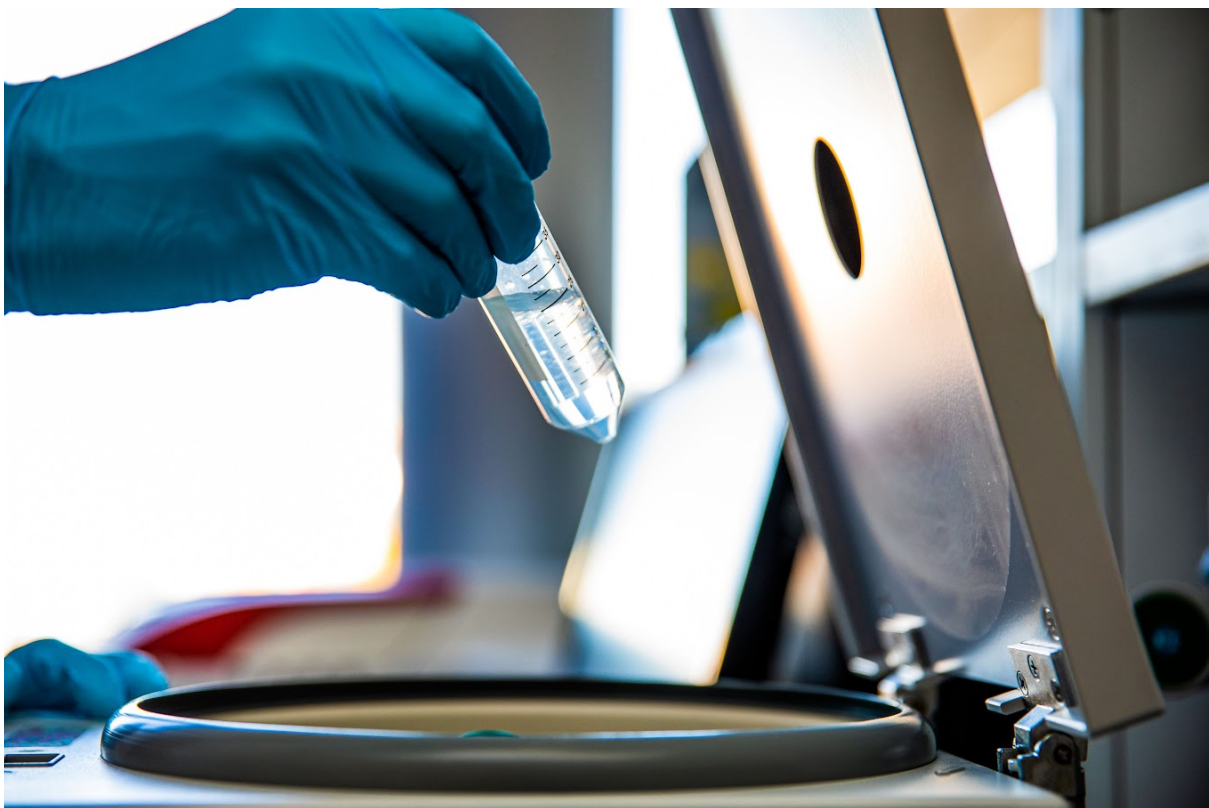


učební text předmětu LF:BVT00311p

# Lékařská toxikologie

---



RNDr. **Ondřej Zvěřina**, Ph.D.

Mgr. **Veronika Chuchmová**

2022

verze 0.9.20221205

# 1 Chemické látky a jejich účinky na zdraví

---

Účinky chemických látek na organismus se rozlišují na akutní a chronické. **Akutní účinek** se projevuje do 24 hodin po expozici. Základním ukazatelem akutní toxicity je letální dávka  $LD_{50}$ , po jejímž podání uhynie polovina jedinců. Čím je letální dávka nižší, tím je látka toxičtější. Záleží však také na tom, pro jaké pokusné zvíře je dávka stanovena (mezidruhová přenositelnost je omezená) a záleží i na způsobu podání (ingesce, inhalace, ...). V případě supertoxických látek je tato dávka menší než 5 miligramů na kilogram živé hmotnosti (mg/kg), což v objemových jednotkách odpovídá pouhým několika kapkám. Mezi takové látky patří například jed strychnin, nikotin, nebo nejsilnější známý jed botulotoxin, používaný v estetické medicíně (po náležitém zředění). Na druhé straně jsou látky prakticky netoxické, které nepředstavují riziko ani v množství 15 000 mg/kg, což odpovídá asi litru tekutiny (například síran barnatý, využívaný jako kontrastní látka).

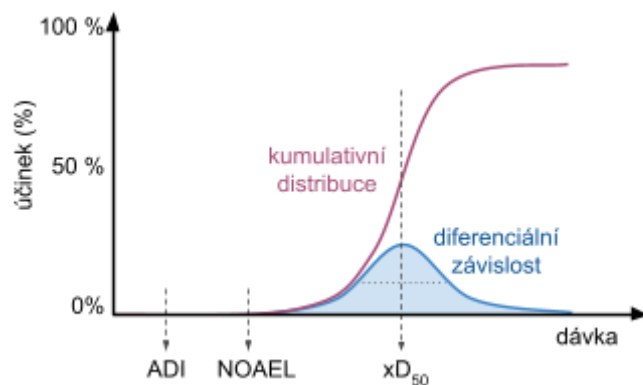
Přestože je znalost akutní toxicity užitečná pro klasifikaci látek podle nebezpečnosti, je zřejmé, že toto kritérium dostatečně nevystihuje všechna rizika s látkou spojená. V Evropské unii jsou proto chemické látky a jejich směsi klasifikovány podle typu a míry nebezpečnosti taxativně se zohledněním více parametrů. Mnohé látky vykazující vysokou akutní toxicitu se přitom používají jako bezpečná léčiva (paracetamol) a i dlouhodobá expozice některým silně toxickým látkám jako kofein je poměrně neškodná. Na druhé straně ethanol, klasifikován jako prakticky nejedovatý, způsobuje při dlouhodobém užívání závažný alkoholismus.

Na rozdíl od akutní představuje **chronická toxicita** nežádoucí účinky, objevující se po delším časovém období, kdy se v organismu hromadí opakované menší dávky. To je mnohem běžnější případ. Zejména u látek s pomalým vylučováním z organismu může opakované dávkování vést k postupné kumulaci, až dojde k překročení **prahové dávky** – a tedy k projevu účinku. Projevům chronické otravy zpravidla předchází latentní období. Následné projevy se z pochopitelných důvodů obtížně spojují s látkou, která je vyvolala. Potenciálně rizikové látky se běžně nacházejí v prostředí; ve vodě, vzduchu i v potravinách. S výjimkou havárií a profesionální expozice bývají lidé vystavení spíše nízkým pozadovým dávkám – a klasifikace podle  $LD_{50}$  proto nemá v běžném životě velký význam.

## 1.1 Závislost účinku na dávce

Podáváme-li souboru jedinců postupně se zvyšující množství látky, po překročení prahové dávky se u některých začínají objevovat příznaky otravy a se zvyšující se dávkou takových přibývá. Závislost má **tvár písmene S** (viz. Obr). Závislost je možné vyjádřit diferencially, čímž vznikne tvar Gaussovy křivky, jejíž vrchol odpovídá dávce, při které se účinek projevuje u poloviny populace ( $ED_{50}$  značí efektivní dávku,  $LD_{50}$  letální), šířka křivky pak vyjadřuje rozložení vnímavosti v populaci.

Vyznačená hodnota NOAEL vyjadřuje nejvyšší dávku, při které nejsou pozorovány negativní účinky (No Observable Adverse Effect Level). Hodnota NOAEL se využívá k určení dalšího významného parametru **ADI** (acceptable daily intake). Ten vyjadřuje množství látky, které je bezpečné konzumovat denně po čas života bez významného rizika pro zdraví. Stanovuje se se zohledněním všech známých rizik například pro potravinářská aditiva.



Obr.: Závislost účinku na dávce.

Ze všeho výše uvedeného vyplývá, že akutní i chronická toxicita pracují s konceptem prahového účinku, tedy, že příznaky otravy se projevují až po překročení určité dávky. Dále rozlišujeme látky s bezprahovým účinkem, kdy se pouze nulová dávka zaručeně neprojeví účinkem. Tyto tzv. **látky s pozdním účinkem** zahrnují mutageny a karcinogeny, jejichž účinek se teoreticky může projevit působením jediné molekuly.

## 1.2 Pozdní účinky chemických látek

Jak vyplývá ze samotného názvu, pro pozdní účinky xenobiotik je charakteristická dlouhá doba latence mezi expozicí a manifestací poškození v organismu. Podle způsobu projevu těchto látek na organismus je možné dělení na účinky:

- Mutagenní
- Karcinogenní
- Teratogenní
- Alergenní

### 1.2.1 Mutagenní a karcinogenní účinky

**Mutagenese** (též genotoxicita) je proces, při kterém dochází k poškození DNA vlivem mutagenních činitelů (mutagenů). Mutagen se velmi často vyskytuje ve spojení s pojmem karcinogen. Je tedy vhodné si zde osvětlit vztah mezi těmito dvěma pojmy. V obou případech se jedná o chemický, biologický či fyzikální faktor, který může napomáhat či přímo způsobovat patologické změny v organismu. **Mutagen** se vyznačuje schopností měnit genetickou informaci, tedy způsobovat mutace. Mutace mohou vést k rychlejšímu odumírání buněk, urychlenému stárnutí tkání a orgánů nebo k rozvoji degenerativních procesů v organismu. Mutace mohou vést také k nádorové transformaci. Jsou tedy jevem, který je prvním krokem v karcinogenezi. **Karcinogen** je oproti tomu taková látka, která způsobuje nebo podporuje vznik nádorového onemocnění. Většina karcinogenů má mutagenní účinky, neplatí však, že by všechny látky byly zároveň mutagenní i karcinogenní. Pro pochopení tohoto rozdílu je nutné chápat proces karcinogeneze (změna buňky normální na neoplastickou) alespoň na základní úrovni.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Podle současných znalostí je proces **karcinogeneze** chápán jako několikastupňový proces zahrnující fázi iniciace, promoce, progresu. V první fázi se ze zdravé somatické buňky stává buňka mutovaná. Jako **iniciátory** (mutageny) tohoto procesu působí například arsen, benzen, cyklofosfamid, šestimocný chrom, polycyklické aromatické uhlovodíky, mykotoxiny a další látky. V tento moment zahajují činnost opravné mechanismy, které naprostou většinu mutací rozpoznají a opraví. Jestliže však k opravě nedojde nebo některý z opravných

**Mutagení karcinogen** naplňuje definici mutagenu, působí tedy přímo na genetický materiál a hraje roli hlavně v první fázi karcinogeneze. **Epigenetický karcinogen** oproti tomu nereaguje přímo s DNA, nemá mutagení potenciál, působí na buňku převážně v druhé fázi karcinogeneze, kdy podporuje růst již zmutovaných buněk. Epigenetické karcinogeny v roli promočních faktorů převážně narušují hormonální rovnováhu v těle, snižují obranyschopnost organismu nebo inhibují reparace v buňce.

