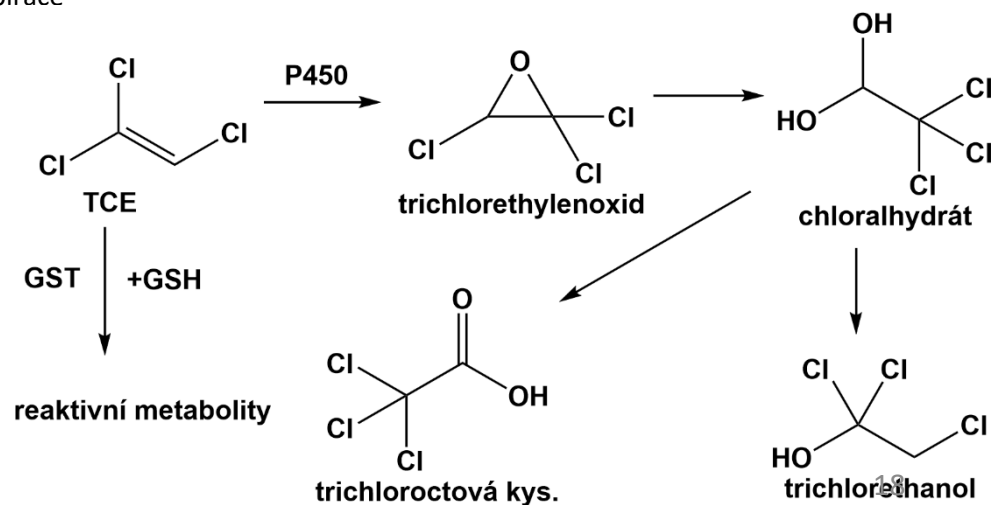
Monochlorethen (vinylchlorid - VC)



- Hořlavý plyn, ze kterého se polymerizací vyrábí PVC
- teplota varu je -13°C a tání -154°C , hustota zkapalněného VC je $908\text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$, plynný VC je těžší než vzduch (zhruba 2×), ve vodě je rozpustný omezeně ($8,8\text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$), rozpouští se ve většině organických rozpouštědel
- Hořením VC vzniká oxid uhličitý a kyselina chlorovodíková
- Dopady na životní prostředí
 - Snadno vytěká do atmosféry, kontaminant podzemních vod
- Osud v organismu
 - Mikrosomální oxidace na chlorethylenoxid, který se kovalentně váže na DNA (mutagenní a karcinogenní účinek), konečný metabolit je kyselina thioglykolová (moč)
- Intoxikace
 - Akutní expozice – tlumivý účinek na CNS
 - Chronické účinky
 - Prokázaný lidský karcinogen (angiosarkom jater a zřejmě i plic)
 - Karcinogenní účinky pouze u jedinců, kteří byli dlouhodobě exponováni této látkou
 - PEL = $7,5\text{ mg}/\text{m}^3$, NPK-P = $15\text{ mg}/\text{m}^3$ (9/2013 Sb.)
- Terapie
 - Symptomatická léčba

Trichlorethen (TCE)

- je bezbarvá viskóznější kapalina, s nasládlým zápachem podobným chloroformu, teplota varu je 87°C a tání - 86°C, mírně hořlavý, bod vzplanutí činí 32°C a samozápalná teplota 410°C, hustota 1465 kg.m⁻³ a rozpustnost ve vodě při 25°C 1,1 g.l⁻¹
- Používán jako průmyslové rozpouštědlo, dříve se používal jako inhalační anestetikum
- Dopady na životní prostředí
 - Nebyla prokázána bioakumulace, většina v atmosféře, kontaminant podzemních vod
- Osud v organismu
 - Inhalace – útlum CNS
 - Perorálně – kumulace v tukové tkáni a částečně v játrech, asi 60% inhalovaného TCE se metabolizuje na kyselinu trichloroctovou a trichlorethanol
- Intoxikace
 - Útlum CNS, srdeční arytmie, atakuje parenchymatózní orgány, s alkoholem způsobuje „antabusový fenomen“
- Terapie
 - Výplach žaludku plus podání velkého množství parafínového oleje
 - Symptomatická léčba – podpora cirkulace a respirace



Perchloroethene (PCE)

- je bezbarvá nehořlavá kapalina nasládlé vůně, teplota varu je 121°C, teplota tuhnutí -22,4°C, rozpustnost ve vodě činí 150 mg.l⁻¹ při 25°C, hustota při 20°C je 1623 kg.m⁻³
- vynikající čistící prostředek, při regeneraci katalyzátorů v rafineriích ropy, rozpouštědlo nebo jako extrakční činidlo pro tuky, pryskyřice, oleje, vosky
- Dopady na životní prostředí:
 - má snahu se rychle odpařit do ovzduší
 - v horninovém prostředí ve formě volné fáze, nebo rozpuštěný ve vodě,
 - má snahu k bioakumulaci
- Dopady na lidské zdraví:
 - z větší části se vylučuje nezměněn plicemi, jen malá množství se metabolizují na trichlorethanol a trichloroethanovou kyselinu
 - zvýšení pravděpodobnosti onemocnění rakovinou
 - poškození reprodukčních funkcí u obou pohlaví

Ropné látky

- **Benzíny**

- jsou směsi uhlovodíků C4 až C12, vroucí v rozmezí teplot 30°C až 210°C
- obsahují alkany, isoalkany, cyklopentany, cyklohexany, benzen a jeho homology
- poměr jednotlivých uhlovodíkových skupin závisí na druhu ropy a jejich zpracování na benzíny

- **Petroleje**

- jsou směsi uhlovodíků C12 až C18, vroucí v rozmezí teplot 140°C až 300°C
- letecké petroleje mají body varu v rozmezí teplot 150°C až 275°C
- obsahují alkany, isoalkany, alkylnafteny, alkylbenzeny, dicykloalkany, tricykloalkany, vyšší aromatické uhlovodíky (naftalen, alkylnaftaleny), kondenzované polycyklické uhlovodíky (tetralin, indan)
- Jejich maximální hustota je 0.820 g.cm⁻³

- **Plynové oleje**

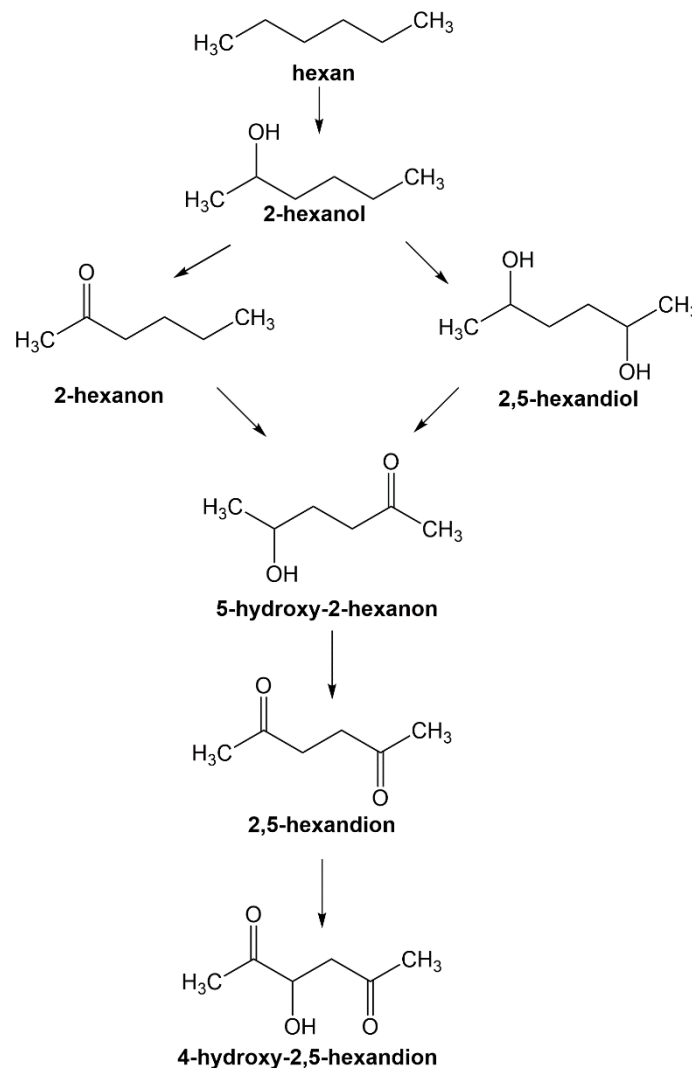
- obsahují uhlovodíky C16 až C24
- jsou to obdobné uhlovodíky jako u petroleje, ale kromě toho i vyšší homology a tricyklické uhlovodíky
- v porovnání s petroleji je v plynových olejích přítomno více cyklických, dicyklických a cyklanoaromatických uhlovodíků a méně alkanů, isoalkanů a nealkylovaných aromatických uhlovodíků
- Plynové oleje ve směsi s petroleji tvoří motorové nafty vroucí převážně mezi teplotami 150°C až 360°C
- Výševroucí podíly plynového oleje mohou být součástí topných olejů

- **Mazací oleje**

- jsou odparafinované a odasfaltované destiláty z destilace ropy za sníženého tlaku, obsahujíc zejména uhlovodíky C24 až C40, popř. i vyšší
- z jednotlivých typů převládají alkylcyklany s jedním delším a několika krátkými alkyly

n-hexan, 2-hexanon

- C_6H_{14} , $C_6H_{12}O$
- Bezbarvá kapalina, t.v. $69^{\circ}C$, má 5 izomerů, použití převážně jako rozpouštědlo, součást benzínu, lepidel, farmacie, extrakční činidlo
- Osud v organismus
 - Biotransformace na 2,5-hexandion – neurotoxické účinky
- Intoxikace
 - **Akutní po inhalační expozici** – mírná euforie, ospalost, bolest hlavy, nevolnost
 - **Subchronická a chronická po inhalační expozici** – periferní axonopatie – ztráta citlivosti prstů, třes, později úbytek svalové hmoty, poruchy chůze, po zasažení CNS – také poruchy zraku, rozmazané, barevně posunuté vidění, poruchy mimiky, strnulost
- Terapie
 - Parafínový olej, specifické antidotum neexistuje



Benzin

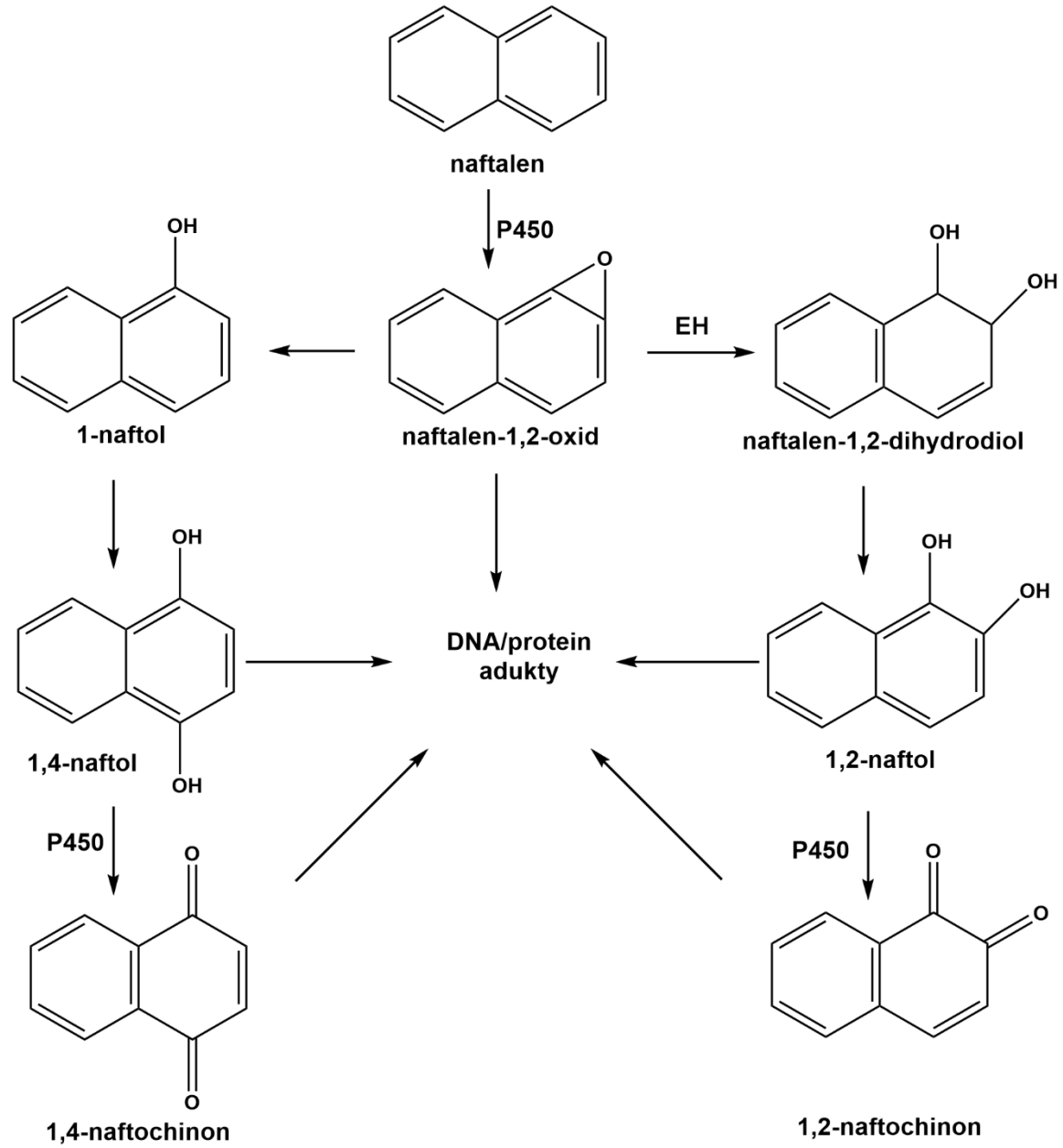
- Nejedná se o chemicky jednotnou látku (směs uhlovodíků $C_4 - C_{12}$) s příměsí určitého procenta aromatických uhlovodíků (např. benzeňu)
- Osud v organismu
 - Páry benzínu se vstřebávají plícemi dobře
 - Absorpce ze žaludku špatná
- Intoxikace
 - Účinky záleží na jeho složení
 - Perorálně: CNS, nekoordinovanost pohybů, desorientace, ataxie, delirium, kóma
 - Inhalace: útlum CNS, zcitlivění myokardu
 - Aspirace: po perorálním podání, laváž žaludku
 - Chronické inhalační otravy – deprese, deliria, ztráty paměti, útlum kostní dřeně (benzen)
- Terapie
 - Nenavozovat zvracení (popř. výplach žaludku), podávání salinických projímadel ($MgSO_4$)

Naftalen

Bílá krystalická látka, snadno sublimuje, prekurzor chemických látek, např. anhydrid kys. ftalové, výroba plastifikátorů do betonu, barviv, tenzidů, rozpouštědel, insekticid proti molům (naftalín), zdrojem jsou emise z dopravy a topenišť, získávání z černouhelném dehtu

Intoxikace

- Akutní po inhalační expozici - bolest hlavy, zvracení, průjem, křeče, respirační paralýza
- Chronická po inhalační expozici – únava, hemolýza (rozpad červených krvinek), leukocitóza (zvýšení počtu bílých krvinek, hepatotoxický
- Látka s potencionálním karcinogenním účinkem pro člověka
- Skupina 2B podle IARC
- Akutní při zasažení oka - vznik šedého zákalu oční čočky (kataraktogenní působení)



Formaldehyd

- Za normálních podmínek bezbarvý plyn s pronikavým zápachem, teplota varu je $-19,2^{\circ}\text{C}$, tání -118°C a hustota 1400 kg.m^{-3} , za vyšších teplot ($> 150^{\circ}\text{C}$) se rozkládá na kyselinu mravenčí a oxid uhelnatý, ve vodě 35-38% roztok (*formalin*)
- Výroba platů, pryskyřic, lepidel, desinfekční prostředek, fixace tkání
- IARC kvalifikován jako lidský karcinogen způsobující rakovinu dýchacího a gastrointestinálního traktu
- Dopady na životní prostředí
 - Neakumuluje se v potravních řetězcích
 - Citlivé jsou zvláště řasy a ostatní jednobuněčné organismy
- Osud v organismu
 - Nejčastěji inhalace
 - Odbourává se převážně na kyselinu mravenčí (HCOOH), částečně redukován na metanol
- Intoxikace
 - Aldehydy = výrazné lokální dráždivé účinky
 - respirační potíže, zánět nosní sliznice, zánět průdušek a otok nebo zánět plic, příznaky astmatu
 - zákal rohovky až ztrátu zraku
 - podráždění a záněty kůže, kontaktní ekzémy
 - při požití poleptání až perforace sliznic
 - poškození CNS, ledvin, jater
- Terapie
 - Inhalace kyslíku + bikarbonáty, antibiotika
 - Perorálně – výplach žaludku + bikarbonáty

Zdroje

- Nemoci z povolání a intoxikace, prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc. a kolektiv, **Univerzita Karlova v Praze – Nakladatelství Karolinum 2014.**
- M. Vopršalová, P. Žáčková, **Základy toxikologie pro farmaceuty**, Univerzita Karlova, Katedra farmakologie a toxikologie, 1996.
- K. Ševela, P. Ševčík a kol., **Akutní intoxikace a léková poškození v intenzivní medicíně**, GRADA, 2011.
- Integrovaný registr znečišťování: www.irz.cz



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

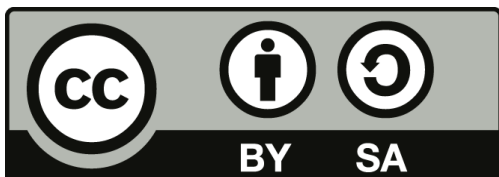


8. Environmentální polutanty - těžké kovy a metaloidy

Ing. Zuzana Honzajková, Ph.D.



**VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE**

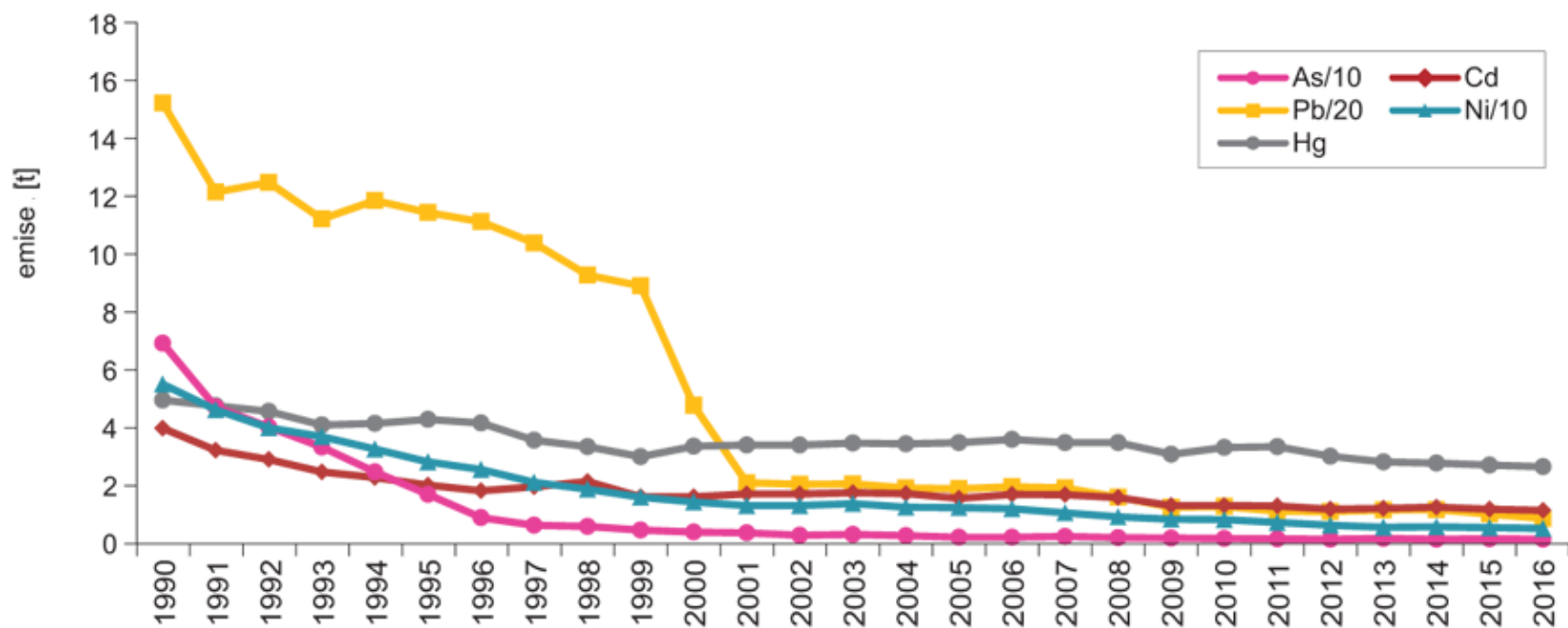


Dílo podléhá licenci Creative Commons 4.0 Česko
Uveďte původ - Zachovejte licenci

Těžké kovy a metaoidy

- ▶ **Těžké kovy:** kovy, jejichž hustota je větší než 4,5 g/cm³
- ▶ Dnes se však používá i pro jakýkoliv toxický kov či polokov, který představuje hrozbu pro životní prostředí, bez ohledu na jejich hustotu.
- ▶ Často uváděnými těžkými kovy jsou : **Cr**, Co, **Cd**, **Ni**, Cu, Zn, Se, Ag, Sb, **Hg**, Tl, **Pb**
- ▶ **Metaloidy** : nekovové prvky, které mají některé vlastnosti kovů – tvoří přechod mezi kovy a nekovy - polokovy
B, Si, Ge, **As**, Sb, Te

Vývoj celkových emisí těžkých kovů, 1990–2016



Zdroj: ČHMÚ, Grafická ročenka 2017.

Nikl

- ▶ *Ni* (lat. *Niccolum*) je bílý, feromagnetický, kujný a tažný kov,
- výskyt
- ▶ ve sloučeninách v mocenství Ni^{2+} , v zemské kůře jeho průměrný obsah 100 mg/kg.
 - ▶ ryzí nikl vzácně, obvykle jako oxid ve směsi s železem (*laterit* a *garnierit*) nebo jako sulfid nikelnato-železitý - *pentlandit*.
 - ▶ nikl je také poměrně hojně zastoupeným prvkem v meteoritech
- využití
- ▶ součást různých slitin a k povrchové ochraně jiných kovů před korozí

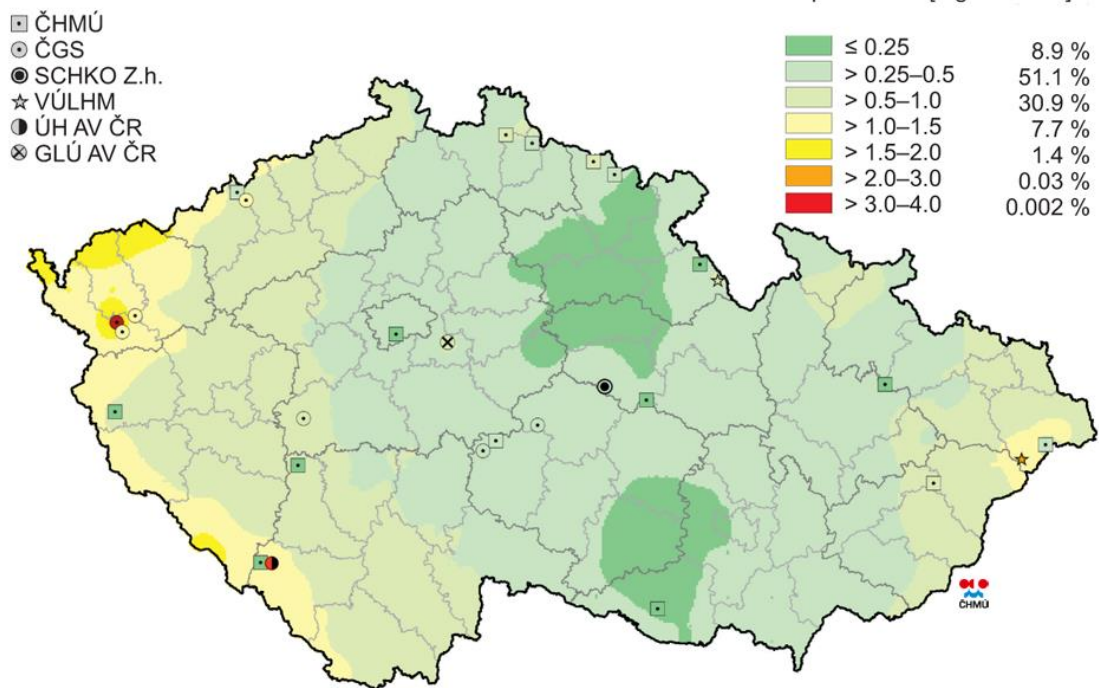
Nikl

Toxicita

- ▶ silně zvyšuje riziko vzniku rakoviny a je dnes řazen i mezi teratogeny
 - toto riziko je pouze při chronických vysokých dávkách - pracovníci metalurgických provozů, kteří nedodržují základní pravidla bezpečnosti práce
- ▶ Ni ve formě kovu klasifikován jako možný karcinogen
- ▶ kožní alergie na nikl „**niklový svrab**“, projevuje se u 6 - 10 % obyvatelstva - zarudnutí kůže a později až vznik kožních ekzémů, i při placení mincemi s obsahem niklu.

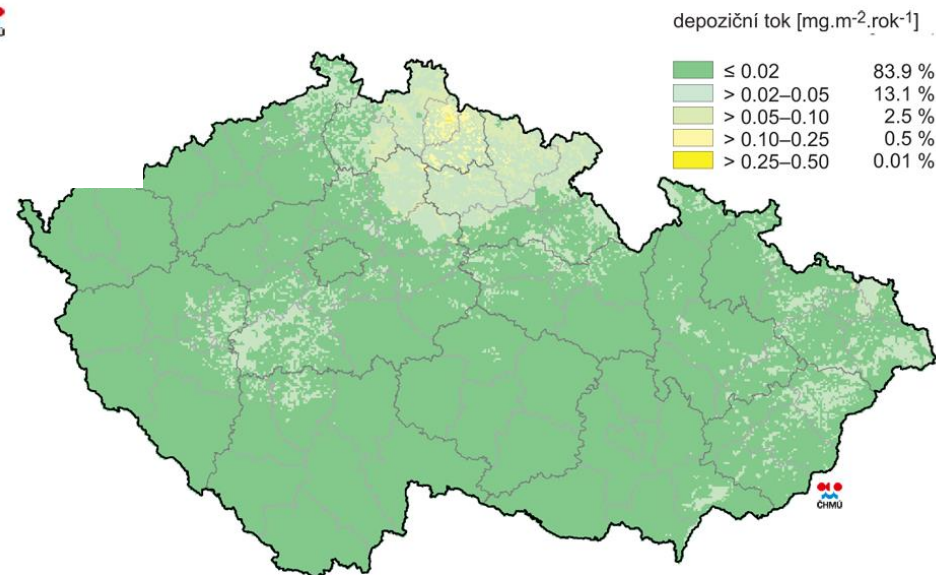
prokázané karcinogeny skupiny 1 - **NiO, Ni₂O₃, NiO₂, NiS, Ni₂S₃**

Tetrakarbonyl niklu - Ni(CO)₄ - mimořádně toxický (T+)- ílnhalace par vede okamžitě k nevolnosti, zvracení, bolestem hlavy a horečce. Po 24 hod. latenci dýchací obtíže, vykašlávání krve, otok plic a mozku, degenerace jater a ledvin.



Obr. IX.19 Pole mokré roční depozice nikelnatých iontů, 2016

Zdroj: CHMÚ, Grafická ročenka 2016, atmosférická depozice na území České republiky



Obr. IX.18 Pole suché roční depozice kadmia, 2016

Chrom

- ▶ *Cr* (lat. *Chromium*) - světle bílý, lesklý, velmi tvrdý a zároveň křehký kov

výskyt

- ▶ V železitých rudách především v mocenství Cr^{3+} a Cr^{6+}

Využití

tvrdý elementární kov, mimořádně nízká reaktivita a vysoká chemická odolnost

- ▶ v metalurgii jako při výrobě legovaných ocelí a dalších slitin, barvení skla a kožedělném průmyslu při činění kůží

Chrom

Toxicita

- ▶ Cr při styku s kůží - alergická dermatitida - ústup od chromování kovů

Toxicita dvou oxidačních stavů Cr^{3+} a Cr^{6+} je rozdílná

Cr^{3+} esenciální stopový prvek. Zvyšuje účinnost inzulínu a pomáhá tak udržovat metabolismus glukózy, cholesterolu a tuků.

Cr^{6+} vysoce toxický, CrO_3 prokázaný karcinogen pro člověka (kategorie 1 dle IARC), letální dávka 1-2 g, mutagenní, pravděpodobnost vzniku karcinomu plic a nosu (při chronické inhalaci perforace nosní přepážky)

Významným protijedem je kyselina askorbová (vitamin C) -

- redukuje Cr^{6+} na netoxické sloučeniny Cr^{3+}

primárním mechanismem karcinogenity je přímé poškození DNA prostřednictvím tvorby DNA aduktů

- ▶ **dichromany $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$** - (v seznamu jedů **katgorie T+**)

smrtelná dávka požitím $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ - 1 - 8 g

Chrom - mechanismus účinku

- ▶ přímé poškození DNA prostřednictvím tvorby DNA aduktů nebo prostřednictvím tvorby ROS
- ▶ ionty CrO_4^{2-} jsou strukturně identické se sírany a fosforečnany – prostřednictvím přenašečů síranů se dostávají do buněk, což vede k rychlé akumulaci v buňce a jejich přeměně na Cr(III)

Kadmium

- ▶ **Cd** (lat. *Cadmium*), bílý, měkký, lehce tavitelný, toxický kov

výskyt

- ▶ příměs rud Zn, a někdy i Pb, z nichž se také společně získává
- ▶ ve sloučeninách se vyskytuje téměř pouze v mocenství Cd^{2+}

využití

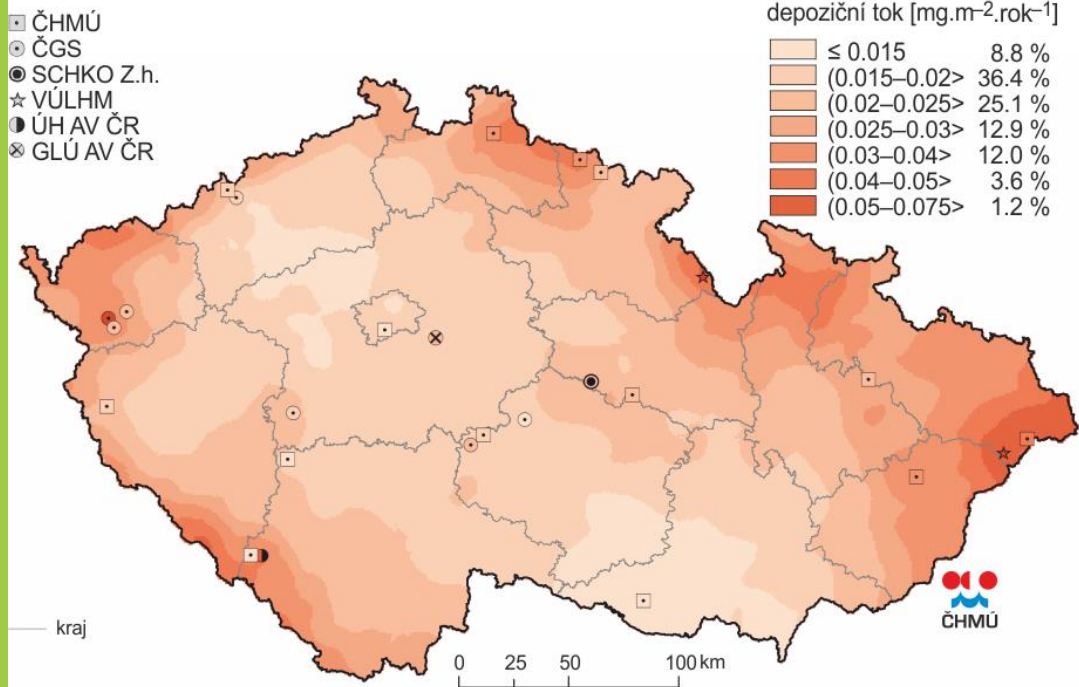
- ▶ NiCd akumulátory, stabilizátory plastů, součást různých slitin a k povrchové ochraně jiných kovů před korozí
- ▶ jeho praktické využití omezováno na nejnutnější minimum

Kadmium

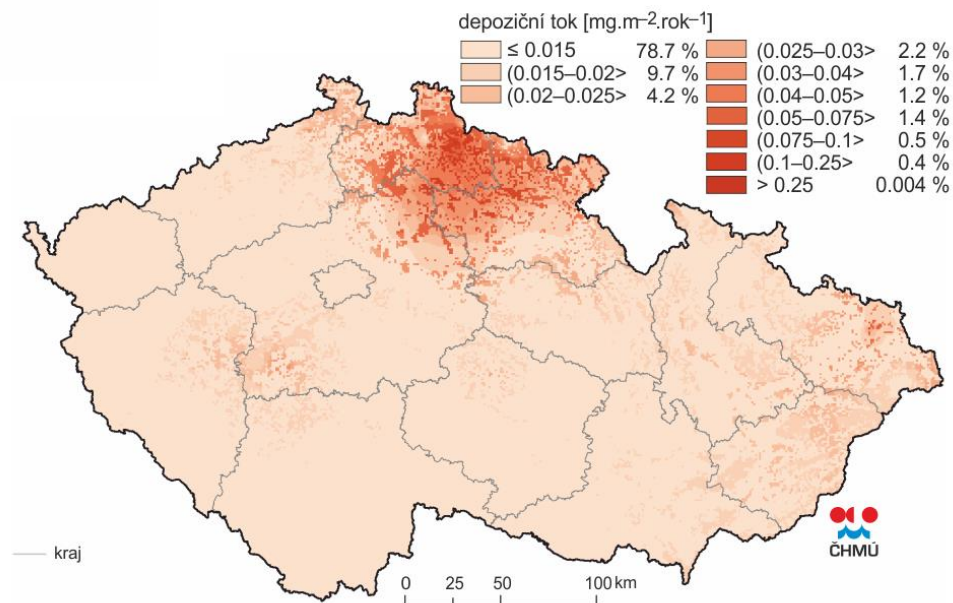
Toxicita

- ▶ kumulativní jed - koncentruje se především v ledvinách a v menší míře i v játrech (v ledvinách setrvá až desítky let)
ledviny silného kuřáka obsahují minimálně 10 více kadmia než u nekuřáka
- ▶ „**Itai-Itai disease**“ - Japonsko, Cd v rýži, chronické poškození ledvin
- ▶ osteoporóza a anemie, zvyšuje riziko srdečních a cévních onemocnění, karcinogenní
- ▶ činnost pohlavních žláz - u samců změny varlat, u březích samic změny placenty
- ▶ akutně - bolesti břicha, průjemy a zvracení (LD50 pro člověka 0,3-8,9 g)
- ▶ **CdCl₂** - vysoce toxický (T+), karcinogenní, mutagenní, teratogenní

Pole mokré roční depozice kadmnatých iontů, 2017



Pole suché roční depozice kadmia, 2017



Zdroj: CHMÚ, Grafická ročenka 2017, atmosférická depozice na území České republiky.