*Tab. Klasifikace karcinogenů podle IARC*

Skupina 1	<b>Prokázaný karcinogen</b> pro člověka (Carcinogenic to humans) např. Aflatoxin, alkoholické nápoje, azbest, UV záření, polychlorované bifenyly
Skupina 2A	<b>Pravděpodobný karcinogen</b> pro člověka (Probably carcinogenic to humans) např. Olovo, DDT, konzumace červeného masa, pití horkých nápojů (nad 65 °C)
Skupina 2B	<b>Možný karcinogen</b> pro člověka (Possibly carcinogenic to humans) např.: Chloroform, methylnrtuť, nitrobenzen
Skupina 3	<b>Neklasifikovatelný</b> jako karcinogen pro člověka (Not classifiable as to carcinogenicity to humans) např. tiskařské barvy, paracetamol, toluen, fenol, diazepam

Pozn.: Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) vede oficiální databázi karcinogenů, která je členěna do několika kategorií. Zařazení jednotlivých látek se mění podle aktuálních vědeckých poznatků a prokázaných účinků.

### 1.2.2 Teratogenní účinky

Teratogen je možné definovat jako exogenní faktor, který může zapříčinit **poruchy prenatálního vývoje** dítěte. Některé teratogenní látky vykazují také karcinogenní či mutagení charakter. Mezi chemické látky s teratogenním účinkem patří alkohol (fetální alkoholový syndrom), tabákový kouř (z četných rizik vybrán např. předčasný porod, malformace plodu, fetální tabákový syndrom), těžké kovy (například methylnrtuť v rybách, arsen v kontaminovaných vodách), dále také látky používané v průmyslu a zemědělství jako organická rozpouštědla a polychlorované bifenyly.

Mezi **teratogeny jsou řazeny také některá léčiva**, u nichž je zapotřebí brát ohledy na to, ve kterém trimestru se žena nachází z důvodu různého působení daných léčiv na aktuální stupeň vývoje plodu. Teratogenní účinek mohou mít například některá cytostatika, antiepileptika, antibiotika.

Pro doplnění je vhodné připomenout, že z biologických a fyzikálních teratogenních faktorů jsou významné například *Rubivirus*, *Cytomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum* nebo vysoká teplota a ionizující záření.

mechanismů selže, buňka postupuje do druhé fáze karcinogeneze, fáze promoční. Ve fázi **promoce** způsobují promoční faktory urychlené dělení buněk nebo naopak inhibici přirozených buněčných mechanismů. Jako promotory mohou působit například organické peroxidy, catecholaminy, nitrofurany, aromatické aminy nebo také chronické dráždění. Pokud i nadále dochází k opakovanému působení mutagenu nebo promotoru, buňka se dostává do stádia **progrese** a stává se z ní nádorová buňka. Jestliže nedojde pomocí ochranných mechanismů k odstranění nádorových buněk, nádorové buňky se nekontrolovatelně dělí a vytváří klony buněk. Tyto klony mají tendenci k progresivnímu růstu a vytvářejí tumor.

### 1.2.3 Alergenní účinky

Mezi projevy alergických reakcí řadíme astma, alergickou rýmu, alergickou konjunktivitidu, atopický ekzém a anafylaktický šok.

Typickým spouštěčem alergické reakce je pyl, roztoči, zvířecí epitel, potraviny, hmyzí toxiny a léčiva. V dnešní době je známo více než **3500 alergenů v pracovním prostředí**, například nikl, chrom, kobalt, vonné složky parfémů, kaučuk, plasty, konzervační látky, barviva, neomycin, benzokain, sulfonamidy, dezinfekční látky, pesticidy, technické oleje a další.

Prevence alergenních účinků je možná převážně v pracovním prostředí a zahrnuje hlavně svědomité používání **ochranných pomůcek**, které zabrání kontaktu s kůží či vdechování částic. Například nošení ochranných obleků a respirátorů v průmyslových odvětvích či ochranných rukavic při kontaktu s dezinfekčními prostředky. Pokud jsou projevy vyvolané alergeny vážné, je vhodné upravit pracovní podmínky, v ojedinělých případech dokonce změnit zaměstnání.

Za zmínění stojí také potravinové alergie, které jsou vyvolány přímo složkou potravy nebo přídatnými látkami v potravinách jako jsou barviva či konzervační přísady.

V rámci EU platí povinnost označení alergenních látek v potravinách z důvodu ochrany spotřebitele. Mezi tyto látky je řazeno 14 potravinových alergenů, které jsou nejčastějšími příčinami alergických reakcí. Patří zde obiloviny obsahující lepek, koryši, vejce, ryby, jádra podzemnice olejná, sojové boby, mléko, skořápkové plody, celer, hořčice, sezamová semena, oxid siřičitý a siřičitany, vlnička a měkkýši.

## 1.3 Osud cizorodých látek v těle člověka

Interakce organismu s cizorodými látkami (neboli **xenobiotiky**) je vzájemná a celý proces působení zaštiťuje termín **osud látky** v organismu; Zahrnuje vše od vstupu látky do organismu, přes její následnou distribuci, případnou biologickou transformaci až po konečné vyloučení.

Prvním krokem je tedy **vstup látky** do organismu, největší význam má vstup požitím, vdechnutím, přestupem přes kůži a samozřejmě intravenózní.

### 1.3.1 Vstup látek požitím (ingesce)

Vstup ústí má pochopitelně velkou kapacitu, avšak z hlediska absorpce jde o cestu pomalou a často neúplnou. Stejně jako v případě živin je nejdůležitějším místem absorpce tenké střevo, ke vstřebávání dochází zejména v *jejunu* a *ileu*. Často se však jen malý podíl látek v potravě během průchodu zažívacím traktem vstřebá a dostane do krve (= **biodostupnost**). Vstřebání je klíčové, aby látka na organismus mohla systémově působit.

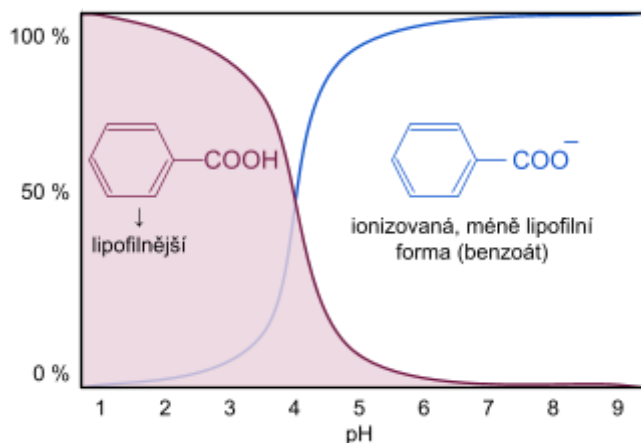
Tak například methylrtuť z masa ryb se vstřebá plně, zatímco kovová rtuť z teploměru prochází traktem takřka bez vstřebání. Jde o ukázkový příklad toho, jak je absorpce závislá na **lipofilitě** (schopnosti látek rozpouštět se v tucích). Lipofilní látky jsou schopny snadněji prostupovat buněčné membrány, jelikož i tyto membrány jsou založené na tucích.

Dobrý odhad lipofility látky, resp. její schopnosti procházet mezifázovým rozhraním, poskytuje **rozdělovací koeficient oktanol–voda**. Stanovuje se laboratorně tak, že se zkoumaná látka v dělicí nálevce protřepává ve směsi oktanolu a vody a následně se měří poměr jejich koncentrací v těchto fázích. Čím větší podíl se kumuluje v oktanolu, tím je látka lipofilnější. Jedná se o jednoduchý, ale

hodnotný prediktor tendence látky prostupovat biologické membrány a kumulovat se v organech. Rovnováha je závislá na podmínkách, zejména na pH. To je však proměnlivé i v rámci zažívacího traktu člověka a pro vstřebávání látek to má následující důsledek.

Látky, které mají ionizovatelnou skupinu, a mění tedy svůj náboj v závislosti na pH prostředí, mohou vykazovat různou lipofilitu v různých částech zažívacího traktu. Jelikož se pH mění od silně kyselého v žaludku přes slabě alkalické ve dvanáctníku a následně opět klesá, sloučeniny mohou vlivem ionizace nabývat polární (ionizované) nebo nepolární, tedy **neionizované a lipofilnější formy**.

Lze si to představit na příkladu kyseliny benzoové. Jde o slabou kyselinu, podléhající disociaci dle rovnice:  $C_6H_5-COOH \rightleftharpoons C_6H_5-COO^- + H^+$ . Je zřejmé, že nedisociovaná forma na levé straně (tzn. v prostředí silnější kyseliny) nemá elektrický náboj, tudíž je méně polární a podstatně lipofilnější. Kyselina benzoová se v takové formě nachází v prostředí s pH nižším než 4,2, což je její disociační konstanta  $pK_a$ , viz. distribuční diagram. Velice podobná situace nastává v případě ibuprofenu, který je slabou kyselinou a vstřebává se především žaludeční sliznicí. Obecný důsledek je zřejmý: slabé kyseliny se lépe vstřebávají v žaludku, zatímco slabě zásadité látky (např. anilin) v tenkém střevě za vyšších pH.



Obr: distribuční diagram kyseliny benzoové.

Je nutné zdůraznit podmínku, že vstřebávat se mohou pouze **rozpuštěné látky**. Tuhé, nebo na pevný nosič vázané látky se mohou vstřebávat až po svém uvolnění do roztoku. Postupného uvolňování využívají například některé lékové formy určené k delšímu působení. Některé antinutriční látky naopak omezují vstřebatelnost živin tím, že s nimi tvoří nerozpustný komplex (například kyselina fytová tvořící nerozpustné fytáty se železem a zinkem, nebo kys. šťavelová tvořící nerozpustné oxaláty s vápníkem).

### 1.3.2 Vstup látek vdechnutím (inhalace)

Kapacita inhalačního vstupu je podstatně nižší než u vstupu požitím. Kvůli vysoké míře absorpce, dané velkou a dobře prokrvenou plochou plicních sklípků, možnosti dlouhodobé (a nepozorované) expozice cizorodým látkám ze znečištěného ovzduší, se však jedná o velmi nebezpečnou cestu vstupu. Chronická expozice se může navíc projevit až po velmi dlouhém latentním období.

Vdechovaný vzduch postupně prochází horními a dolními dýchacími cestami. Plynné **látky rozpuštěné ve vzduchu** – hydrofilní i lipofilní – se ochotně vstřebávají, ať už po rozpuštění ve vlhké sliznici, nebo pronikáním skrze buněčné membrány. Vstřebávání probíhá největší měrou v plicních

sklípceích. Mezi rizikové látky patří oxid siřičitý, polyaromatické uhlovodíky, benzen, a v lokalitách zatížených dopravou také oxid dusičitý.

Kromě plynných látek vzduch vždy obsahuje i **tuhé částice** polétavého prachu. K jejich zachytávání a odstraňování z dýchacích cest slouží **řasinkový epitel**. Řasinkové buňky zachytávají větší částice z vdechovaného vzduchu a kmitavým pohybem je spolu s hlenem posouvají směrem ven (= **mukociliární clearance**). Nakonec jsou hlenové částice vykašlány nebo spolknuty. Většina částic je tímto mechanismem odstraněna v horizontu hodin až dní. Narušená funkce sliznice (např. v důsledku cystické fibrózy, astmatu, kuřáctví, či dlouhodobé expozici agresivnímu ovzduší) vede k omezení tohoto samočistícího mechanismu.

I když se velké částice, například zvířený prach, zachytí v horních cestách dýchacích, tato bariéra nechrání příliš účinně před částicemi menšími než 10  $\mu\text{m}$  (označované jako  $\text{PM}_{10}$  – particulate matter). Ty pronikají do dolních cest dýchacích. Jejich jemná frakce  $\text{PM}_{2,5}$  proniká dále do průdušinek až do plicních sklípků. Usazené částice jsou pohlcovány makrofágy nebo mohou být absorbovány do krve (zejména ultrajemné  $\text{PM}_{0,1}$ , zahrnující i nanočástice).

Krátkodobé epizody zvýšených koncentrací tuhých částic – tedy například smogové situace – se projevují nárůstem celkové nemocnosti a úmrtnosti. Dlouhodobá expozice prachem znečištěnému ovzduší vede k vyšší úmrtnosti na srdečně-cévní a respirační choroby včetně rakoviny plic, k vyššímu výskytu chronického zánětu průdušek a ke snížení plicních funkcí.

### 1.3.3 Přestup látek přes kůži (perkutánně)

Lidská kůže chrání proti vstupu cizorodých látek, ne však stoprocentně. Nejúčinnější bariéru tvoří **povrchová vrstva odumřelých buněk** *stratum corneum*. Tvoří ji zhruba 20 vrstev plochých bezjaderných buněk vyplněných keratinem, které jsou průběžně doplňovány ze spodních vrstev. Vstup látek je možný mezibuněčným prostorem, v omezené míře prostupem skrze zrohovatělé buňky. Úspěšnější jsou zde lipofilní látky. Další možnost vstupu je skrze mazové a potní žlázy a vlasové folikuly (hydrofilní látky). Hlubší vrstvy kůže jsou dobře prokrvené a umožňují další pronikání do oběhového systému.

Jelikož přestup látek přes kůži je řízen pasivní difúzí, jedná se o pomalý vstup. Rychlost transdermální absorpce může být zvýšena pomocí rozpouštědel a dalších látek (močovina, dimethylsulfoxid), čehož se využívá ve farmakologii a v kosmetice.

### 1.3.4 Vstup do žíly (intravenózně)

Při aplikaci přímo do krevního oběhu se látka rozvádí a distribuuje do cílových orgánů. Krok absorpce zcela odpadá a jde proto o nejrychlejší a nejúčinnější cestu vstupu.

## 1.4 Distribuce a ukládání látek v těle

Vstřebané látky jsou v organismu rychle roznášeny krví a lymfou do jednotlivých orgánů (extracelulární transport). **Receptory**, tedy cílové struktury, na které se látky specificky váží, bývají většinou uvnitř buněk, takže k nim látky musí ještě proniknout buněčnou membránou.

Látky se v těle nerozdělují rovnoměrně, ale hromadí se v určitých místech/orgánech, čímž vzniká jejich zásoba, **depot**. Prvním depotním místem bývají plasmatické bílkoviny, na které se řada cizorodých látek váže. Jde především o albumin a další lipoproteiny a glykoproteiny. Tato vazba

omezuje akutní účinek (velké komplexy s bílkoviny neprocházejí cévní stěnou a setrvávají v krevním řečišti), avšak tím, že látky jsou postupně uvolňovány, se jejich působení prodlužuje.

Nejdůležitějšími **depotními orgány jsou ledviny a játra**, tedy eliminační orgány. Předpokládá se, že spolu vážou víc toxických látek než všechny ostatní orgány dohromady. K tomuto účelu produkují vazebné proteiny, jako jsou například **metallothioneiny**, které vykazují vysokou afinitu k toxickým kovům.

**Játra** jsou z hlediska toxikologie vysoce důležitý orgán. Krev, do které se vstřebávají látky v zažívacím traktu, vstupuje nejprve portální žilou do jater. Tomu se říká *první průchod*, neboli **first pass**. V játrech probíhá velká část biotransformačních reakcí (viz. dále) a některé toxické látky mohou být kompletně zpracovány už při prvním průchodu. Efekt prvního průchodu (first pass effect) potom znamená snížení účinku požití látky ještě předtím, než dosáhne systémové cirkulace. Z uvedených důvodů jsou játra vysoce exponovaným orgánem co se působení xenobiotik týče.

Zejména lipofilní látky (s vysokým rozdělovacím koeficientem  $K_{ow}$ ) lehce prostupují buněčné membrány a hromadí se v **orgánech bohatých na tuk**. Týká se to například perzistentních organických látek, jako jsou polychlorované bifenylly, insekticidy typu DDT, dioxiny a mnohé další. V tělesném tuku se mohou kumulovat až do potenciálně nebezpečných koncentrací.

V **kostech** může docházet k nahrazování vápníku v hydroxyapatitu jinými kationty, zejména olovem, a hydroxylových aniontů fluoridy. Zatímco olovo je pro samotnou kostní tkáň netoxické (může se však postupně uvolňovat do krve), fluorid ji poškozuje.

Významným faktorem, omezujícím šíření látek organismem, jsou **biologické bariéry**, které pro některé látky tvoří nepřekonatelnou překážku. Nejdůležitější jsou hematoencefalická bariéra (mezi krví a mozkiem) a placentární bariéra, oddělující krevní oběh matky a embrya. **Hematoencefaliackou** bariéru tvoří natěsno přiléhající výstelkové buňky. Prostoupit ji může voda a malé sloučeniny dobře rozpustné v tucích (např. ethanol, oxid dusný, nebo také vysoce toxická a velmi lipofilní methyrtuť), pro větší nezbytné látky (glukóza, aminokyseliny) existují aktivní přenašeče. Jiné transportní proteiny aktivně z mozku odstraňují látky zpět do krve (např. *multidrug resistance protein*). Prostup makromolekul je prakticky znemožněn.

## 1.5 Eliminace = biotransformace + vyloučení

Jen výjimečně se stává, že cizorodá látka opouští organismus ve své původní podobě. Většina látek je přeměněna procesem **biotransformace**, při které dochází ke změně chemické struktury. Cílem je přeměna látek **do hydrofilnější, polárnější podoby** – tedy podoby **lépe vyloučitelné**. Díky zvýšení rozpustnosti ve vodě tak mohou být cizorodé látky snadněji odstraněny z těla močí.

Některé organické sloučeniny, jako polychlorované bifenylly, jsou vůči metabolizaci rezistentní, v některých případech se dokonce stává, že výsledný produkt je toxičtější než původní látka. Biotransformace probíhá především v játrech, ale v určitém rozsahu i v dalších orgánech. Na úrovni buněk pak probíhají reakce v endoplasmatickém retikulu, cytosolu a mitochondriích a jsou enzymaticky katalyzovány. Biotransformační enzymy jsou poměrně málo specifické, což umožňuje zpracovávat nové, pro organismus neznámé cizorodé látky.

Proces biotransformace se rozděluje do dvou fází.



### 1.5.1 První fáze biotransformace

S touto fází se pojí především **oxidace, redukce a hydrolýza** a některé další reakce.

Obzvlášť významnými katalyzátory oxidace jsou izoenzymy **cytochromu P-450**. Enzym CYP450 zavádí do struktury substrátu kyslík, čímž například z xenobiotika obecného vzorce R-H vytváří hydroxysloučeninu R-OH, která je polárnější a tedy rozpustnější. Kromě alkoholů mohou vznikat i ketony a další produkty.

Hydrolýza je katalyzována hydrolasami a dochází při ní ke štěpení různých vazeb – například esterových způsobem:  $R-COOR' \rightarrow R-COOH + R'-OH$ .

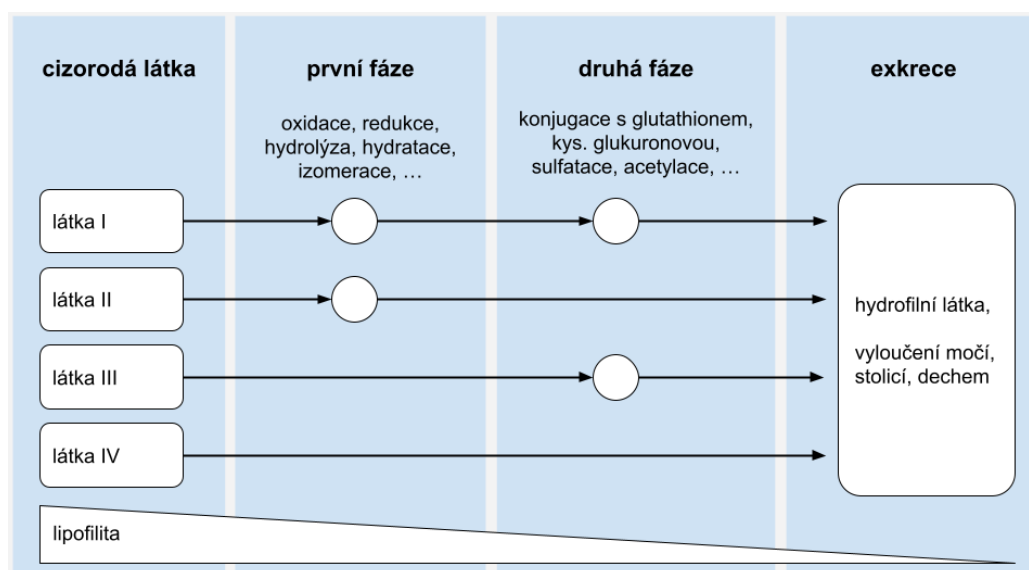
Redukce jsou katalyzovány různými reduktasami. Jde například o redukci aromatických nitrosoučenin ( $Ar-NO_2$ ) na příslušné aminy ( $Ar-NH_2$ ), které bývají toxicitější než původní sloučeniny. Příklad, kdy biotransformační reakce vedou k tvorbě toxicitějšího produktu, se nazývá **metabolická aktivace**.

### 1.5.2 Druhá fáze biotransformace: slučovací reakce (konjugace)

Cizorodá látka (nebo produkt 1. fáze transformace) je ve druhé fázi slučována s hydrofilní látkou (kofaktorem). Kofaktory se vážou na vhodnou skupinu, která už je v látce přítomna, nebo do ní byla zavedena v první fázi transformace, **vzniká konjugát**. Tyto konjugáty jsou většinou rozpustnější než původní látka. Z uvedeného vyplývá, že druhé fázi nemusí nutně předcházet ta první.