Rtuť

- ▶ **Hg** (lat. *Hydrargyrum*)
- ▶ řec. *hydrargyros tekuté stříbro*)
- ▶ těžký toxický kov

výskyt

- ▶ ve sloučeninách v mocenství Hg^{1+} a Hg^{2+}
- ▶ v zemské kůře 0,1 - 0,3 mg/kg.
- ▶ hlavním minerálem a zdrojem pro výrobu je však sulfid rtuťnatý, HgS - rumělka

využití

jako součást slitin - amalgámů, náplň různých přístrojů (teploměry, tlakoměry, zářivkové trubice), velké množství při výrobě chloru, dříve ve vakcínách

Jak se rtuť dostává do životního prostředí

- ▶ přirozené globální zdroje emisí rtuti do atmosféry 5200 t za rok
- ▶ antropogenní 2300 t za rok

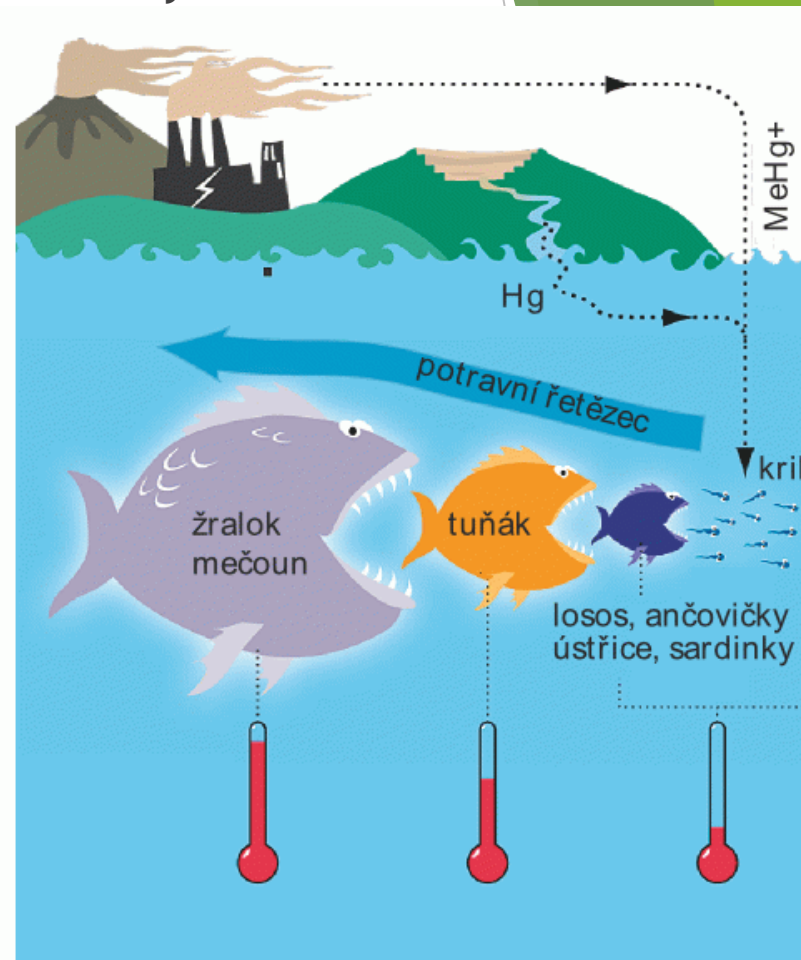
Bioakumulace rtuti

zájem o toxikologické prozkoumání rtuti vyvstal po tragických událostech

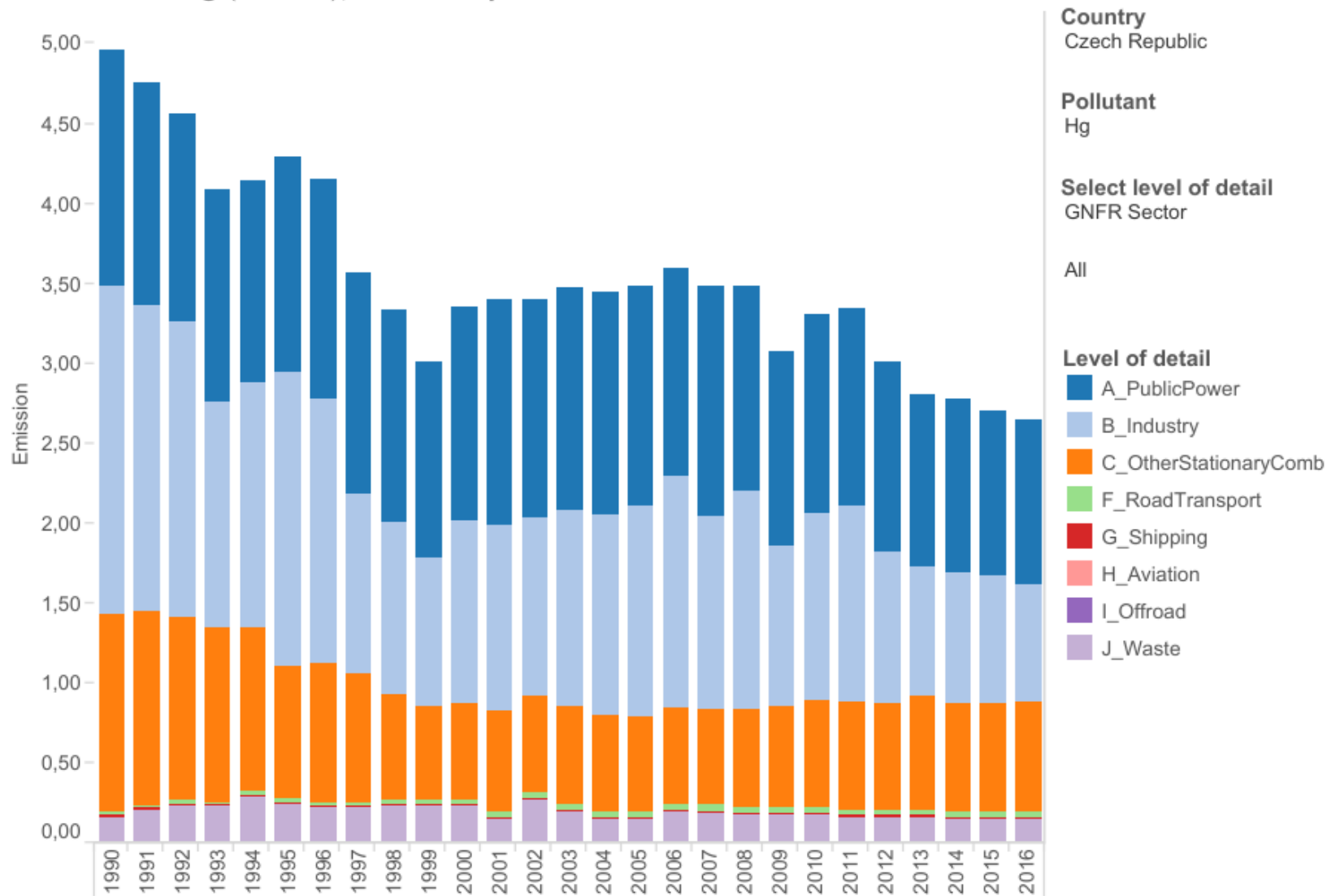
60. léta rybářské vesnice v Japonsku – přes 1000 úmrtí

70. léta – mořené obilí v Iráku – 40 000 hospitalizovaných, 460 úmrtí

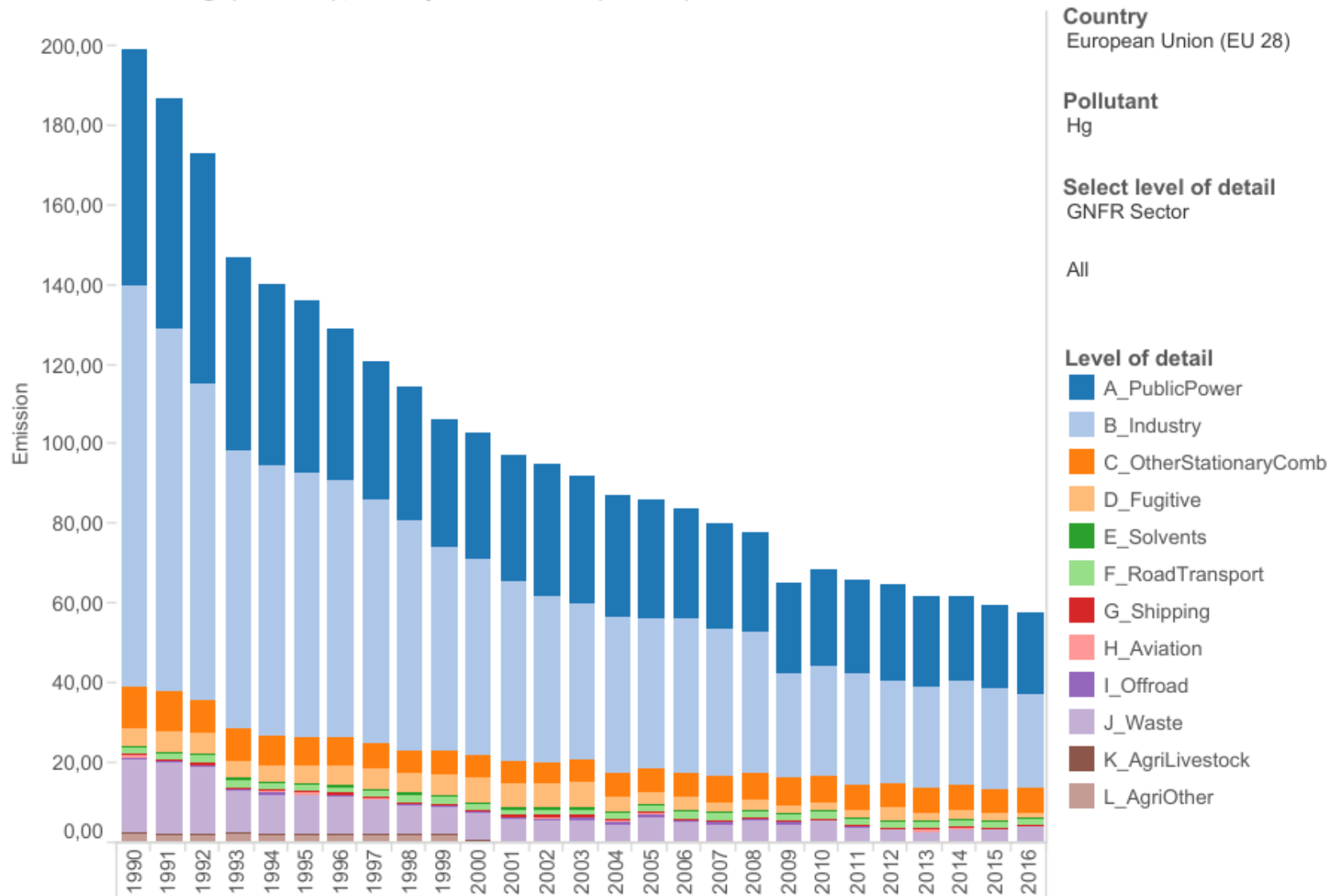
Bioakumulace - růst koncentrace látky v organismu. Obvykle v rámci tzv. potravní pyramidy, kdy se v každé trofické úrovni zvyšuje koncentrace látky v organismu díky konzumaci organismů nižší trofické úrovně.



Emissions of Hg (tonnes), Czech Republic



Emissions of Hg (tonnes), European Union (EU 28)



Amalgám

- ▶ 40–50 % rtuti, dále Ag, Cu, Zn, Sn

podléhá korozi – uvolňuje Hg do organismu –

plomba musí být řádně vyleštěna – minimalizace koroze

U pacientů s amalg. výplněmi – vyšší koncentrace Hg v krvi a moči

EU ročně se spotřebuje 55 až 95 tun rtuti na zubní výplně, z toho asi 3,6 tuny v ČR.

- ▶ Norsko, Švédsko, Dánsko - od r. 2008 zakázáno

- ▶ **ČR od 2018 - amalgám pouze kapslový, pro těhotné, kojící a děti platí úplný zákaz použití amalgámu**

- ▶ Duben 2018 – ČR - Návrh zákona, kterým se mění některé zákony v souvislosti s přijetím Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/852 ze dne 17. května 2017 o rtuti a o zrušení nařízení (ES) č. 1102/2008

- ▶ Omezování amalgámu, výrobků a zařízení s obsahem rtutí, omezení použití rtuti ve výrobních procesech

- ▶ Akt. 1.10.2018 – poslanecká sněmovna - prošlo prvním čtením přes Výbor pro ŽP a Výbor pro zdravotnictví, bude následovat 2.čtení, potom senát a prezident

Rtut' - Toxicita

shromažďuje v tukových tkáních, játrech

Neurotoxita - nervové buňky jsou z velké části tvořeny lipidovou složkou

V anglickém jazyce se do dnešních dob uchovalo přísloví „bláznivý jako kloboučník“ („mad as a hatter“).

Velice dobře se váže na síru - poškozují aminokyseliny a bílkoviny
- kumuluje se ve vlasech a nehtech - obsahují velké množství
sírnych aminokyselin

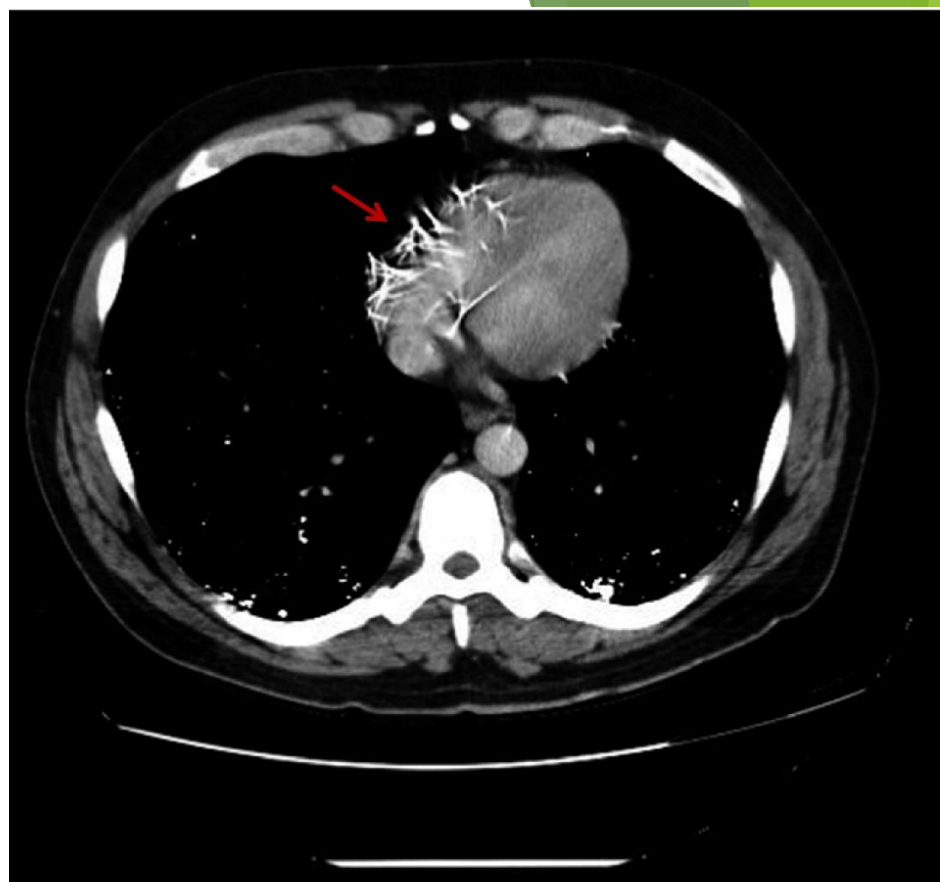
- ▶ Chronické otravy - nespecifické - od studených končetin, vypadávání vlasů, šedý lem kolem zubních krčků až vypadávání zubů, zažívací poruchy, poškození ledvin, jater
pestré **neurologické poruchy**: nesoustředěnost, nesnášenlivost, zapomnětlivost, třes (rty, víčka, ruce, jazyk), poruchy zraku, sluchu a rovnováhy, halucinace, nesrozumitelná řeč, celková zchátralost
- ▶ Akutně - bolesti břicha, krvavé průjmy a zvracení, **selhání ledvin**

teratogenní

Otravy rtutí běžné i dnešní době

2010 - znečištěný koberec, 2013 - narkoman - 1ml Hg i.v., úmysl

Země třetího světa - amalgámový způsob těžby zlata



RTG: četné emboly rtuti v plicích

CT: rtuť v plicích, srdci, v dolní části pánve a páteřního kanálu

Zdroj: seminář KPL 1. LF UK a VFN - 26. 1. 2017,
Is Chelation Therapy Efficient for the Treatment of Intravenous Metallic Mercury Intoxication?
Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016

Organické sloučeniny Hg

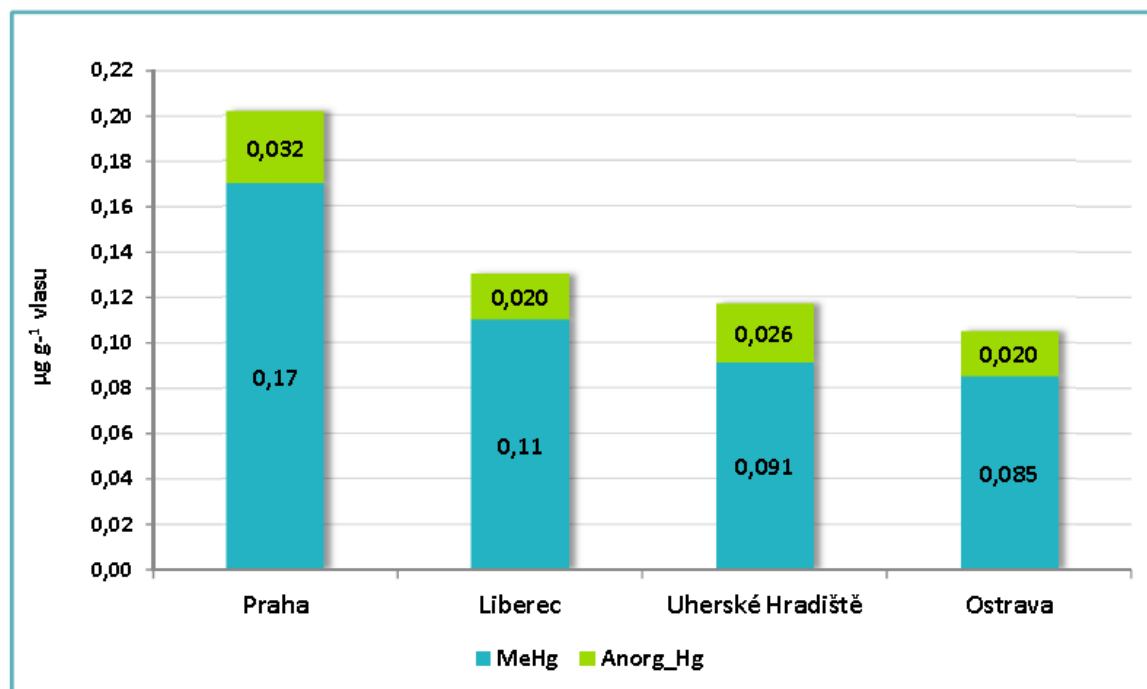
▶ Alkyl sloučeniny - **methylyrtut'**, **ethylyrtut'**

- ▶ Vysoce toxické pro CNS - široké spektrum účinků na CNS
- ▶ Používaly se ve fungicidech moření obilí (Irák 1971-1972: po požití kontaminovaného obilí zahynulo 3000 osob)
- ▶ Použití ve fungicidech již většinou zakázáno
- ▶ Průmyslové odpadní vody (Japonsko - Mínamata) - přeměna na methylyrtut'-biokoncentrace a v potravě až k člověku
- ▶ Účinky (z Minamaty): neobratnost prstů, problémy s jazykem, ztráta periferního vidění až úplná slepota, centrální hluchota, slabost v končetinách

▶ Aryl sloučeniny - **fenylyrtut'**

- ▶ Váží se na SH skupiny zejména metalothioneinu - tím se jejich toxicita snižuje
- ▶ Metalothionein chrání organismus, především ledviny, jakmile se vyváže všechen metalothionein, začíná poškozování ledvin (podobně jako u elementární Hg)

Hodnoty obsahu rtuti (medián) v jednotlivých lokalitách



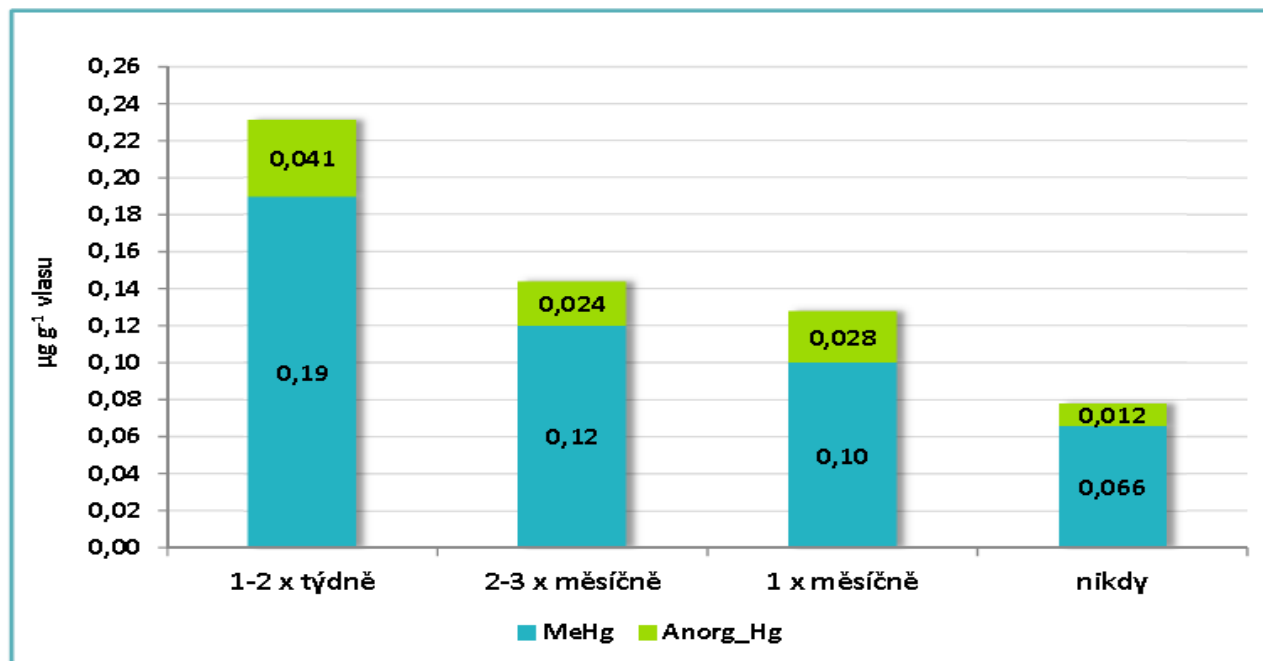
- mezi jednotlivými lokalitami byly zjištěny významné rozdíly
- nejvyšší hodnoty rtuti v Praze
- nejnižší v Ostravě

Zdroj : **20. KONFERENCE MONITORING ZDRAVÍ A ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ, Milovy 2015**

Jsou české matky v riziku expozice rtuti? Mgr. Lenka Hanzlíková, Mgr. Anna Pinkr-Grafnetterová, Mgr. Andrea Krsková, Ph.D., Mgr. Anna Drgáčová, Mgr. Lenka Sochorová, Ing. Mája Čejchanová, RNDr. Marek Malý, CSc., RNDr. Alena Fialová, Ph.D., Ing. Jiří Šmíd, prof. MUDr. Milena Černá, Dr.Sc. (SZÚ Praha, UK 3. LF, Praha):



Hodnoty obsahu rtuti (medián) ve vztahu k četnosti konzumace mořských ryb



- hodnoty rtuti pozitivně korelovaly s konzumací sladkovodních ryb, mořských ryb i s konzumací dalších mořských produktů



Zdroj : **20. KONFERENCE MONITORING ZDRAVÍ A ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ, Milovy 2015**

Jsou české matky v riziku expozice rtuti? Mgr. Lenka Hanzlíková, Mgr. Anna Pinkr-Grafnetterová, Mgr. Andrea Krsková, Ph.D., Mgr. Anna Drgáčová, Mgr. Lenka Sochorová, Ing. Mája Čejchanová, RNDr. Marek Malý, CSc., RNDr. Alena Fialová, Ph.D., Ing. Jiří Šmíd, prof. MUDr. Milena Černá, Dr.Sc. (SZÚ Praha, UK 3. LF, Praha):

Pb - Olovo

Pb (lat.*Plumbum*), těžký kov

výskyt

- vyskytuje v mocenství Pb^{2+} a Pb^{4+}
- izotopy olova jsou konečným produktem radioaktivních uranových a thoriové rozpadových řad a obsah olova se v zemské kůře postupně zvyšuje.
- hlavním minerálem a zároveň olověnou rudou je galenit PbS , méně běžnými minerály olova jsou cerussit (PbCO_3) a anglesit (PbSO_4)

využití

Akumulátory, ochrana před rtg. zářením,

v minulosti - vodovodní rozvody - od r. 2001 zakázáno

Pb - expozice

- ▶ Vdechování prachu obsahujícího olovo - resorpce 40 - 50 % inhalovaného množství
- ▶ Trávicí trakt - resorpce cca 8% pozřeného Pb (děti až 50 %)

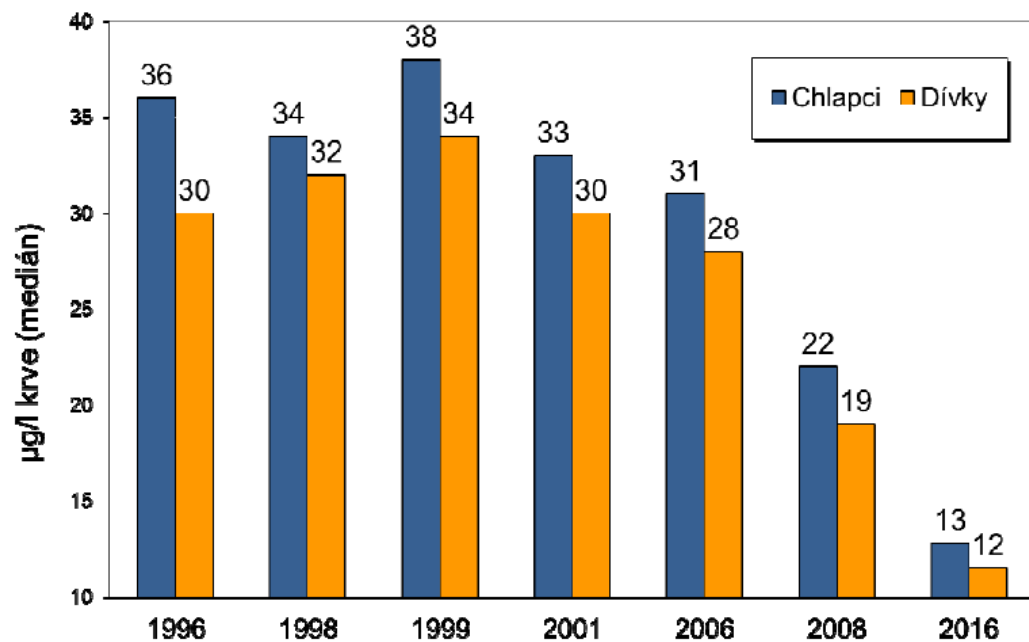
Zdroje v žp:

- ▶ Pb v kouři: spalování uhlí, antidetonační přísady (již omezeno)
- ▶ Průmysl - hutě výroby olova, bronzu a mosazi, opravy akumulátorových baterií, při pájení olovem, výroba olovnatého skla, výroba nábojů
- ▶ Barvy na bázi olova - dřevěné výrobky, omítky, podlahy, nábytek
- ▶ $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$ **tetraethylolovo** - dříve jako přísada do benzínu - chronicky **psychické poruchy** schizoidní povahy, akutně smrt do několika hodin
- ▶ PbCrO_4 - **žlut' chromová**, nejtoxičtější anorg. sloučenina Pb
- ▶ Otrava olovem - případ z praxe - doplnit

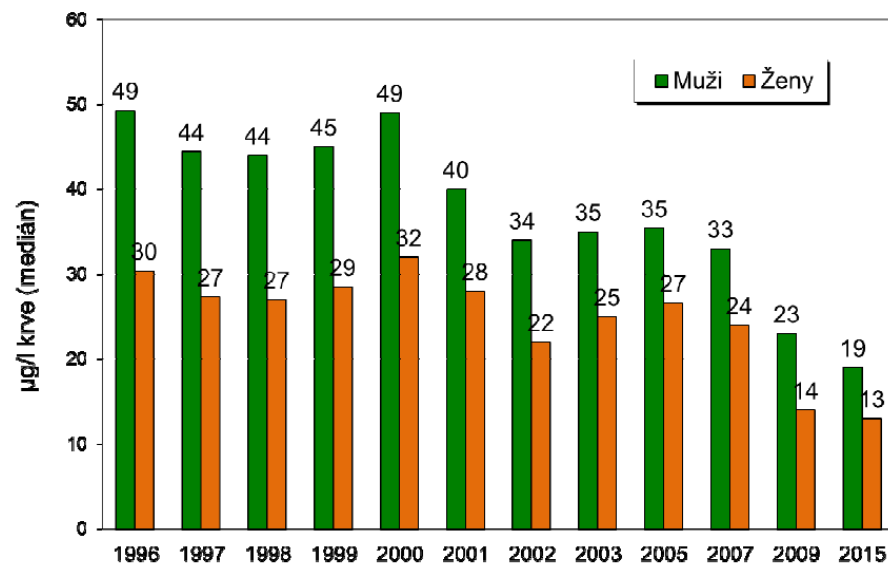
Pb - Toxicita

Pb patří mezi nejstarší průmyslové jedy - otravy jsou známy z antického Říma (vodovody, nádobí, glazury, pigmenty)

- ▶ **Akutní otrava** - bledost obličeje a rtů („olovnatý lem“), zácpa a nechut' k jídlu, anémie, bolesti hlavy, křeče
- ▶ Vysoká afinita k SH skupinám
- ▶ **Nejvýznamější nežádoucí účinky Pb:**
 - ▶ poškození nervového systému, u dětí snížení IQ, krvetvorby, ledvin
 - ▶ teratogenita
- ▶ Hladiny Pb v krvi - negativní účinky u dospělých již od 0,2mg/l u dětí pod 0,1mg/l
- ▶ **kumulativní jed** - ukládá se všude tam, kde je přítomen Ca - v kostech se deponuje cca 90% celkového množství Pb
- ▶ **Děti - při chronické expozici zpomalení duševního vývoje, snížení IQ**



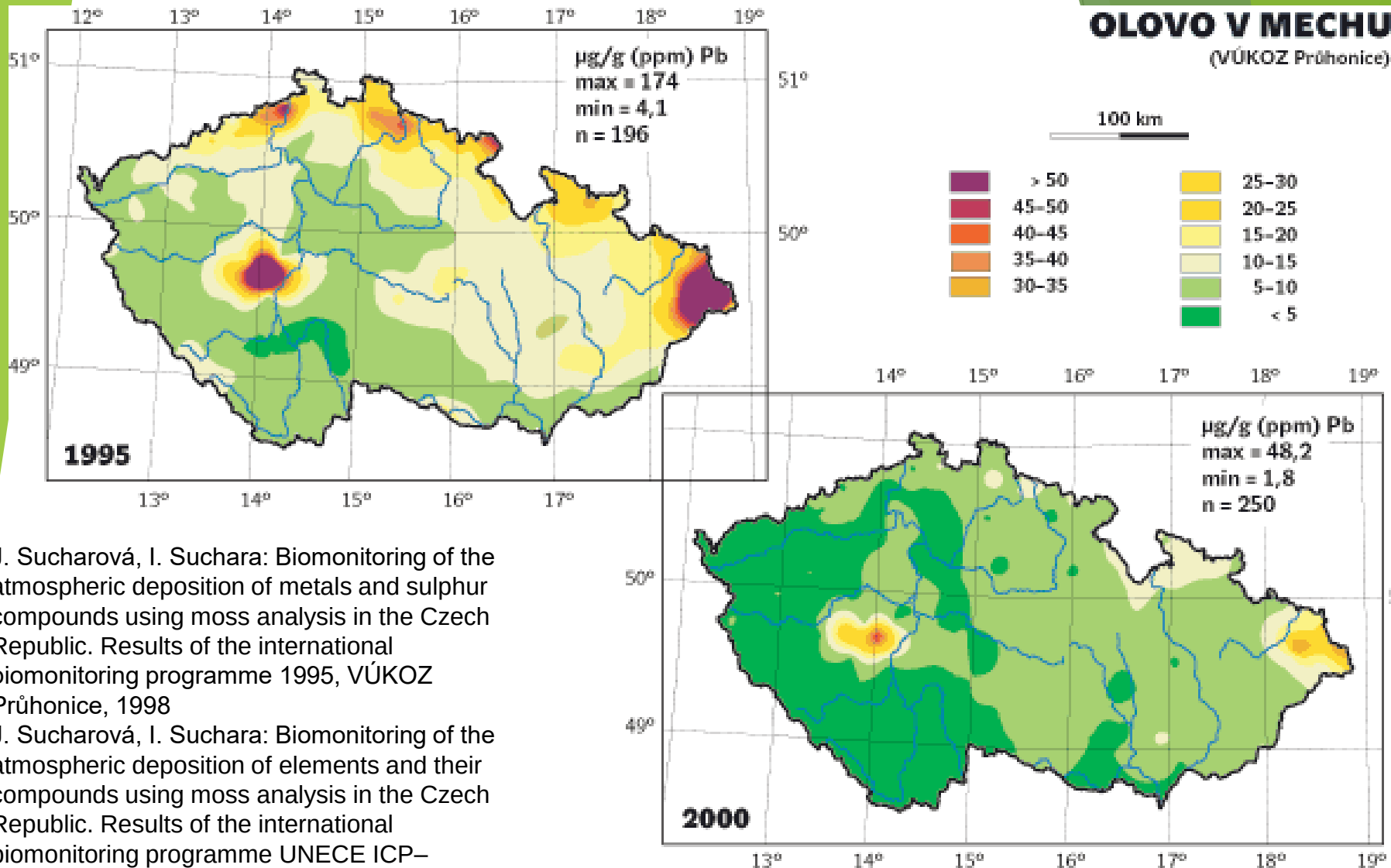
obsah olova v krvi dospělí



Zdroj : SZÚ, biologický monitoring, 2018

OLOVO V MECHU

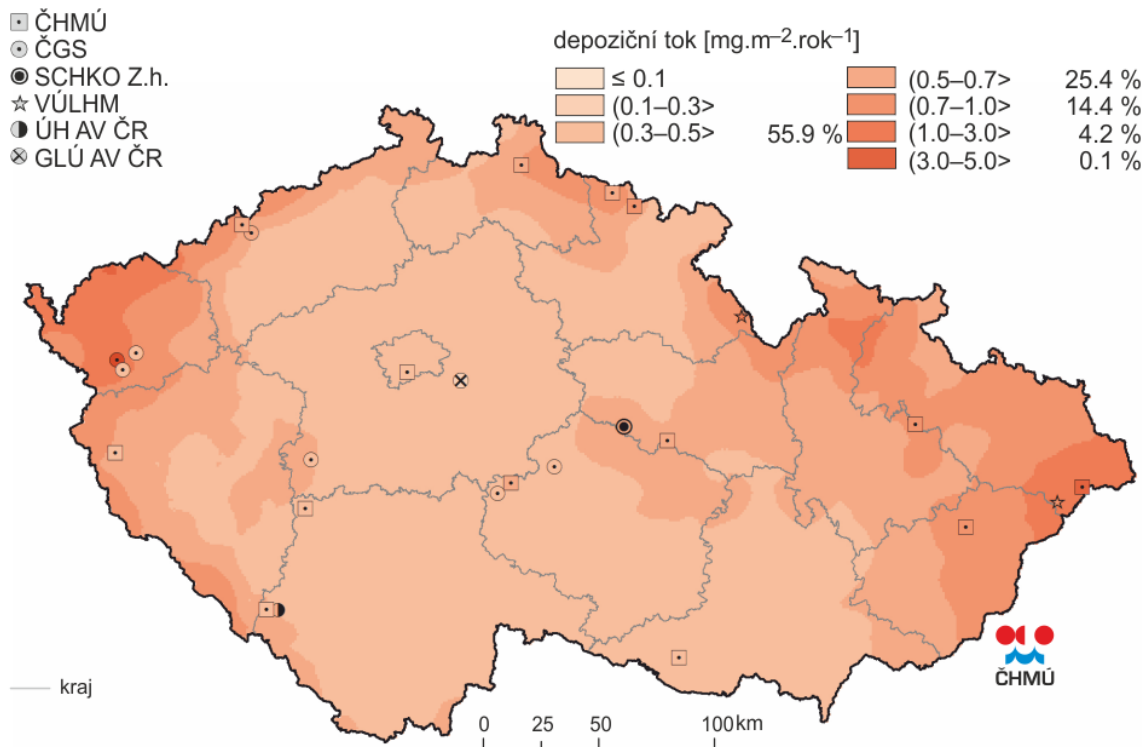
(VÚKOZ Průhonice)



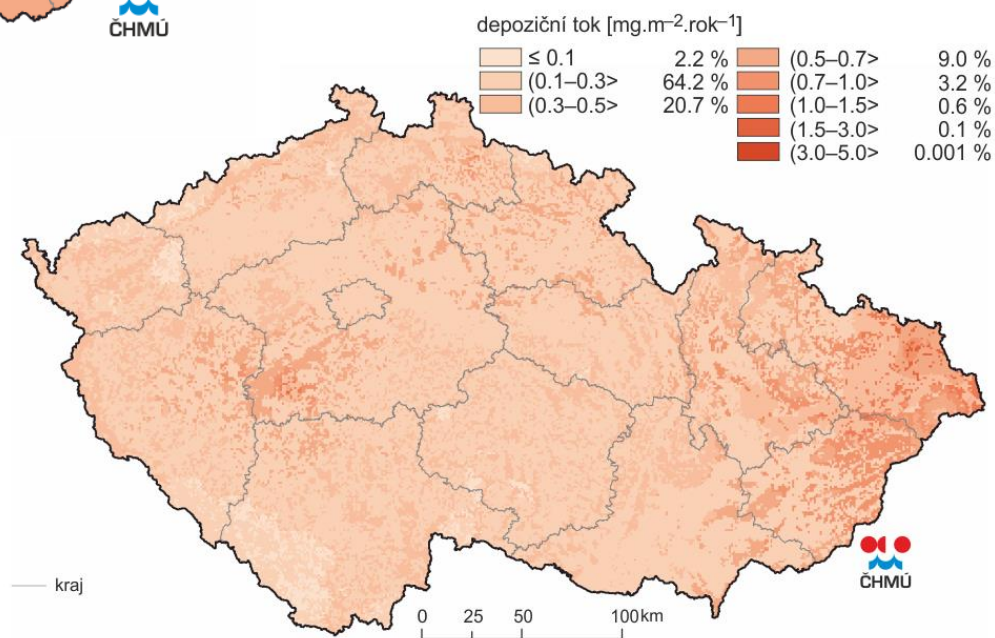
J. Sucharová, I. Suchara: Biomonitoring of the atmospheric deposition of metals and sulphur compounds using moss analysis in the Czech Republic. Results of the international biomonitoring programme 1995, VÚKOZ Průhonice, 1998

J. Sucharová, I. Suchara: Biomonitoring of the atmospheric deposition of elements and their compounds using moss analysis in the Czech Republic. Results of the international biomonitoring programme UNECE ICP–Vegetation 2000. Part I: Elements required for the biomonitoring programme, Acta Průhoniciana 77, 1–135, 2004

Pole mokré roční depozice olovnatých iontů, 2017



Suché roční depozice olova, 2017



Zdroj: CHMÚ, Grafická ročenka 2017,
 atmosférická depozice na území České republiky

Arsen

- ▶ As (lat. *Arsenicum*) - polokov

výskyt

- ▶ ve svých sloučeninách se vyskytuje v mocenství: As^{3-} , As^{3+} a As^{5+}
- ▶ nejvýznamnější rudou arsenu je *arsenopyrit* (FeAsS)

využití

- ▶ součást speciálních slitin (s olovem a mědí zvyšuje tvrdost)

Toxicita

Akutně - zvracení, průjmy, křeče, ochrnutí, zástava srdce (minuty až několik hodin) **smrtelná dávka 70-180 mg**

- ▶ Inaktivuje kolem 200 enzymů (SH skupiny) podílejících v reparaci DNA a energetice buňky - narušuje Krebsův cyklus

Chronicky - **karcinogenní, mutagenní, teratogenní**

oxid arsenitý As_2O_3 , známý jako *arsenik*, *otrušík*, *utrejch*- silně toxická sloučenina (**T+**), dobře rozpustná ve vodě, smrtelná dávka 70-200 mg

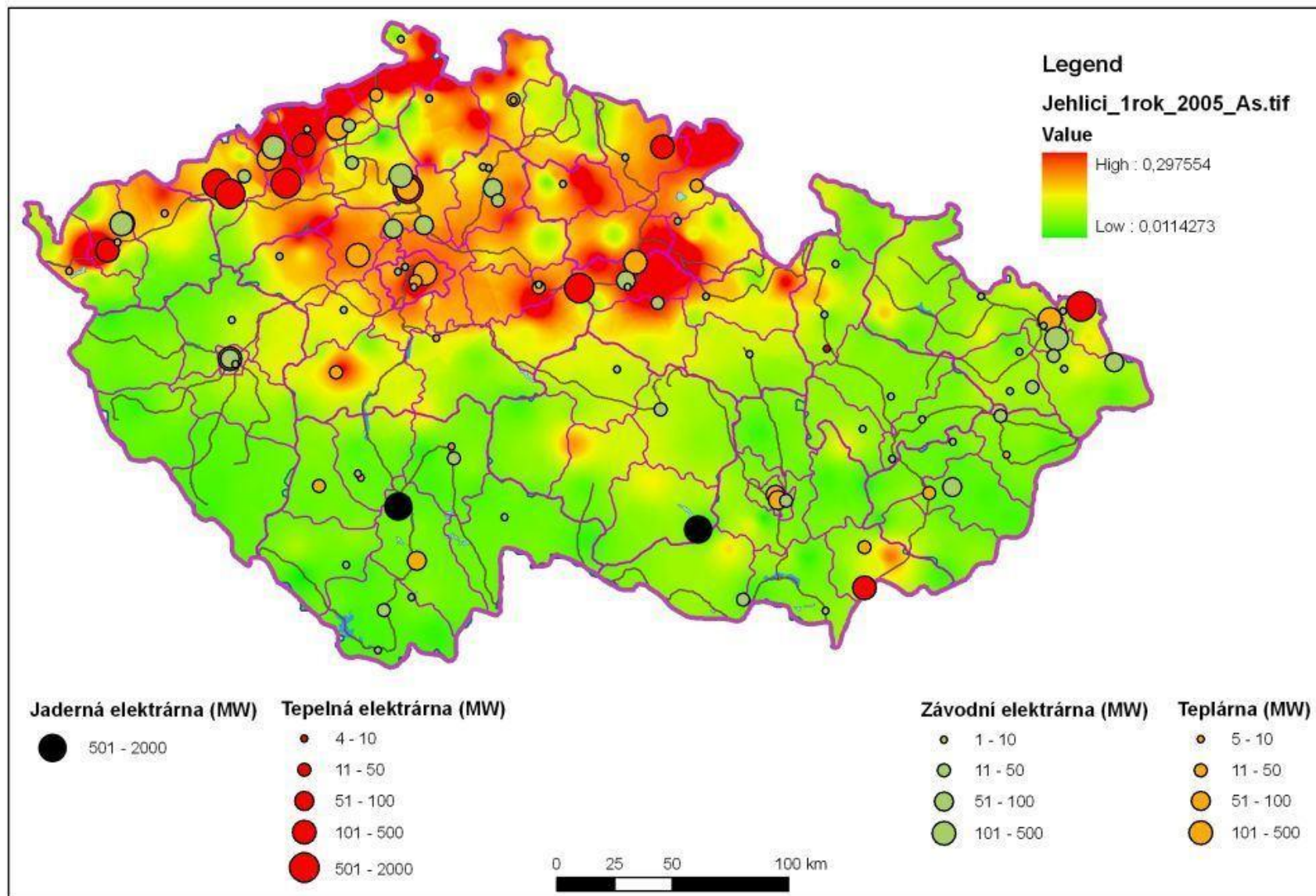
arsan (arsenovodík) AsH_3 - páchne po česneku, výskyt v technickém acetylenu, způsobuje hemolýzu krve, plicní edém, selhání srdce

Arsen

Toxicita

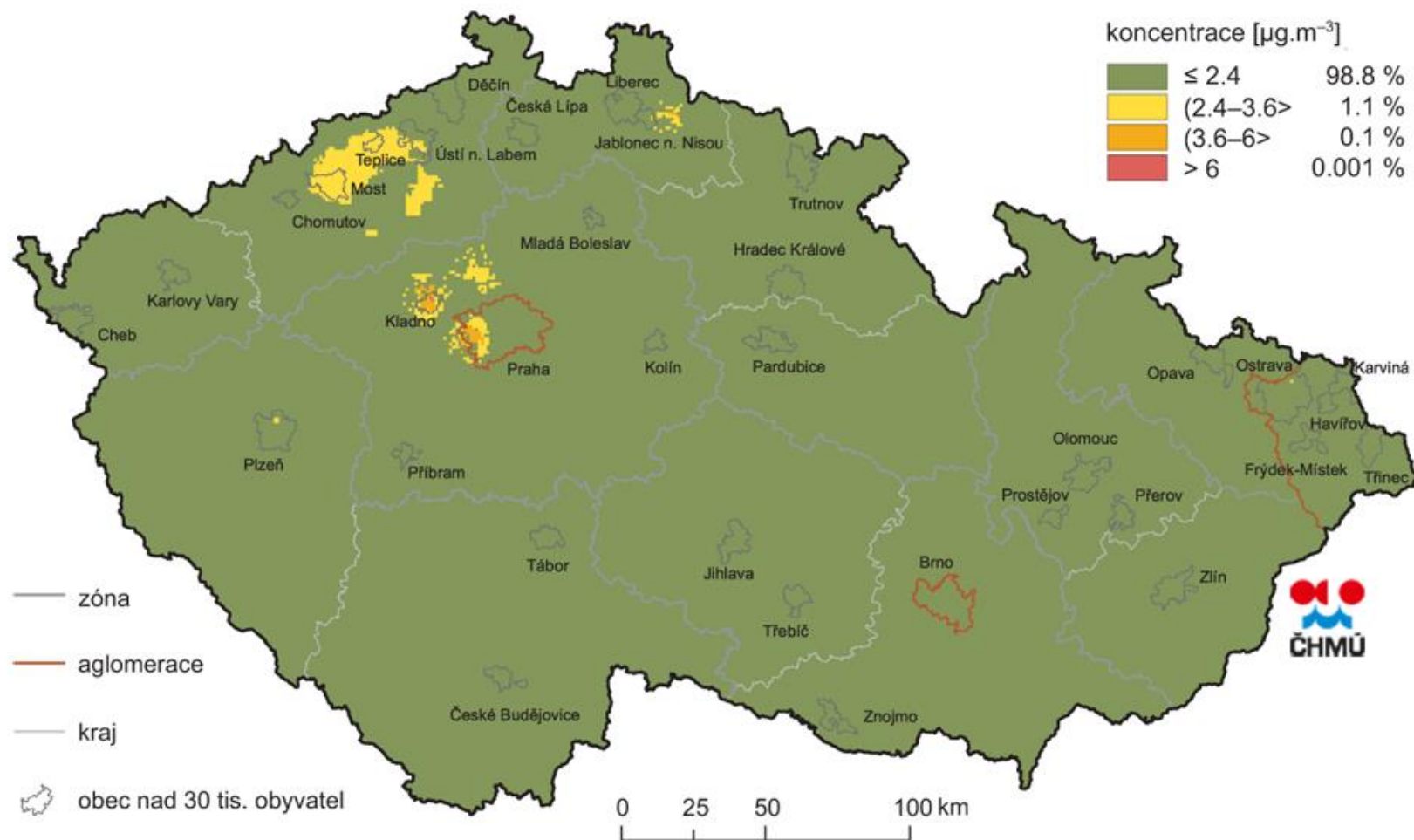
- ▶ Sloučeniny trojmocného jsou akutně toxičtější než pětímocného, arseničné sloučeniny jsou ale karcinogennější - nejčastěji rakovina plic po dlouhé době latence (35 - 45 let), také rakovina kůže
- ▶ kožní projevy intoxikace - **hyperpigmentace** (zmnožení melaninu)
- ▶ organické sloučeniny **pesticidy** (insekticidy, herbicidy, fungicidy) Paris Green (aceto-arsenitan měďnatý),

Arsen v jehličí



Zdroj: VUKOZ Průhonice

Pole roční průměrné koncentrace arsenu v ovzduší, 2017



Zdroj : ČHMÚ, Grafická ročenka 2017, Znečištění ovzduší těžkými kovy v roce 2017

Od smrtícího jedu k přípravku zachraňujícímu životy -



Na přelomu roku 2016 a 2017 rozšířila EMA indikaci **ATO** pro léčbu první linie u nemocných s APL v kombinaci s ATRA

APL - akutní promyleocytární leukémie

ATRA - kyselina all-trans retinová, možné vyléčit 70-80% nemocných

Léčba:

Antracykliny (cytostatika) - úspěšnost u 60-70% nemocných

cytostatika + ATRA (kyselina all-trans retinová) - úspěšnost u 90% nemocných

ATO + ATRA - úspěšnost u 90% nemocných

první onkologický lék, jehož účinnost není podepřena cytostatiky

LENGFELDER, E.; HOFMANN, W. K.; NOWAK, D. Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*, 2012, 26.3: 433.

2015 - řeka Animas ve státě Colorado

- Odborníci ve starých dolech zkoumali vzorky vody kvůli podezření, že odsud unikají těžké kovy. Jeden z pracovníků při průzkumu použil těžkou techniku a prolomil skálu, která zadržovala miliony litrů chemikálií.

Hg – 10x překročen přípustný limit

Cd, Ba 33 x překročen přípustný limit

As – 88x překročen přípustný limit

Persistentní Organické Polutanty

Environmentální toxikologie

Ing. Lenka McGachy, Ph.D.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



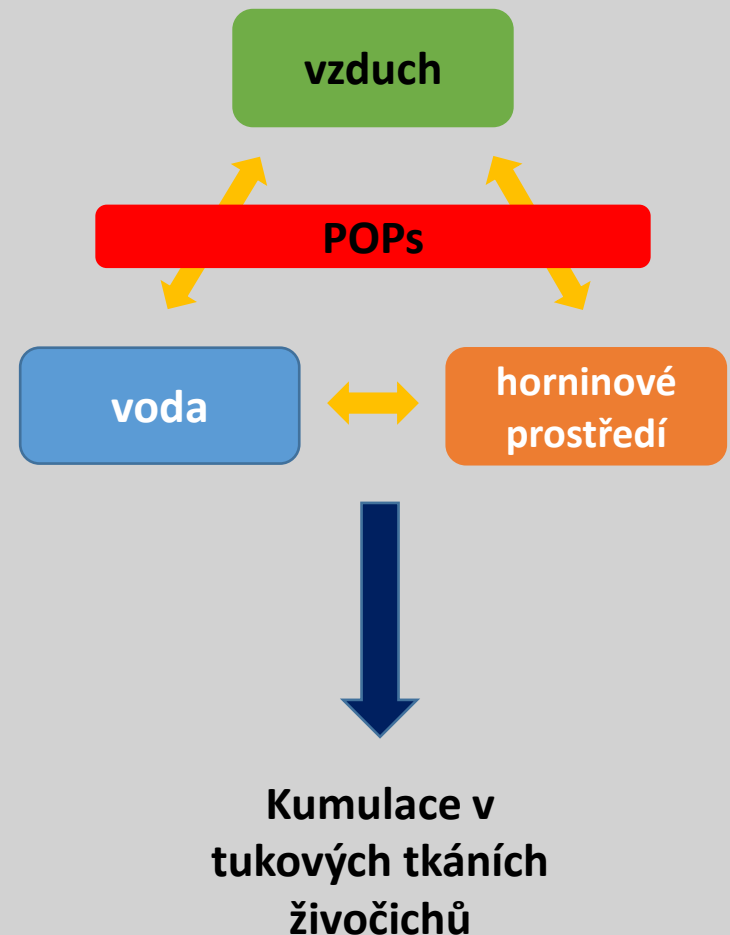
**VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE**



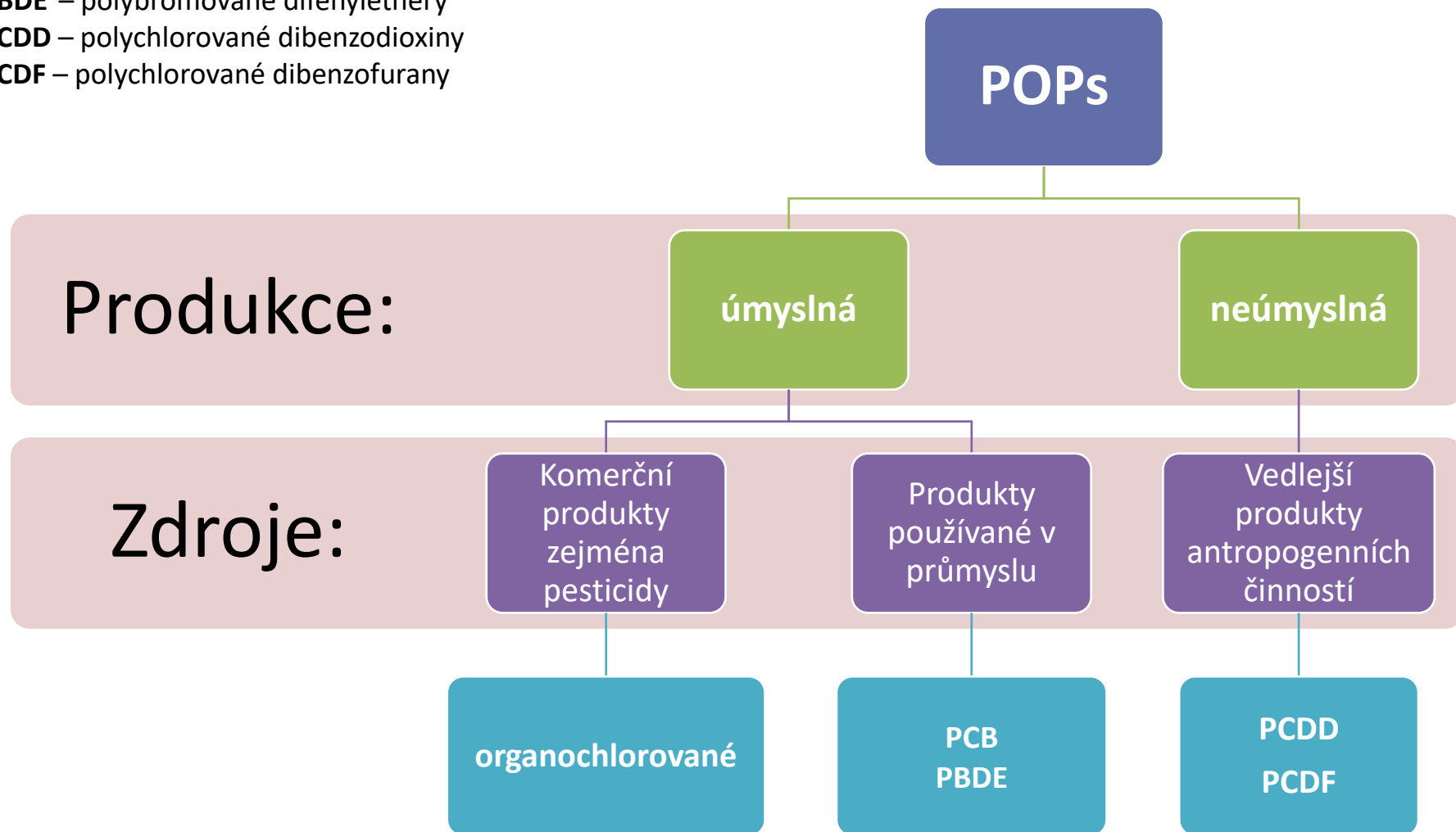
Dílo podléhá licenci Creative Commons 4.0 Česko
Uveďte původ - Zachovejte licenci

Co to jsou Persistentní Organické Polutanty (POPs)?

- Organické látky, škodlivé pro organismy a životní prostředí, které přetrvávají v prostředí po dlouhou dobu, kumulují se v živých organismech prostřednictvím potravních řetězců a jsou přenášeny na velké vzdálenosti
- Vlastnosti
 - Nízká rozpustnost ve vodě
 - Vysoká rozpustnost v tucích
 - Semi-volatilní
 - Vysoká molekulová hmotnost
 - POPs s molekulovou hmotností <236 g/mol jsou méně toxické, méně perzistentní v prostředí a mají reverzibilnější účinky než ty s vyšší molekulovou hmotností.



PCB – polychlorované bifenily
PBDE – polybromované difenylethery
PCDD – polychlorované dibenzodioxiny
PCDF – polychlorované dibenzofurany



Stockholmská konvence

Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants, 2001

- přijata v květnu roku 2001 v rámci Programu OSN pro životní prostředí (UNEP) a vstoupila v platnost na základě svého článku 26 odst. 1 dne 17. května 2004
- předmětem úmluvy je omezení či zákaz výroby, používání a vypouštění POPs
- **Annex A** – látky, u nichž je požadováno ukončení výroby a používání
- **Annex B** – látky, u nichž je požadováno omezení výroby a používání
- **Annex C** – látky, u nichž je požadováno omezení úniků (nevyrábí se záměrně)

Anex A:

- Aldrin, Chlordan, Chlordekon, Dekabromodifenyl ether (komerční směs, c-decaBDE), Dieldrin, Endrin, Heptachlor, Hexabromobifenyl, Hexabromocyklododekan (HBCD), Hexabromodifenyl ether a heptabromodifenyl ether, Hexachlorobenzene (HCB), Hexachlorobutadien, Alpha hexachlorocyklohexan, Beta hexachlorocyklohexane, Lindan, Mirex, Pentachlorobenzene, Pentachlorophenol a jeho soli a estery, Polychlorované bifenyly (PCB), Polychlorované naftaleny, Chlorované parafíny s krátkým řetězcem (SCCPs), technický endosulfan a příslušné izomery, Tetrabromodifenyl ether a pentabromodifenyl ether, Toxafen

- Anex B

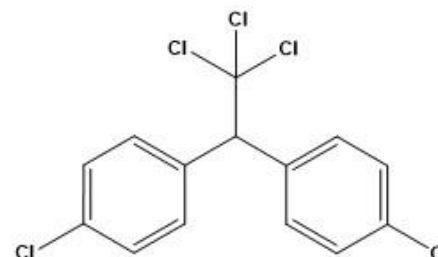
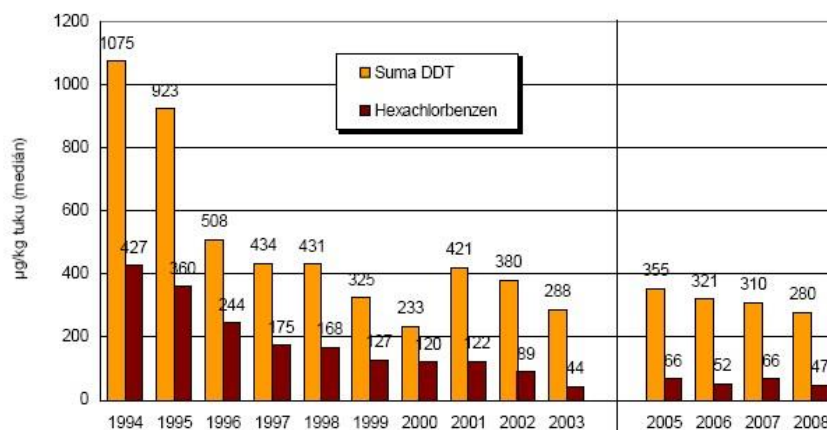
- DDT, Perfluorooktan sulfonová kyselina, její soli a perfluorooktan sulfonyl fluorid

- Anex D

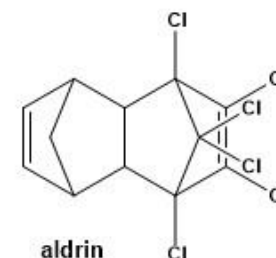
- HCB, HCBD, Pentachlorobenzen, PCB, Polychlorované dibenzo-p-dioxiny (PCDD), Polychlorované dibenzofurany (PCDF), Polychlorované naftaleny

Organochlorované pesticidy (OCP)

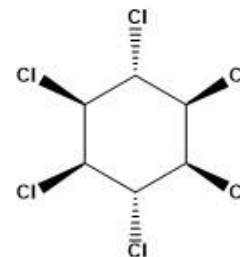
- dichlordifenylethany (DDT), polychlorované cyklodieny (Dieldrin), chlorované cyklohexany (Lindan, hexachlorcyklohexan), chlorované benzeny (hexachlorbenzen)
- Akutní expozice
 - Křeče, bolesti hlavy, závratě, nevolnost, zvracení, třes, zmatenost, slabost svalů, nezřetelnou řeč, slinění a pocení.
- Chronická expozice
 - Působí na játra, ledviny, centrální nervový systém, štítnou žlázu a močový měchýř, většina podezřelé lidské karcinogeny



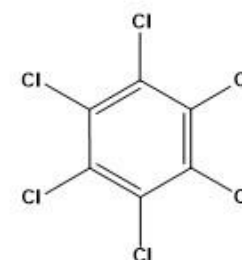
DDT



aldrin



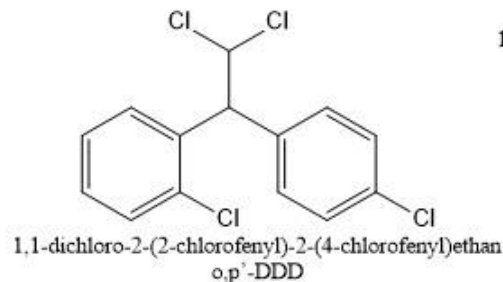
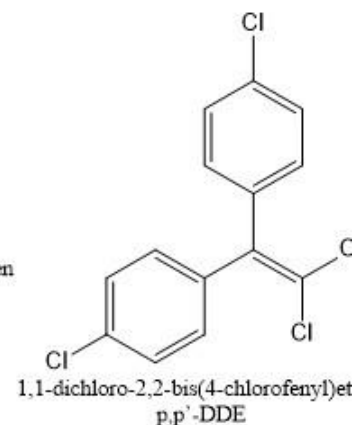
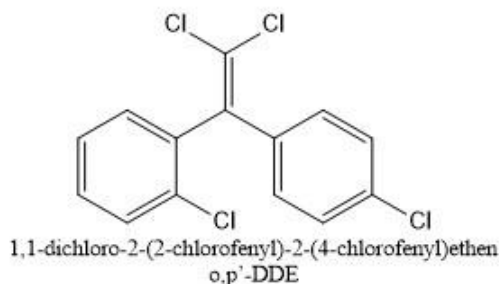
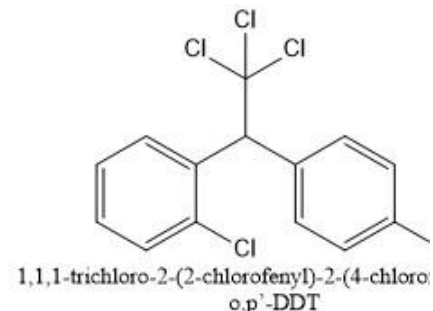
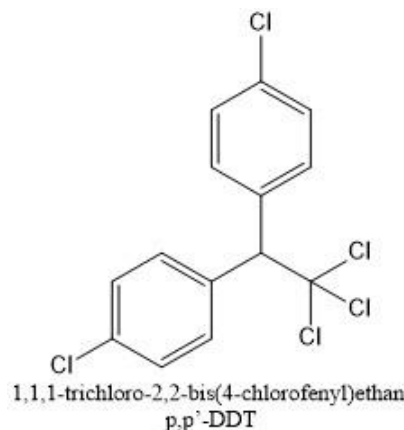
HCH - lindan



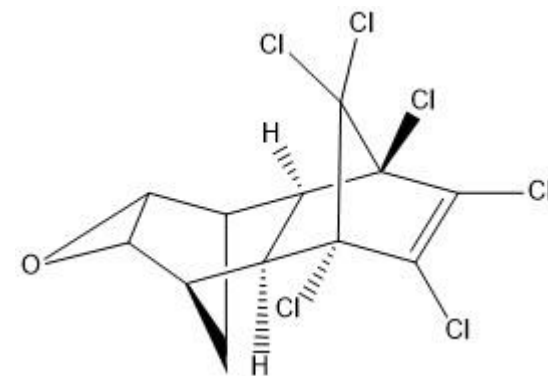
hexachlorbenzen

DDT

- Technické DDT – 65-80% *p,p'*-DDT, 15-21% *o,p'*-DDT a až 4% *p,p'*-DDD
- Lipofilní - log Kow = 4.9-6.9
- Velmi silný insekticidní účinek, smrtná dávka 10^{-9} g/g mouchy
- V půdě - mikrobiální rozklad na DDE a DDD, $T_{1/2} = 2 - 15$ let v závislosti na typu zeminy
- Dopady na lidské zdraví
 - Vstup orálně a inhalačně
 - Ukládá se ve všech tkáních, především v tukových, může procházet placentou a do mateřského mléka
 - 2B IARC – možný lidský karcinogen



Dieldrin



- Insekticid pro zemědělské plodiny, na-příklad obilniny, luštěniny, pórek, cibuli, ovoce, bavlnu a pro sadební a okrasné plodiny, ochrana dřeva proti termitům, textilií proti molům
- Silně se váže na půdní částice, jeho výskyt v podzemní vodě vzácný
- Dopady na zdraví člověka:
 - Inhalačně, orálně nebo kontaktem s kůží nebo okem
 - Smrtelná dávka je odhadnuta na 1,5–5 g
 - Působí na CNS - způsobuje bolesti hlavy, závratě, podrážděnost, zvracení, svalový třes a křeče
 - Hepatotoxický, imunotoxický, toxický pro reprodukci
 - 2B IARC – možný lidský karcinogen

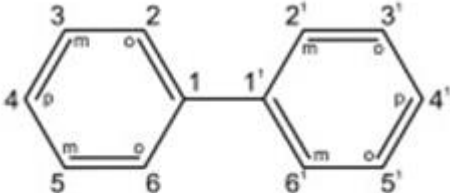
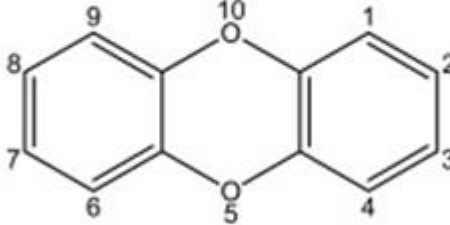
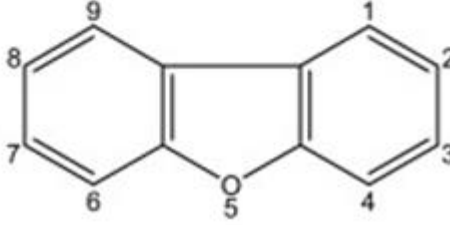
Lindan

- Gama izomer hexachlorcyklohexanu (HCH)
- Insekticid pro ovoce, zeleninu, tabák, skleníkové stromy, okrasné dřeviny a pro ochranu semen i dobytka a domácích zvířat, prostředek k hubení vši a zákožky svrabové u lidí
- Vodní bezobratlí a ryby velmi citliví, přímé toxické účinky na ptáky nejsou významné, ovlivňuje ovšem kvalitu vajec a skořápky, vysoce toxický na včelstva
- Dopady na zdraví člověka:
 - Poruchy CNS, hepatotoxický, nefrotoxický, hematotoxický, kardiotoxický
 - Lidský karcinogen (1 IARC)

Hexachlorbenzen - HCB

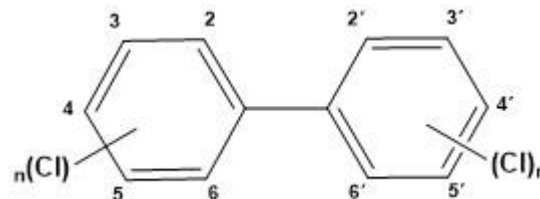
- Největšími antropogenními zdroji HCB jsou v sestupném pořadí:
 - Aplikace pesticidů, organické syntézy, procesy spalování paliv (nikoliv doprava), výroba oceli a železa, užívání rozpouštědel, spalování odpadů, slévárenský průmysl
 - Evropské emise jsou v řádu jednotek tun za rok
 - Jako pesticid je HCB zakázán v mnoha zemích (včetně EU)
- Dopady na zdraví člověka:
 - Narušuje tvorbu hemoglobinu což vede ke tvorbě jeho prekurzorů – porfyrinů
 - Nízká akutní toxicita
 - CNS, poškození pokožky (změna pigmentace a tloušťky), hepatotoxický, teratogenní
 - 2B IARC

Dioxiny a látky dioxinového typu

sloučeniny	molekulová hmotnost	chemická struktura
PCBs	188-498	
PCDDs	218-460	
PCDFs	202-444	

Převzato z : Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents
 Bommana G. Loganathan, Shigeki Masunaga,
 CHAPTER 18 - PCBs, Dioxins, and Furans: Human Exposure and Health Effects,
 Editor(s): Ramesh C. Gupta

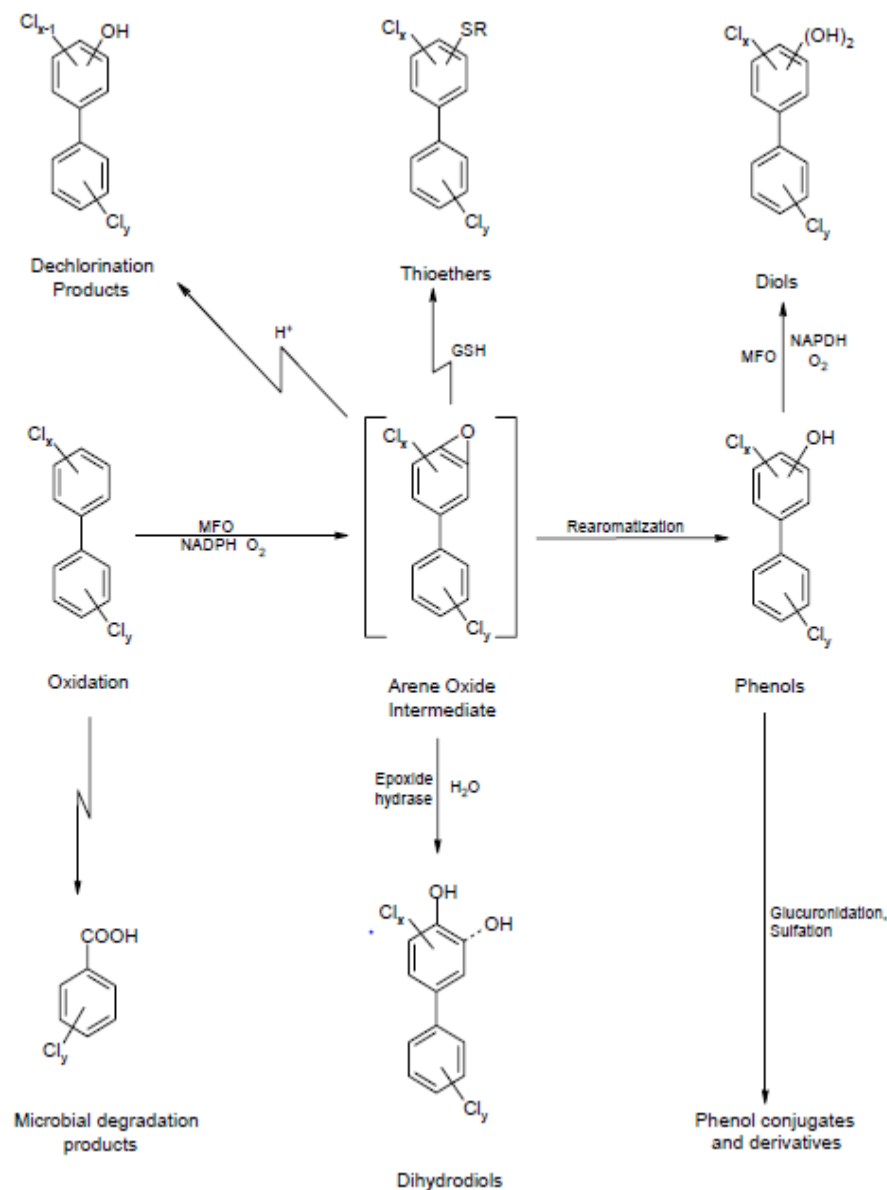
Polychlorované bifenyly (PCB)



- Syntetické, organické sloučeniny vyráběné a masivně používané mezi 30. a 70. lety minulého století
- Nechtěným produktem řady průmyslových výrob, vznikají při spalování odpadů i při hoření olovnatého benzínu
- Počet atomů chloru v molekule PCB může být v rozmezí 1-10 a podle různých poloh umístění těchto atomů tak může teoreticky existovat 209 izomerů (kongenerů)
 - 12 vykazuje aktivitu podobnou dioxinům (non-ortho a mono-ortho PCB)

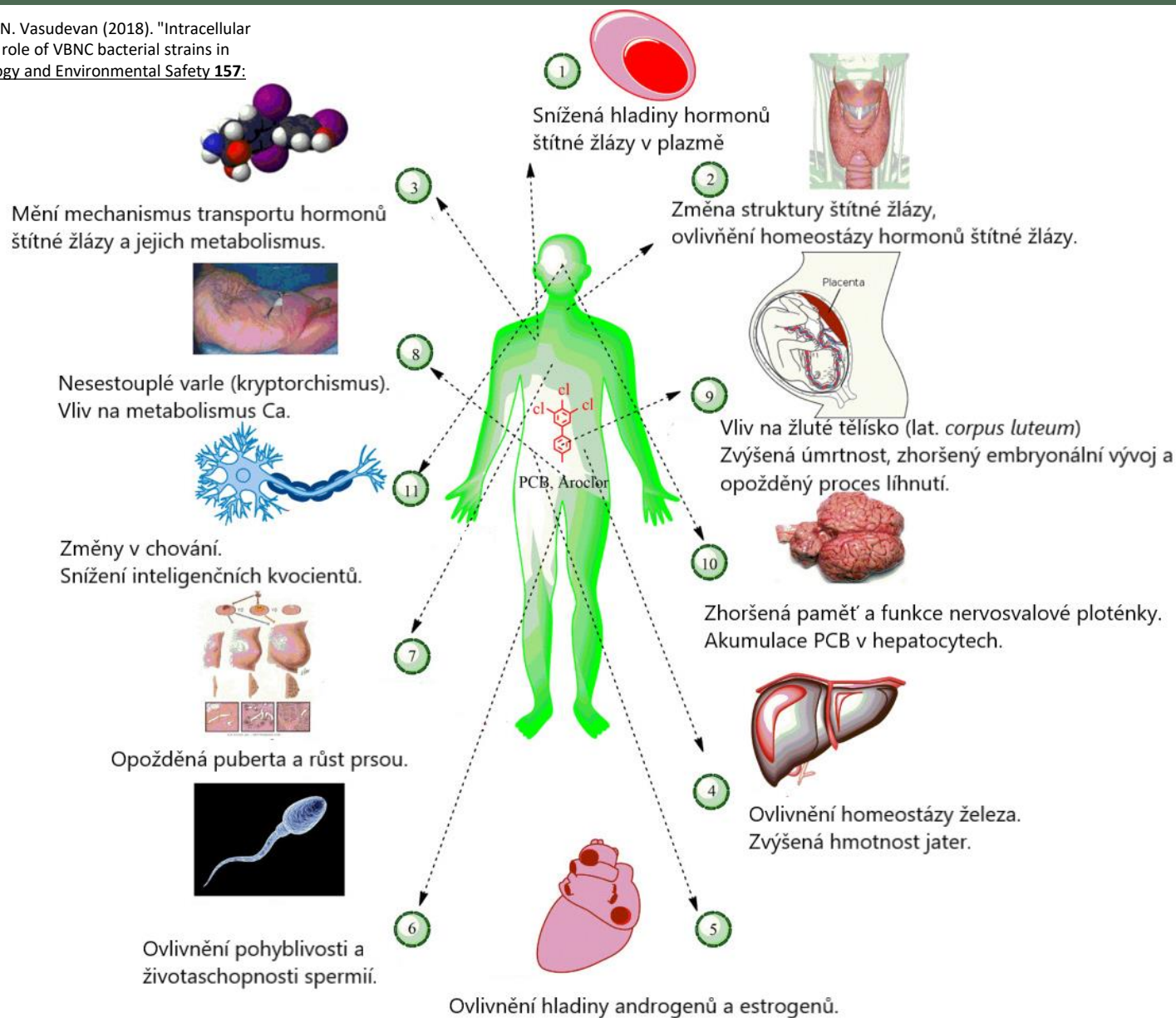
PCB toxicita

- Expozice PCB vdechnutím, požitím a kožním kontaktem
- Akutní otravy nejsou příliš časté a projevují se např. únavou, bolestí hlavy, ztrátou vlasů, nebo bronchitidou
 - chlorakné – cca 82% postižených Yusho
- Chronické otravy jsou daleko nebezpečnější
 - účinky na zdraví, u lidí nebo zvířat, se mohou projevit na játrech, na štítné žláze, na kůži a očích, mohou způsobovat změny imunitního či nervového systému, snižují porodní hmotnost, způsobují reprotoxicitu
- Od roku 2013 jsou PCB považovány za lidské karcinogeny (1 dle IARC)



ATSDR, Toxicological profile for selected polychlorinated biphenyls, 1992 [online]. [2011-12-29]. Dostupné z: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp17.pdf>

Převzato z: Murugan, K. and N. Vasudevan (2018). "Intracellular toxicity exerted by PCBs and role of VBNC bacterial strains in biodegradation." *Ecotoxicology and Environmental Safety* **157**: 40-60.



Yusho

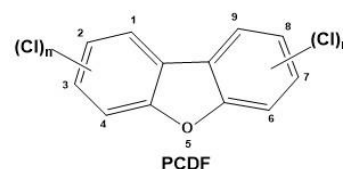
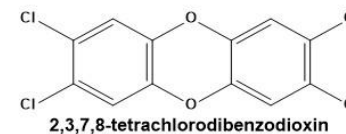
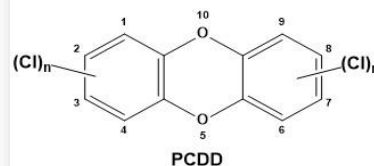


Furue, M., Takahara, M., Nakahara, T. et al. Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis. *Arch Dermatol Res* **306**, 769–779 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1481-7>

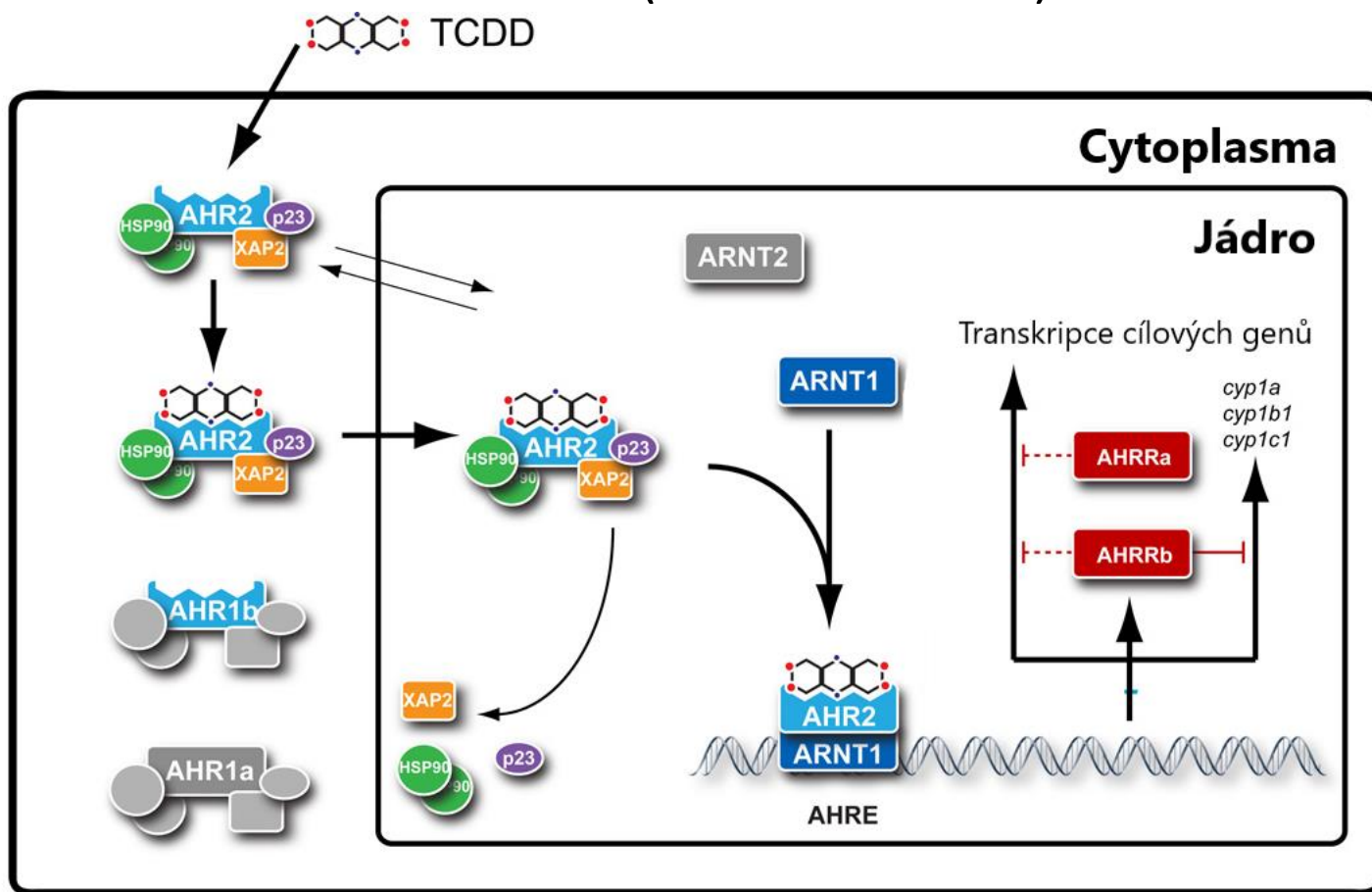


Polychlorované dibenzo-p-dioxiny (PCDD) a polychlorované dibenzofurany (PCDF)

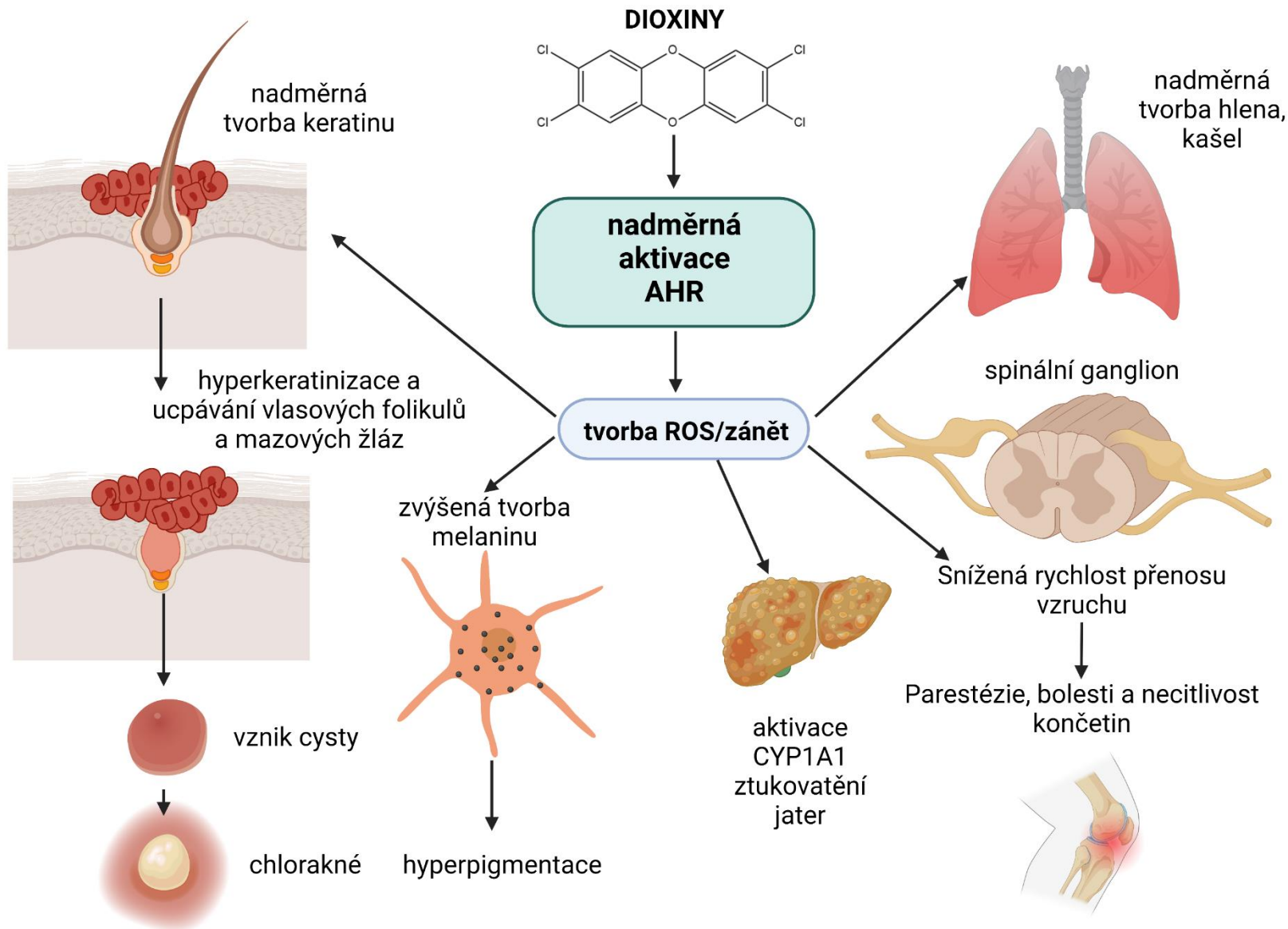
- Planární tricyklické aromatické sloučeniny s 1-8 atomy chlóru
 - **75 kongenerů pro PCDD a 135 kongenerů pro PCDF**
- Vedlejší produkty antropogenní činnosti (spalovací procesy, chemický průmysl)
- Mezi toxikologicky významné se řadí kongenery, které mají substituované atomy chlóru v pozicích 2,3,7,8, (7 dioxinů a 10 furanů)
 - 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) – TEF = 1
 - 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran (TCDF) – TEF = 0,1
 - 1,2,3,7,8-pentachlorodibenzodioxin (PCDD) – TEF = 0,5
 - 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PCDF) – TEF = 0,5
- Aryl uhlovodíkový receptor (AhR)
- Chlorakné
- Nepříznivě na imunitní a hormonální systém, na játra a nervovou soustavu
- Některé teratogenní a karcinogenní
- Denní limit příjmu dioxinů je podle WHO **70-280 pg** pro člověka vážícího 70 kg



Signální dráha aryl uhlovodíkového receptoru 2 (AHR2) zprostředkovává toxicitu TCDD u zebříček (*Danio rerio*)



Převzato z: King-Heiden TC, Mehta V, Xiong KM, Lanham KA, Antkiewicz DS, Ganzer A, Heideman W, Peterson RE. Reproductive and developmental toxicity of dioxin in fish. Mol Cell Endocrinol. 2012 May 6;354(1-2):121-38. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.027. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21958697; PMCID: PMC3306500.