Možných vznikajících konjugátů je velké množství, k základním typům patří: glukuronáty, konjugáty se sacharidy, sulfáty, methylovou nebo acetylovou skupinou.

Speciálním případem je slučování s glutathionem (tripeptid  $\gamma$ -glutamyl-cysteinyglycin), který v buňkách tvoří důležitou ochranu buněk před elektrofilu a volnými radikály. Díky vysoce reaktivní -SH skupině v obsaženém cysteinu reaguje s řadou látek spontánně, přesto existují i glutathion-S-transferázy. Produkty slučování – glutathionové konjugáty – jsou velmi dobře rozpustné, dostávají se proto do ledvin, kde dochází k odštěpení glutaminu, glycinu a na závěr dochází k acetylaci aminoskupiny cysteinu a vzniklý konjugát se vylučuje močí.



Obr: Biotransformace: její hlavní fáze a procesy

### 1.5.3 Vyloučení látek z organismu

Přeměna xenobiotika na hydrofilní formy výrazně usnadňuje jejich vyloučení z organismu. Rozpustné produkty (někdy i látky v původním stavu) jsou vylučovány **především močí**, dále stolicí, dechem a mateřským mlékem.

**Močí** jsou odstraňovány rozpustné látky, které se do ní dostávají **glomerulární filtrací** v ledvinách. Jemnými póry glomerulární membrány pronikají pouze látky do hmotnosti několika desítek kilodaltonů. Není tedy prostupná pro krvinky ani pro větší bílkoviny jako albumin – a tedy ani pro xenobiotika vázaná na plazmatické proteiny.

Ledviny vyprodukují denně okolo 180 litrů primárního filtrátu, který se reabsorpcí v ledvinových tubulech zredukuje na 1–2 litry, přičemž kromě vody je do krve vracena velká část solí a žádoucích nízkomolekulárních látek, jako je glukóza, ale také lipofilních látek. Produkty některých konjugčních reakcí jsou do moči vylučovány **aktivním transportem** (například konjugáty s glutathionem nebo nesespecificky pomocí přenašečů *multidrug resistance protein*).

Vylučování polárních látek silně ovlivňuje **pH moči** a disociační konstanta vylučované látky. Bazické látky, jako aminy, se lépe rozpouštějí v kyselém pH, protože jsou ionizovány (viz ionizace výše). Toho se využívá při léčbě otrav. Obecně je moč kyselejší než plazma a její pH lze uměle upravit. Zvýšení pH lze dosáhnout podáváním hydrogenuhličitanu sodného a podpořit tak vylučování aniontů kyselin. Alkalizace moči se využívá při léčbě otravy barbituráty, jako fenobarbital, jelikož jsou slabými kyselinami. Naopak snížení pH moči chloridem amonným usnadňuje vylučování zásad. Toho se využívá například pro podporu vylučování amfetaminů.

**Stolicí** se vylučují:

- 1) součásti potravy, které nebyly vstřebány během průchodu trávicí soustavou
- 2) látky vyloučené z jater spolu se žlučí
- 3) lipofilní látky, které se absorbovaly z krve střevní stěnou

Jelikož žluč má povrchově aktivní vlastnosti, vylučují se v ní i větší, těžko rozpustné molekuly. Kapacita této cesty je sice malá, ale pro látky, které se nemetabolizují, to může být jediný způsob vylučování.

**V plicích sklípech** probíhá přenos těkavých látek mezi krví a vzduchem obousměrně. Nejenže jsou tedy látky vstřebávány, ale ty s dostatečným rozdělovacím koeficientem krev-vzduch mohou být i vylučovány. Jejich předchozí vstup inhalací přitom není podmínkou. Příkladem je orientační dechová zkouška na alkohol, u níž se na základě jeho koncentrace ve vydechaném vzduchu odhaduje jeho množství v krvi.

Specifikem **mateřského mléka** jako exkrece cesty je, že obsahuje vysoký obsah tuku, což umožňuje vyloučení perzistentních organických látek, které se dlouhou dobu hromadily v těle matky. Mateřské mléko se v tomto ohledu může stát zdrojem těchto látek pro kojence.

## 1.6 Působení látek v organismu

V organismu cizorodé látky interagují s molekulami, jako jsou bílkoviny nebo nukleové kyseliny, s membránami a narušují biologickou rovnováhu (homeostázu). Některé reaktivní látky reagují nespecificky, na základě jednoduchých elektrostatických interakcí, jiné reagují vysoce specificky pouze s konkrétní cílovou strukturou.

### 1.6.1 Nеспецифické působení

Reaktivní látky poškozují biomolekuly tak, že se na ně vážou chemickou vazbou nebo je štěpí. Jde o látky vyhledávající záporně nabitá centra (elektrofilny), kladně nabitá (nukleofily) nebo o volné radikály, homolyticky štěpící vazby. Náhrada poškozených makromolekul je náročný proces, který může vyčerpat energetické zásoby buňky i celého organismu.

**Elektrofilny** jsou kladně nabité částice, například kationty kovů, které mají velkou afinitu k zápornému náboji. V bílkovinách taková místa představují hlavně **sulfanylové skupiny -SH** cysteinu, případně  $-NH_2$  skupiny aminokyselin. Vazba na nukleofilní centra ovlivňuje strukturu bílkovin a s ní i jejich funkci.

V nukleových kyselinách se nukleofilní centra nacházejí na atomech dusíku a kyslíku. Kovalentně vázané látky způsobují **změny v komplementaritě** bází, tedy poškozují genetickou informaci a způsobují mutace.

Kladně nabité ionty toxických kovů (jako například rtuťnatý, kadmennatý nebo olovnatý kation) jsou typické elektrofilny, které poškozují bílkovinné struktury. Například inhibují enzymy vazbou na SH-skupiny. Vazba mezi kovem a sírou je velmi pevná, takže reverzibilní spojování a rozpojování sulfidických můstků, na kterém je často funkce enzymu závislá, je znemožněno a enzym je inhibován. Elektrofilny jsou často odstraňovány reakcí s glutathionem, respektive -SH skupinou v něm vázaného cysteinu.

normální funkce:

bílkovina-SH  $\rightarrow$  bílkovina-S-S-bílkovina

ireverzibilní metalosulfidický můstek:

$Me^{2+} +$  bílkovina-SH  $\rightarrow$  bílkovina-S-Me-S-bílkovina

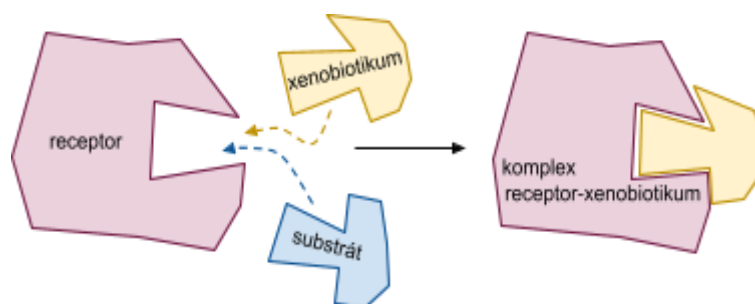
**Nukleofily** naopak vyhledávají místa s kladným nábojem. V biomolekulách takové oblasti představují zejména kovové ionty v metaloenzimech. Ukázkovým příkladem je vazba oxidu uhelnatého (nukleofilu, kvůli elektronegativnímu kyslíku) na hemoglobin (metaloenzymu s kladně nabitým atomem železa). Molekula CO se na železo váže silněji než kyslík a zamezuje tak jeho přenosu. Pokud je blokováno 70–80 % hemoglobinu, důsledky jsou fatální.

**Volné radikály** mají nepárový elektron, takže jsou mimořádně reaktivní a vyznačují se proto velice krátkou dobou života. Jelikož ale radikály kyslíku představují neoddělitelnou součást dýchacího řetězce, buňky jsou vybaveny nástroji k detoxikaci radikálů. Další radikály mohou vznikat biotransformací cizorodých látek: halogenové radikály  $Cl\cdot$  a  $Br\cdot$ , dusíkaté radikály  $NO\cdot$ , peroxoradikály  $ROO\cdot$  a další. Pokud množství radikálů překročí únosnou mez a detoxikační systém selže, může dojít k řetězové radikálové reakci. Cílovými strukturami radikálů jsou membránové lipidy (lipoperoxidace) a nukleové kyseliny (vedoucí k mutaci).

Řetězové reakce radikálů omezují **antioxidanty**, zejména vitaminy C, E,  $\beta$ -karoten a selen. Jejich podávání v množství nad doporučené denní dávky se ale neukazuje jako přínosné. Epidemiologické studie však prokazují přínos pravidelné konzumace ovoce a zeleniny jako protektivního faktoru proti nemocem souvisejícím s oxidačním stresem. Jako mechanismus se předpokládá obsah rostlinných fenolů s antioxidačními vlastnostmi.

## 1.6.2 Specifické působení

Některé látky se **specificky vážou** na konkrétní struktury. Tyto struktury se označují jako **receptory**. Bývají součástí enzymů, proteinů, lipoproteinů, nukleových kyselin a dalších molekul. Obzvláště závažná je vazba na enzymy. Pokud se xenobiotikum váže na aktivní místo enzymu, v podstatě soutěží s vlastním substrátem a jedná se o kompetitivní inhibici.

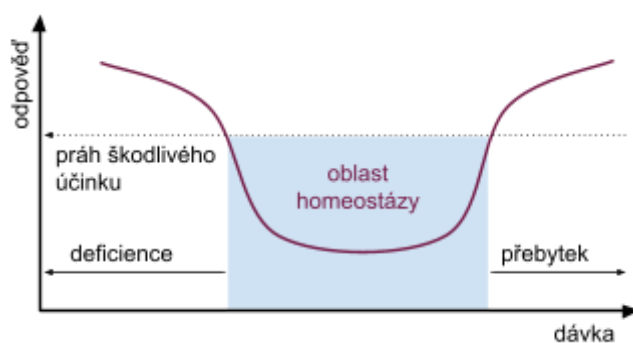


*Obr.: Interakce xenobiotika s receptorem. Xenobiotikum vystupuje v roli **agonisty**, tedy aktivuje receptor a napodobuje účinek substrátu. Pokud naopak brání vazbě na enzym a tím běžné fyziologické funkci, jde o **antagonismus**.*

Působení xenobiotik může být vysoce specifické, přestože motivace k chemické vazbě vychází z principů popsaných u obecného, nespecifického působení. Tak například kationty toxických kovů se vážou na sulfanylové skupiny -SH v bílkovinách a vytvářejí stabilní metalosulfidické můstky. Takové poškození enzymů vede vlastně k nekompetitivní inhibici. Ukázkovým působením je, jak olovnaté kationty již v nízké koncentraci inhibují enzym dehydratující  $\delta$ -aminolevulinovou kyselinu. Tento enzym je hlavním vazebným místem olova v červených krvinkách. Protože reakce, kterou katalyzuje, je zásadním krokem v syntéze hemu, expozice olovu vede k poruchám krvetvorby.