Princip přepočítávání na toxický ekvivalent (TEQ)

$$TEF_i = EC50_{TCDD} / EC50_i$$

TEF_i je faktor ekvivalentní toxicity látky i ze směsi dioxinů

$EC50_{TCDD}$ je účinná koncentrace TCDD (effective concentration), při které dochází ke změnám v chování organismů

$EC50_i$ je účinná koncentrace látky i ze směsi dioxinů, při které dochází ke změnám v chování organismů

$$TEQ_i = c_i \times TEF_i$$

TEQ_i je toxický ekvivalent látky i ze směsi dioxinů

c_i je koncentrace látky i ze směsi dioxinů

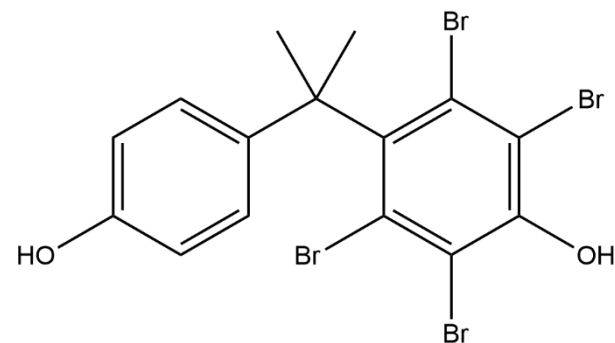
TEF_i je faktor ekvivalentní toxicity látky i ze směsi dioxinů

$$TTEQ = \sum (c_i \times TEF_i)$$

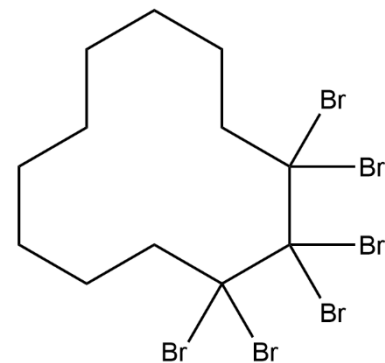
TTEQ je celkový toxický ekvivalent referenční látky (směsi)

Brómované zpomalovače hoření (BFR)

- Součástí plastů, pryskyřic, textilií a stavebních materiálů
- Nízká akutní toxicita
- Chronická toxicita:
 - Vliv na thyroidní hormony, reprodukční a vývojová toxicita
- Původně PBB- zakázány
- Polybromované difenylétery (PBDE), hexabromcyklododekany (HBCD) a bromované bisfenoly (tetrabrombisfenol-A, TBBPA)



tetrabromobisphenol A



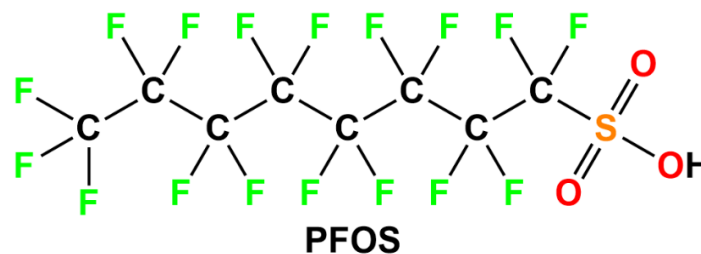
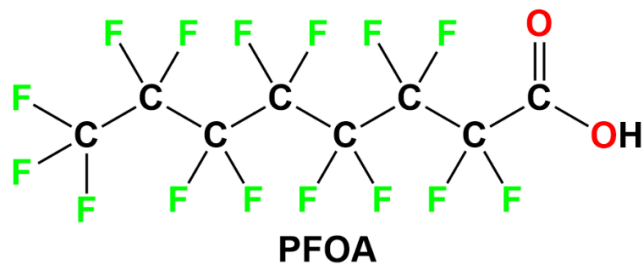
hexabromocyclododecane

Poly- a Perfluorované uhlovodíky (PFAS)

• “Forever chemicals”

- Široce používané chemikálie s dlouhou životností, jejichž složky se v průběhu času rozkládají velmi pomalu.
- Používané v minulosti v široké škále výrobků (Gore-Tex), PTFE (teflon)

- Hepatotoxicita, reprotoxita
- Perfluoroktanová (PFOA) a perfluoroktansulfonová (PFOS) kyselina a jejich soli jsou omezeny Stockholmskou úmluvou
- Vysoký bioakumulační potenciál (PFOS)
- Poruchy štítné žlázy (PFOA)
- 2BIARC
 - Rakovina močového měchýře (PFOS)
 - Rakovina varlat a ledvin (PFOA)



Macherey-Nagel, PFAS, [09.02.2022] <https://www.mn-net.com/pfas>

Zdroje:

- Ahlborg, U.G., et al., Toxic Equivalency Factors for Dioxin-Like Pcb's - Report on a Who-Eceh and Ipcs Consultation, December 1993. Chemosphere, 1994. 28(6): p. 1049-1067.
- Safe, S.H., Polychlorinated-Biphenyls (Pcb's) - Environmental-Impact, Biochemical and Toxic Responses, and Implications for Risk Assessment. Critical Reviews in Toxicology, 1994. 24(2): p. 87-149.
- Barnes, D.G., Toxicity Equivalents and EPA's Risk Assessment of 2,3,7,8-Tcdd. Science of the Total Environment, 1991. 104(1-2): p. 73-86.
- Birnbaum, L.S. and M.J. DeVito, Use of toxic equivalency factors for risk assessment for dioxins and related compounds. Toxicology, 1995. 105(2-3): p. 391-401.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

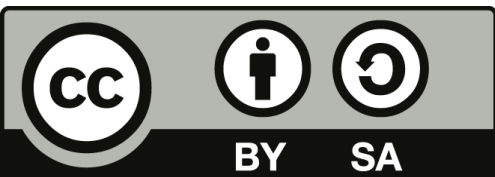


10. Environmentální polutanty - endokrinní disruptory a zbytky farmak



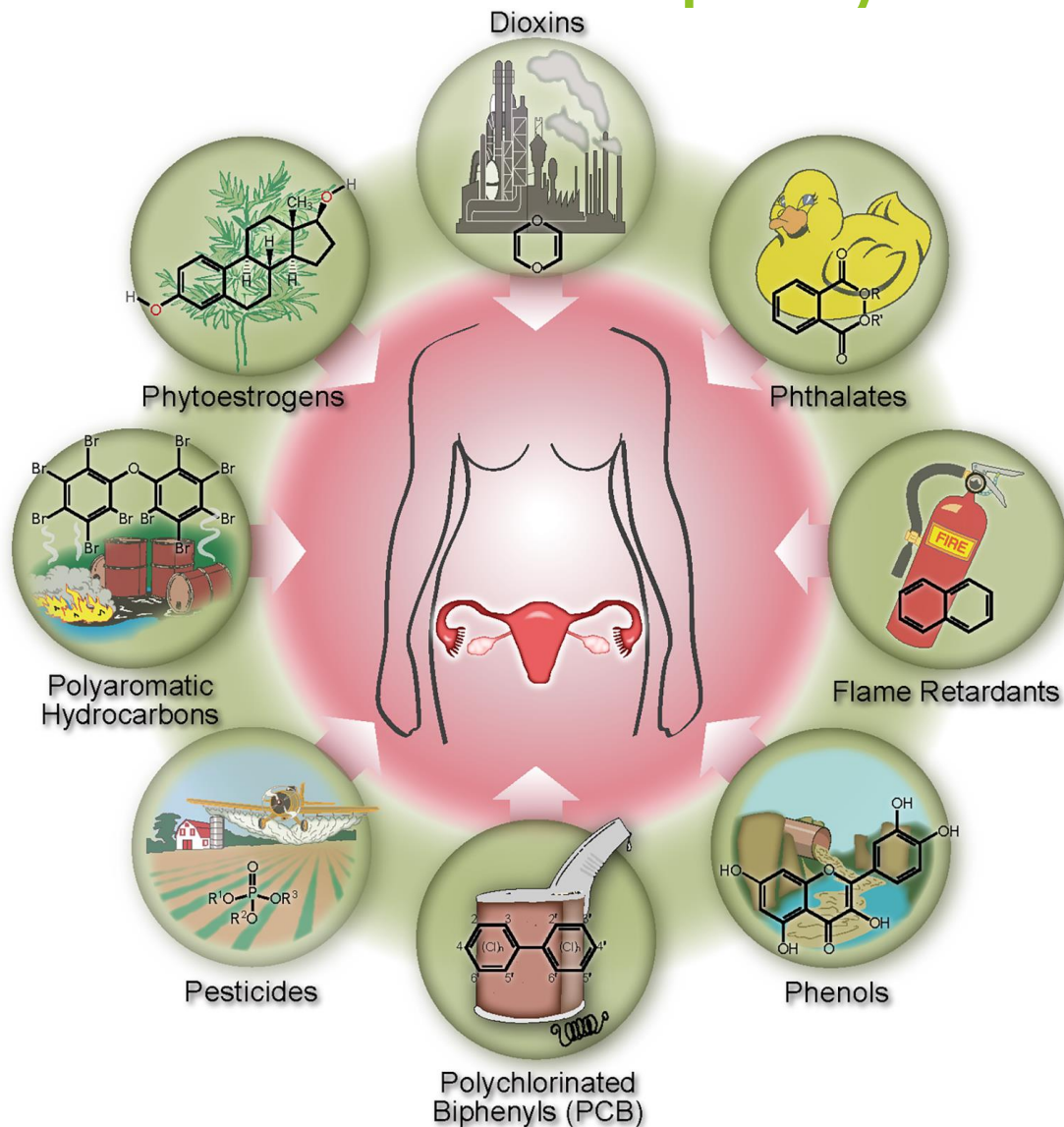
VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE

Ing. Zuzana Honzajková, Ph.D.



Dílo podléhá licenci Creative Commons 4.0 Česko
Uveďte původ - Zachovejte licenci

Endokrinní disruptory



Zdroj: Grindler, Natalia M., et al. "Persistent organic pollutants and early menopause in US women." *PloS one* 10.1 (2015): e0116057.

Endokrinní disruptory

Endokrinní systém - systém žláz s vnitřní sekrecí, které vylučují hormony do systémového oběhu

EDs – exogenní hormonálně aktivní látky, zasahují do funkcí endokrinního systému

- látky přírodního původu (např. **fytoestrogeny**)
- látky antropogenního původu (**PCBs, BFRs, dioxiny, pesticidy, bisfenol A, ftaláty...**)

Jak působí :

- ovlivňující sekreci hormonů
- ovlivňující metabolismus a transport hormonů
- ovlivňující koncentraci hormonálních receptorů

Agonisté hormonů - látka se naváže na hormonální receptor a aktivuje ho podobně jako hormon

Antagonisté hormonů - látka po navázání na hormonální receptor ale nezpůsobí stejný sled biochemických dějů jako komplex hormon-receptor (blokáda receptoru)

Endokrinní disruptory

Endocrine disruptors in the environment

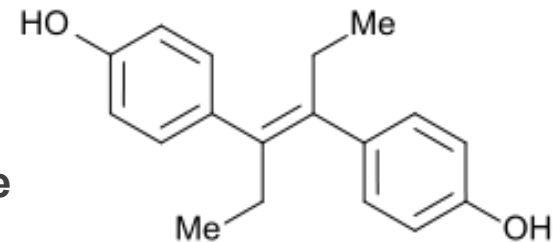
Table 3 Human excretion of estrogens [from 71].

Sex steroid	Amount excreted (µg/day)	Sex
17β-Estradiol	ca. 3	Male
17β-Estradiol	0.3–5	Female
Estriol	ca. 3	Male
Estriol	3–65	Female
Estrone	ca. 3	Male
Estrone	2–20	Female
Androgens	2100–23 100	Male
Androgens	800–10 500	Female

Zdroj: Lintelmann J., Katayama A., Kurihara N., Shore L., Wenzel A., Pure Appl. Chem., Vol. 75, No. 5, pp. 631–681, 2003.

DES - Diethylstilbestrol

- ▶ lék podávaný ve 40.letech 20 st. V USA jako prevence proti potratům (5-10 milionů žen)
 - ▶ 1953 – studie prokazující neúčinnost DES
 - ▶ 1971 – zákaz podávání těhotným ženám



Toxické účinky

Prokázané:

dcery - cervikovaginální adenokarcinom, změny vaginálního epitelu, abnormální vývoj pohlavních orgánů, předčasný porod
matky - rakovina prsu

Pravděpodobné:

dcery - mimoděložní těhotenství, neplodnost,
synové – abnormální vývoj pohlavních orgánů

Možné:

Dcery - cervikální dysplasie, autoimunní onemocnění
synové – neplodnost, rakovina varlat

Steroidní hormony v exkretech lidí a hospodářských zvířat

- ▶ steroidy vylučovány jako hydrofilních konjugáty - glukuronidy, sulfáty
- ▶ v životním prostředí rychlá hydrolýza - uvolnění hormonů či aktivních metabolitů
- ▶ mikrobiální degradace závisí na přísunu živin - E1, E2 a E3 obvykle úplně degradovány do čtyř týdnů

Příklady výskytu hormonů v ŽP

- ▶ vysoké koncentrace testosteronu (>1 ng/L) zjištěny v potocích v jejichž okolí se hnojilo kuřecím trusem a poblíž závodu na zpracování kalů z ČOV (USA, 1993, *Shore et al.*)
- ▶ kal z čistíren může obsahovat 15 ng/L 17- β estradiolu a 27 ng/L estronu
chlévká mrva od krav a prasat obsahovala v sušině 167 - 1229 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ 17- β estradiolu a 254 - 592 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ estronu

humánní medicína

veterinární medicína

(odpadní vody z nemocnic)

(odpadní vody z domácností)

Komunální odpad (nevyužité léky)

Exkrece

Čistírna odpadních vod

Upravený kal

Hnůj, kompost

Vyčištěná OV

Skládkový výluh

Skládka

Povrchová voda

Půda

Podzemní voda

Pitná voda

Farmaka v ŽP - kdy to začalo?

- ▶ V evropských zemích pozornost léčivům věnována již od poloviny devadesátých let

Příklad: kyselina klofibrová - metabolit mnoha léčiv snižující cholesterol
-první zjištěné reziduum (70. léta, USA)
-v 90. letech potvrzena v celém vod. cyklu od ČOV po pitné H₂O

Jobling, Susan, et al. "Widespread sexual disruption in wild fish." *Environmental science & technology* 32.17 (1998):

- ▶ V ČR první studie 2007 - první pozitivní nálezy léčiv na ČOV, v recipientu nenalezeny

Příčiny?

- ▶ Nadužívání léčiv
- ▶ Velká hustota populace, stárnutí populace
- ▶ Citlivější analytické techniky

Existuje několik cest, jejichž prostřednictvím do povrchových vod vstupují farmakologicky aktivní látky

cesty farmak do ŽP

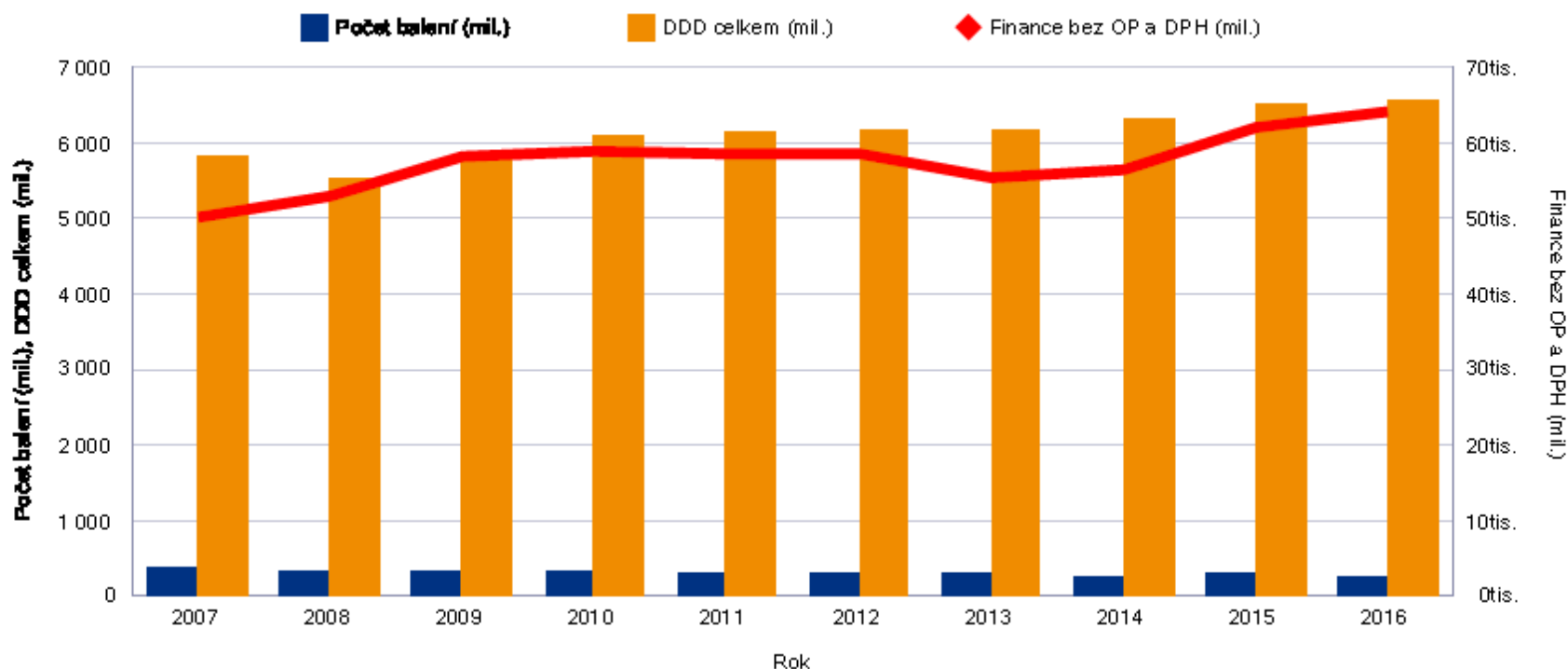
- ▶ 1.užití léčiva a jeho následná exkrece
 - ▶ 2.vyhození nespotřebovaného léčiva spolu s domovním odpadem
 - ▶ 3.veterinární praxe a následné využívání statkových hnojiv (antibiotika, hormony) → např. užití kejdy na polích
-
- ▶ Závisí na hustotě populace - platí korelace mezi nejvíce užívanými skupinami léčiv a jejich detekcí ve vodních tocích
 - ▶ léčivo se v těle z části metabolizuje → vyloučení léčiva a jeho metabolitů

52 % lidí odnáší nepoužité léky do lékárny a 24 % vyhazuje léky do popelnic jako pevný odpad (zdroj: www.sukl.cz)

Ize tedy předpokládat, že nemalé procento lidí likviduje prošlé a nepotřebné léky prostřednictvím splachovacích WC, které dále zvyšují koncentrace farmak v odpadních vodách

Spotřeba léčiv v ČR - celkové množství

Graf RD.1.1 Dodávky do sítě zdravotnických zařízení v ČR - roční srovnání



zdroj: www.sukl.cz

účinnost - ČOV

Aktivní látka	Míra odstranění [%]			
	zima		léto	
	medián	rozpětí	medián	rozpětí
Amoxicillin	75	49–100	100	100
Bezafibrát	15	0–66	87	0–98
Ciprofloxacin	60	45–78	63	53–69
Ibuprofen	38	25–72	93	0–100
Hydrochlorothiazid	24	0–77	44	0–51
Ranitidin	39	0–76	84	72–89
Sulfamethoxazol	17	0–84	71	71

Castiglioni S., Pomati F., Bagnati R., Fanelli R., Calamari ., Zuccato E.:
Behavior of Pharmaceuticals in Sewage Treatment Plants

- ▶ sorpce hlavně na čistírenský kal
- ▶ např. ve Švýcarsku vydán zákaz používání čistírenských kalů jako hnojiva zemědělských ploch z obavy, že by se sorbované látky mohly dostat do potravního řetězce.

Léčivo	nos	ČOV vstup		nos	ČOV výstup		ČOV výstup/ ČOV vstup
		MEC [µg/l]	Min-Max [µg/l]		MEC [µg/l]	Min-Max [µg/l]	
karbamazepin	256	0,753	0 - 2,2	660	0,789	0 - 2,9	1,048
sotalol	51	0,89	0,167 - 2,5	171	0,924	0,185 - 1,8	1,039
erythromycin	242	0,227	0 - 3,9	460	0,194	0 - 2,5	0,854
ofloxacin	76	0,148	0 - 0,6	161	0,121	0 - 0,669	0,816
diklofenak	269	1,046	0 - 3,5	761	0,842	0 - 2,51	0,805
iopamidol	147	0,424	0 - 4,3	448	0,339	0 - 8,03	0,801
fenazon	55	0,102	0 - 0,35	309	0,075	0 - 0,33	0,738
metoprolol	81	0,888	0 - 7,2	374	0,633	0 - 2,08	0,713
kyselina klofibrová	176	0,261	0 - 1,51	500	0,163	0 - 0,693	0,622
bezafibrát	97	1,35	0 - 5,6	389	0,83	0 - 2,61	0,615
roxithromycin	155	0,162	0 - 1,5	353	0,096	0 - 0,87	0,596
sulfamethoxazol	129	0,47	0 - 2,06	271	0,261	0 - 1,3	0,556
klarithromycin	132	0,212	0 - 0,51	333	0,11	0,016 - 0,39	0,52
iomeprol	147	0,446	0,1 - 10	435	0,202	0,16 - 1,59	0,453
propyfenazon	34	0,169	0 - 0,5	108	0,074	0 - 0,2	0,44
kodein	34	2,09	0,17 - 5,2	60	0,832	0,085 - 3,7	0,398
iohexol	134	0,307	0,04 - 9	367	0,109	0,086 - 1,64	0,353
ciprofloxacin	82	0,28	0 - 1,01	193	0,086	0 - 0,36	0,307
iopromid	161	1,226	0,008 - 18	471	0,374	0 - 9,3	0,305
atenolol	77	1,089	0,23 - 3,4	223	0,322	0,08 - 0,987	0,296
propranolol	83	0,397	0 - 10	336	0,099	0,009 - 0,416	0,248
trimethoprim	119	0,642	0,025 - 4,65	379	0,122	0 - 1,78	0,189
naproxen	184	6,958	0,004 - 40,7	525	0,796	0 - 12,5	0,114
ketoprofen	145	1,183	0 - 5,7	474	0,113	0 - 0,81	0,095
ibuprofen	263	19,66	0,004 - 122,42	713	0,9	0 - 11,2	0,046
paracetamol	103	21,2	0 - 134	187	0,23	0 - 5,704	0,011

Zdroj: Kožíšek F., Čadek V.: Léčiva v pitných vodách. Sborník konference Pitná voda 2008 , s. 77-88. W&ET Team, Č. Budějovice, ISBN 978-80-254-2034-8

Léčiva v pitných vodách v EU

	Léčivo	nos	MEC [µg/l]	Min-Max [µg/l]
1	AMDOPH (metabolit dimethylaminofenazonu)	2	0,9	0,9
2	fenazon	22	0,123	0 – 0,4
3	propyfenazon	8	0,1	0,04 – 0,12
4	iomeprol	2	0,086	0,086
5	paracetamol	9	0,08	0 – 0,01
6	iohexol	2	0,039	0,039
7	AMPH (metabolit)	2	0,03	0,03
8	diatrizoát Na	10	0,021	0,021
9	ibuprofen	97	0,019	0 – 0,12
10	kyselina klofibrová	171	0,017	0 – 0,04
11	iopamidol	15	0,011	0 – 0,085
12	iopromid	19	0,008	0 – 0,073
13	mepromabat	8	0,006	0,006 – 0,007
14	kyselina salicylová	3	0,004	0,004
15	kyselina oxolinová	6	0,003	0,003
16	sulfamethoxazol	29	0,002	0 – 0,006
17	flumequin	6	0,002	0,002
18	karbamazepin	37	0,001	0 – 0,005
19	Dilantin	8	0,001	0,001 – 0,001

Zdroj: Kožíšek F., Čadek V.: Léčiva v pitných vodách. Sborník konference Pitná voda 2008 , s. 77-88. W&ET Team, Č. Budějovice, ISBN 978-80-254-2034-8

Léčiva v pitných vodách v ČR

počty nálezů sledovaných léčiv v jednotlivých koncentračních rozmezích

	I. etapa					II. etapa					III. etapa				
	IBU	NAP	CARB	DICL	EE2	IBU	NAP	CARB	DICL	EE2	IBU	NAP	CARB	DICL	EE2
< 0,5 ^a ng/l	92	92	92	92	92	12	19	15	22	24	8	12	12	14	15
0,5 – 3 ng/l	0	0	0	0	0	8	4	2	1	0	6	2	1	1	0
3 – 10 ng/l	0	0	0	0	0	2	1	6	1	0	1	1	1	0	0
> 10 ng/l	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0
minimum ^b	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	0,7	0,5	22	0,6	<20	0,5	0,8	1,4	1,9	<20
maximum ^b	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	20,7	3,0	18,5	3,9	<20	3,6	3,0	13,6	1,9	<20
medián ^b	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	2,0	22	5,5	2,25	<20	1,1	1,2	4	1,9	<20

Zdroj: www.szu.cz, konečná zpráva o řešení projektu č. 203/09/1583 „Výskyt a zdravotní rizika zbytků humánních léčiv v pitných vodách“.

zbytky farmak v ŽP - zdravotní rizika

- ▶ metoda doporučovaná Světovou zdravotnickou organizací z roku 2011.
- ▶ určení rozdílu expozic (MOE-margin of exposure) jako míry bezpečnostního faktoru. MOE se vypočítá jako podíl dolní hranice denní léčebné dávky daného léčiva (MTD-minimum therapeutical dose) a teoretické denní dávky přijaté konzumací 2 litrů pitné vody.

Hodnoty MOE pro maximální zjištěné koncentrace léčiv

Látka	MTD	Maximální koncentrace ve vodě [ng/l]	Denní expoziční dávka [ng/l]	MOE (pro maximum)
Ibuprofen	400 mg	20,7	41,4	$9,66 \times 10^6$
Naproxen	50 mg	3	6	$7,33 \times 10^7$
Karbamazepin	440 mg	18,5	37	$5,41 \times 10^6$
Diklofenak	200 mg	3,9	7,8	$6,41 \times 10^6$
Ethinylestradiol	15 µg	2	4	$3,75 \times 10^3$

- ▶ pro žádnou z hodnocených látek nebylo zjištěno zdravotní riziko, většinou zde byl bezpečnostní odstup několika řádů

Zdroj: www.szuz.cz, Souhrnná zpráva „Výskyt a zdravotní rizika zbytků humánních léčiv v pitných vodách“.

zbytky farmak v ŽP - zdravotní rizika

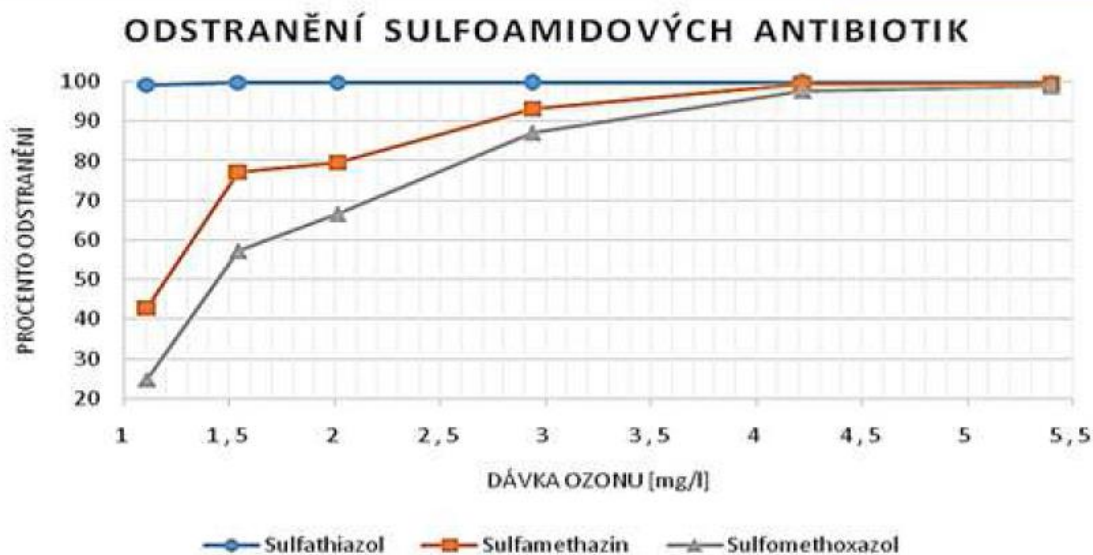
relativně velmi příznivé výsledky dosavadních pokusů o zhodnocení zdravotních rizik však nevyvolávají úplný pocit bezpečí.

- ▶ Zmíněná rizika pouze pro člověka, není zohledněno riziko pro vodní organismy atd..., např. hormony (ryby), antibiotika (rezistence patogenních mikroorganismů)...
- ▶ Neplatí pro látky s karcinogenním, mutagenním, teratogenním či embryotoxickým účinkem, kde se předpokládá bezprahový typ účinku. Např. skupina více než 50 léků s cytotoxickým účinkem, které se používají k chemoterapii nádorových onemocnění.
- ▶ Nezohledňuje rizika působebí směsi léčiv - může docházet k nejrůznějším interakcím
- ▶ I kdyby se však v budoucnu prokázalo, že koncentrace léčiv v pitné vodě skutečně nemají žádný negativní zdravotní účinek, zůstává zde ještě jeden důležitý hygienický aspekt - totiž hledisko psychologické a estetické.

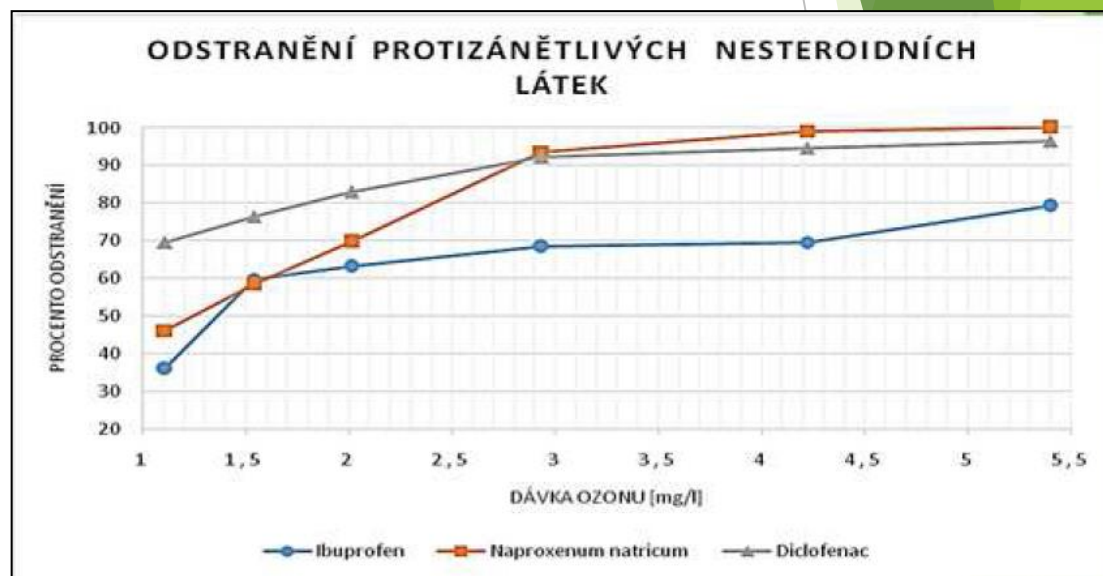
Možnosti odstranění léčiv z OV - účinnosti odstranění

▶ Reverzní osmóza	>99
▶ UV/peroxid vodíku	3-95
▶ Práškové aktivní uhlí (20 mg/l)	>80
▶ Práškové aktivní uhlí (1 mg/l)	40-75
▶ Chlorace	25-75
▶ Ozonizace	5-95
▶ Nanofiltrace	30-98
▶ Koagulace	5-30
▶ Ozon/koagulace/sedimentace/chlorace	>99
▶ Granulované aktivní uhlí	55->99

Zdroj: Pharmaceuticals in drinking-water. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2012.



Zdroj: ÚTERSÝ, M.; MACSEK, T.; HLAVÍNEK, P.; ŠVESTKOVÁ, T. Odstraňování léčiv pomocí jednotky AOP (ADVANCED OXIDATION PROCESS). In *Odpadové vody 2016*. 1. Bratislava: Asociácia čistiarenských expertov Slovenskej republiky, 2016. s. 111-116.



Fotodegradace - přímá fotolýza



- ▶ radikály vznikají přímou absorpcí světla molekulou org. Látky
- ▶ odstranění léčiv v přírodních ekosystémech
- ▶ velký vliv na účinnost má struktura léčiva a prostředí (přítomnost dalších látek, pH ...),
- ▶ rozdílná účinnost degradace i v jednotlivých skupinách léčiv (např. nesteroidní antirevmatika - snadno lze odstranit diklofenak, špatně ibuprofen)

AOP- Fotolýza H_2O_2

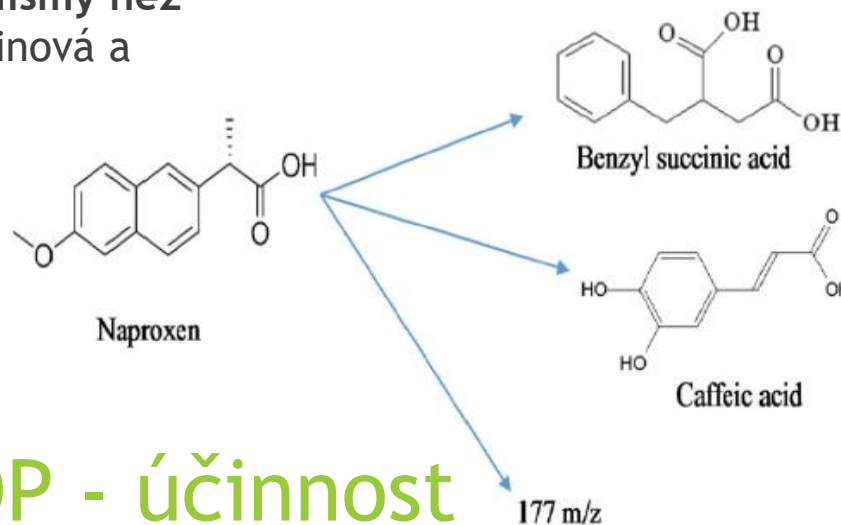


- ▶ zdroj UV záření s $\lambda < 280 \text{ nm}$ (UVC záření)
- ▶ organické látky jsou ve vodě rozpustné
- ▶ koncentrace $\text{H}_2\text{O}_2 > \text{než } 0,1 \%$

AOP - negativa

produkty rozkladu mohou být toxičtější než původní látka

▶ Naproxen - produkty rozkladu jsou toxičtější pro vod. organismy než naproxen sám (kys. kofeinová a kys. benzyl sukcinová)



AOP - účinnost

- ▶ reakční rychlosti v rozmezí od 10^5 až 10^6 l/mol.s Diklofenak (sekundární amin), Karbamazepin (dvojná vazba) a Sulfomethoxazol (amin)
- ▶ léčiva bez reaktivních míst jsou rychlostní konstanty mnohem nižší, kyselina klofibrové 9,61 l/mol.s.
- ▶ Léčiva, která reagují pomalu s ozonem, mají vysoké rychlostní konstanty s OH radikály, Ibuprofen, $3,3 \times 10^9$ l/mol.s.

MSP - příklady účinnosti odstranění vybraných léčiv

Compound	Conc. (µg/l)	Brand name	Rejection rate (%)
Acetaminophen	1.120	RO (X20)	(82.1) ^a , (94.5) ^b , (92.2) ^c , (99.7) ^d
	0.05	RO (BW30LE-440)	(85.6)
	n.a.	RO (SW30-2540)	(99.9)
	10	FO (HTI)	(48.3) ^e , (44.3) ^f
	n.a.	FO (HTI)	(70)
Metronidazole	10	FO (HTI)	(69.7) ^e , (62.5) ^f
Carbamazepine	0.33	RO (SW 30-4040)	(99.7)
	1.130	RO (X20)	(91) ^a , (97.9) ^b , (91.5) ^c , (97.0) ^d
	100	RO (XLE)	(91)
	100	RO (SC-3100)	(85)
	0.05	RO (BW30LE-440)	(98.5)
	250	FO (HTI)	(91.5) ^g , (93.6) ^h , (93.1) ⁱ
	250	FO (HTI)	(95.7)
	250	FO (made in lab)	(95.9)
	10	FO (HTI)	(66.4) ^e , (76.3) ^f
Ibuprofen	10	FO (HTI)	(92.6) ^e , (98.2) ^f
	250	FO (HTI)	(82.2)
	250	FO (made in lab)	(95.6)
	n.a.	FO (HTI)	(99.9)
Naproxen	0.038	RO (BW30LE-440)	(95)
	10	FO (HTI)	(96.3) ^e , (96.9) ^f
	250	FO (HTI)	(73.4)
	250	FO (made in lab)	(93.9)
	n.a.	FO (HTI)	(99.8)
Fenoprofen	10	FO (HTI)	(93.5) ^e , (96.8) ^f
Gemfibrozil	1.370	RO (X20)	(97.7) ^a , (99.6) ^b , (96.9) ^c , (98.5) ^d
	0.05	RO (BW30LE-440)	(49.9)
	10	FO (HTI)	(95.4) ^e , (97.0) ^f
Ketoprofen	0.05	RO (BW30LE-440)	(98.1)
	10	FO (HTI)	(96.2) ^e , (96.7) ^f

Zdroj: Taheran, Mehrdad, et al. "Membrane processes for removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) from water and wastewaters." *Science of The Total Environment* 547 (2016): 60-77.

MSP - příklady účinnosti odstranění vybraných léčiv

- ▶ účinnost v různých studiích odlišná
- ▶ záleží na typu léčiva, použité membráně a procesních podmínkách

Primidone	100	RO (XLE)	(87)
	100	RO (SC-3100)	(85)
	100	RO (XLE)	(84)
	0.1	RO (XLE)	(78)
Sulfamethoxazole	1.190	RO (X20)	(94.1) ^a , (99.4) ^b , (95.6) ^c , (98.8) ^d
	100	RO (XLE)	(70)
	100	RO (SC-3100)	(82)
	n.a.	RO (XLE)	(94.6) ^c , (89.2) ^j , (95) ^k , (94.8) ^l
	0.05	RO (BW30LE-440)	(99.9)
	n.a.	RO (SW30-2540)	(99.8)
	n.a.	FO (HTI)	(99.9)
Diclofenac	250	FO (HTI)	(54.3) ^g , (65.2) ^h , (99.2) ⁱ
	0.329	RO (BW30LE-440)	(99.7)
	500	RO (HTI)	(90)
	100	RO (XLE)	(95)
	0.05	RO (BW30LE-440)	(99.9)
	250	FO (HTI)	(94.5)
	500	FO (HTI)	(99)
	250	FO (made in lab)	(95.8)
	n.a.	FO (HTI)	(99.9)
Triclosan	500	FO (HTI)	(99)
	500	RO (HTI)	(99)
Clofibric acid	0.155	RO (BW30LE-440)	(99.4)

Zdroj: Taheran, Mehrdad, et al. "Membrane processes for removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) from water and wastewaters." *Science of The Total Environment* 547 (2016): 60-77.

Budoucnost snižování množství farmak v ŽP

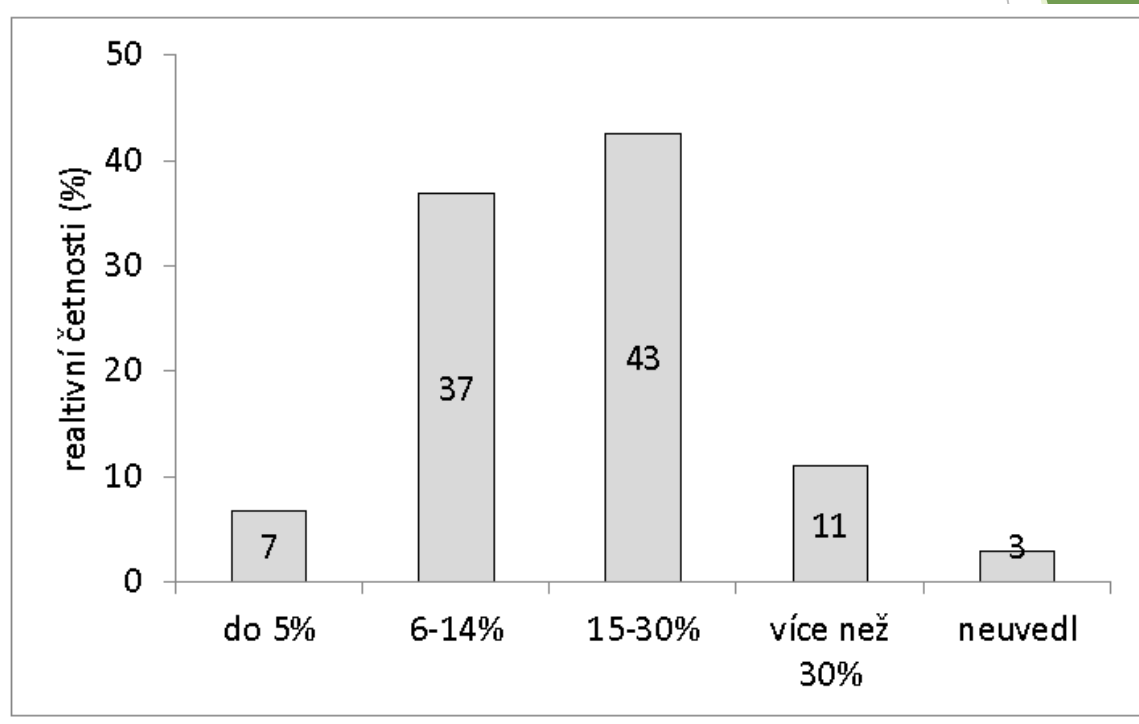
1. Úprava stávajících technologií na ČOV
 - optimalizace procesů, prodloužení doby aerace
 - atd., popřípadě zařazení dalších technologických kroků – ozonizace, UV, MSP
2. Separace zdrojů a jejich specializovaná úprava (nemocnice, moč pacientů)
3. Správná preskripce farmak - pouze v případech, že jsou skutečně indikovány

Ekonomická náročnost odstranění farmak o OV

- ▶ oblast Ženevského jezera - obecně se na čištění vybraných odpadních vod (blíže nespecifikováno) uvádí částka **9 CHF/obyvatel/rok**
- ▶ závěry projektu NoPILLS : náklady na **vyčištění 1m³ „nemocniční odpadní vody“** přibližně cca **4,70 - 5,50 euro**, dále je možné doplnit separátním odběrem „hodně koncentrované moči“ např.z JIP (ve formě URINE Bagů atd..)
- ▶ Pro ČR nemá smysl jít „plošnou cestou“: ekonomická varianta - začít s výběrem silných zdrojů farmaceutické kontaminace a postupně je vybavit separačními technologiemi, resp. využít přirozených postupů - např. kořenové čistírny, rybníky atd.

Mínění veřejnosti

- ▶ 65% obyvatel by souhlasilo se zvýšením ceny pitné vody při garanci odstranění farmak
- ▶ Přijatelné zvýšení ceny vodného a stočného (Česká republika, N = 543, podvýběr - ti, kteří jsou ochotni si připlatit za garantovanou kvalitu pitné vody)



Zdroj: projekt AQUARIUS, Czech-Norwegian Research Programme (CZ09), projekt n. 7F14341 (2014 – 2017)



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

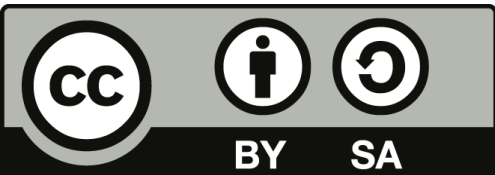


11. Karcinogenní a mutagenní polutanty

Ing. Zuzana Honzajková, Ph.D.



**VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE**



Dílo podléhá licenci Creative Commons 4.0 Česko
Uveďte původ - Zachovejte licenci

MUTAGENITA vs. KARCINOGENITA?

Hranice mezi **karcinogenitou a mutagenitou** je velmi tenká – většina karcinogenů jsou zároveň mutageny, obráceně to ale neplatí.

Mutace v genetickém materiálu, DNA, se může projevit zhoubným bujením napadené tkáně.

Vztah mezi mutagenitou a karcinogenitou není jednoznačný.

Mutagenita není ani nutnou, ani postačující podmínkou karcinogenity. Většina karcinogenů má mutagenní účinky, ale **nádorové bujení mohou vyvolat i látky nemutagenní**. V takovém případě se může např. jednat o **poškození opravných mechanismů**, které jsou jinak schopny poškozenou DNA rozpoznat a opravit, případně nahradit.

Proč a jak vzniká nádor ?

- teorie „**nádorové kmenové buňky**“
 - nádor vzniká z jedné buňky, která se dramaticky mění p
o sérii genetických změn

Za vývoj nádoru jsou zodpovědné:

- **genetické změny** – mutace
- **epigenetické změny a negenotoxické mechanismy** - *ovlivňující expresi genů* (především změny metylace DNA a acetylace histonů a dále ovlivnění mechanismů přenosu signálů regulujících buněčný cyklus, proliferaci, diferenciaci a smrt buněk apoptózu, inhibice mezibuněčné komunikace atd.).

Proč a jak vzniká nádor ?

Předpoklad epidemiologické studií - **nádorové onemocnění je způsobeno kombinací faktorů genetických a faktorů okolího prostředí**

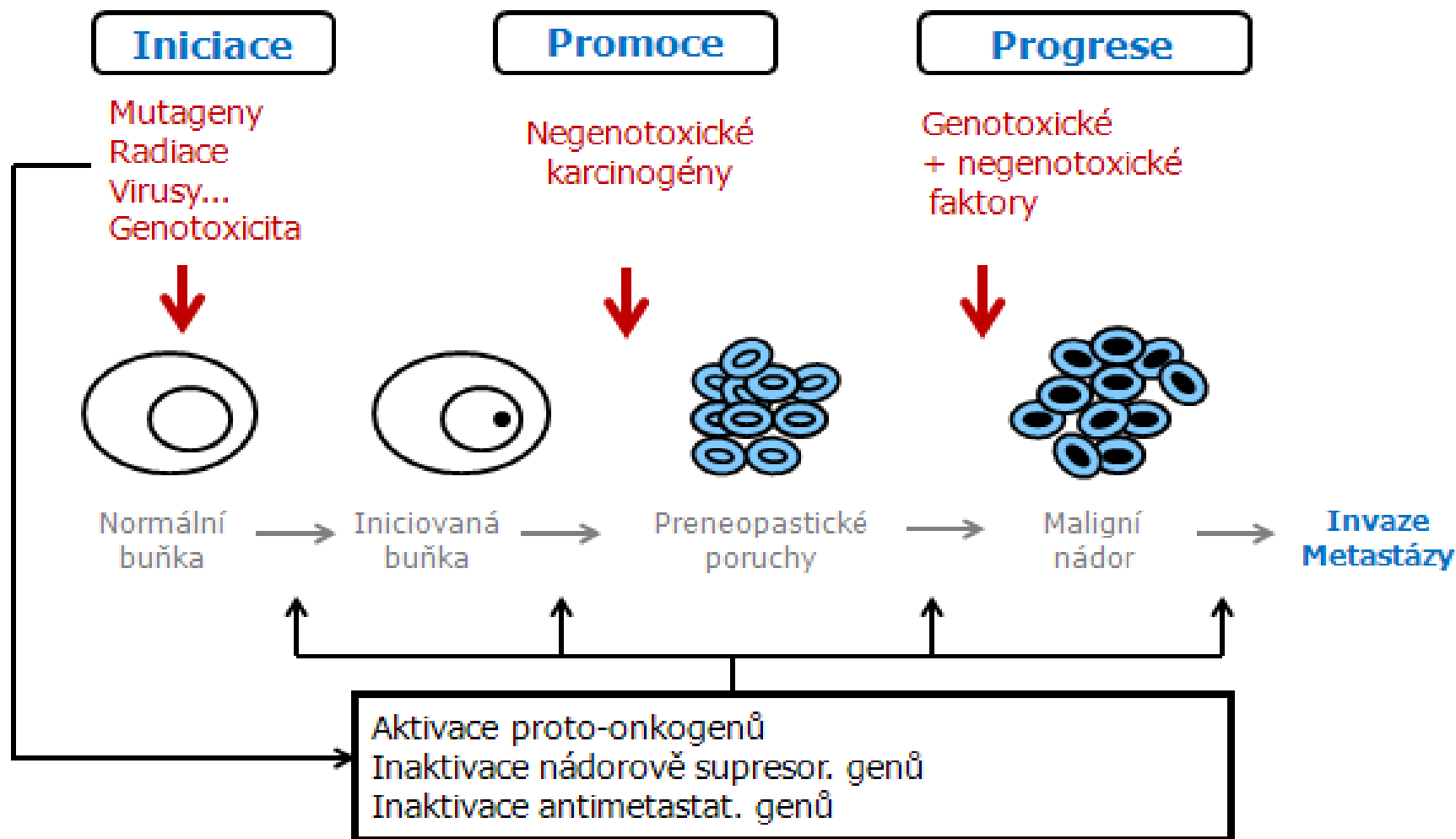
.Výskyt nádorového onemocnění je z cca 80% ovlivněno :

- **prostředím** (polutanty, chemické látky, viry),
- **životním stylem** (kouření, alkohol),
- **výživou** (antioxidanty, vitamíny, vláknina, tuky).

zbývajících 20 % je přičítáno dědičným složkám a spontánním mutacím.

- **dědičnost** - jestliže rodičovská zárodečná buňka obsahuje mutaci, tak u potomka je tato mutace přítomna ve všech buňkách těla a pravděpodobnost vzniku nádoru je vysoká.

Mnohostupňový proces karcinogeneze



Zdroj: Genotoxicita a karcinogeneze, Jiřina Hofmanová, Masarykova univerzita, Brno 2013 ISSN 1802-128X. 2013

1. Fáze : Iniciace

změny genetického materiálu buňky

časově krátké období, **nevratné**, iniciovaným buňkám přináší růstovou selekční výhodu, buňka získává potenciál maligní transformace
v tomto stádiu se může proces zastavit.

- **protoonkogeny** podporují růst buňky
 - jejich mutace vede k nadměrné proliferaci
 - protoonkogen většinou poskytuje příliš mnoho růst stimulujícího proteinu nebo jeho nadměrně aktivní formu.
- **nádorově supresorové geny** - inhibují růst buňky
 - jejich mutace vedoucí k jejich inaktivaci vede k rakovině
- **mutace specifických genů**
 - např. mutace p53 vede k neschopnosti apoptózy

2. Fáze : Promoce

negenotoxické (epigenetické) mechanizmy

- **postižené buňky jsou stimulovány ještě k intenzivnější proliferaci**
- aktivace specifických receptorů
- **ovlivnění mechanismů signálové transdukce**
- **produkci reaktivních kyslíkových radikálů (ROS)**
- (de) aktivace enzymů metabolizujících chemikálie a hormony
- změny v metylaci DNA nebo v acetylaci histonů, příp. miRNA (epigenetické změny)
- ovlivnění exprese onkogenů, nádorově supresorových genů a genů buněčného cyklu
- změny buněčného cyklu
- změny proliferace (regenerativní nebo mitogenní)
- **změny v apoptóze**
- poruchy v rovnováze (homeostáze)

Nádorové promotory

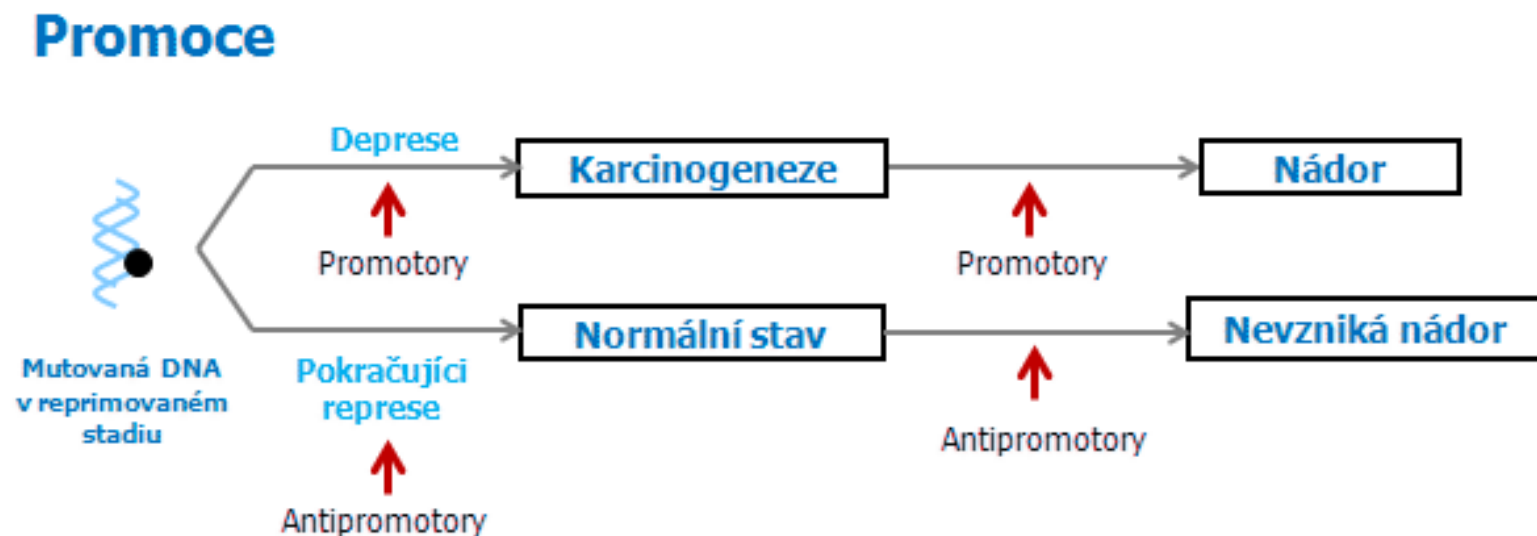
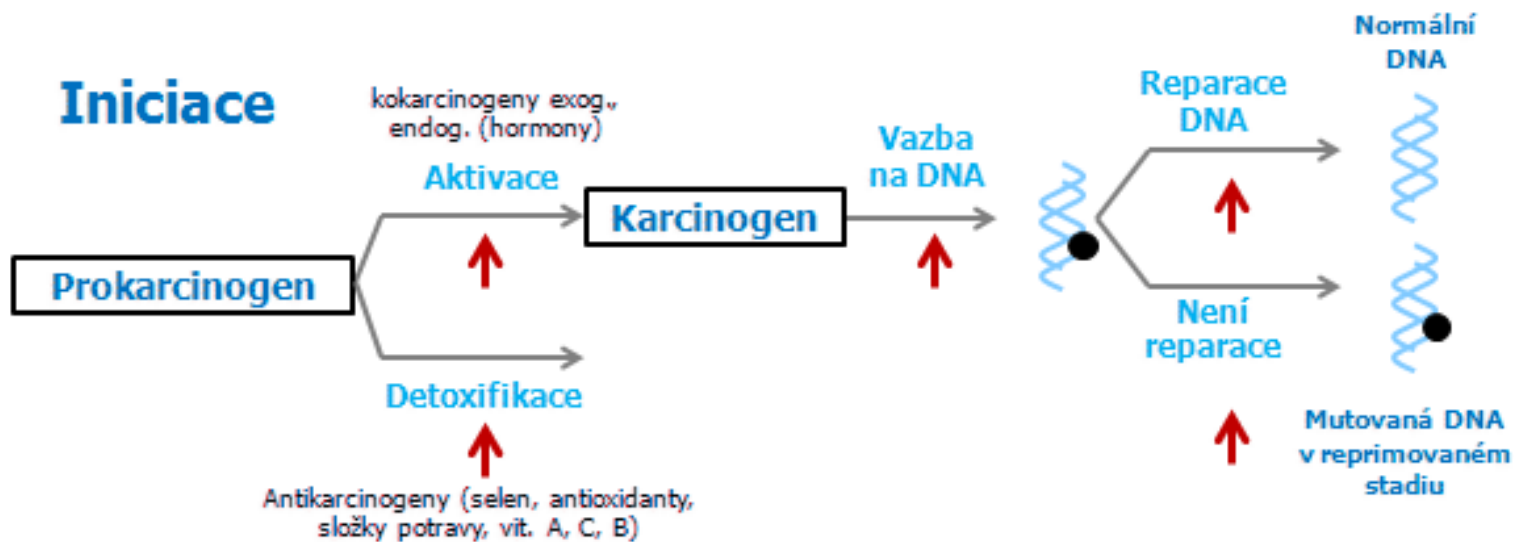
- **nevyvolávají mutace** (nejsou genotoxické),
 - působí negenotoxickými mechanizmy
- léčiva (**fenobarbital**), potravinové doplňky (**sacharin**), sl ožky výživy (tuky, vysoce **nenasycené mastné kyseliny**), pesticidy (DDT), polutanty (polychlorované aromatické uhlovodíky) a faktory životního stylu (**cigaretový kouř**)
- Intenzita působení promočních faktorů musí dosáhnout určitého stupně, aby byly iniciované buňky stimulovány, a naopak při zastavení působení těchto faktorů se může proces kancerogeneze zpomalit nebo i zastavit.

Promoce - příklady

- aktivace genu, kódující enzym **telomerázu**

- dochází pak k obnově telomerických segmentů (nezkracují se) a buňka se tak může nekonečně množit
- indukce různých signálů a drah v buňkách , které vedou také k **omezení mezibuněčné komunikace** a to vede k **blokádě kontaktní inhibice růstu**

kontaktní inhibice růstu - buňky rostou v umělé kultuře *in vitro* spořádaně v jediné vrstvě a jejich množení se zastaví, když pokryjí dno nádoby. Tuto vlastnost nádorové buňky postrádají, rostou pořád dál i přes sebe, chovají se chaoticky a neuspořádaně.



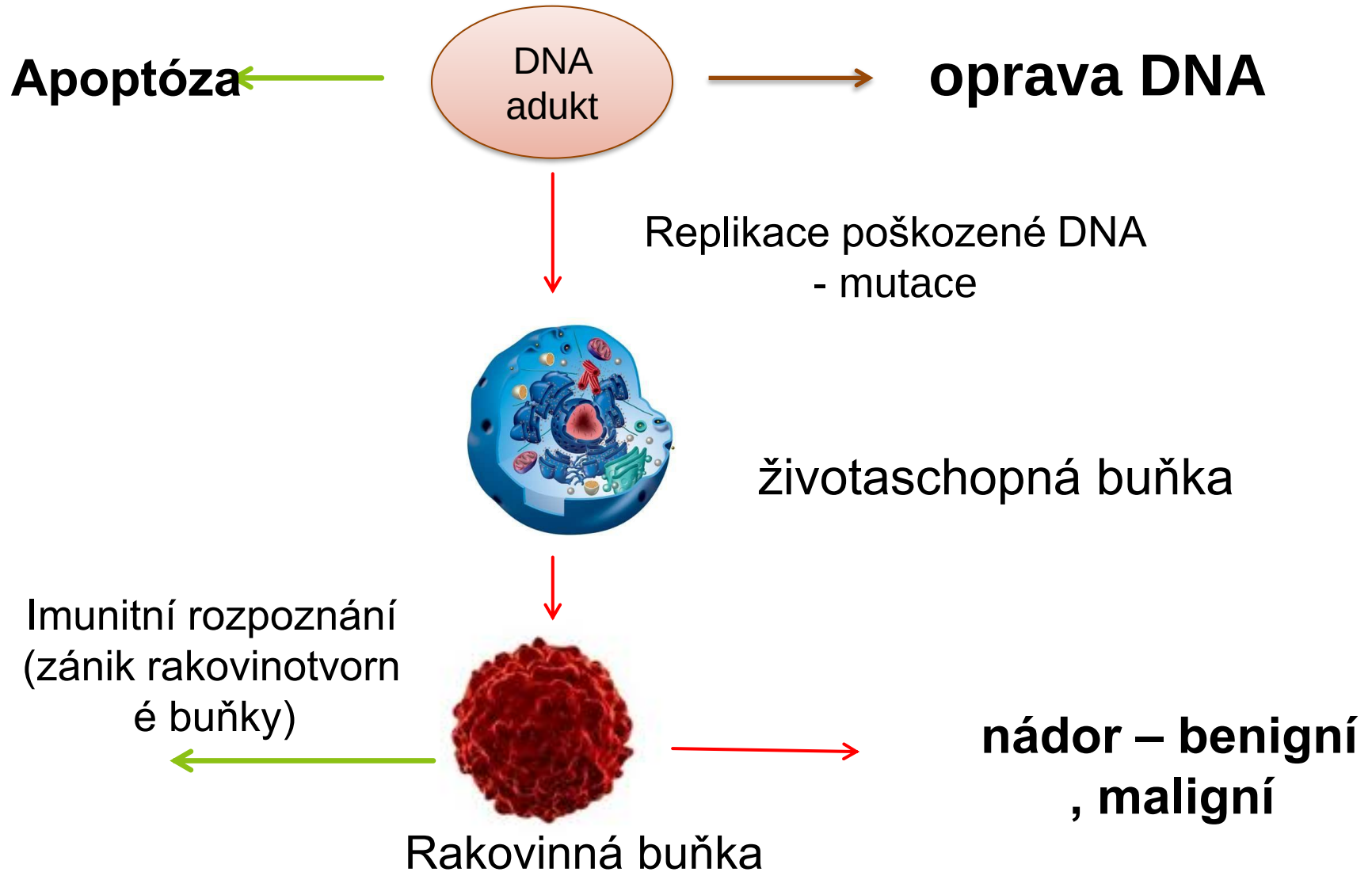
Zdroj: Genotoxicita a karcinogeneze, Jiřina Hofmanová, Masarykova univerzita, Brno 2013 ISSN 1802-128X. 2013

3. Fáze - Progrese

- nekontrolovaný růst pro trvalou aktivaci signální transdukce růstového stimulu,
 - alterace kritických bodů buněčného cyklu
 - deregulace DNA – transkripčních faktorů
- **Progrese** představuje pozdější fáze vývoje nádoru a je charakterizována **a kumulací dalších mutací**, zejména *změnami počtu chromozómů a jejich přestavbami*, což je spojeno se *vzrůstající rychlostí proliferace, invazivitou a vznikem metastáz*.
- Dochází tak k nevratnému přechodu preneoplastické populace v neoplastickou, z benigního do maligního stádia

Nádor zůstává nejprve v místě svého vzniku, ale aktivací dalších faktorů se začne šířit do nejbližšího okolí (invaze) a cestou krevního oběhu na místa vzdálená (metastázy). Velmi důležitou podmínkou pro růst nádoru je dostatečný přísun živin a kyslíku, který musí být zajištěn vytvořením cévního zásobení.

vznik nádoru - shrnutí



Klasifikace karcinogenů podle úrovně působení

Genotoxické karcinogeny

- působí především v první fázi.
- poškozují DNA a jejich účinek je zpravidla ireverzibilní.
- mají bezprahový účinek.
- typický elektrofilní charakter a schopnost vytvářet kovalentní vazby s DNA.

Epigenetické karcinogeny

- nereagují přímo s DNA.
- působí jinými mechanismy (imunosuprese – purinové deriváty, hormonální mechanismy – estrogeny, cytotoxické účinky atd.).

Kompletní karcinogeny - mají genotoxické i epigenetické účinky

Primární (přímé) karcinogeny - mají tyto vlastnosti bez nutnosti biotransformace (např. alkylační látky),

Sekundární (nepřímé) karcinogeny až po biotransformaci (např. aflatoxiny, PAU, nitrosaminy).

Klasifikace karcinogenů podle IARC

rozdělení do pěti skupin

- **Skupina 1 - humánní karcinogeny s dostatečně prokázaným účinkem**
- nyní **120 látek**. Byl u nich prokázán karcinogenní účinek na základě epidemiologických studií u lidské populace. Patří sem:
- Azbest, benzen, benzidin, berylium, 6-mocné sloučeniny chrómu, nikl, minerální oleje, uhelný dehet, saze, trichloretylén, polychlorované bifenylly, vinylchlorid, aromatické aminy (např. benzidin), kadmium, ionizující záření, radon, radium, prach z tvrdého dřeva, formaldehyd, SiO_2 , složky tabákového kouře, z biologických faktorů např. EB virus, virus hepatitidy B a C, z fyzikálních vlivů např. UV záření.

Zdroj: <http://www.iarc.fr>

Klasifikace karcinogenů podle IARC

- **Skupina 2 - potenciálně karcinogenní vlivy** - vyhodnocené na základě experimentálních údajů u zvířat. Pro člověka karcinogenní s vyšším či nižším stupněm pravděpodobnosti:
 - 2A – pravděpodobně karcinogenní - 82 látek** - DDT (dichlórdifenyiltrichlóretán), o-toluidin, olovo a jeho anorganické sloučeniny, benzantracen, barviva na bázi benzidinu aj.
 - 2B – možná karcinogenní - 311 látek** - chloroform, metylrtuť, nitrobenzen, styren
- **Skupina 3 - látky nehodnotitelné pro nedostatek vědeckých důkazů** - 499 látek
 - chrom a jeho sloučeniny kromě šestimocných, uhlíkový prach, čaj
- **Skupina 4 - látky, které pravděpodobně nejsou karcinogenní pro člověka** - 1 látka - kaprolaktam.

Akrylamid

- papírenský, stavební, metalurgický nebo textilní průmysl
- cigaretový kouř
- Sledován v pitné vodě – limit 0,1 µg/l
- nežádoucí produkt při tepelné úpravě potravin bohatých na sacharidy (smažením a pečením - nejvíce AA vzniká při 120-170°C)

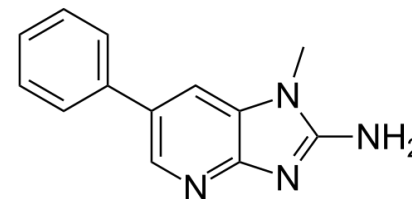
mechanismus karcinogenity

- meziprodukt metabolismu glycinamid poškozuje chromozomy
 - hormonální disregulace - nádory štítné žlázy, mléčné žlázy
- Prokázaný mutagen, IARC – 2A
 - Některé studie však prokázaly že neexistuje souvislost mezi dietárním příjmem AA a vznikem nádorů u lidí

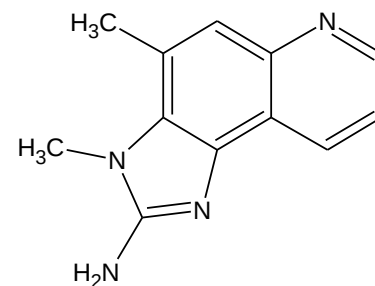
heteroarylaminy

prokázané karcinogeny, vznikají reakcemi kreatininu a AMK za vysokých teplot

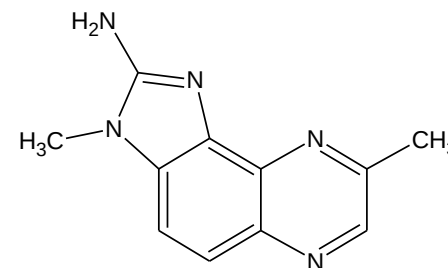
PhIP - 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo(4,5-b)pyridine



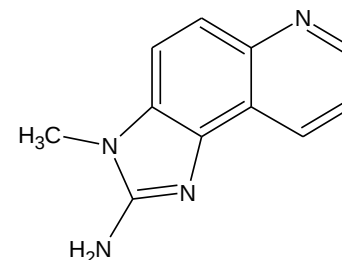
MeIQ - 2-Amino-3,4-dimethylimidazo[4,5-f]quinoline



MeIQx - 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo(4,5-b)pyridin



IQ - 2-Amino-3methylimidazo[4,5-f]quinoline



Azbest

- je obecný název pro skupinu přirozeně se vyskytujících vláknitých silikátů - krystalická forma křemičitanu hořečnatého (MgSiO_3)
- krystalky ve formě ostrých jehliček pronikají až do plicních sklípků

Dvě skupiny:

- **serpentina** (chryzotil, CAS č. 12001-29-5)
- **amfiboly** (aktinolit, CAS č. 77536-66-4; amozit, CAS č. 12172-73-5; antofylit, CAS č. 77536-67-5; krokydolit, CAS č. 1200128-4; tremolit, CAS č. 77536-68-6)

Účinky azbestu

Azbestóza - postupná náhrada plicní tkáně vazivem. Obvykle má pozvolný průběh s typickým nálezem na rtg plic, výraznější postižení je v současnosti raritní, bylo spojeno s dlouholetou expozicí vysokým koncentracím prachu s obsahem azbestu.

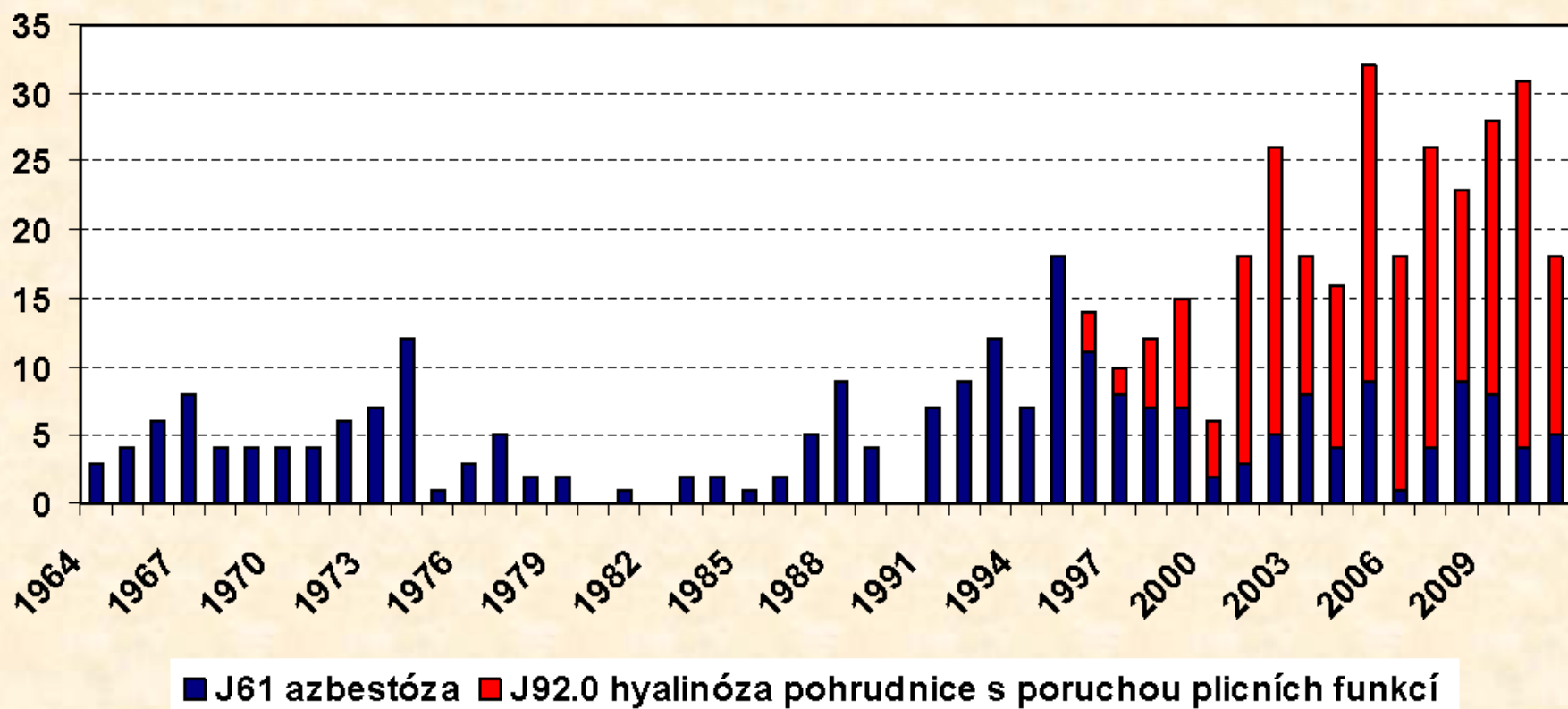
Hyalinóza pleury - vazivové změny na pohrudnici (bláně, která obklopuje plíce). Čas to je náhodným nálezem na rtg plic a obvykle nevede ke zhoršení kvality života.

Karcinom plicní - riziko úmrtí na plicní rakovinu u nekuřáků exponovaných azbestu se v literatuře uvádí asi 5x vyšší, u kuřáků exponovaných azbestu je ale více než 50x vyšší ve srovnání s neexponovanou populací nekuřáků. Pro srovnání, kuřáci neexponovaní azbestu mají toto riziko 11x vyšší.

Mezoteliom pleury - nádorové postižení pohrudnice. Prokázaný příčinný vztah mezi expozicí azbestu (v neexponované populaci je extrémně vzácný). Vzniká za velmi dlouhou dobu od prvního kontaktu s azbestem (za 30-50 let)

Výskyt azbestózy a hyalinózy v ČR

uznaných jako nemoci z povolání



Zdroj: B. Dlouhá, Azbest . Prevence a eliminace rizik, SZÚ, 2012)

Azbest – možné expozice

- v ČR je práce s azbestem zakázána zákoníkem práce s výjimkou výzkumných a analytických prací, likvidace nepotřebných zásob azbestu, odpadů a zařízení obsahujících azbest a prací při jeho zneškodňování. Jiné činnosti spojené s používáním azbestu po delší době vyžadují individuální schválení odpovědných úřadů.

Zdroje expozice azbestu v současnosti :

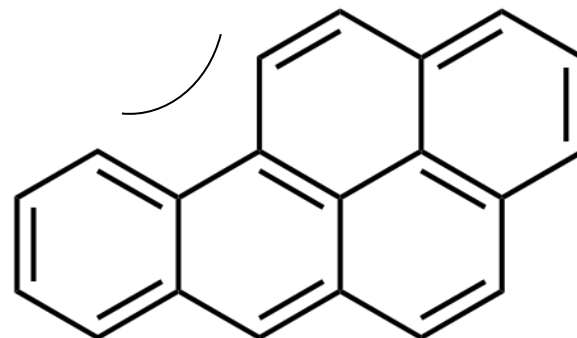
- azbestocementová krytina na střechách
- azbest v budovách jako součást žáruvzdorné izolace,
- těsnění k součástem strojů pracujících za vysokých teplot nebo s obsahem leptavých látek,
- brzdové obložení,
- těsnění a izolace v letadlech, lodích, lokomotivách, starších automobilech, tramvajích, vodovodní a kanalizační potrubí apod.

Výskyt azbestu v domácnosti - možný zdroj mimopracovní expozice azbestu - nehořlavé zástěny, podložky lokálních zdrojů tepla, pečících trub a jiné drobné užitkové předměty.

Riziku jsou dnes vystaveni pracovníci, kteří s těmito výrobky manipulují: elektrikáři - izolatéři, demoliční pracovníci, údržbáři, opraváři, instalatéři, hasiči apod.