## 1.6.3 Udržování stálého vnitřního prostředí

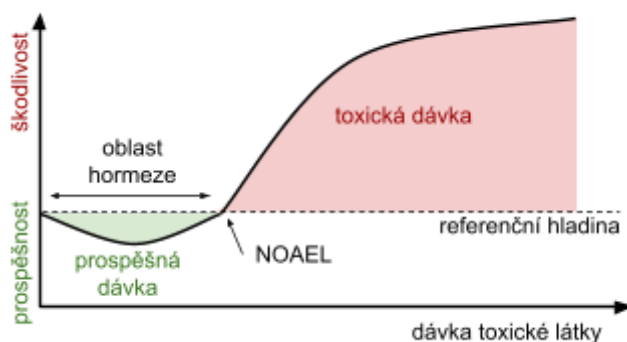
Úvodní kapitola popisovala závislost účinku na dávce – překročení prahové dávky a toxického účinku. Nutno zdůraznit, že ne vždy je závislost takto intuitivní. V případě esenciálních prvků a vitaminů se nepříznivý účinek objevuje i s klesající dávkou, což je zřejmé. Nepříznivé účinky se objevují při jejich nedostatku i přebytku. Šířka rozpětí koncentrace, kdy se účinek neprojeví, je určena schopností organismu udržovat v daném ohledu stálé vnitřní prostředí. Schopnost se označuje **homeostáza**.



*Obr.: Závislost účinku na dávce pro esenciální látky má tvar písmene U, přičemž rozpětí mezi deficiencí na jedné straně a toxickou dávkou na druhé se pro různé látky silně liší.*

**Šířka homeostatické** oblasti se pro různé látky liší. Selen je například stopový prvek s velmi úzkým rozpětím mezi hranicí deficience a toxicitou. Naopak vitaminy rozpustné ve vodě jsou toxické jen málo, jelikož se snadno vylučují – n rozdíl od těch rozpustných v tucích, které se při zvýšených dávkách mohou nebezpečně hromadit.

Některé chemické i fyzikální stresory mohou v malých dávkách znamenat přínos. Tento jev se označuje jako **hormeze**. Chemická hormeze byla popsána i u tak rizikových látek, jako jsou toxické kovy nebo polyaromatické uhlovodíky. V hormetických dávkách mohou stimulovat reparativní mechanismy a prodlužovat tak životaschopnost buněk. Od překročení poslední bezpečné dávky (NOAEL, viz obr.), se ale pochopitelně projevují toxické účinky.



*Obr.: Hypotetická hormetická křivka. Stimulační účinek nastává při nízkých dávkách pod hranicí NOAEL.*

V tomto směru se často diskutuje možný přínos radiační hormeze, kdy organismy v prostředí zcela zbaveném radiace prospívají hůře než kontrolní skupiny. Z hlediska veřejného zdraví se poukazuje na možnou roli hormeze při energetické restrikci nebo krátkodobém hladovění, kdy je organismus vystaven zvýšené tvorbě kyslíkových radikálů a umocněné autofagii. Míra důkazů v tomto směru však není dostatečná.

#### 1.6.4 Regulační mechanismy

Buňky vykazují pozoruhodnou schopnost vyrovnat se s nepříznivými vlivy prostředí. V obraně mohou buňky **omezit propustnost** membrány pro určité látky, **umocnit vylučování** nežádoucích látek aktivním transportem nebo mohou cizorodou látku chemicky **transformovat** do vyloučitelnější podoby.

Tyto obranné reakce bývají iniciovány přítomností xenobiotik. Biotransformační enzymy jsou **indukovatelné**, tzn. že jejich tvorba se zvyšuje v přítomnosti cizorodých látek. Tak například kyslíkové radikály indukují tvorbu detoxikačních enzymů.

Zátěž některými prvky – esenciálními i toxickými – pak indukuje tvorbu již zmíněných **metalothioneinů**. Jde o nízkomolekulární bílkoviny, tvořené z velké části cysteinem, tedy schopné vázat velké množství kovů na -SH skupiny. Slouží k **detoxikaci kadmia, olova, rtuťi** a k přenosu esenciálního zinku a mědi. Metalothioneiny produkuje většina buněk. K udržování homeostázy

přispívají i v první linii vstřebávání živin. Ve výstelkových buňkách střevní stěny se indukují při vysokých dávkách zinku, vážou ho na sebe a postupně opouštějí tělo spolu s odumřelými buňkami. Takové regulace na úrovni vstřebávání se využívá například v léčbě Wilsonovy nemoci, kdy je nutné omezit příjem mědi, která se jinak hromadí v těle pacienta.

## 2 Dietární expozice člověka

---

Potraviny obsahují hlavní živiny (bílkoviny, tuky, cukry), vlákninu a další esenciální výživové složky a výsledkem jejich konzumace by měla být vyvážená strava, která kromě potřebných živin přináší také radost. V určitém množství však potraviny vždy *nezáměrně* obsahují i nežádoucí látky, jako jsou antinutrienty (zhoršují využitelnost živin) a kontaminanty.

S ohledem na to, že potraviny mohou být **kontaminované v různých fázích** výroby i přípravy, se kontaminanty rozdělují na **primární** (exogenní/vnější – pocházející z prostředí během pěstování a zpracování, jako např. pesticidy) a **sekundární** (endogenní/procesní – vznikající v potravinách z přirozených složek, jako methanol anebo akrylamid, tvořící se ve škrobnatých potravinách zpracovávaných při vysokých teplotách). Kontaminanty mohou být **přírodního původu** (dusičnany, nebo mikroorganismy, respektive jejich mykotoxiny, které často kontaminují obilniny) nebo **uměle vytvořené** (rezidua pesticidů a léčiv, polutanty z půdy, vody a ovzduší – například dioxiny a bromované retardanty hoření, které se kumulují v tuku – například tučných ryb). Další významnou kategorií tvoří **kovy**. Ty jsou sice přírodního původu, ale do prostředí se dostávají především lidskou aktivitou, spalováním paliv a znečišťováním ovzduší. Tato kapitola si neklade za cíl pokrýt všechny kontaminanty, ale upozornit na ty nejvýznamnější.

Vysoká citlivost současné analytické techniky umožňuje detekovat kontaminanty už ve velmi nízkých koncentracích. Tradiční výroky typu „v rýži bylo detekováno škodlivé kadmium“ pozbývají smysl, když citlivost jeho stanovení v řádu mikrogramů na kilo (tedy ppb – *parts per billion*) umožňuje stanovení jeho přesného obsahu v každém vzorku bez výjimky. Nelehkým úkolem toxikologů a policymakerů je rozlišit závažná rizika od zanedbatelných a činit odpovídající rozhodnutí s ohledem na poměr mezi riziky a benefity potravin. Například je možné v mořských rybách změřit množství organických polutantů a rtuti, zároveň se nesmí ztratit ze zřetele významná role těchto ryb ve zdravé a vyvážené stravě. Je úkolem institucí jako Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA) shromažďovat poznatky k těmto tématům a upozorňovat na aktuální problémy, aby je tvůrci opatření mohli využít k ochraně spotřebitelů.

### 2.1 Procesní kontaminanty

Procesní kontaminanty vznikají v potravinách při jejich zpracování, např. při fermentaci, sušení, uzení, vaření – a zejména pak při zpracování za vysokých teplot, jako je pečení, smažení a grilování. Vzhledem k šířce tématu je zde diskutováno jen několik tříd procesních kontaminantů. Významnými příklady takových kontaminantů jsou:

- **Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH)**. Jakožto produkty nedokonalého spalování vznikají tam, kde se tvoří zuhelnatělé částice; v potravinách typicky při grilování. Tvoří se ze šťáv a tuku z masa kapajících do ohně, následně jich je část zachycena na mase. Často se jedná o karcinogeny, nejznámějším příkladem je benzo[a]pyren.
- **Heterocyklické aminy (HCA)** vznikají za vysokých teplot v mase reakcí přítomných aminokyselin s kreatinem. Reakce probíhá už při teplotách nad 150 °C a jejich výskyt se proto neomezuje pouze na přípravu nad otevřeným ohněm; kromě grilovaného masa se dají detekovat také ve smažených a masných výrobcích (komerčních i domácích). Vědecký zájem o HCA neutuchá od prvního pozorování mutagenity zuhelnatělých částí grilovaného masa v 70. letech. Předpokládá se, že obsah sloučeniny typu PAH a HCA se podílí na karcinogenitě masných výrobků, které jsou nyní klasifikovány jako karcinogeny 1. třídy.

- **Akrylamid**, běžně se vyskytující v potravinách bohatých na škroby zpracovávaných za vysokých teplot. Vzniká reakcí mezi cukry a aminokyselinami během smažení a pečení a typicky jsou jeho vysoké koncentrace pozorovány v bramborových chipsech, hranolkách a toastech. Během *Maillardovy reakce* výrobky sice získávají žádoucí chuť i barvu, ale zároveň dochází k tvorbě akrylamidu a pravděpodobně i dalších podobných sloučenin, jejichž účinky zatím nejsou prozkoumány. Zjištění, že se akrylamid vyskytuje v běžných potravinách a dokonce v potenciálně rizikovém množství, bylo na začátku století velkým překvapením a vedlo ke kampaním za jeho omezení v nejrizikovějších potravinách. Tyto snahy skutečně vedly k snížení jeho množství v některých výrobcích.
- **Furan** vzniká – podobně jako akrylamid – během tepelného zpracování potravin na bázi zrn, hlavně obilnin a kávy. Expozice běžné populace nedosahuje nebezpečné úrovně, ale vysoká spotřeba některých skupin potravin může vést k jeho rizikovému příjmu.

## 2.2 Kontaminace přírodními látkami

Významné jsou zejména **mykotoxiny**, které jsou v plodinách nebo potravinách produkovány plísněmi. Často se vyskytují v cereáliích, sušeném ovoci, skořápkových plodech a v kořeni. K expozici mykotoxinům dochází konzumací nakažených potravin nebo nepřímo – skrze maso zvířat krmených kontaminovanými krmivem, a ještě častěji z jejich mléka. Většina mykotoxinů způsobuje zažívací potíže, ledvinová onemocnění, některé jsou karcinogenní. Známí a v potravinách sledovaní zástupci (a často také nacházení) jsou **aflatoxiny**, ochratoxiny a patuliny (v jablečných výrobcích). Další skupinou přírodních toxinů jsou **námelové alkaloidy**, produkovány plísněmi napadajícími obiloviny, hlavně žito. K prevenci výskytu mykotoxinů patří řádné uchovávání obilovin (rýže, pšenice apod.) a skořápkových plodů (arašídů, mandle, ...) v suchém prostředí a zabraňování plesnivění na všech stupních zemědělsko-potravinářského řetězce.

### 2.2.1 Aflatoxiny

Aflatoxiny jsou sekundárními metabolity mikromycet rodu *Aspergillus*. Tyto vláknité mikroskopické houby jsou schopny růstu za příznivých podmínek, obnášejících vhodnou teplotu a vlhkost, téměř na každé surovině organického původu. Velmi náchylné ke kontaminaci aflatoxiny jsou hlavně **potraviny rostlinného původu**, předně kukuřice, arašídů, sójové boby, ořechy a některé druhy kořeni. Dalším zdrojem aflatoxinů mohou být také obiloviny, pokud jsou však v případě našich podnebných podmínek správně skladovány, riziko kontaminace je nižší než u výše zmíněných potravin.

Po dlouhou dobu byly aflatoxiny synonymem pro mykotoxiny obecně, v dnešní době je již identifikováno velké množství mykotoxinů, z nichž stále nejvíce obávaným typem zůstává aflatoxin B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>).

AFB<sub>1</sub> je nejčastěji vyskytující se aflatoxin, který vykazuje účinky hepatotoxické, imunotoxické, mutagenní, karcinogenní a teratogenní. Po požití AFB<sub>1</sub> jsou **cílovým orgánem játra**, jelikož jsou místem, kde dochází k detoxikaci mykotoxinů. Toxickým se stává až po **metabolické aktivaci**, kdy se váže na DNA, RNA a proteiny. V našich podmínkách nedochází často k otravě aflatoxiny a projevům akutní toxicity. Celosvětově představuje AFB<sub>1</sub> riziko z důvodu pozdních následků po vystavení jednorázové nebo dlouhodobé konzumace potravin kontaminovaných aflatoxiny. AFB<sub>1</sub> je dosud jeden z nejsilnějších popsáných přírodních **karcinogenů**. Proces karcinogeneze vedoucí nejčastěji k hepatocelulárnímu karcinomu může být uveden do pohybu po dlouhém období latence, které může dosahovat i 20 až 30 let. S vyšším výskytem rakoviny jater se setkáváme v rozvojových zemích. Podle studií provedených v Číně a jižní Africe (konkrétně ve Svazijském království) může



být tato skutečnost ještě umocněna **synergickým efektem** mezi AFB<sub>1</sub> a chronickou hepatitidou typu B. Udává se, že AFB<sub>1</sub> zvyšuje riziko karcinomu 10x, se stejnou hodnotou rizikového faktoru se setkáváme i u hepatitidy typu B. Pokud však uvedené faktory působí současně, riziko karcinomu se zvýší až 100x.

## 2.3 Polutanty životního prostředí

Perzistentní organické polutanty (POPs) jsou organické látky, které se v prostředí jen pomalu degradují (=perzistence), bioakumulují se v potravním řetězci (v důsledku lipofility) a jsou toxické pro organismy včetně člověka. V důsledku vypouštění takových látek do prostředí v minulosti i současnosti jsou nyní POPs rozšířené po celém světě. K jejich omezování se vyvíjejí snahy na úrovni mezinárodních úmluv a konvencí. Tato sekce představuje několik vybraných příkladů těchto látek.

**Dioxiny** (souhrnné označení pro polychlorované dibenzodioxiny a dibenzofurany) nemají žádné využití a nikdy nebyly cíleně vyráběny v průmyslovém měřítku, přesto jsou v prostředí všudypřítomné a patří mezi významné kontaminanty potravin. V minulosti vznikaly jako vedlejší produkty při výrobě pesticidů a také při průmyslových spalovacích procesech. Rozšiřující se poznatky o jejich toxicitě vedly ke snahám omezovat jejich emise do prostředí a ty v posledních dekadách výrazně poklesly. Vzhledem k lipofilní povaze a nízké degradabilitě jsou ale v prostředí stále přítomny a člověk je jim nadále vystaven – převážně prostřednictvím tučných živočišným potravin (kvůli oné rozpustnosti v tucích). Kromě několika závažných incidentů a kontaminací se dá konstatovat, že jejich množství se pozvolna snižuje, podle nedávných odhadů však dietární expozice překračuje **tolerovatelný příjem**, který je na úrovni pikogramů na kilogram tělesné hmotnosti. Panují zejména obavy z jejich nepříznivého vlivu na kvalitu spermatu už při nízkých koncentracích.

Mezi dioxiny patří více než 200 látek a přiřazují se k nim také **polychlorované bifenyly** (PCB), protože vykazují podobné účinky. V Československu vznikaly dioxiny při výrobě pesticidu Agent Orange ve Spolaně Neratovice, kde v historii došlo k několika únikům a i po desítkách let od ukončení provozu byly u místního obyvatelstva pozorovány zvýšené koncentrace dioxinů v krvi. PCB se vyráběly ve velkém do elektronických součástek. Podle analýz obsahu dioxinů a PCB v mateřském mléce, které dobře odráží zátěž běžné populace, však Česko výrazně nevyčnívá v kontextu evropských zemí.

S prohlubováním poznatků o toxicitě chemických látek je nutné často přehodnocovat, zdali jejich přínosy stále převažují nad riziky s nimi spojenými. Tak například v posledních letech došlo k výraznému snížení tolerovatelného denního příjmu pro **perfluorované uhlovodíky** (PFAS). Jde o uměle vyráběné sloučeniny, dobře známé pro své vodoodpudivé vlastnosti, využívané od povrchových úprav nepřilnavého nádobí až po nepromokavé bundy. Výskyt PFAS v potravinách pramení z jejich perzistence a bioakumulačního potenciálu v tělech vodních i suchozemských organismů a navíc z možného přestupu z obalových materiálů – například z papírových pytlíků nepropustných vůči tuku. Dlouhodobé vystavení nízkým koncentracím PFAS může zvyšovat riziko nemocí štítné žlázy a zvyšovat hladinu cholesterolu v krvi. Naopak snižovat může reakci imunitního systému na očkování (imunotoxický účinek).

Výše uvedené kategorie POPs sestávají ze stovek až tisíců chemických látek. Je zjevné, že nelze posuzovat každého jednotlivého zástupce zvlášť – a ani to nemá plnou výpovědní hodnotu. Byly proto vyvinuty standardizované postupy pro hodnocení **směsí chemických látek**.

## 2.4 Kovy

Kovy jsou v přírodě přirozené, vlivem člověka se ale vyskytují v prostředí v mnohem větší míře a stávající se častými kontaminanty potravin. Dle fyziologického významu je lze rozdělit na:

- esenciální (Na, K, Mg, Ca, P, S, Fe, Zn, Mn, Cu, Ni, Co, Mo, Cr, Se, I, F, B, Si)
- neesenciální, resp. indiferentní (Li, Rb, Cs, Ti, Au, Sn, Bi, Te, Br, Al)
- toxické (As, Cd, Hg, Pb)

Akumulace kteréhokoliv z nich v těle může vést ke škodlivým účinkům. Největší pozornost toxikologů je věnována čtyřem toxickým prvkům: arsenu, kadmiu, olovu a rtuť. Význačují se pouze negativními účinky na zdraví člověka a jejich žádoucí koncentrace v potravinách by byla čistá nula, což však v reálném světě nelze zajistit. Jejich dietární příjem je hlavní expoziční zdroj běžné populace.

Široké uplatnění **rtuť** vedlo (a stále vede) k jejím rozsáhlým emisím do prostředí. Mikroorganismy je metabolizována na vysoce toxickou **methylrtuť** (MeHg), jíž je populace exponována prostřednictvím **konzumace ryb**. V zaživacím traktu je vzhledem ke svojí malé a lipofilní molekule velmi dobře absorbována (>90%). V tukových tkáních se pak kumuluje, což může vést k chronickým účinkům. Ty se projevují na srdečně-cévním a zaživacím systému, játrech, ledvinách a centrální nervové soustavě. Mnohé z účinků rtuť jsou založené na její afinitě k síře; váže se na sulfanylové skupiny bílkovin, enzymů, a stejný mechanismus se uplatňuje i při její detoxikaci vazbou na glutathion a metalothioneiny. Methylrtuť prostupuje hemoencefalickou bariéru, může se hromadit v mozku a poškozovat ho (**neurotoxická**). Snadno prostupuje také placentární bariérou, což vede k **teratogennímu** účinku. Její vysoký příjem je proto obzvlášť rizikový pro **těhotné a kojící ženy**. Snížit expozici lze omezením příjmu dravých a dlouho žijících mořských ryb (např. velké druhy tuňáků obsahují i 1 mg Hg/kg).

K hromadné otravě rtuť došlo v 50. letech v japonském rybářském městě **Minamata**. Tamní továrna vypouštěla do mořské zátoky zbytky rtuť, která sloužila jako katalyzátor při výrobě hnojiv. V moři došlo k její methylaci a zkoncentrování ve vodním potravním řetězci. Otrava rtuť z konzumace kontaminovaných ryb zasáhla více než dva tisíce lidí a vyžádala si přes tisíc obětí. Ještě tragičtější hromadná otrava následovala v 70. letech v Iráku, kde během hladomoru obyvatelé konzumovali methylrtuť mořené osivo, otrava si vyžádala více než 6000 obětí.

I anorganické formy rtuť jsou toxické. Páry rtuť (uvolňující se například z rozbitého teploměru) jsou při inhalaci velmi dobře absorbovány v plicích (cca 80 %). Jelikož páry rtuť se uvolňují i ze **zubních amalgámů**, jsou tyto výplně zdrojem rtuť pro běžnou populaci. Částečně jde i o expozici požitím, jelikož výplně se postupně obrušují, avšak jen malá část kovové rtuť je absorbována v zaživacím traktu. Příjem z amalgámů se odhaduje na několik µg denně.

I v případě **kadmia** jsou potraviny hlavním zdrojem – alespoň v případě nekuřáků. Vzhledem k jeho kumulaci v ledvinách a játrech (s poločasem vyloučení v desítkách let) bývá jeho nejvyšší obsah pozorován ve vnitřnostech. Kadmium je vzhledem ke svojí mobilitě dobře dostupné pro rostliny a proto jsou základní rostlinné potraviny (obiloviny, zelenina) vzhledem k vysoké spotřebě jeho hlavním dietární zdrojem. Přirozený obsah kadmia v půdách může navíc podstatně zvýšit aplikace fosfátových hnojiv, které bývají kadmíem často kontaminované, nebo hnojením vodárenskými kaly. Vzhledem k rovnoměrnému zastoupení kadmia ve spotřebním koši je i zátěž populace poměrně

rovnoměrná a většinou nedosahuje rizikových hodnot. Příjem je závislý spíše na celkové spotřebě potravin a proto – vztaheno na tělesnou hmotnost – je nejvyšší u batolat a dětí.

Ke sledování denního příjmu kadmia byla v mnoha studiích využita analýza stolice, což pragmatická volba metody, vzhledem k tomu, že 90–95 % kadmia prochází zažívacím traktem nevstřebáno. Míru jeho vstřebání zvyšuje nedostatečný příjem železa, což je jeden z rizikových faktorů. Množství kadmia v těle odráží jeho **koncentrace v moči**.