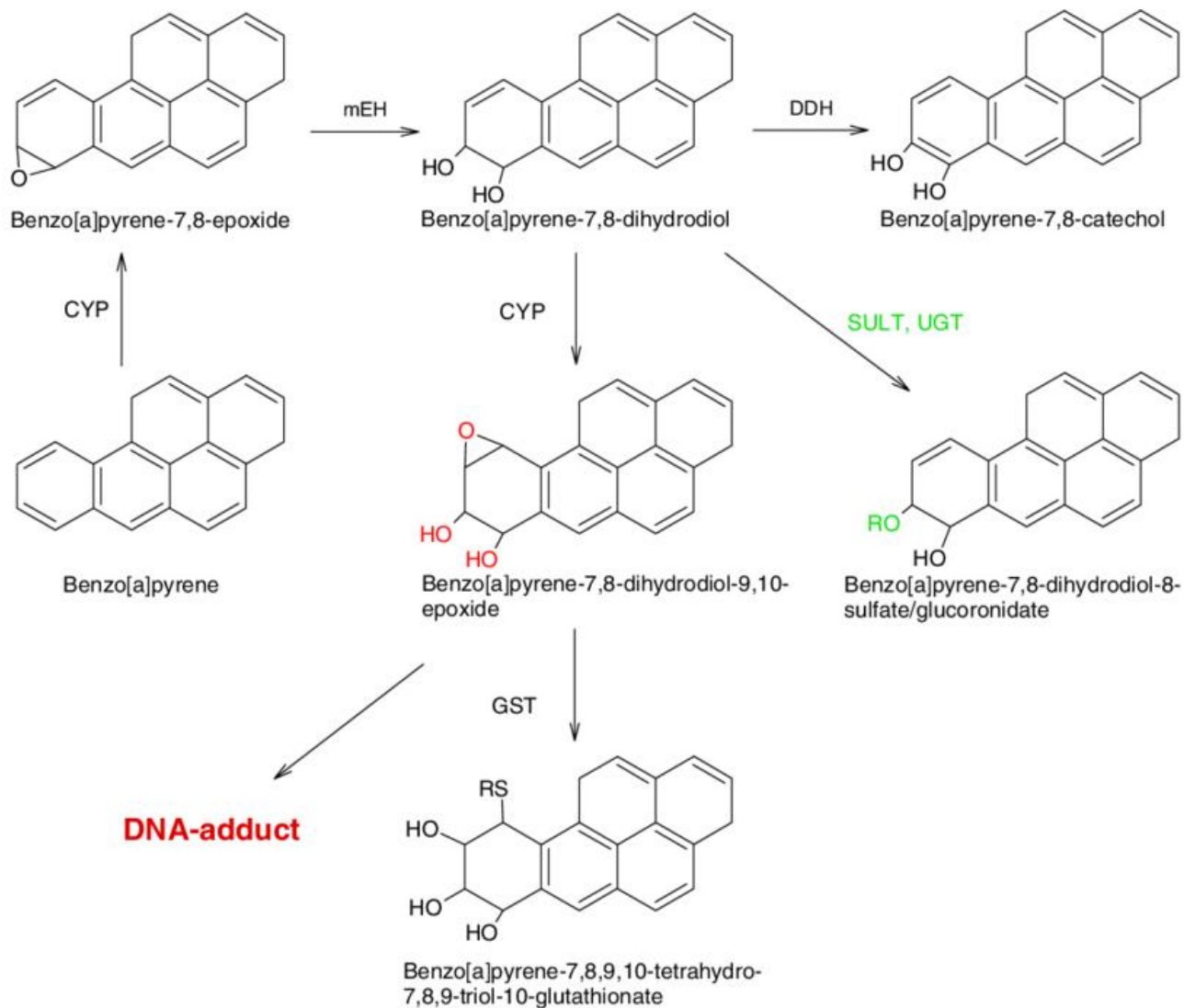
Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU/PAH)

- Vznikají nedokonalým spalováním organických sloučenin (odpadů, PHM, cigaretového kouře atd.)
- Nejčastějším zástupcem této skupiny je **benzo[a]pyren**
- V jejich molekule se často nachází tzv. zátoka (*bay regio n*, viz. obr.)
- Jedná se o planární molekuly, které podléhají metabolické aktivaci v I. fázi biotransformace – vznikají epoxidy.



Mechanismy karcinogenity PAU

- **genotoxicita** – tvorba stabilních DNA aduktů;
- **oxidativní stres** – tvorba ROS
- **aktivace Ah receptoru**
- **modulace mezibuněčné komunikace**
- **Ah receptor (AhR)**
 - zprostředkovává toxické působení PAU, ale i řady halogenovaných aromatických sloučenin:
 - tento protein **reguluje expresi enzymů podílejících se na metabolisme a aktivaci PAU**
 - může hrát významnou roli v procesech buněčné proliferace, diferenciace a mezibuněčné komunikace

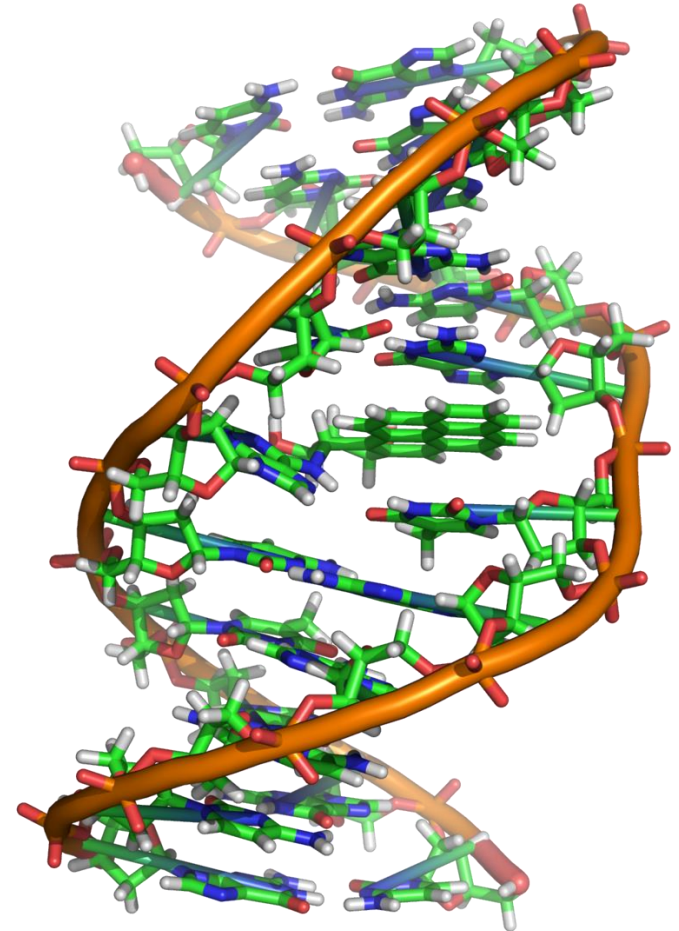


Zdroj:

https://www.researchgate.net/Metabolism-of-benzoaperyrene-The-representation-shows-the-metabolic-activation-of_fig3_24252025
[accessed 19 Nov, 2018]

benzo(a)pyren - toxicita

- **IARC – 1A, prokázaný mutagen**
- rakovina plic a tlustého střeva,
- u dětí - růstová retardace a nízká porodní hmotnost, zvýšený výskyt kardiovaskulárních onemocnění, diabetu, disfunkce ledvin



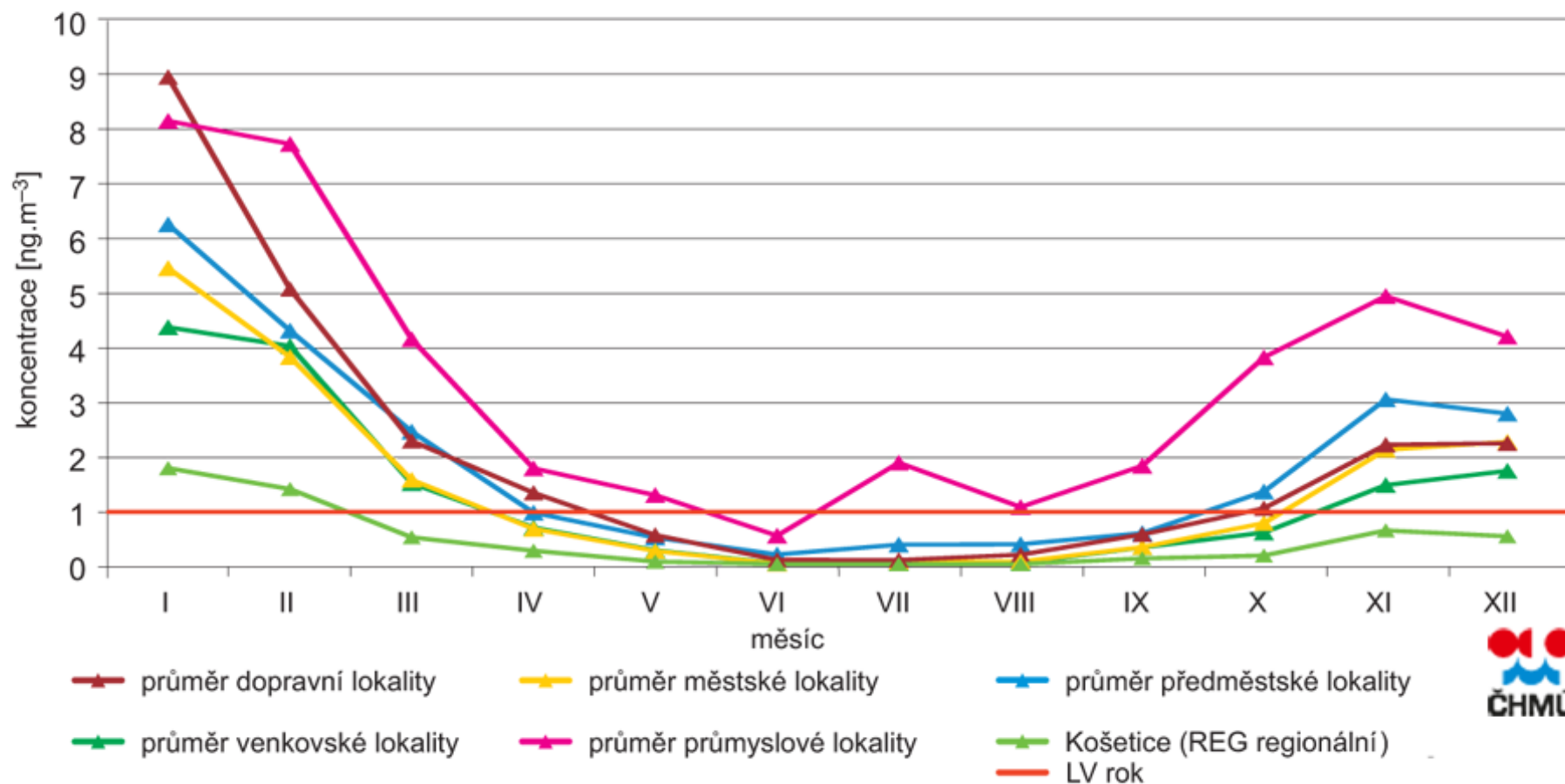
DNA - adukt

Zdroj: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d8/Benzopyrene_DNA_adduct_1J DG.png

Benzo(a)pyren - zdroje

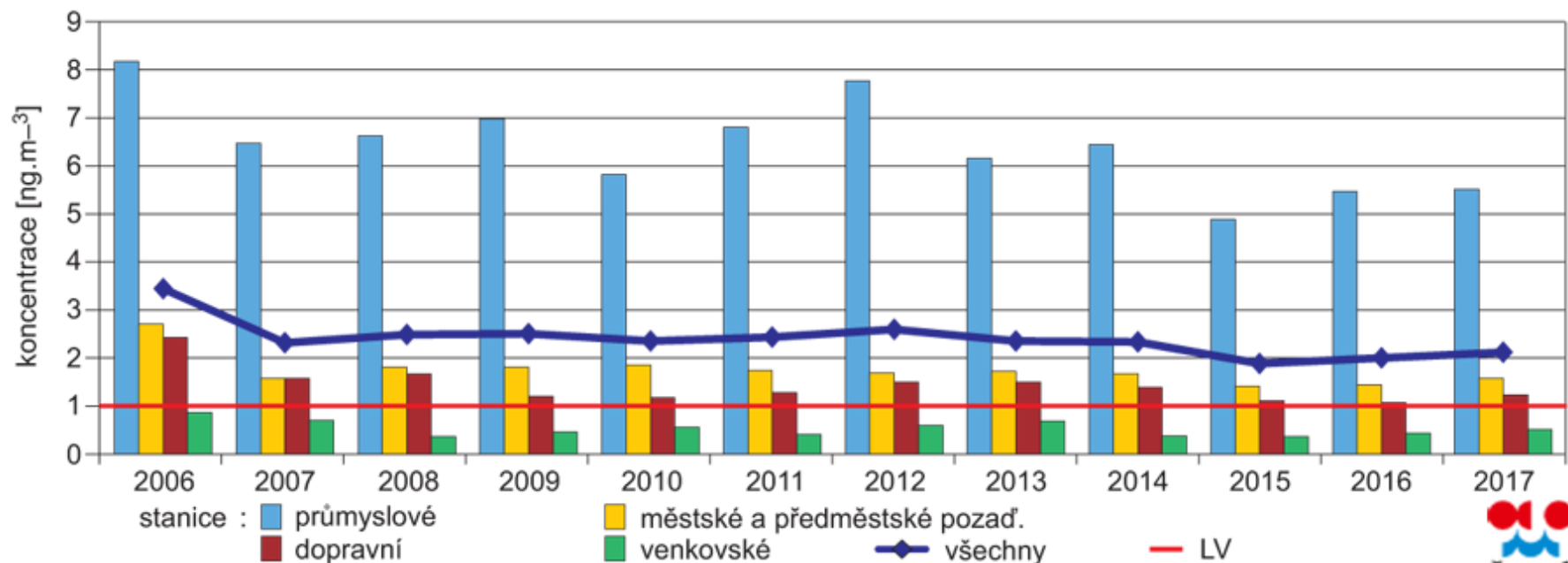
- emise do ovzduší – průmyslové spalování procesy, výfukové plyny
- při spalování v lokálních topeništích.
- cigaretový kouř
- Limit pitná voda 0,01 $\mu\text{g/l}$
- Limit ovzduší 0,2 mg/m^3 (celkové PAH)

Roční chod průměrných měsíčních koncentrací benzo[a]pyrenu (průměry pro daný typ stanice), 2017



Zdroj: <http://portal.chmi.cz>

Trendy ročních charakteristik benzo[a]pyrenu v České republice, 2006–2017

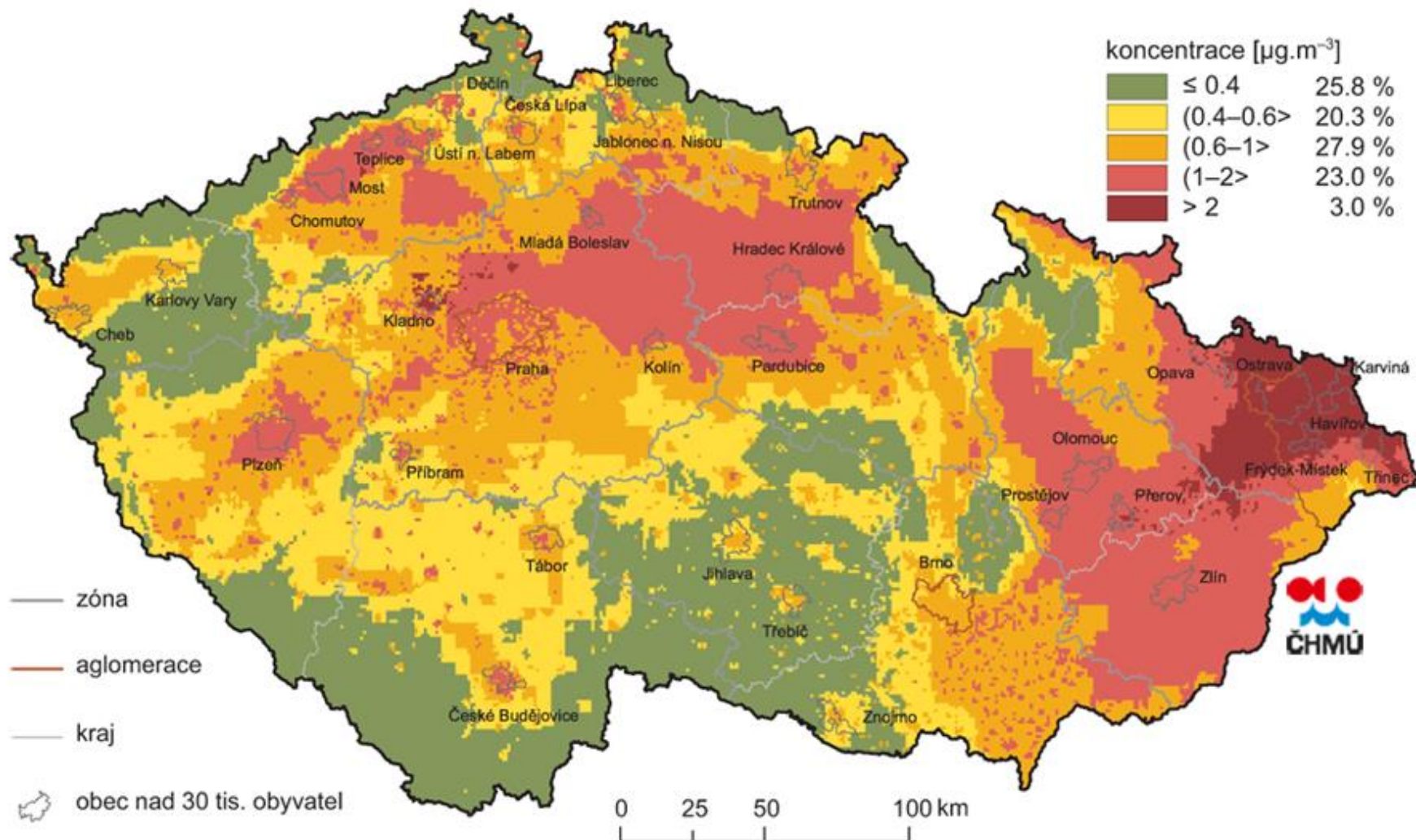


Pozn.: Není uvedeno znečištění v malých sídlech (málo měření). Lze předpokládat, že mnohde je nadlimitní.



Zdroj: <http://portal.chmi.cz>

Pole roční průměrné koncentrace benzo[a]pyrenu, 2017



Zdroj: <http://portal.chmi.cz>

Radon

Rn (lat. *Radonum*), radioaktivní **plyn**

- *primární zdroj radonu* – ^{238}U v horninách
uranová rozpadová řada – postupně vzniká: ^{238}U , ^{234}Pa , ^{234}U , ^{230}Th , ^{226}Ra , ^{222}Rn , následuje rozpad radonu na jeho dceřiný prvek - ^{218}Po

Toxicita

Poškození DNA - vznik rakoviny plic - doba latence je 10 až 30 let

Výsledky epidemiologických studií :

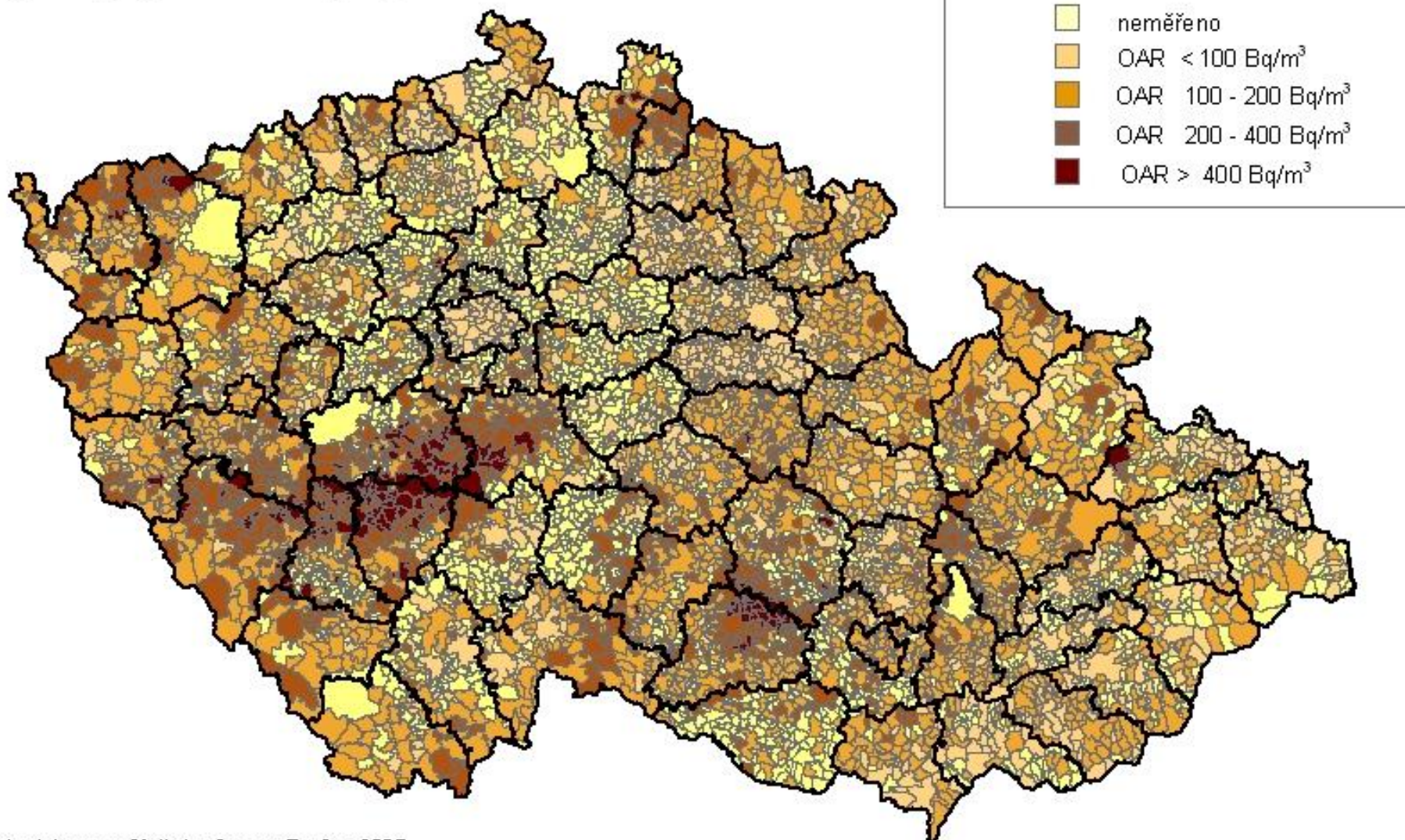
výskyt rakoviny plic je častější u osob, které žily v domech s vyšší koncentrací radonu, již od koncentrace **400 Bq/m^3**

při každém zvýšení koncentrace radonu o 100 Bq/m^3 zvyšuje riziko rakoviny plic o 16 %.

Naměřené hodnoty Rn v objektech

Radonový program ČR

Výsledky vyhledávacího programu - 2007



inhibitory karcinogeneze

- Antioxidanty – reagují s volnými radikály
vitamín C, E, beta karoten,
- vláknina - adsorpcí či absorpcí škodlivin
- sirné sloučeniny česneku a cibule - neznámý princip
- **Fenolické a polyfenolické látky** - nejslibnější výsledky byly získány se skupinou katechinů (obsaženy v čaji a ovoci), některých flavonolů (morin a naringenin z citrusů) a resveratrolů (z révových hroznů)

Zdroj:

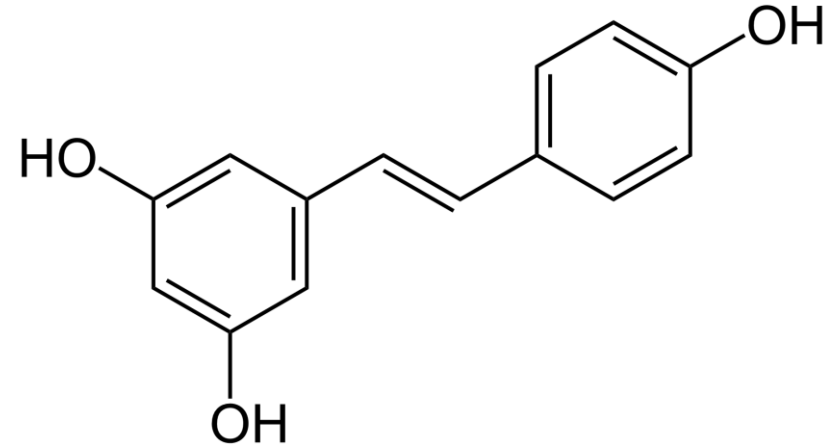
KINGHORN A., LEEJ.GU,PEZZUTOJ.(2003). Cancer Chemopreventive Agents Discovered by Activity-Guided Fractionation: An Update. Current organic hemistry,7:213-226

ARAI S., MORINAGAY., YOSHIKAWAT., et al. (2014). Recent Trends in Functional Food Science and the Industry in Japan. Bioscience, iotechnology, and biochemistry,66:2017-2029



• Resveratrol

- přírodní antioxidant - přirozený fungicid , jímž se rostlina brání patogenům –je ho množství se zvyšuje při stresových situacích(houbové choroby, chladné p očasí, působení UVzáření...)
- indický profesor Dipak Das – podvod s experimenty



Richard D. Semba, Resveratrol Levels and All-Cause Mortality in Older Community-Dwelling Adults, JAMA Intern Med. Published online May 12, 2014.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

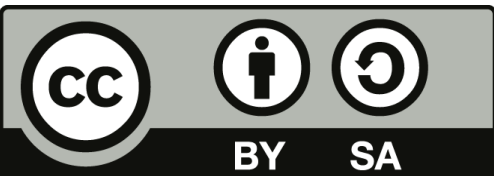


VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE

Nanomateriály

Ing. Lenka McGachy, Ph.D.

Environmentální toxikologie



Dílo podléhá licenci Creative Commons 4.0 Česko
Uveďte původ - Zachovejte licenci

Měřítka nano - mikro

Přirozené

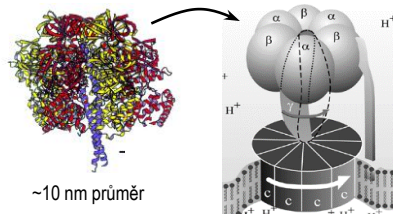
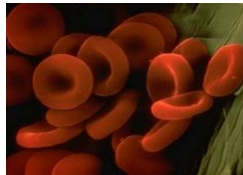


roztáč
200 μm



lidský vlas
~ 60-120 μm wide

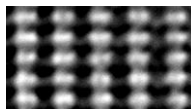
červené krvinky
(~7-8 μm)



ATP syntéza



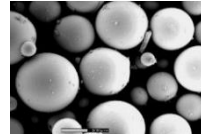
DNA
~2-1/2 nm průměr



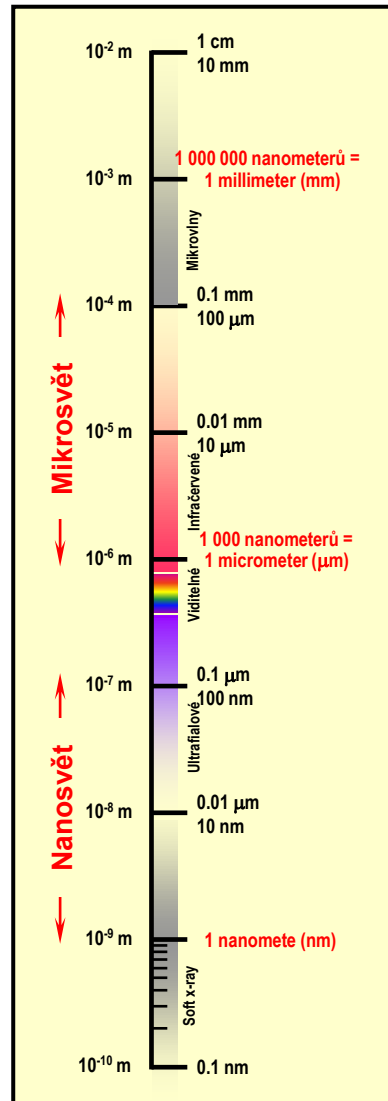
Atomy of křemíku
mezery 0,078 nm



mravenec
~ 5 mm



popílek
~ 10-20 μm



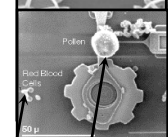
Uměle vytvořené



hlavička hřebíku
1-2 mm

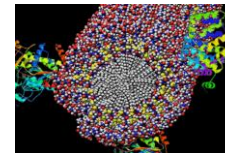
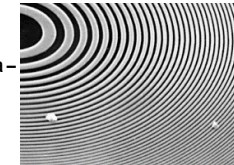


MikroElektroMechanické
(MEMS) zařízení
10 -100 μm široké

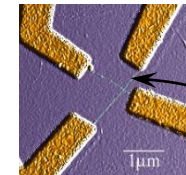


zrníčko prachu
červená krvinka

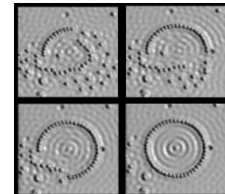
Zónová deska rentgenová - čočka -
Vnější rozteč kroužků ~35 nm



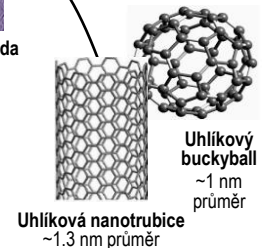
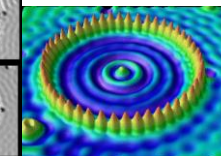
Self-assembled,
Struktura inspirovaná přírodou
10s nm



Nanotubiová elektroda



Kvantová korálka z 48 atomů železa na povrchu mědi
umístěné jeden po druhém se špičkou STM
Průměr 14 nm

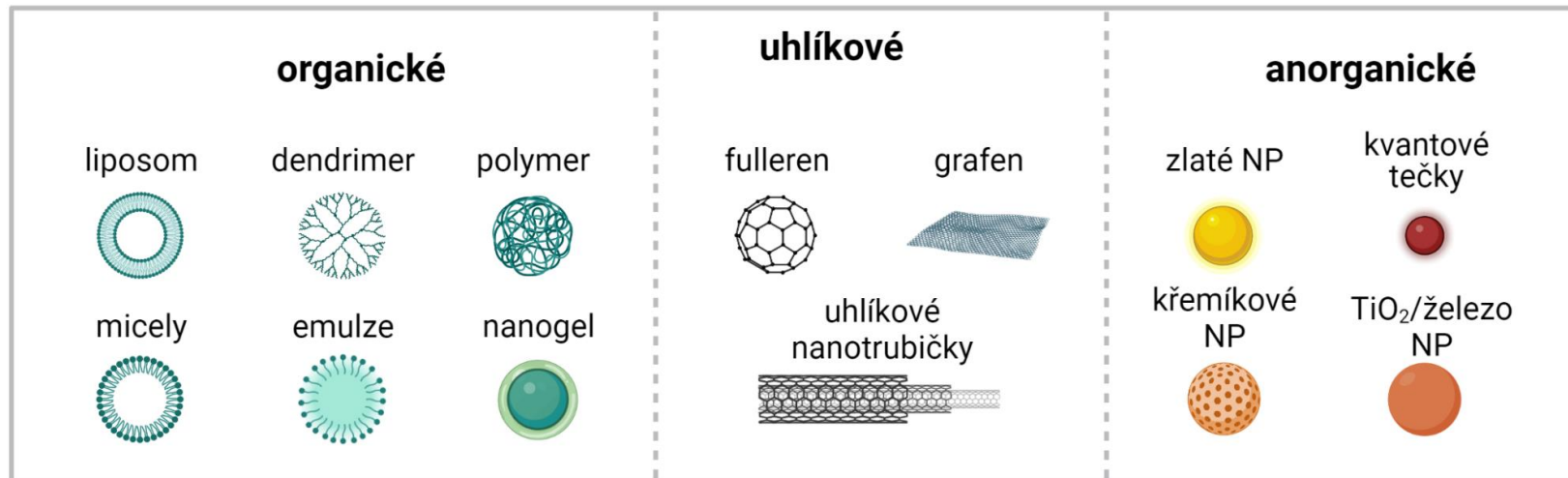


Převzato z: Office of Basic Energy Sciences
Office of Science, U.S. DOE
Version 05-26-06, pmd

Nanomateriály

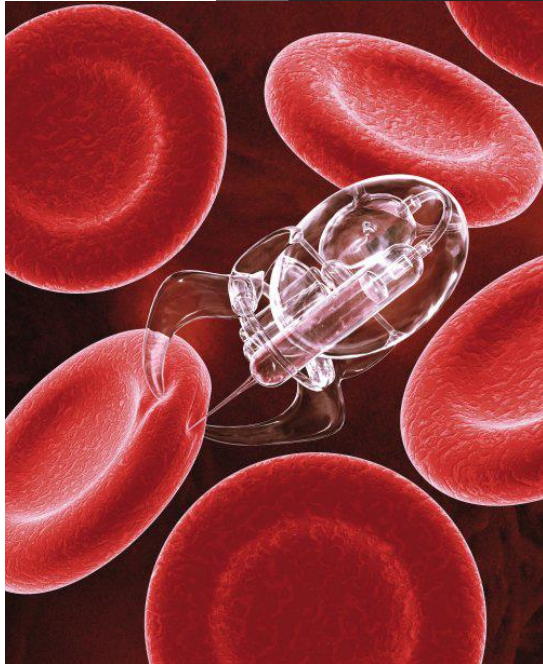
- Nanomateriál je materiálem, který má nejméně jeden rozměr mezi 1 až 100 nm (ISO/TS 27687:2010)
- Evropská komise (2011) definuje nanomateriály jako:
 - „přírodní materiál, materiál vzniklý jako vedlejší produkt nebo materiál vyrobený obsahující částice v nesloučeném stavu nebo jako agregát či aglomerát, ve kterém je u 50 % nebo více částic ve velikostním rozdělení jeden nebo více vnějších rozměrů v rozmezí velikosti 1 nm – 100 nm“
- Dle normy ČSN P CEN ISO/TS 27687 jsou nanočástice definovány jako nanoobjekty se všemi třemi vnějšími rozměry v nanostupnici
- Pokud se délka nejdelší a nejkratší osy nanoobjektu výrazně liší (obvykle více než třikrát), předpokládá se, že se použije termín **nanovlákn**o nebo **nanodeska** místo termínu nanočástice

nanočástice (NP)



Created with BioRender.com

Aplikace nanomateriálů



Nanomedicína (aplikace nanobiotechnologie v lékařství)

- Farmacie - objevy nových léků, cílená doprava léků - nanočástice jsou schopny nést lék a stávají se jeho dopravci
- Cílení likvidace tumorů - nanočástice se nejčastěji využívají při léčbě rakoviny prostaty
- Výroba implantátů - umělé klouby, chlopně, náhrada tkání
- Operační nářadí, nanoroboti (nanoboti)
- Genetické analýzy
- Biočipy a screening
- Desinfekční roztoky nové generace, antibakteriální hygienické kapesníčky

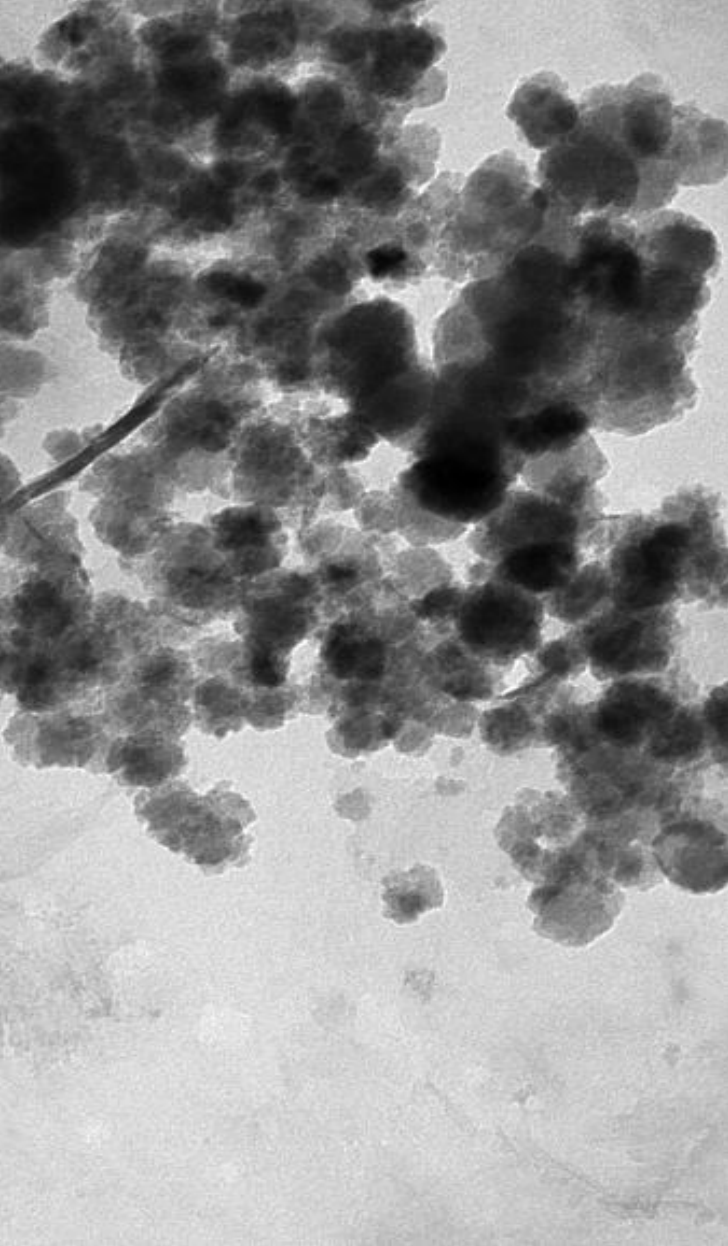
Strojírenství, stavebnictví

- Nové superpevné konstrukční materiály, které jsou tvrdší a lehčí
- Výroba materiálů s anti-korozními vlastnostmi, křehko-organické nanonátěry jsou využívány k ochraně proti korozi
- Materiály s nízkým třením, odolnější proti poškrábání
- Nové izolační materiály, samočisticí fasádní nátěry
- Antiadhezní obklady

Elektronika

- Vysokokapacitní záznamová média
- Fotomateriály, fotočlánky s dlouhou životností
- Palivové články
- Displeje, které jsou levnější, jasnější, větší, dále také vysoce vodivé materiály

Coneyl Jay, Foresight Institute, *Molecular Machines Group*, [25.08.2022]
<http://foresight.org/Nanomedicine/Gallery/Captions/Image193.html>



Aplikace nanomateriálů

- Chemický průmysl
 - Nanočástice železa se využívají jako katalyzátory, absorbéry
- Optický průmysl
 - Optické filtry
 - Fotonické krystaly a fotonická vlákna
- Automobilový průmysl
 - Nesmáčivé povrchy, filtry čelních skel
- Vojenský průmysl
 - Nanosenzory k detekci biologických patogenů
 - Konstrukční prvky raketoplánů
- Textilní průmysl
 - Výroba nemačkových, hydrofobních a nešpinících se tkanin
- Životní prostředí
 - Pomůcky ke klíčení
 - Účinnější a efektivnější filtrace vody
 - Čištění průmyslových emisí
 - Nanočástice oxidů železa se využívají v dekontaminačních technologiích
- Kosmický průmysl
 - Odolné povrchy satelitů

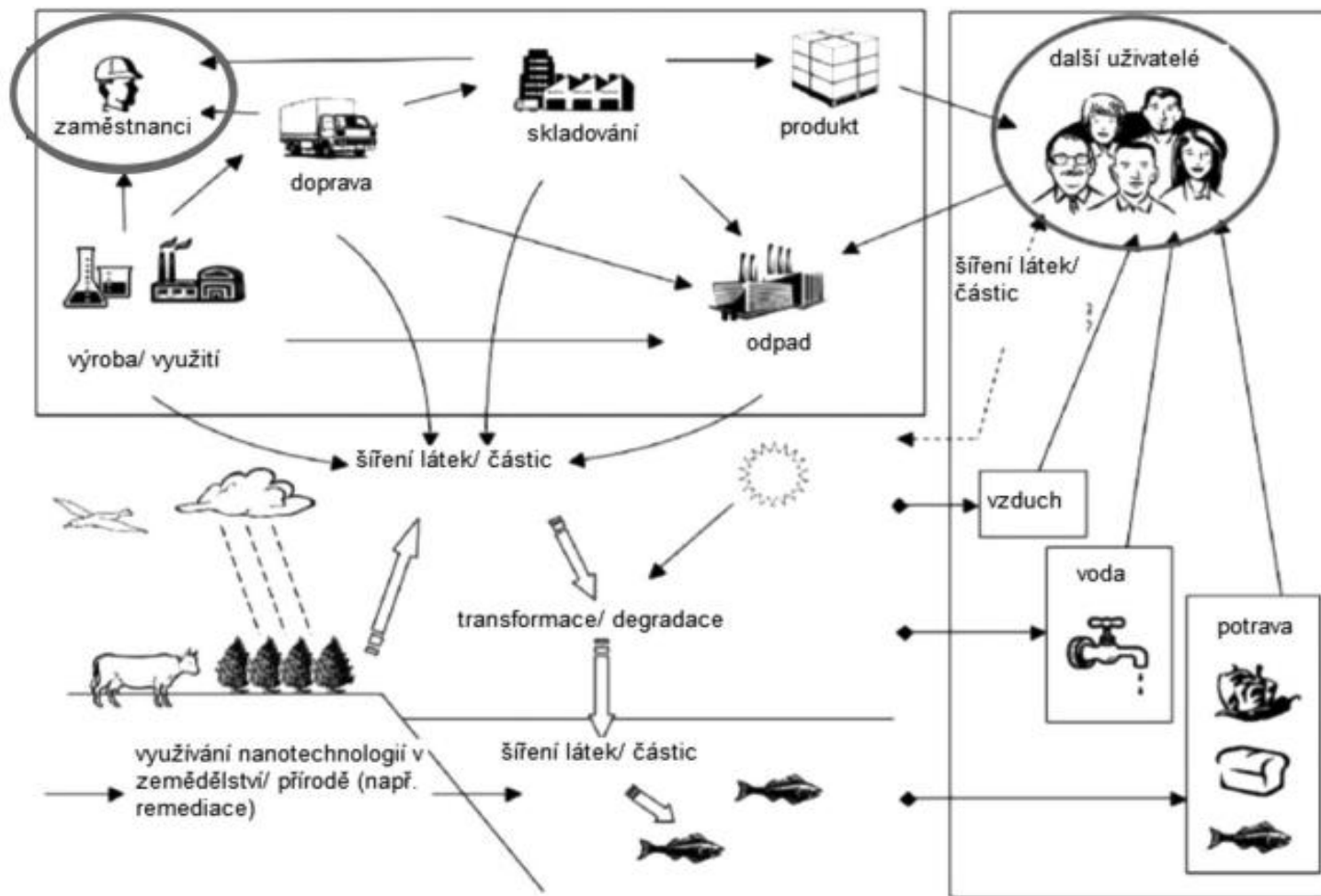
Příklady nejčastěji využívaných nanočástic

uhlíkové nanočástice a materiály	• elektronika (odvod tepla, paměťová média, displeje, palivové články) • stavebnictví (nanokompozitní materiály) • strojírenství (maziva, mechanicky odolné povrchy, snižování tření) • sensorika (senzory plynů, elektrochemické senzory, biosenzory)
oxidy	• oxid mědi a wolframu (rozložení olejů na biologicky odbouratelné látky) • oxid titaničitý (fotokatalýza, ochranné vrstvy, bílý pigment, potravinářská výroba, kosmetika) • oxid zinečnatý (výroba elektrod a LED diod, výroba solárních článků, kosmetika)
stříbro	• zdravotnictví (léčba kožních nemocí, antimikrobiální, antimykotické a protivirové účinky) • stavebnictví (příměsi povrchových nátěrů)
zlato	• zdravotnictví (léčba, transport léčiv) • kosmetika • elektronika (čipů, senzorů)

Expozice nanomateriálům

- Proces, kdy látka nanočástice vnější bariéru organismu a pronikne do něj, pak může dojít k případné intoxikaci
- Faktory ovlivňující expozici nanomateriály
 - Složka prostředí, ve které se částice nacházejí (tzv. expoziční média - voda, půda, vzduch, biomasa)
 - Tvar nanočástic (primárních nebo sekundárních)
 - Expoziční kontext (pracovníci, uživatelé nebo spotřebitelé)
 - Dávka nanočástic, které je organismus potenciálně vystaven
 - Doba expozice, tedy jak dlouhou dobu je daný organismus vystaven působení určité dávky výše jmenovaného faktoru

Životní cyklus nanomateriálů



Adamec, V., Schüllerová, B., Bencko, V., Hrabová, K., Bulejko, P. Možné přístupy k hodnocení rizik nanočástic z pohledu znalce. Soudní inženýrství, 2018, 29, 49-55.