Jako neinvazivní **indikátor** zátěže kovy slouží také **analýza vlasů**. Koncentrace rtuti ve vlasech velmi úzce koreluje s jejím dietárním příjmem. Podobně se využívá i sledování obsahu arsenu.

**Arsen** se v potravinách vyskytuje především v rýži, kam přechází z **vody**. Rýže pocházející z oblastí s vysokým výskytem arsenu proto často dosahují limitních hodnot. Ještě větší obsah celkového arsenu se vyskytuje v rybách a mořských plodech, avšak jde o arsen vázaný v organických molekulách, který – narozdíl od mnoha ostatních organokovových sloučenin – nevykazuje takovou toxicitu jako **anorganický arsen** v rýži. V oblastech s podložím „bohatým“ na arsen může být jeho významným zdrojem pitná voda.

#### 2.4.1 Olovo - nemizející problém

Když v roce 2021 Alžírsko ukončilo jako poslední stát používání olovnatého benzínu, znamenalo to konec stoleté éry, během níž byly do životního prostředí uvolněny miliony tun olova. Klepání motorů automobilů byl jistě problém, jeho řešení přídavkem tetraethylolova ale katastrofa. Tato sloučenina je vysoce těkává a lipofilní, což vedlo k obrovskému množství otrav během jeho zpracování. Pokud ne rovnou ke smrti, mnohé vedly k duševním poruchám (podobným, jakými byli stíháni mnozí římsí císaři v době, kdy olovo bylo populární pro vedení vody i skladování vína). Z hlediska veřejného zdraví představuje odstránění se od olovnatých paliv významný krok, vedoucí ke snížení zátěže olovem – jak ve smyslu jeho koncentrace v krvi běžné populace, tak snížení množství otrav při zacházení s ním.

Jelikož jsou však kovy v prostředí **perzistentní** a navíc existují i další zdroje olova, zůstává předním chemickým polutantem. Předpokládá se, že celosvětově je olovo zodpovědné za 900 tisíc předčasných úmrtí ročně (a toto číslo je pravděpodobně podhodnoceno, jelikož aktuální studie naznačují, že práh jeho toxicity může být nižší, než se dosud předpokládalo, nebo může jít dokonce o bezprahový účinek).

Jelikož se z těla vylučuje jen pomalu (poločás vyloučení z krve je v desítkách dní, z kostí v desítkách let), znepokojivá je jeho chronická toxicita. Cílovým orgánem olova je centrální nervová soustava. U dospělých ovlivňuje paměť, psychický stav a motoriku. Kvůli **neurotoxické** povaze je olovo obzvlášť rizikové pro děti, respektive vyvíjející se mozek. Screening olova v krvi ukazuje, že přes 800 milionů dětí (převážně v nízko- a středněpříjmových zemích) má koncentraci Pb v krvi vyšší než 50 µg na litr. Tato hodnota je přitom spojována se snížením inteligenčního kvocientu o 3 až 5 bodů. To je závažný problém, jehož důsledkem jsou nejen snížená schopnost učení, poruchy chování, ale i vyplývající ekonomické ztráty. Na populační úrovni se malé účinky na mnoha jednotlivcích sčítají a **všeobecné snížení intelektuální úrovně** vede k ekonomickým ztrátám. Ty se odhadují v Africe na 4 % hrubého domácího produktu, v Asii na 2 %.

Mezi současné hlavní zdroje olova patří převážně spalovací procesy, dále nešetrná recyklace olovených akumulátorů a elektrodpadu, kontaminace potravin z prostředí, často např. koření. K otravě občas vede konzumace nápojů z keramiky glazované olovenými pigmenty (jsou levné, stálé,

neprůsvitné – avšak vhodné pouze pro dekorativní účely, ne pro styk s potravinami, obzvláště kyselými). Olověné vodovodní potrubí nebo olověné nátěry stěn lze najít už jen výjimečně ve starších domech. U malých dětí je významným zdrojem olova také požití prachu a půdy.

Používání olovnatého benzínu bylo v Česku zakázáno v roce 2000. Od té doby je pozorován setrvalý **pokles koncentrace olova v krvi dětí i dospělých**. Zatímco v roce 1996 mělo pouze 64 % dětí (5 až 10 let) koncentraci olova nižší než 40 µg na litr, v roce 2016 jich bylo už 99 %. Nepochybně je to skvělá zpráva, i když kýžená koncentrace olova v těle i v potravinách by byla nulová – jde však o nedosažitelný ideál, kterému se snažíme co možná přiblížit.

## 3 Ovzduší

---

Nepříznivé účinky znečištěného ovzduší na lidské zdraví jsou dobře zmapované. Sahají od méně závažných až po vážná onemocnění a podílí se na předčasně úmrtnosti. Důsledky nejsou jen zdravotní, ale i ekonomické, jelikož snižují produktivitu kvůli pracovním neschopnostem a navíc rostou náklady na zdravotní péči. Nepříznivé důsledky se netýkají pouze zdraví člověka, ale dopadají i na vegetaci – vedou ke snížení výnosů, způsobují acidifikaci a eutrofizaci. Akumulační potenciál mnoha polutantů vede k jejich hromadění v prostředí a přecházení do potravního řetězce.

Hlavní **kontaminující látky v ovzduší** jsou:

- plyny
  - oxidy dusíku
  - přízemní ozon
  - oxid siřičitý
  - oxid uhelnatý
- tuhé částice
  - atmosférický aerosol, suspendované částice (PM)
  - elementární uhlík (black carbon)
  - organický uhlík
- další (převážně na tuhé částice adsorbované látky)
  - benzo[a]pyren
  - benzen
  - kovy: olovo, kadmium, arsen, nikl

### 3.1 Plynné polutanty

Z hlediska veřejného zdraví představuje znečištění ovzduší tuhými částicemi (obzvláště  $PM_{2,5}$ ) největší riziko. Další výraznou zátěží jsou toxické plyny rozpuštěné v ovzduší – především pak v tom městském.

Důležitý plynný polutant je **ozon** ( $O_3$ ), který sice není přímo vypouštěn žádným zdrojem, ale vzniká kaskádou chemických reakcí, na jejichž počátku stojí oxid dusičitý ( $NO_2$ ) a energie slunečního záření. Vzhledem ke způsobu vzniku dosahuje maximálních koncentrací v jasných a horkých letních dnech – tedy v opačné části roku ve srovnání s ostatními škodlivými látkami. Zatímco ve vyšších vrstvách atmosféry ozon chrání před ultrafialovými paprsky, ten přízemní dráždí nosní sliznice, průdušky a spojivky. Jeho působení má nepříznivý vliv na funkci plic a vede k respiračním problémům. Vyšší koncentrace přízemního ozonu se promítají do zvýšení denní úmrtnosti. Kromě dopadů na lidské zdraví má negativní dopady také na vegetaci a snižuje výnosy zemědělských plodin.

Podobné účinky na zdraví, respektive na dýchací systém, mají **oxidy dusíku**, obecně značené jako  $NO_x$ , což je souhrnné označení pro oxid dusnatý  $NO$  a dusičitý  $NO_2$ . Jejich hlavním zdrojem je silniční doprava, energetika a výroba tepla. Krátkodobé působení vede k nárůstu astmatických obtíží, snížení plicních funkcí u dětí a nárůstu celkové úmrtnosti. Kromě účinků na zdraví člověka oxidy dusíku přispívají k acidifikaci a eutrofizaci prostředí a – jak již bylo uvedeno – jsou prekurzory přízemního ozonu.

**Oxid siřičitý** (SO<sub>2</sub>) patří mezi klasické polutanty ovzduší. Je emitován při spalování paliv s obsahem síry a logicky proto mezi jeho hlavní zdroje patří spalování uhlí v teplárenském a energetickém průmyslu a vytápění domácností. Slučováním s vodou vytváří kyselinu sírovou a proto výrazně přispívá k acidifikaci prostředí, což je dobře známá lekce z historie místního znečištění. Odsířením uhelných elektráren na konci devadesátých let a změnou používaných paliv byly jeho emise výrazně omezeny. Vysoká rozpustnost SO<sub>2</sub> ve vodě způsobuje, že se ho většina absorbuje už na kraji dýchacích cest, hlavně tedy v nose, kde je vysoká vlhkost. Je agresivním iritantem dýchací soustavy i očí. Obzvláště citliví k jeho působení jsou astmatici a lidé s chronickým onemocněním plic.

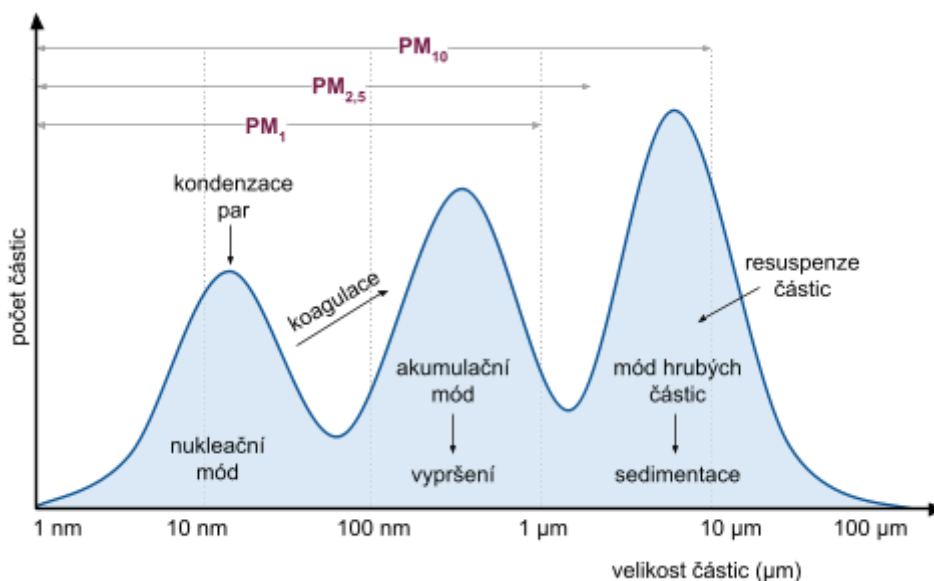
Spíše lokálního, avšak potenciálně vážného významu nabývá **oxid uhelnatý** (CO). Vzniká nedokonalým spalováním a mezi jeho hlavní zdroje tedy patří spalovací procesy (vč. domácího vytápění, automobilové dopravy, průmyslu). Jeho nebezpečnost spočívá v afinitě k hemoglobinu, ke kterému se váže násobně pevnější vazbou než kyslík za tvorby karboxylhemoglobinu. Toxické účinky se projevují zejména v orgánech s vysokými nároky na kyslík, jako je mozek, srdce a kosterní svalstvo. Moderní automobily produkují menší množství CO, což se promítá do snižování jeho koncentrace v dopravou zatížených oblastech. Přesto je ve městech jeho koncentrace řádově vyšší než ve venkovských oblastech. Akutní otrava CO hrozí při jeho kumulaci v uzavřených prostorech, častými zdroji bývá špatně fungující plynový kotel nebo koupelňová karma. Vzhledem k tomu, že CO nemá zápach ani barvu, jde o zákeřný plyn a otravy s fatálními následky jsou velmi časté.