Příjem nanočástic dýchacím systémem

- *Inhalovatelná frakce* ($< 100 \mu\text{m}$) je nejširší označení všech částic, které jsou schopny vstoupit do dýchacího traktu nosem nebo ústy,
- *Thorakální frakce* ($< 10 \mu\text{m}$) zahrnuje částice schopné průniku až do plic,
- *Respirabilní frakce* ($< 5 \mu\text{m}$) může být transportována až do alveolární části plic, tj. do plicních sklípků
- Čistící (obránné) mechanismy dýchacího systému:
 - Chemický způsob:
 - Rozpuštění samotných částic,
 - vyluhování, kdy dojde k odstranění pouze některých chemických složek z matrice částice,
 - absorpci či navázání částice na protein, který umožní částici přejít do krevního oběhu a lymfatického systému
 - Fyzikální translokace
 - Hlenový eskalátor
 - Fagocytóza pomocí alveolárních makrofágů

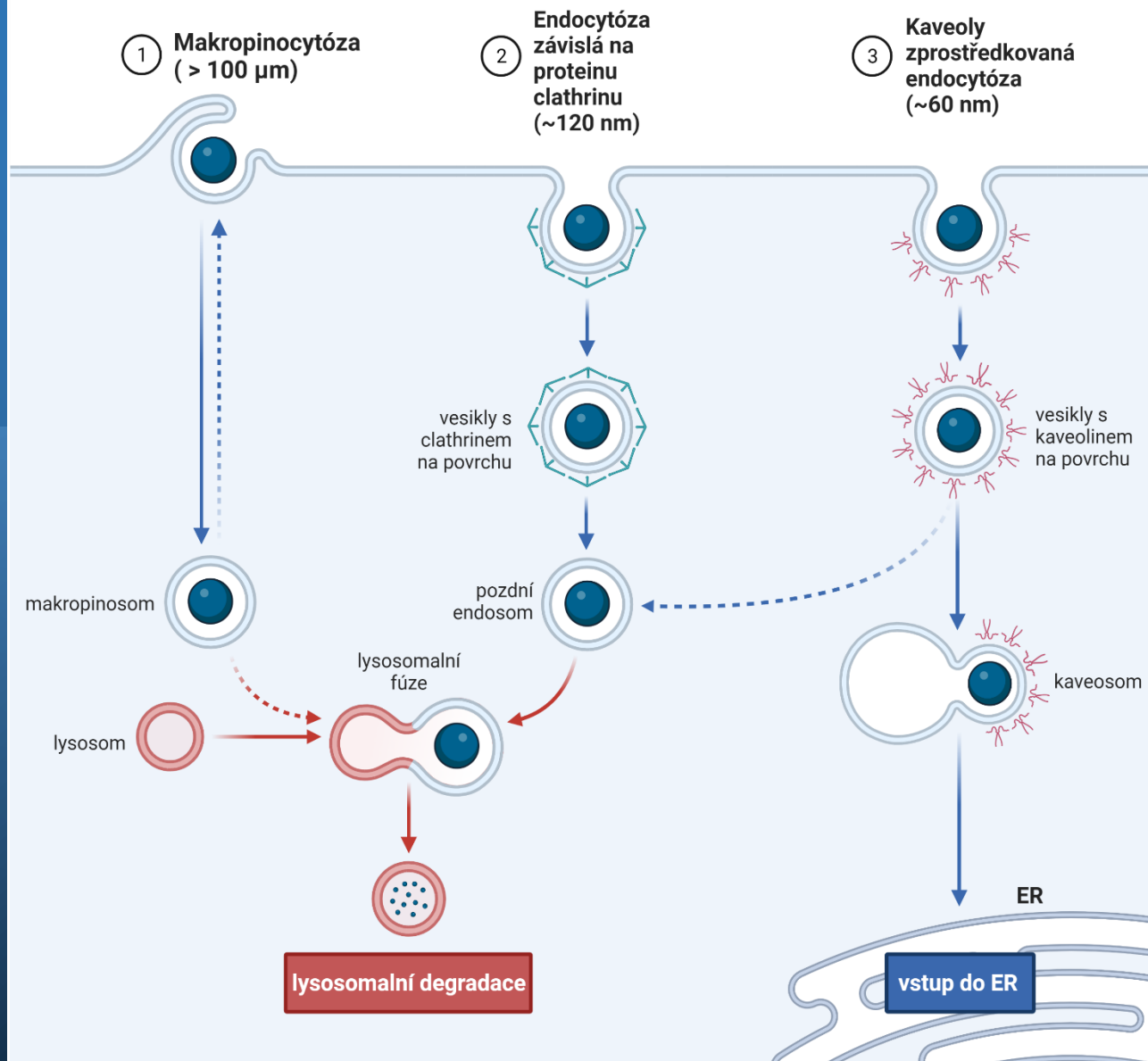
Dermální expozice

- Zdroj:
 - Typické u používání mastí a krémů, jak v podobě léčiv, tak v případě například opalovacích krémů s přídavkem nanočástic oxidu zinku a titanu nebo jiných kosmetických přípravků
 - Dalším zdrojem mohou být textilie nebo obvazy na rány, které mohou obsahovat nanočástice stříbra pro antibakteriální účinek
- Pasivní transport nanočástic skrz nepoškozenou kůži je velmi nepravděpodobný
- 3 nejpravděpodobnější dermální vstupy:
 - Intercelulární cestou přes lipidové kanály mezi korneocyty,
 - Transcelulární cestu skrz epidermis
 - Transfolikulární cestu přes vlasové folikuly nebo potní žlázy

Gastrointestinální expozice

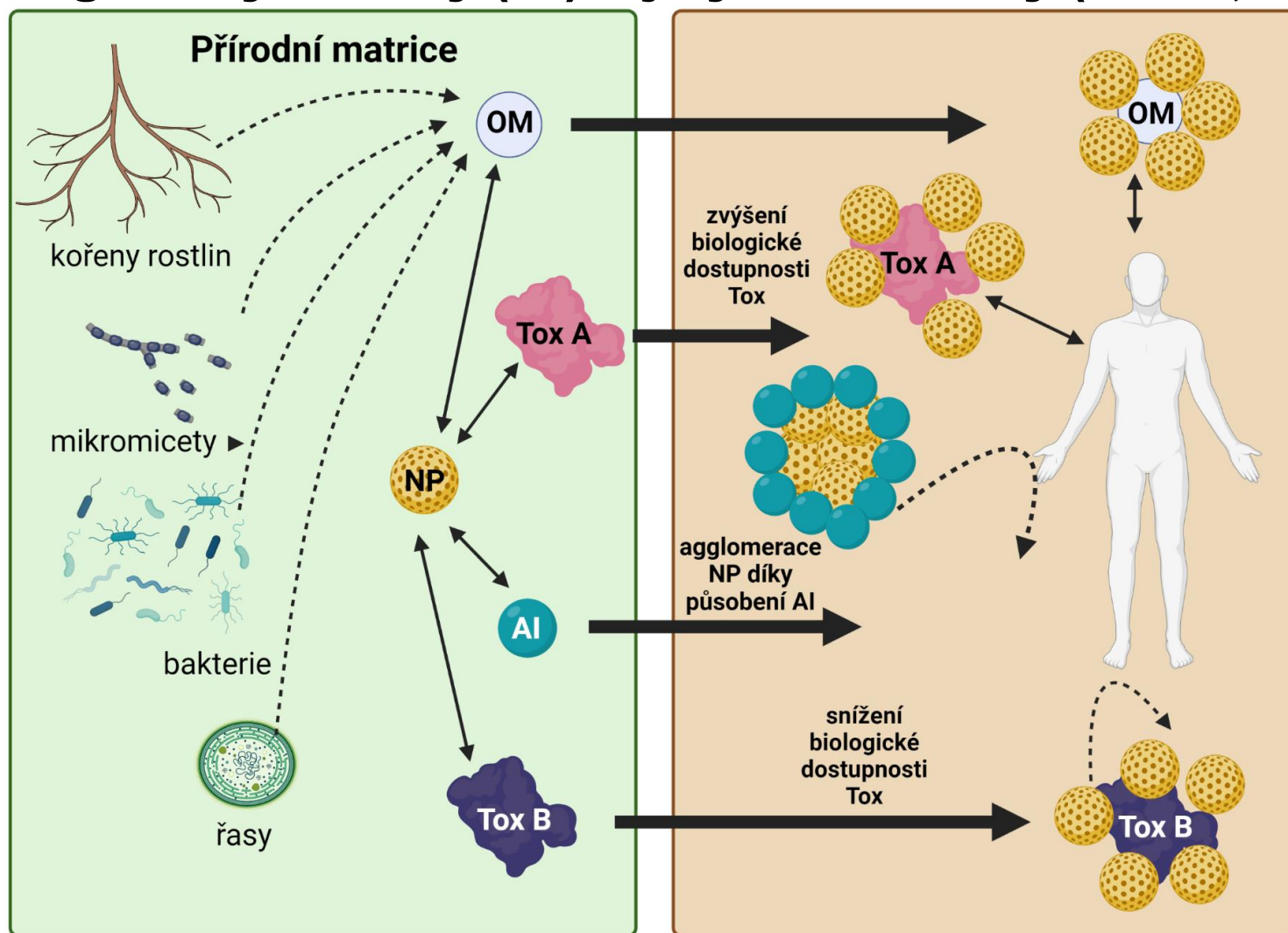
- Zdroj:
 - Potravinářství – aditiva, obalové materiály
 - Kosmetické přípravky – zubní pasty, rtěnky
 - Inhalované nanočástice, které byly po eliminaci z dýchacího systému hlenovým eskalátorem následně polknuty
- Největší absorpční povrch trávicího traktu, kudy mohou nanočástice vstupovat dále do organismu, představuje stěna střeva.
- GIT
 - Bariéra zabráňující průniku větších a agregovaným nanočástic
 - Absorpce ovlivněna nábojem nanočástice

Průnik nanočástic do buňky



Created with BioRender.com

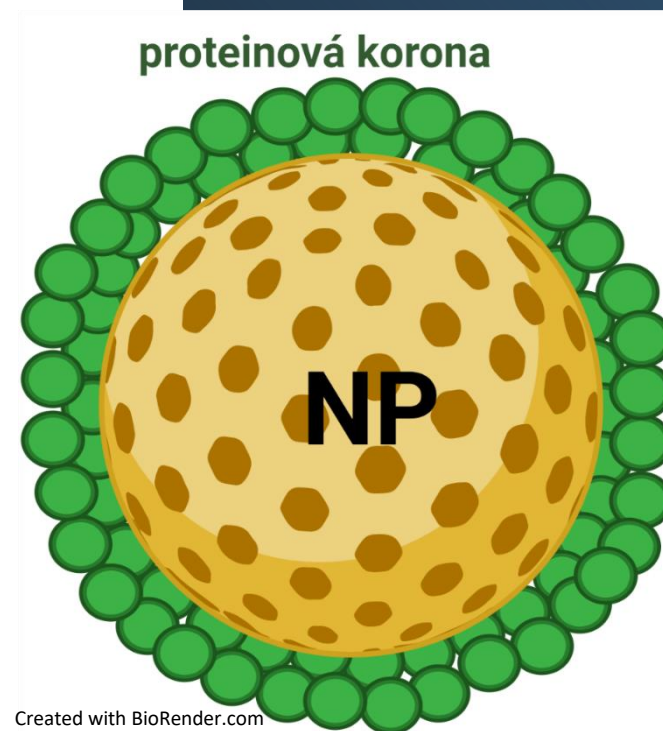
Změny biologické dostupnosti nanomateriálů interakcemi s organickými látkami (OM), anorganickými ionty (AI) a jinými toxikanty (Tox A, B)

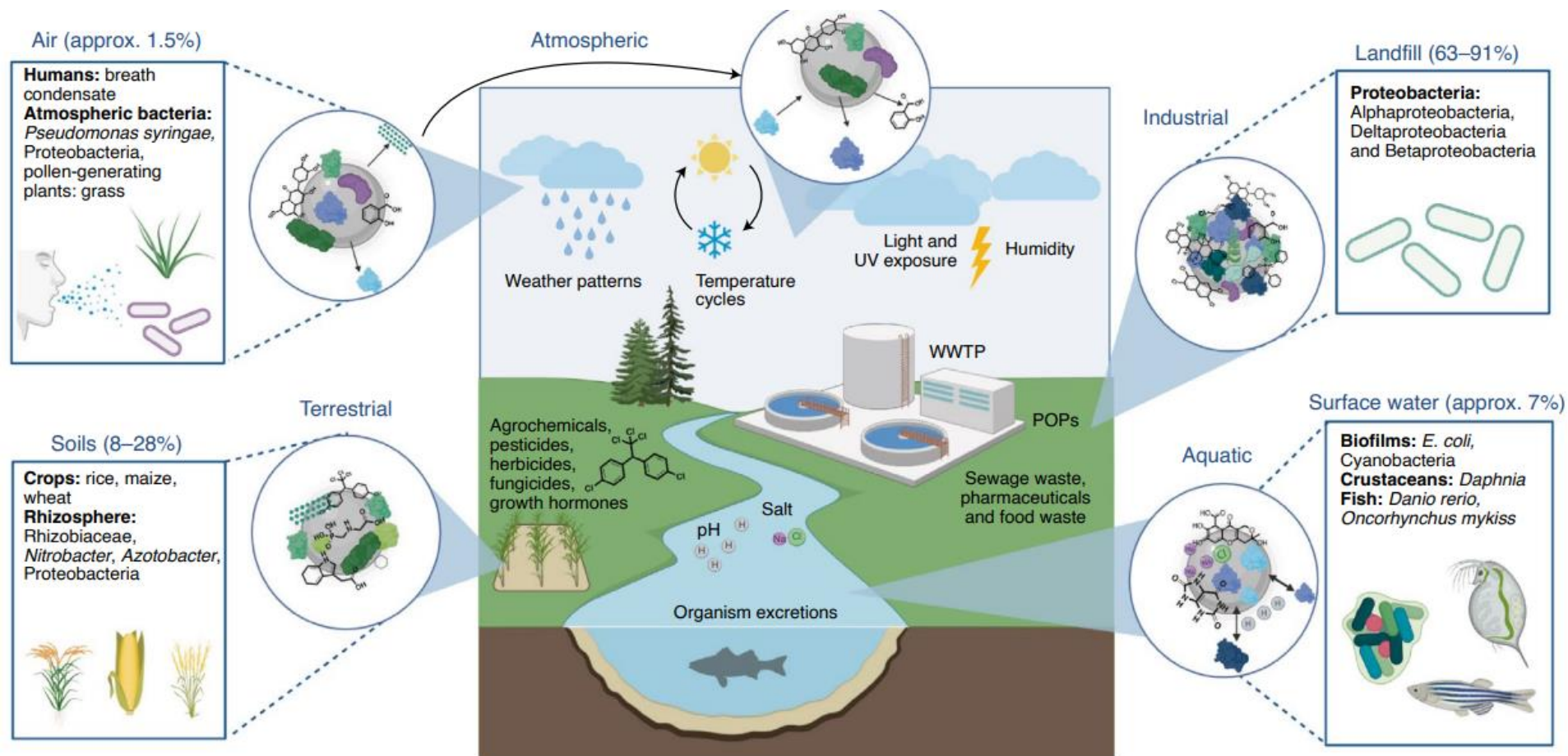


Created with BioRender.com

Interakce nanočástic s biomakromolekulami v organismu

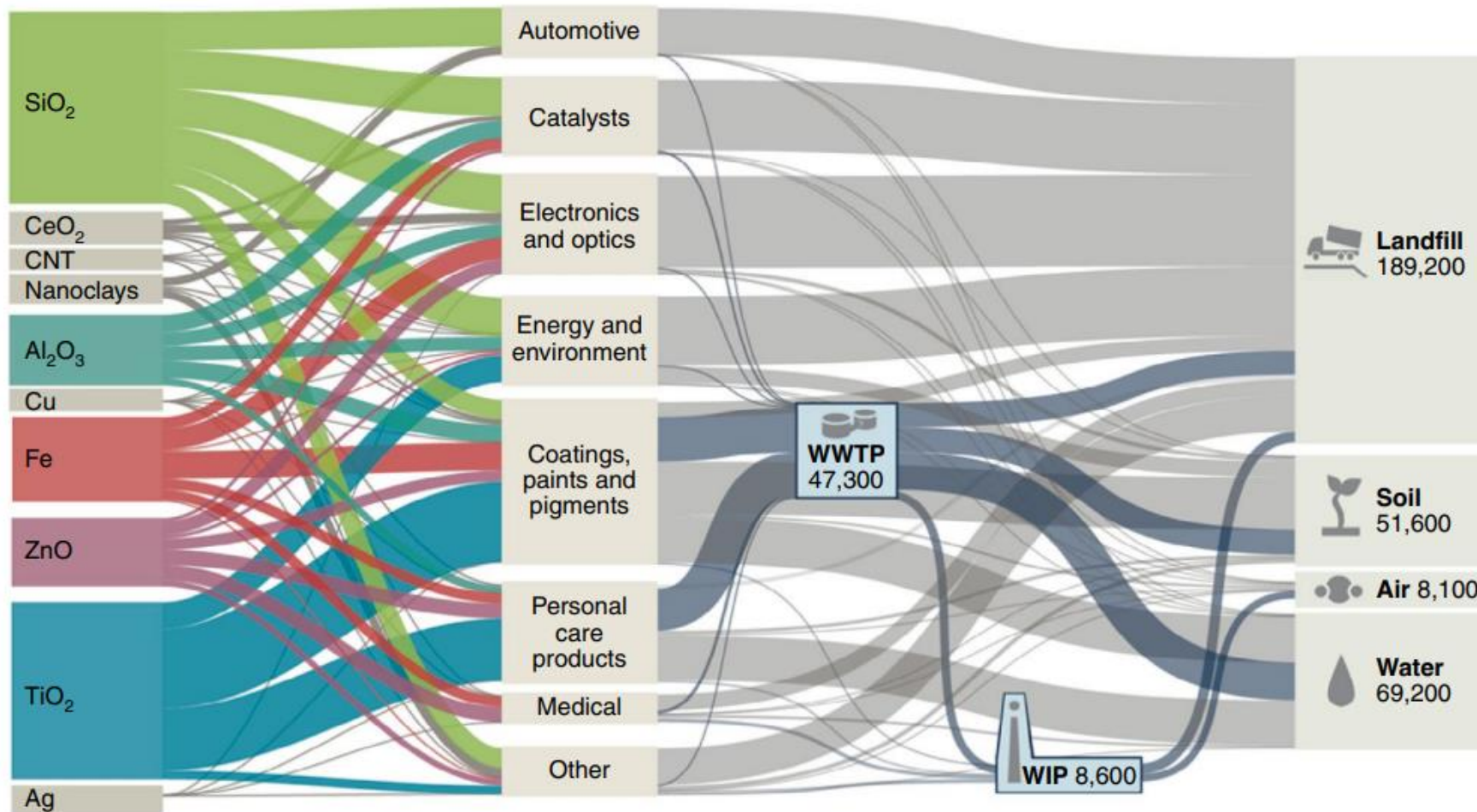
- **Fibrilace proteinů v důsledku působení nanomateriálů**
 - Nanočástice mohou ovlivňovat fibrilaci (agregaci do vláken) u proteinů
- **Vznik korony**
 - Na nanočástice přítomné v organismu se adsorbují proteiny tělních tekutin a vytvářejí kolem nich tzv. koronu
 - Složení korony kolem nanomateriálů je závislé na složení prostředí, ve kterém se nanomateriály právě nacházejí a na jejich fyzikálně-chemických vlastnostech
- **Příjem a lokalizaci nanočástic je možné mapovat v průběhu času na molekulární úrovni**
 - V časně fázi přijetí nanočástic buňkou (1–6 h) dochází ke zvýšení produkce intracelulárních přenašečů (ROS, ATP, vápník)
 - Ve střední fázi (6–9 h) přecházejí nanočástice do lysozomů a mitochondrií, kde jsou spuštěny různé reakce vedoucí až ke ztrátě potenciálu na mitochondriální membráně (spotřeba ATP)
 - V pozdní fázi (9–24 h) jsou aktivovány reakce vedoucí postupně k apoptóze nebo nekróze buňky (např. fragmentace DNA)





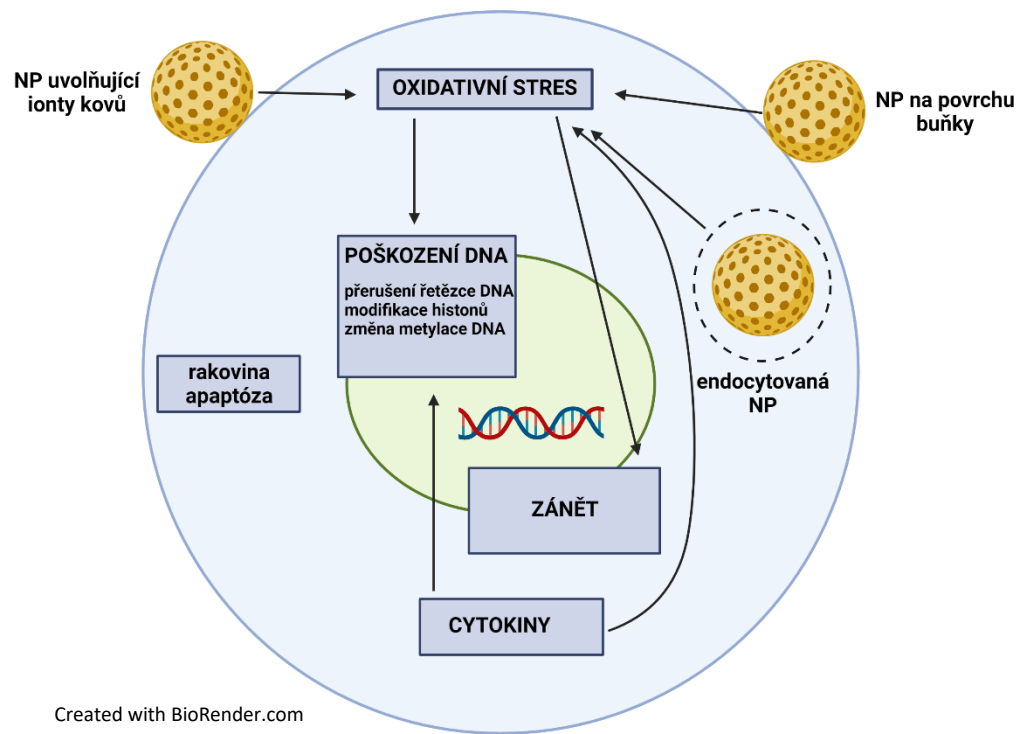
Wheeler, K.E., Chetwynd, A.J., Fahy, K.M. *et al.* Environmental dimensions of the protein corona. *Nat. Nanotechnol.* **16**, 617–629 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00924-1>

Odhadovaný celosvětový hmotnostní tok NP(v metrických tunách za rok) od výroby po odstranění nebo uvolnění, s ohledem na vysoké odhady výroby a uvolnění z roku 2010



Keller, A. A. & Lazareva, A. Predicted releases of engineered nanomaterials: from global to regional to local. Environ. Sci. Technol. Lett. 1, 65–70 (2014)

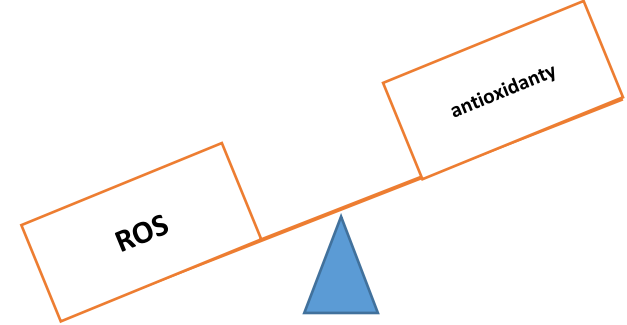
Mechanismy toxického účinku nanočástic



Created with BioRender.com

- Tři mechanismy toxicity potenciálně indukované nanočásticemi:
 - Vyvolání oxidativního stresu
 - Vznik zánětlivých procesů
 - Genotoxicita
- Příčinnou toxického působení nanočástic je pravděpodobně jejich vysoká povrchová reaktivita, v důsledku čehož mají tendenci interagovat s buněčnými biomolekulami, zejména s DNA a proteiny

Oxidativní stres



- Za příznivých podmínek existuje v organismu rovnováha mezi reaktivními formami kyslíku (angl. reactive oxygen species – ROS) a dusíku (RNS) a antioxidanty
 - Vzhledem k tomu, že ROS a RNS spolu úzce souvisejí, používáme "ROS" jako obecný termín zastupující oba
- Tato rovnováha je považována za jeden z parametrů homeostáze, neboť redoxní stav ovlivňuje celou řadu signálních molekul (–SH skupiny, NO)
- Pokud je tato rovnováha z nějakého důvodu porušena, vzniká tzv. **oxidativní stres**, který představuje porušení rovnováhy mezi vznikem a odstraňováním reaktivních forem kyslíku

REAKTIVNÍ FORMY KYSLÍKU

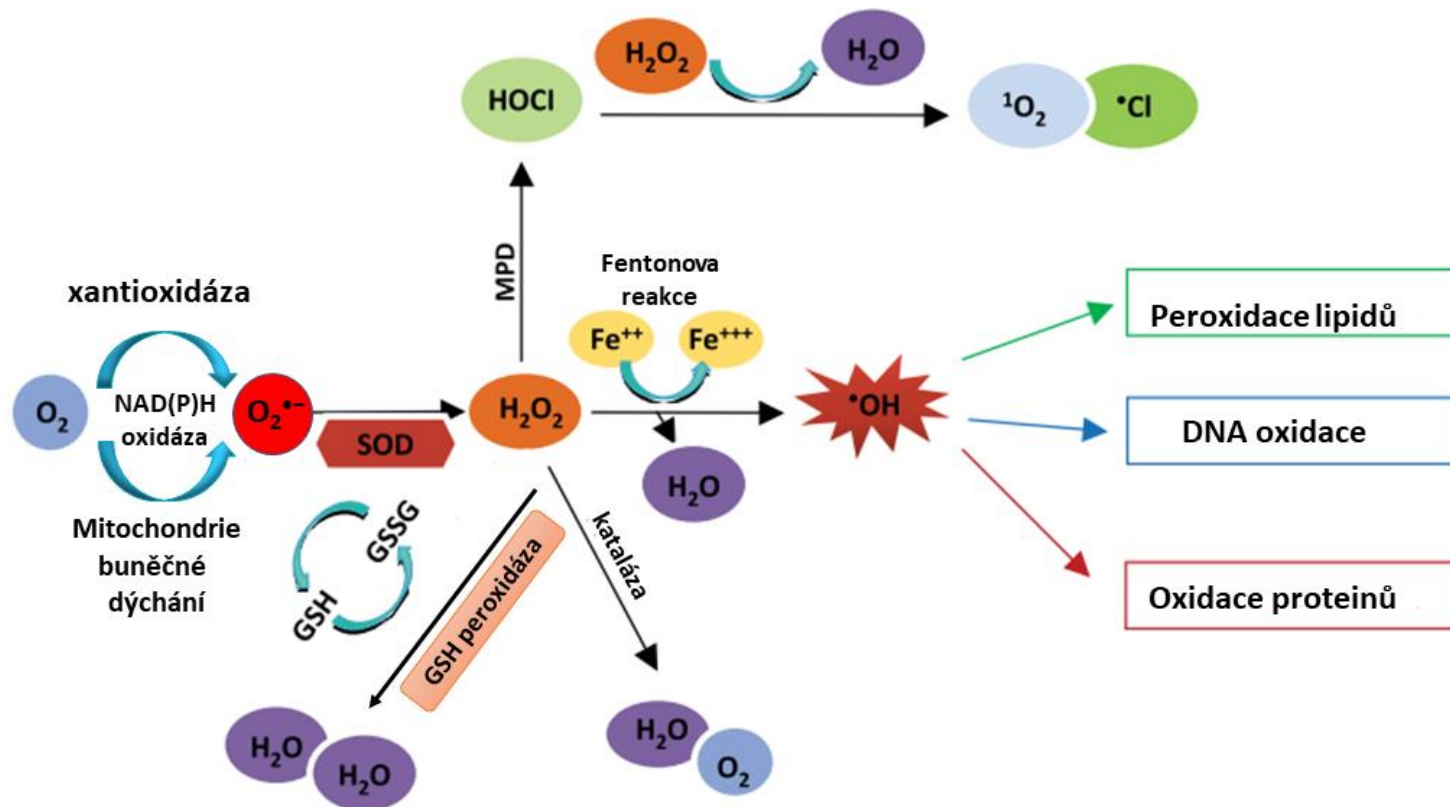
VOLNÉ RADIKÁLY		LÁTKY NERADIKÁLOVÉ POVAHY	
Superoxid	$O_2^{\bullet}$	Peroxid vodíku	H_2O_2
Hydroxylový radikál	$HO^{\bullet}$	Kyselina chlorná	$HOCl$
Alkoxylový radikál	$RO^{\bullet}$	Ozon	O_3
Peroxylový radikál	$ROO^{\bullet}$	Singletový kyslík	1O_2

REAKTIVNÍ FORMY DUSÍKU

VOLNÉ RADIKÁLY		LÁTKY NERADIKÁLOVÉ POVAHY	
Oxid dusný	$NO^{\bullet}$	Peroxynitrit	$ONOO^-$
Oxid dusičitý	$NO_2^{\bullet}$	Dusitany	NO_2^-
		Dusičnany	NO_3^-
		Nitrosyl	NO^+

ROS

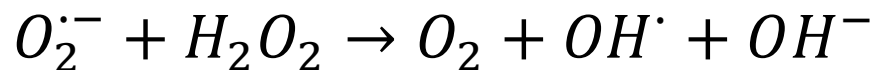
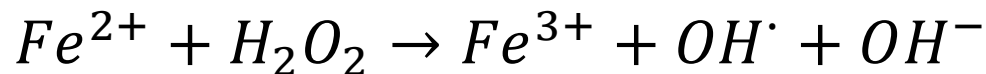
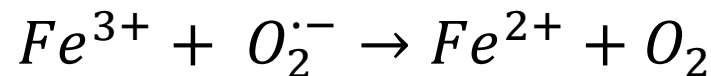
- Chemické látky obsahující kyslík, které vznikají jako vedlejší produkty buněčného metabolismu
- Ve středních koncentracích představují významné signální molekuly, které se široce podílejí na fyziologických procesech prostřednictvím oxidace proteinů, lipidů a polynukleotidů
- Mohou vznikat z různých zdrojů:
 - Vedlejší produkty činnosti mitochondriálního dýchacího řetězce
 - Extramitochondriální enzymy:
 - **NADPH oxidázy, xantinoxidáza**, nespojená syntáza oxidu dusnatého, myeloperoxidáza, **cytochrom P450**, cyklooxygenáza a lipxygenáza
 - Mnoho z těchto systémů lze modulovat vápníkem (vyšší koncentrace Ca, vyšší tvorba ROS)

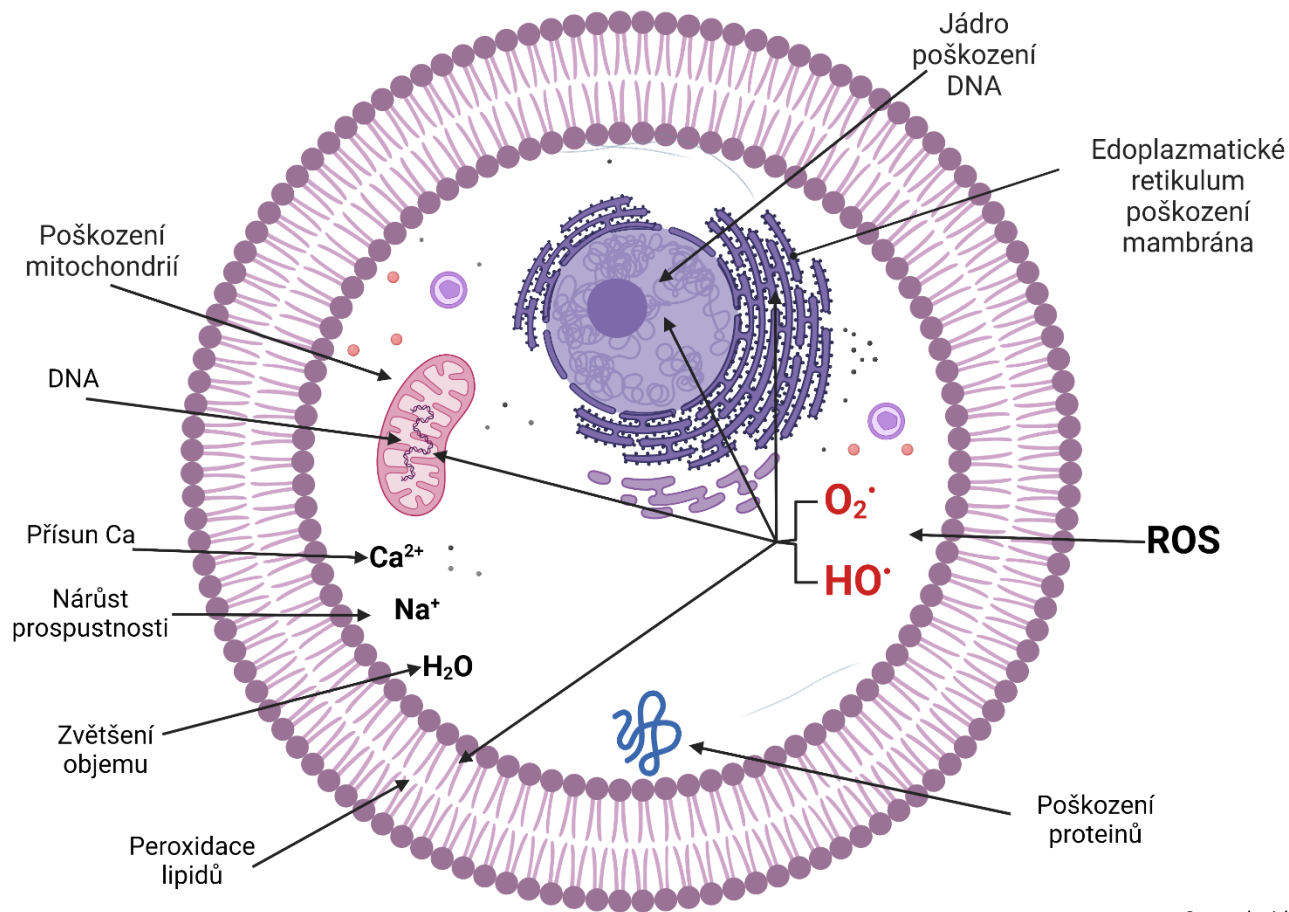


- Buňky vytvářejí aerobní energii redukcí molekulárního kyslíku (O_2) na vodu
- Během metabolismu kyslíku vzniká superoxidový aniont ($O_2^{\bullet-}$) vzniká za přítomnosti xantioxidázy/NADPH oxidáza/CYP450
- V dalším kroku podléhá superoxid za účasti superoxidismutázy (SOD) dismutaci na peroxid vodíku (H_2O_2), který je přeměněn glutathionperoxidázou nebo katalázou na vodu
- MPD (myeloperoxidáza) přeměňuje H_2O_2 v neutrofilech na kyselinu chlornou (HOCl), silný oxidant, který působí jako baktericidní činidlo
- H_2O_2 může vstupovat do Haber-Weiss-Fentonovy sekvence
- Produkce hydroxylových radikálů ($^{\bullet}OH$) může být iniciována i přítomností Cu

Haber-Weiss-Fentonova sekvence

- Volné Fe je velmi reaktivní a působí jak lokálně (korozivně), tak systémově
- Díky své schopnosti účastnit se redoxních reakcí, působí Fe jako katalyzátor tvorby ROS
- Organismus se snaží této reakci zabránit (katalasa, glutathionperoxidasa + regulace metabolismu Fe v organismu)
- V případě vysokých koncentrací Fe, organismus již nemá kapacitu regulovat metabolismus Fe a antioxidační ochrana lidského těla není schopna eliminovat vznikající hydroxylové radikály
 - Důsledkem je poškození proteinů, lipidů a DNA, narušení buněčných membrán, mitochondrií a genetické informace, což vede k buněčné smrti a dysfunkci orgánů





Created with BioRender.com

- Mezi hlavní faktory zodpovědné za tvorbu ROS pomocí nanočástic patří:
 1. Interakce s mitochondriemi
 2. Interakce s NADPH oxidázou
 3. Faktory související s fyzikálně-chemickými vlastnostmi (velikost, tvar, fotoreaktivní vlastnosti a povrchová chemie)

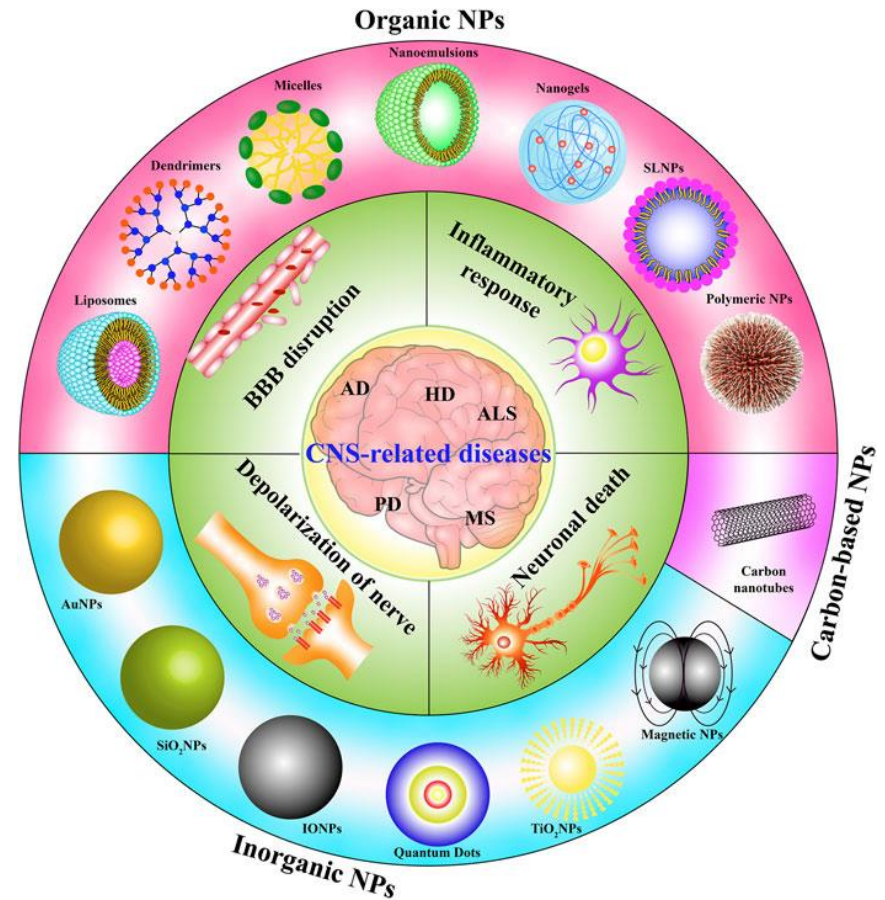
- Negativní účinky ROS
 - Všechny biomolekuly organismu mohou být napadány volnými radikály a poškozovány oxidací
 - Polynenasycené MK v lipidech buněčných membrán (lipoperoxidace) - může vést až k zániku buňky
 - Proteiny a DNA (mutageneze a karcinogeneze)
- Buněčná odpověď na oxidativní stres
 - Dle míry oxidativního stresu jsou aktivovány různé transkripční faktory a signalizační cesty, dochází k transkripci příslušných genů

Akutní a chronická zánětlivá odezva

- Rozpoznání cizorodých činitelů a spuštění obranných reakcí (první signál k zánětu dávají degranulované tkáňové žírné buňky a fagocyty, látky uvolňované z poškozených buněk, části mezibuněčné hmoty obnažené poškozením)
- Vaskulární odpověď v cévách vedoucí k vazodilataci (tj. rozšíření cév a zvýšení jejich permeability)
- Aktivace endoteliálních buněk a oběhových buněk v krvi,
- Uvolnění mediátorů preferující eliminaci cizího tělesa z těla fagocytózou
- Oprava poškozených tkání
- Neurotoxická – důsledek zánětlivého procesu

Neurotoxicita nanomateriálů

- Úzce souvisí s různými parametry nanočástic, jako je jejich tvar, dávkování, velikost, povrch atd.
 - Velikost a plocha povrchu klíčovými determinanty toxicity
- Alzheimerova choroba (AD), Parkinsonova choroba (PD), Huntingtonova choroba (HD), myotrofická laterální skleróza (ALS)
 - Nanočástice zlata (AuNPs) prokázán:
 - Vznik **astrogliózy** - poruchy kognice včetně poruch pozornosti a paměti, hypoxie, ischemie a záchvaty u mozkových onemocnění a je běžně pozorována u pacientů s AD

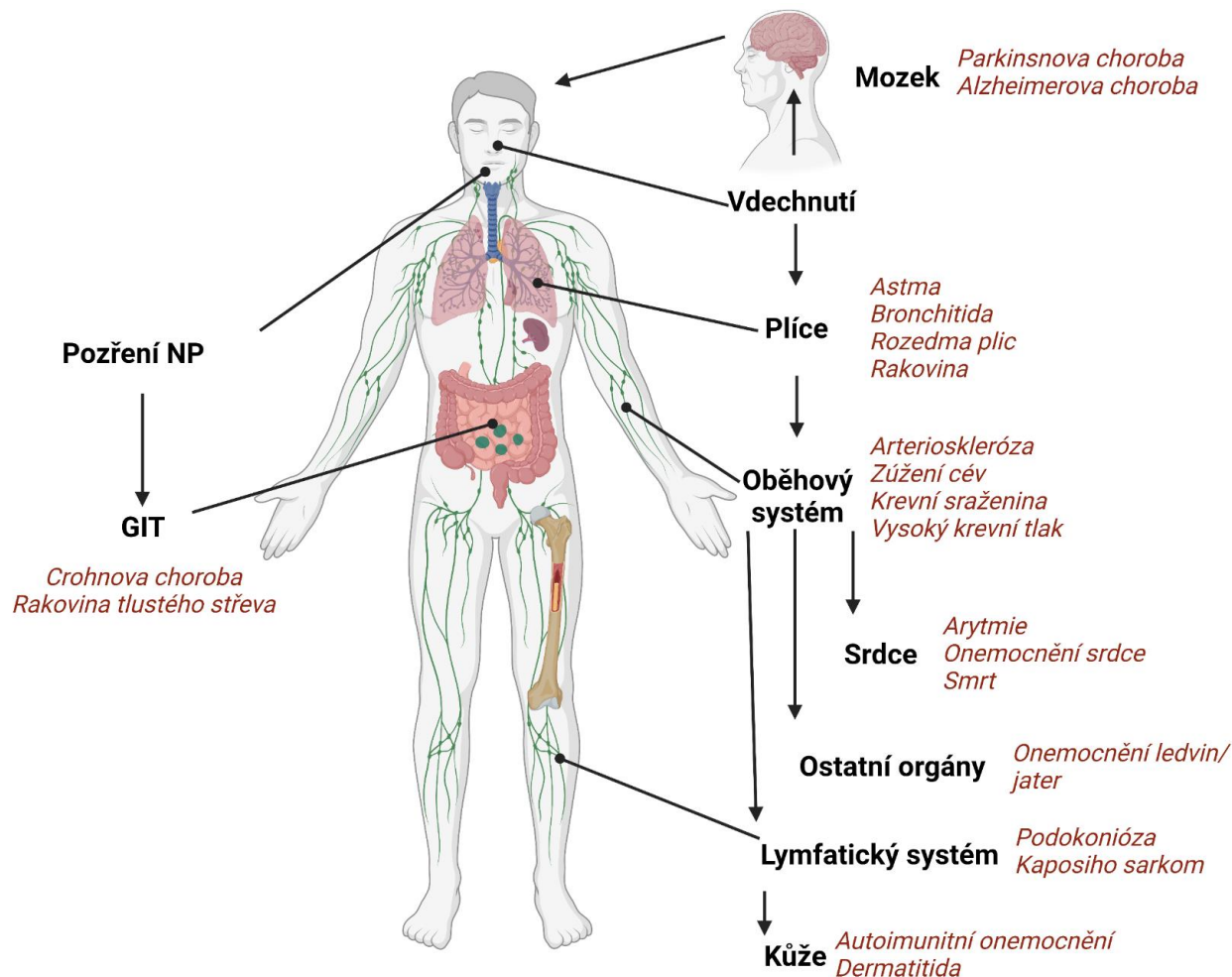


Zhu F-D, Hu Y-J, Yu L, Zhou X-G, Wu J-M, Tang Y, et al. Nanoparticles: A Hope for the Treatment of Inflammation in CNS. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 12

Genotoxicita

- Nepřímé poškození DNA
 - Genotoxický potenciál úzce souvisí s oxidativním stresem vyvolaným reaktivními formami kyslíku dusíku a jejich schopností způsobit poškození DNA
 - Poškození DNA indukuje různé buněčné odezvy, jako je zastavení buněčného cyklu, apoptózu buňky nebo opravu DNA zajišťující genetickou integritu a přežití buňky
 - Selhání opravy DNA během replikace poškozené DNA nebo po ní může mít potenciální mutagenní nebo karcinogenní následky
- Přímé poškození DNA
 - Souvisí se schopností některých nanočástic pronikat přímo do jádra buněk a přímo interagovat s DNA
 - Nanočásticemi přímo poškozená DNA vykazuje zejména jednoduché a dvojné zlomy, chromozomální fragmentace, bodové mutace nebo tvorbu DNA aduktů

Zdravotní dopady v souvislosti s expozicí nanomateriálům



Antioxidanty

Definice

- Látky schopné zastavit řetězovou radikálovou reakci
- Látky „neutralizující“ volné radikály

Antioxidační ochrana lidského těla je mnohem komplexnější

- Anatomické uspořádání (reguluje hladinu O_2 ve tkáních)
- Antioxidační enzymy (superoxiddismutáza, kataláza, glutathionperoxidáza)
- Antioxidační substráty (glutathion, bilirubin, k. močová)
- Regulace metabolismu Fe a Cu (vazba těchto kovů na specializované proteiny) např. lactoferin, transferin
- Antioxidanty ze stravy (vit. C, vit. E, β -karoten, Se)
- Stresová reakce aneb „co tě nezabije, to tě posílí“ (oxidační stres zvyšuje odolnost k dalšímu oxidačnímu stresu)
- Systém zajišťující reparaci DNA a proteinů

Antioxidanty, jichž je veliké množství, eliminují volné radikály, ale ne každý antioxidant působí na kterýkoli volný radikál

- **Vychytávače** (přemění zachycené reaktivní formy na neradikálové formy)
- **Lapače** (přemění zachycené reaktivní formy na relativně stabilní radikály)
- **Zhášeče** (nabídnou volný elektron k stabilizaci reaktivní formy kyslíku)

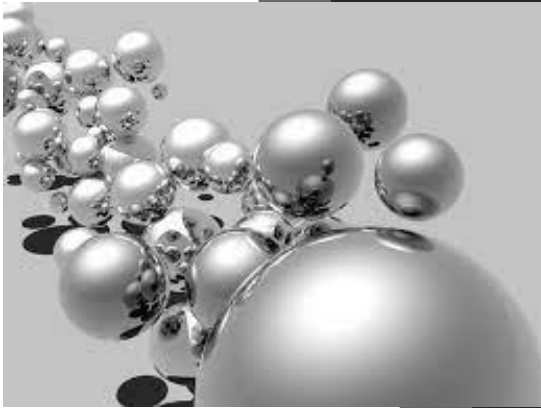
Nic není černobílé

Úplná eliminace volných radikálů není účelem antioxidační ochrany organismu

Volné radikály plní i řadu fyziologických funkcí

- Aktivované fagocyty produkují superoxid - proti mikrobům a při zánětlivé reakci
- Oxid dusnatý (NO) – má vazodilatační účinky
- Kyselina chlorná (vzniká z Cl^- a superoxidu) – zabíjení fagocytovaných mikroorganismů
- Spermie potřebují superoxid k narušení membrány vajíčka

Nanočástice stříbra

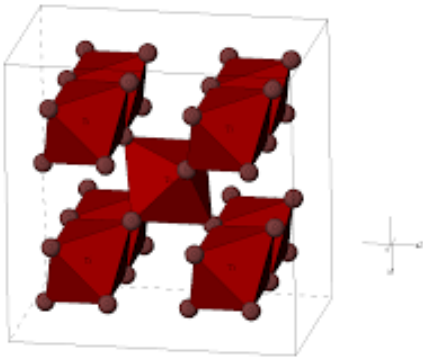


- Detekovány v plicích, slezině, ledvinách nebo játrech po inhalačním nebo subkutánním podání
- Schopny pronikat přes hematoencefalickou bariéru a dále do mozku
- Studie ukazují značnou cytotoxicitu, zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku a dusíku nebo působení na laktátdehydrogenázu
- Mají schopnost působit i na endokrinní funkce

Nanočástice oxidu železa

- Mají schopnost se akumulovat v játrech nebo jiných retikuloendotelových systémech
- *In vivo* studie prokázaly, že po vstupu do buněk nanočástice zůstávají v buněčných organelách, po rozkladu se uvolňují do cytoplazmy a přispívají k buněčné zásobě železa
- Po inhalaci dochází k akumulaci magnetických nanočástic oxidu železa v játrech, slezině, plicích a mozku, což ukazuje na jejich schopnost překročit hematoencefalickou bariéru
- Toxické účinky jsou způsobeny nadměrnou produkcí reaktivních forem kyslíku, které vyvolává zejména poškození DNA a peroxidaci lipidů

Nanočástice oxidu titanu



- Na experimentálních zvířatech prokázány určité toxické účinky na zdraví, včetně poškození DNA, genotoxicity a zánětu plic
- Indukce oxidačního stresu a tvorba DNA aduktů
- Toxické účinky na imunitní systém, játra, ledviny, myokard nebo homeostázu lipidů

Zdroje

- Rizika nanomateriálů, Zuzana Filipová, Jana Kukutschová, Miroslav Mašláň, 2012, Univerzita Palackého v Olomouci
- Elga, Veolia, *Research into Silver Nanoparticles*, [25.08.2022], <https://www.elgalabwater.com/blog/research-silver-nanoparticles>
- Pioneering minds, *New Method To Treat Cancer With Iron Oxide Nanoparticles*, [25.8.2022], <https://www.pioneeringminds.com/method-treat-cancer-iron-oxide-nanoparticles/>
- News Medical Life Sciences, *Biological Applications of Titanium Nanoparticles*, [22.08.2022], <https://www.news-medical.net/life-sciences/Biological-Applications-of-Titanium-Nanoparticles.aspx>



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



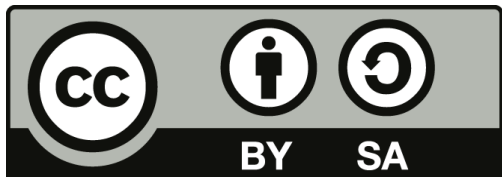
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Ing. Zuzana Honzajková, Ph.D.

13. Analýza ekologických rizik



**VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE**



Dílo podléhá licenci Creative Commons 4.0 Česko
Uveďte původ - Zachovejte licenci

Vnímání rizika

- kontrola nad situací (mohu/nemohu ovlivnit)
- dobrovolné vs. vnucené / nedobrovolné
- dlouhodobé (chronické) vs. akutní (katastrofické)
- původ (zdroj nebezpečí)
- míra nejistoty následků
- zkušenost s daným typem situace

Analýza rizik – pojmy a definice

Risk – riziko – pravděpodobnost, že během daného časového úseku dojde k negativnímu dopadu působení dané látky na člověka, rostliny, živočichy nebo ekosystém v závislosti na konkrétní dávce/koncentraci dané látky

- závisí jak na toxicitě daného polutantu, tak na hladině expozice
- kvantitativní pojem vyjadřující pravděpodobnost (tj. číslo v rozsahu 0 – 1) se kterou dojde za dané situace a při daném rozsahu expozice k poškození zkoumaného systému
- 0 k poškození vůbec nedojde
- 1 k poškození dojde ve všech případech
- **Nulové riziko v podstatě neexistuje!**

Analýza rizik – pojmy a definice

risk assessment – analýza (posouzení) rizika – stanovení potenciálního dopadu chemických, fyzikálních, mikrobiologických a psychosociálních faktorů na danou lidskou populaci nebo ekosystém za definovaných podmínek a časového rozmezí

risk communication - komunikace rizika - výměna informací a expertních posouzení nezbytných pro posouzení rizik z hlediska zdravotních, ekologických a ekonomických souvislostí

risk management – řízení rizika – rozhodování o nutnosti, rozsahu a adekvátním postupu nápravných opatření

Hodnocení rizik

Hodnocení rizik podle US EPA

- Human Health
- Ecological risk assessment

EcoRA vs. ERA

- Environmentální rizika - Environmental risk assessment (ERA) se používá k popisu rizik pro člověka v důsledku přítomností kontaminujících látek v životním prostředí
- Ekologická rizika - Ecological risk (EcoRA) – odkazuje se na rizika pro nehumánní organismy, populace a ekosystémy

Analýza ekologických rizik

kvalifikované posouzení a kvantifikace rizika, které představuje specifické znečištění životního prostředí

Rizikem se rozumí aktuální nebo možné budoucí ohrožení zdraví lidí nebo jednotlivých složek životního prostředí

Cíle analýzy rizik:

komplexně popsat existující a reálná potenciální rizika plynoucí z přítomnosti znečištění

kvantifikovat rizika vyplývající pro lidské zdraví či ekosystémy z kontaminace zemín, podzemní vody, vodních zdrojů, ovzduší nebo z lokálních zdrojů znečištění

stanovení limitů pro specifické typy environmentální zátěže

K čemu analýza rizik slouží

jako podklady pro vypracovávání zákonných opatření, např. pro firmy produkující polutanty, kontaminovaná území apod.;

Zdroje ekologických rizik

Antropogenní

- GMO
- Syntetické organické sloučeniny, pesticidy
- Azbestová vlákna, uhlýný prach, kyselý dešť, kontaminace
- povrchových a podpovrchových vod, ochuzení ozonové vrstvy

Přírodní

- Krátkodobá
- Dlouhodobá
- Vulkanická erupce
- Záplavy
- Sesuvy

Zákonné regulace - Rizika pro ŽP

- environmentální rizika v oblasti chemických látek, , závažných průmyslových havárií, v oblasti nakládání s geneticky modifikovanými organismy
- odbor environmentálních rizik a ekologických škod (OEREŠ).
- OEREŠ
 - vytváří celostátní koncepce prevence škod v těchto oblastech,
 - vytváří systémy hodnocení těchto rizik a
 - navrhuje indikátory jejich sledování
 - zajišťuje výkon specializované státní správy vyplývající z příslušných zákonů
- http://www.mzp.cz/cz/rizika_zivotni_prostredi

Sbírka zákonů

- <http://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/start.aspx>

Metodiky MŽP

- http://www.mzp.cz/cz/metodiky_ekologicke_zateze

jak na analýzu ekologických rizik ?

Metodický pokyn MŽP

**Analýza rizik kontaminovaného území - Věstník
MŽP, r. XXI, č. 3, 2011**



Ministerstvo životního prostředí

- stanovuje **všeobecné principy analýzy rizik kontaminovaného území**
- základní **obsah a formu analýzy rizik** tak, aby byl zabezpečen jednotný charakter jejího zpracování bez ohledu na to, zda se jedná o starou či aktuální kontaminaci, resp. podezření na ni.

Hodnocení ekologických rizik se aplikuje v následujících případech:

1. **Kontaminace ohrožuje podzemní a povrchové vody** jako zvláště chráněné složky životního prostředí ve smyslu vodního zákona a souvisejících nařízení vlády, tj. zejména chráněné oblasti přirozené akumulace vod, zdroje podzemních a povrchových vod a jejich ochranná pásma, přírodní léčivé zdroje podle lázeňského zákona⁸, citlivé a zranitelné oblasti, povrchové vody využívané ke koupání či vhodné pro život a reprodukci ryb a dalších vodních živočichů⁹.
2. **Kontaminace ohrožuje další území a ekosystémy se zvláštní ochranou přírody.**
3. **Kontaminace zasahuje do stanovených nebo plánovaných prvků územního systému ekologické stability.**
4. **Vznikla-li společenská poptávka na hodnocení ekologických rizik pro specifický případ.**

Hodnocení zdravotních rizik kontaminantů ŽP

Vyhodnotit reálný či potenciální vliv zjištěných prioritních kontaminantů na lidské zdraví

1. identifikace nebezpečnosti (hazard identification)
2. určení vztahu dávka-odpověď (evaluation of dose response relationship)
3. hodnocení expozice (exposure characterisation)
4. charakterizace rizika (risk characterisation)
5. řízení rizika (risk management)
6. komunikace rizika (risk communication)

1. identifikace nebezpečnosti

Určení a zdůvodnění prioritních škodlivin a dalších rizikových faktorů

- Určení a zdůvodnění prioritních kontaminantů s ohledem na charakter, míru, rozsah a vývoj kontaminace a na identifikované příjemce znečištění.
- přehled základních toxikologických vlastností prioritních kontaminantů včetně použitého zdroje informací
- Přehled dalších rizikových faktorů pro danou lokalitu, včetně přehledu prokázaného či potenciálního porušení legislativních norem, zejména zjištění závažného ohrožení nebo znečištění povrchových nebo podzemních vod

Základní charakteristika příjemců rizik

- Přehled a zdůvodnění všech ohrožitelných subjektů (s důrazem na zvýšeně vnímavé populační skupiny), včetně jejich lokalizace ve vztahu ke zdrojům rizik.
- Reálné modely chování příjemců ve vztahu k potenciální expozici.

Shrnutí transportních cest a přehled reálných scénářů expozice

- Aktualizovaný koncepční model - shrnutí hlavních mechanismů migrace znečištění s ohledem na příjemce rizik a prognózu dalšího šíření znečištění
- Výčet reálných expozičních scénářů a jejich parametrů, popis jejich podmíněnosti (současné či budoucí působení, návaznost na změny územního plánu, atp.).
- Výčet expozičních koncentrací podle jednotlivých expozičních cest a míst expozice, tj. přehled reprezentativních vstupních
- koncentrací resp. statisticky odůvodněného rozptylu koncentračních hodnot použitých pro kvantifikaci scénářů expozice.

2. určení vztahu dávka-odpověď

hodnocení látek s prahovým účinkem

-předpokládá se tedy **existence prahové dávky** - organismus se nejprve vyrovnává expozicí toxikantům (adaptační a reparační procesy) - až když jsou tyto mechanismy vyčerpány, začnou se projevovat toxické účinky

S využitím stanovených:

NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)

LOAEL (LowestObservedAdverseEffectLevel)

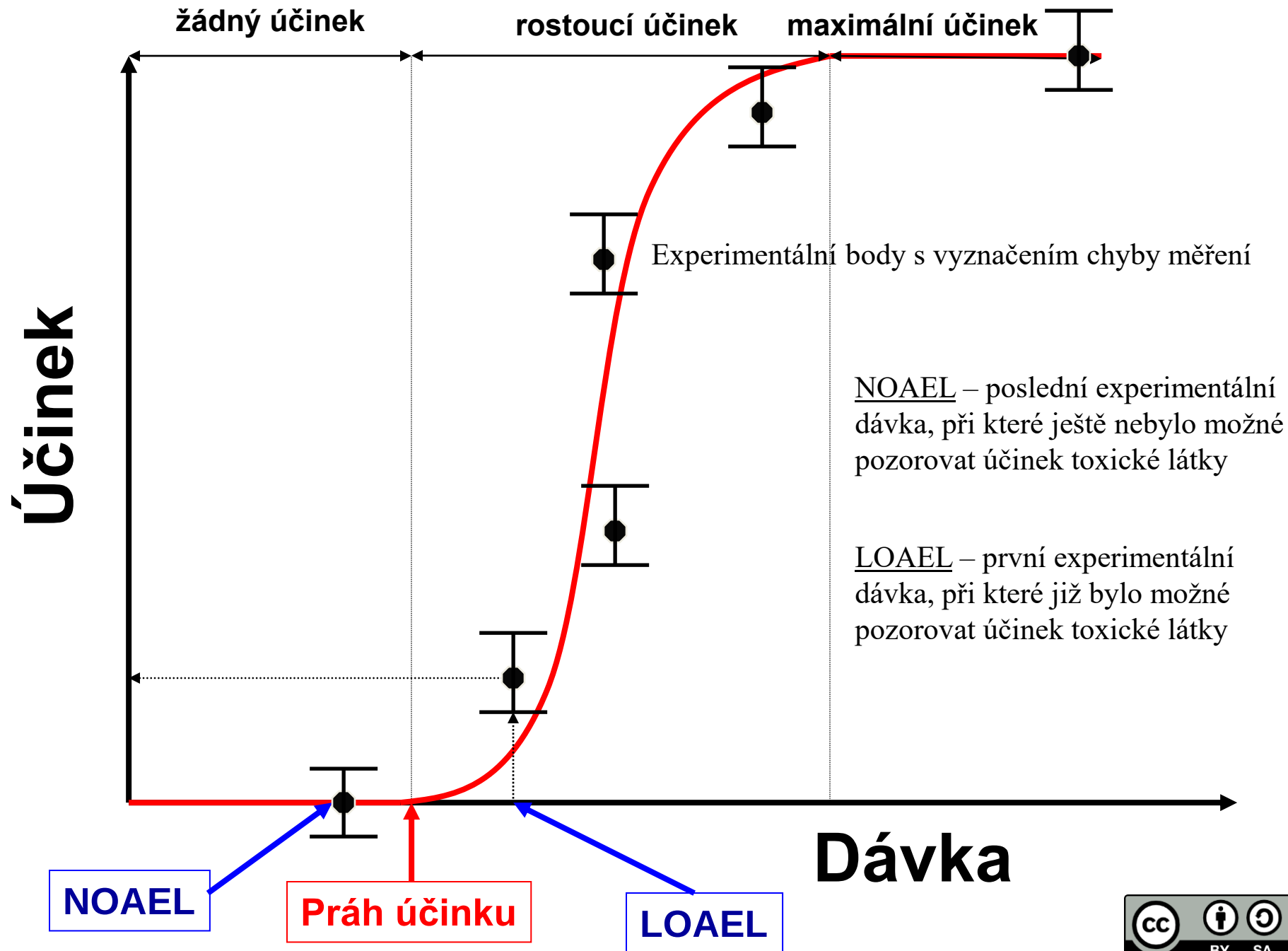
UF (UncertaintyFactors)

definovány parametry:

ADI (Acceptable DailyIntake)

RfD (Reference Dose) - odhad každodenní expozice lidské populace, která pravděpodobně nepředstavuje žádné riziko nepříznivých účinků pro lidské zdraví, ani když trvá po celý život jedince

- Rfd je obvykle o několik řádů nižší než výchozí NOAEL nebo LOAEL
- RfD se většinou udávají v $\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$, hodnoty lze najít v databázích IRIS, PPRTV, ATSDR, RAIS



2. určení vztahu dávka-odpověď

hodnocení látek s bezprahovým účinkem

- -neexistuje dávka, která by nebyla asociovaná s rizikem karcinogeneze
- faktor směrnice **SF (SlopeFactor)** - horní okraj odhadu pravděpodobnosti vzniku zhoubného novotvaru vztažený na jednotku průměrné denní dávky přijímané po celý život.
- Problematické určování - nedostatek dat o rizicích spojených s expozicí v oblasti nízkých dávek. - používají řady extrapoláčnických modelů, jejichž výběr musí vycházet ze znalosti karcinogenního mechanismu
- SF se většinou udávají v $\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$, hodnoty lze najít v databázích IRIS, PPRTV, ATSDR, RAIS

3. hodnocení expozice

výpočty expozice se neprovádějí pokud jsou definovány limitní koncentrace –překročení limitů je již dostatečným dokladem o závažných zdravotních rizicích

pokud nejsou definovány limitní koncentrace provádí se výpočty expozice podle expozičních rovnic specifických pro jednotlivé expoziční scénáře a vycházejících z predikčních modelů US EPA

- **podle expozičního média** (půda a další pevné substance, voda, vzduch, potraviny)
- **podle typu expozice** (ingesce, inhalace, dermální kontakt; případně radioaktivní působení)
- **podle využití území** (obytné, rekreační, průmyslové, zemědělské, případně smíšené) a případně s dalším upřesněním podle exponované populace či podle charakteru činnosti, při které dochází k expozici
- **podle typu kontaminantů** případně i podle typu jejich vzájemné interakce (např. organické, anorganické, těkavé, netěkavé, rozpustné, nerozpustné, karcinogenní, nekarcinogenní apod.)

Výpočet expozice - příklady

Ingesce kontaminovaných potravin

- **$CDI = C \times IR \times FI \times EF \times ED / (BW \times AT)$**
- CDI chronický denní příjem (mg.kg-1.den-1)
- C koncentrace kontaminantu v potravinách (mg.kg-1)
- IR množství požitých potravin (kg.jídlo-1)
- FI množství konzumovaných potravin z kontaminovaných zdrojů (0 - 1, bezrozměrný)
- EF frekvence expozice (jídlo.rok-1)
- ED trvání expozice (rok)
- BW váha těla (kg)
- AT doba průměrování (den)

pro nekarcinogenní: $ED \text{ (rok)} \times 365 \text{ dní.rok-1}$, pro karcinogenní: $70 \text{ let} \times 365 \text{ dní.rok-1}$

Výpočet expozice - příklady

Ingesce kontaminovaných potravin - možné scénáře

Konzumace ryb, ovoce a zeleniny, masa, mléčných výrobků, vajec

IR obvyklé množství požitých potravin:

- 0,03 - 0,054 kg/jídlo u ryb
- 0,1 kg/jídlo u hovězího
- 0,14 kg/jídlo u ovoce
- 0,2 kg/jídlo u zeleniny
- 0,4 kg/jídlo u mléčných výrobků
- 0,064 - 0,15 kg/jídlo u vajec

FI množství konzumovaných potravin z kontaminovaných zdrojů:

- 0,44 - 0,75 u hovězího
- 0,2 - 1,0 u ryb
- 0,2 - 0,3 u ovoce
- 0,25 - 0,4 u zeleniny
- 0,4 - 0,75 u mléčných produktů

EF frekvence expozice:

- 48 jídel/rok u ryb
- 73 - 250 u ovoce a zeleniny
- 350 u mléčných výrobků a masa

ED trvání expozice:

- 20 - 30 let u mléčných výrobků a masa
- 9 - 30 let u ovoce a zeleniny a ryb

BW průměrná váha dospělý: 70 kg

- průměrná váha dítě od 1 do 6 let: 15 kg (možné využít specifické hodnoty podle věku)

4. Odhad zdravotního rizika

hodnocení látek s prahovým účinkem

míru rizika reprezentuje kvocient nebezpečnosti HQ (Hazard Quotient)

$$\mathbf{HQ = E / RfD}$$

E průměrná denní absorbovaná dávka ADD nebo průměrná celoživotní denní absorbovaná dávka LADD, resp. chronický denní příjem CDI ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$)

RfD referenční dávka ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$)

Pro inhalační expozici platí:

$$\mathbf{HQ = CA / RfC \times 1000 \text{ mg.mg}^{-1}, \text{ resp. } HQ = EC / RfC \times 1000 \text{ mg.mg}^{-1}}$$

CA naměřená koncentrace kontaminantu ve vzduchu při akutní expozici (mg.m^{-3})

EC průměrná expoziční koncentrace při delší - subchronické či chronické - expozici (mg.m^{-3})

RfC referenční koncentrace / hodnota toxicity (mg.m^{-3})

4. Odhad zdravotního rizika

hodnocení látek s bezprahovým účinkem

nadměrné celoživotního karcinogenní riziko **ELCR - Excess Lifetime Cancer Risk**

- pravděpodobnost vzniku rakoviny při celoživotní expozici, pro látky kategorie A, B1, B2

$$\text{ELCR} = \text{CDI} \times \text{SF} \text{ resp. } \text{EL CR} = \text{LADD} \times \text{SF},$$

CDI chronický denní příjem, resp. průměrnou denní dávku LADD vztaženou na celoživotní expozici v délce 70 let ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$)

SF faktor směrnice ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$)-1

platí pro malá rizika do hodnoty 0,01 (pravděpodobnost vzniku rakoviny u 1 člověka ze 100)

Pro vysoká rizika : **$\text{ELCR} = 1 - \exp(-\text{CDI} \times \text{SF})$**

Pro inhalační expozici **$\text{ELCR} = \text{CA} \times \text{IUR}$** , resp. **$\text{EL CR} = \text{EC} \times \text{IUR}$**

EC průměrná expoziční koncentrace (mg.m^{-3})

IUR riziko inhalační jednotky (mg.m^{-3})-1

Vzhledem k uvažované 95% pravděpodobnosti účinků je vypočtená hodnota ELCR většinou horní hranicí rizika a skutečné riziko by nemělo být větší

přijatelná míra rizika - hodnoty ELCR:

- **1.10^{-6}** (pravděpodobnost vzniku rakoviny u 1 člověka z milionu) při hodnocení regionálních vlivů - obvykle nad 100 ohrožených osob
- **1.10^{-5}** (pravděpodobnost vzniku rakoviny u 1 člověka ze 100 000) při hodnocení lokálních vlivů - řádově mezi 10 a 100 ohroženými osobami
- **1.10^{-4}** (pravděpodobnost vzniku rakoviny u 1 člověka z 10 000) při hodnocení jednotlivců do 10 osob

5. Shrnutí celkového rizika

- Výsledky kvantifikace rizika z předchozí kapitoly se zde diskutují v kontextu s dalšími okolnostmi a vyslovují se závěry, ze kterých se vychází při formulaci cílů a charakteru nápravných opatření.
- výčet a charakteristika zjištěných rizik, která je potřebné nadále monitorovat (ověřit) či eliminovat.
- rizika a jejich podmíněnost je nutné charakterizovat také slovně.
- ze shrnutí a slovního popisu by mělo jasně vyplynout, které kontaminanty a expoziční cesty znamenají zásadní rizika pro jednotlivé příjemce a musí být proto přednostně řešeny.

6. Omezení a nejistoty

Je nutné popsat všechny nejistoty spojené s hodnocením zdravotních a ekologických rizik a vyhodnotit jejich dopad na závěry a doporučení analýzy rizik:

- **dopady nejistot z etapy průzkumu** (reprezentativnost vstupních dat)
- **nejistoty spojené s podmíněností expozičních cest** (sanační opatření by neměla být navrhována na základě zcela hypotetických scénářů nebo na základě rizik podmíněných pouze realizací vlastních sanačních prací)
- **nejistoty spojené s odvozením expozičních koncentrací** v případě, že nelze tyto koncentrace přímo měřit
- **nejistoty týkající se vztahu dávka a účinek** (diskuse dat použitých pro odvození referenčních dávek, včetně faktorů nejistoty a modifikujících faktorů)
- **nejistoty spojené s hodnocením synergických účinků** různých látek či kombinace dalších rizikových faktorů

Hodnocení rizik (praktický příklad)

- Jaká jsou rizika při automobilové nehody v ČR v 2017?
 - Celkový počet nehod v roce 2017 103 821
 - Počet usmrcených v roce 2017 502
 - Počet těžce zraněných v roce 2017 2339
 - počet obyvatel v ČR v roce 2017 10 580 000

Riziko umrtí = $502 \text{ úmrtí/rok} / 10\,580\,000 \text{ lidí} = 4,7 \times 10^{-5} \text{ úmrtí/člověk*rok}$

Celoživotní riziko = $4,7 \times 10^{-5} \text{ úmrtí/člověk*rok} \times 70 \text{ let} = 3,3 \times 10^{-3} \text{ úmrtí/člověk*život}$

Tedy celoživotní riziko úmrtí na autonehodu je cca 1 ze 300

minimální možné riziko (*Risk De-minimis*)

minimální možné riziko (*Risk De-minimis*)

- je takové riziko, které je pod hranicí společenského zájmu, případně pod detekční schopností metod, které by bylo možné používat k jeho kontrole v procesu managementu rizika (hodnoty měřených veličin se utápějí v chybě měření)
- akceptované agenturami pro ochranu zdraví a životního prostředí (EPA, FDA apod.) je **1 z 1 000 000**. Tedy že jeden člověk z milionu navíc proti běžné populaci onemocní v důsledku celoživotní (70 let) expozice dané látce.

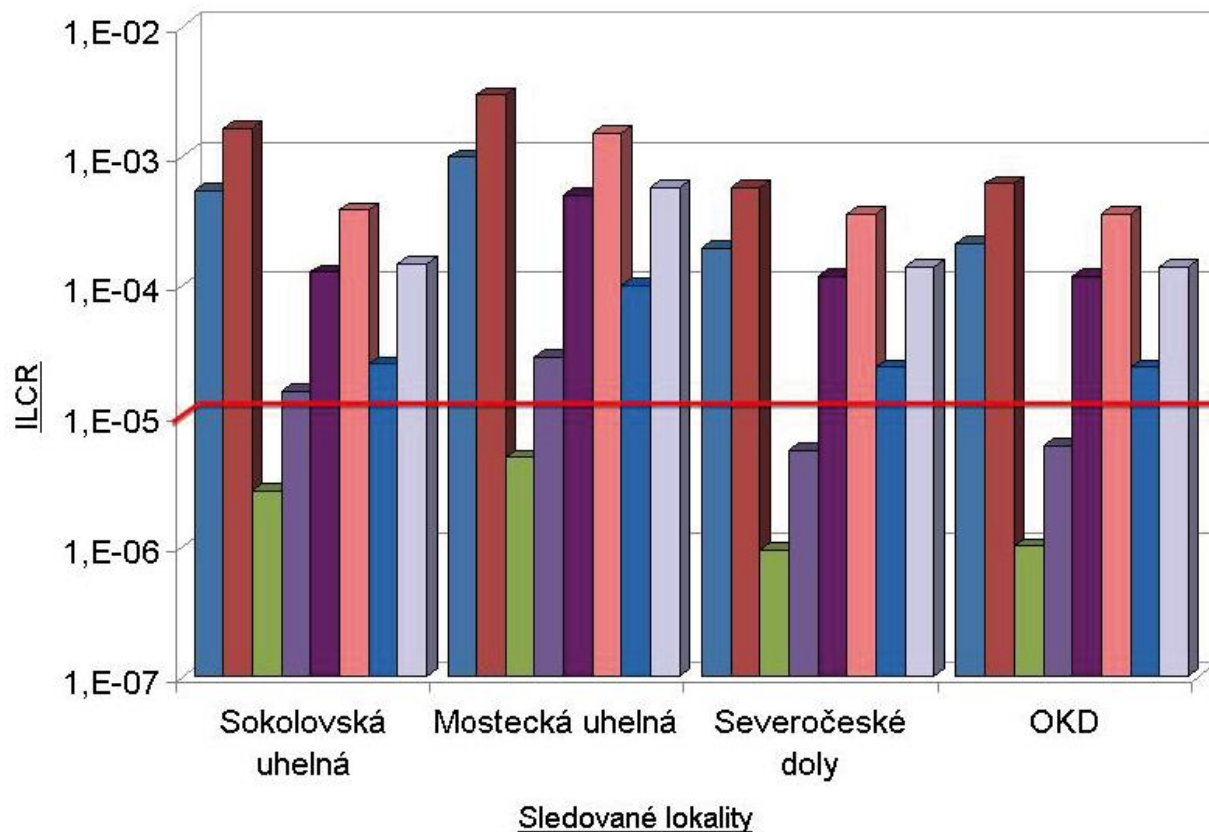
**porovnání s rizikem úmrtí na autonehodu (1 ze 300) je
akceptované riziko expozice chemikáliím 1 z 1 000 000
opravdu zanedbatelné 😊**

Aktuální rizika kontaminantů ŽP

– konkrétní příklady z praxe

- Celkové navýšení individuálního celoživotního rizika vypočtené pro látky s bezprahovým působením v městských lokalitách v ČR pro rok 2017
- Pro jednotlivě hodnocené látky se **navýšení individuálního celoživotního rizika** pohybuje v řádu jednotek případů onemocnění na 10 000 až 10 miliónů obyvatel za 70 let.
- Hodnoty ILCR vycházející z odhadu střední hodnoty v sídlech pro jednotlivé hodnocené látky
- **BaP** $1,3 \times 10^{-4}$ (1-2 případy z 10 tisíc)
- **Arsen** $2,2 \times 10^{-6}$ (2 případy z 1 miliónu);
- **Benzen** $7,5 \times 10^{-6}$ 8 případů z 1 miliónů)
- **Nikl** $2,9 \times 10^{-7}$ (□ 3 případy z 10 miliónů)
- **Kadmium** $1,4 \times 10^{-7}$ (1 případ z 10 miliónů) - nejnižší
- Největší příspěvek dlouhodobě představuje expozice směsi PAU

Rizika při využití popílků ze spalování uhlí - bylo jednoznačně prokázáno, že ZPSU jsou vzhledem k obsahu a mobilitě řady prvků v nich obsažených, nositeli rizik pro zdraví lidí i ŽP.



Zdroj: ZIMOVÁ, Magdaléna. Rizika využívání zbytků po spalování uhlí. Odpady [online]. Profi Press s.r.o, 2003, 16.09.2014, Dostupné z: <http://odpadyonline.cz/rizika-vyuzivani-zbytku-po-spalovani-uhli/>