### 3.2 Atmosférický aerosol

Termín **atmosférický aerosol** zahrnuje všechny částice v ovzduší, ať jde o opar, kouř, nebo zvířený prach. Běžně v ovzduší poletují částice v rozmezí velikosti od jednotek nanometrů až po stovky mikrometrů. Je vhodné si uvědomit, že uvedené pětiřádové rozpětí odpovídá rozdílu mezi octomilkou a Zeppelinem – je zřejmé, že se v ovzduší chovají různě, mají různé složení i význam pro člověka.

V přírodním prostředí aerosoly vznikají vířením prachu, sopečnými erupcemi, rozstříkáním mořského aerosolu, z požárů. V obydlených oblastech je hlavním zdrojem antropogenní činnost, zejména různé spalovací procesy. Tuhé aerosoly tvoří kondenzační jádra dešťových kapek, čímž ovlivňují počasí, také absorbují sluneční záření (hlavně uhlíkaté částice), čímž ovlivňují klima.

Nejjemnější aerosol <100 nm vzniká kondenzací par nebo nukleací, tedy reakcí plynných prekurzorů (oxidy síry, dusíku, těkavých látek, amoniaku, atp.). Tyto velice jemné částice postupně koagulují, kondenzují, a vytvářejí tzv. **nukleační mód**. Dalším spojováním takových částic vzniká **akumulační mód**, který je v atmosféře stabilní a doba jeho setrvání se počítá na dny až týdny. Největší frakci aerosolu jsou **hrubé částice**, které vznikají spíše mechanickou cestou; resuspencí prachu, otěrem pneumatik, obsahují úlomky rostlin, pyl atp. Hrubší částice z ovzduší vypadávají během hodin až dnů vlastní vahou (**suchá depozice**), menší částice jsou spíše vymývány **mokrou depozicí**, např. deštěm.



Obr.: Typické velikostní rozdělení atmosférického aerosolu

Legislativní úprava stanovuje imisní limity pro částice  $<10 \mu\text{m}$ , tedy  $\text{PM}_{10}$  a pro jemnou frakci  $\text{PM}_{2,5}$ , které se z hlediska dopadů na zdraví chovají rozdílně (viz. kapitola *Vstup látek vdechnutím*).

Rozvoj průmyslu a s ním souvisejícího znečištění ovzduší vedl v posledních dekáдах k výrazným dopadům na zdraví populace. Globální odhady hovoří o 4,5 milionech předčasných úmrtí ročně, což představuje výrazný nárůst během posledních dvaceti let. Tento nárůst je patrný zejména o Asii, v Africe zůstává znečištění vnitřního ovzduší hlavní příčinou onemocnění a předčasných úmrtí spojených se znečištěním (spolu s kontaminací vody).

### 3.3 Složení atmosférického aerosolu: „doprovodné látky“

Atmosférické aerosoly nejsou nebezpečné pouze z mechanického hlediska. Fungují jako nosiče pro celou řadu toxických látek, které se jejich pomocí dostávají do organismu. Obzvláště jemná frakce, která proniká hluboko do dolních cest dýchacích, se vyznačuje často vysokým obsahem anorganických i organických polutantů.

Nedokonalým spalováním uhlí, benzínu, dřeva a dalších organických materiálů vzniká **elementární uhlík**. Uvolňuje se ve formě jemných částic, tedy je součástí  $\text{PM}_{2,5}$ . Jelikož silně absorbuje sluneční záření, přispívá ke globálnímu oteplování. Z hlediska účinků na zdraví je riziková jeho schopnost snadno prostupovat do těla a zhoršovat onemocnění srdce a plic. Zastřešující termín *black carbon*, neboli **černý uhlík** pak zahrnuje nejen částice elementárního, ale také **organického uhlíku**, který vzniká nedokonalým spalováním biogenních částic (vegetace, pylu, ...). Ve frakci organického uhlíku se často vyskytují i polycyklické aromatické uhlovodíky. Uhlík je navíc dobrý sorbent a čím jemnější částice, tím větší aktivní plocha a tudíž potenciál ke kumulaci dalších látek z atmosféry.

#### 3.3.1 Kovy v ovzduší

K významným škodlivinám vázaných na aerosoly patří **těžké kovy**. Hrubší částice, vzniklé resuspenzí půdy, bývají zpravidla větší než  $1 \mu\text{m}$  a bohaté na prvky zemské kůry, jako je hliník, hořčík, železo. Naproti tomu částice pocházející ze spalovacích procesů bývají jemnější ( $<1 \mu\text{m}$ ) a složeny ze směsi uhlíku a přechodných kovů, jako je chrom, kobalt, nikl, měď, zinek, arsen, selen, vanad, kadmium,

mangan a olovo. Atmosférické emise těžkých kovů jsou většinou spojeny s **vysokoteplotními procesy**, které vedou ke vzniku par kovů nebo jejich sloučenin a následné **kondenzaci**. Páry kovů zchlazením kondenzují za tvorby velice jemných částic  $<0,1 \mu\text{m}$ , které postupně koagulují a tvoří akumulární mód velikosti pod  $2,5 \mu\text{m}$ . Částice akumulárního módu se v atmosféře vyznačují stabilitou a dlouhou dobou setrvání – a tedy i schopností přenosu na velké vzdálenosti. Z uvedeného je zřejmé, že jemné částice, které mají schopnost pronikat hlouběji do dolních cest dýchacích, bývají navíc výrazně nepříznivějšího složení. Velkým dávkám tuhých částic s obsahem **těžkých prvků kadmia a olova** jsou vystaveni kuřáci.

Mezi prvky sledované v ovzduší ČR patří arsen, nikl, olovo a kadmium. Prakticky ve všech případech jsou hlavními zdroji spalovací procesy, kdy se kovy uvolňují do ovzduší vázané na tuhé částice, přednostně pak na nejjemnější frakci  $\text{PM}_{2,5}$ . Požadovaná koncentrace **arsenu** v ovzduší je v jednotkách nanogramů na metr krychlový, v okolí silných emisních zdrojů může dosáhnout až mikrogramů. Kritický účinek inhalačního působení arsenu je rakovina plic. Také **sloučeniny niklu** patří mezi prokázané karcinogeny (kovový nikl je možný karcinogen). Nikl se v ovzduší vyskytuje zejména v silně průmyslově rozvinutých oblastech. Podobně **olovo** se do ovzduší dostává zejména spalovacími procesy. Jeho emise však výrazně klesly se zákazem olovnatého benzínu (celosvětově). Jeho účinky na organismus popisovala kapitola *Olovo – nemizující problém*. V jednoduchosti se dá jeho působení popsat jako rizikové z hlediska centrální nervové soustavy, hlavně pro vyvíjející se plod. Chronická zátěž se projevuje nežádoucími účinky na krevní tlak a narušuje krevtvorbu. Rizikový je jeho bioakumulační potenciál a související hromadění v rámci potravního řetězce. Podobné bioakumulační tendence vykazuje **kadmium**. Jeho cílovým orgánem jsou ledviny, inhalační expozice však vede i k rakovině plic. Koncentrace všech uvedených prvků v ovzduší ČR jsou velmi nízké a jen zřídka překračují limitní hodnoty.

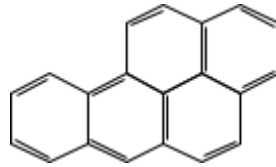
Výjimku z pravidla, že se kovy v ovzduší vyskytují vázané na částice, tvoří **rtuť**, která se díky vysoké tenzi par pohybuje prostředím jako plyn. Vysoká těkavost ve spojení s nízkou rozpustností ve vodě umožňují rtuti setrvat v atmosféře měsíce až roky – a být tak předmětem dálkového transportu. Také některé sloučeniny kovů jsou **těkavé** (karbonyl niklu) a v ojedinělých případech (např. v blízkosti metalurgického závodu) tak může být inhalace par kovů jejich hlavním zdrojem.

Inhalace kovů a jejich sloučenin vede k jejich relativně účinnému vstřebávání. Vzhledem k tomu, že páry kovů i jejich kondenzovaných částic jsou jen málo rozpustné ve vodě, se nezachycují na sliznicích a snadno pronikají až do plicních sklípků, kde se mohou absorbovat do krve. Vysoká koncentrace par kovů a jejich aerosolů ve špatně větraných prostorách vede tzv. **horečce slévačů**. Příčinou je vdechování par a oxidů zinku, mědi, hořčíku, manganu, kadmia, nebo cínu. Jde o horečnatý stav, doprovázený kovovou chutí v ústech, zimnicí, s teplotami až  $40 \text{ }^\circ\text{C}$ . Vzhledem k dalším příznakům – kašli, bolesti hlavy a svalů – se tento stav často zaměňuje za běžnou chřipku. Příznaky během několika dní odeznívají a většina případů tak není hlášena. Přestože současné regulace a ochranné pomůcky její výskyt značně omezily, stále se horečka z kovů projevuje u tisíců (možná desetitisíců) slévačů ročně.

### 3.3.2 Polycyklické aromatické uhlovodíky v ovzduší

Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH) je souhrnné označení pro organické látky, které jsou složeny alespoň ze dvou aromatických kruhů. Takových látek je pochopitelně obrovské množství. Velice často se jedná o látky toxické a mutagenní.





*Obr.: Benzo[a]pyren: typický zástupce polycyklických aromatických uhlovodíků*

**Benzo[a]pyren** (BaP, viz. Obr) je jejich typickým příkladem – je složen z pěti benzenových jader a je prokázáný lidský karcinogen. V ovzduší se sleduje jako marker znečištění PAHy. Přestože některé PAHy s menší molekulou se vyskytují i v plynné formě, většina se vyskytuje vázaná na jemné částice  $PM_{2,5}$ . Nejvýznamnějším zdrojem jsou lokální topeniště, koncentrace BaP proto bývá zdaleka nejvyšší v zimě (a to násobně!) a především na vesnicích. Jedná se o polutant (resp. skupinu polutantů) vykazující časté překročení limitů, především v topné sezóně. S vysokými sezónními koncentracemi BaP se potýká většina evropských států.

## 4 literatura

---

ADEYEYE, Samuel Ayofemi Olalekan, 2020. Heterocyclic Amines and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Cooked Meat Products: A Review. *Polycyclic aromatic compounds* [online]. **40**(5), 1557–1567. ISSN 1040-6638. Dostupné z: doi:10.1080/10406638.2018.1559208

AGATHOKLEOUS, Evgenios, Mitsutoshi KITAO a Edward J. CALABRESE, 2018. Environmental hormesis and its fundamental biological basis: Rewriting the history of toxicology. *Environmental research* [online]. **165**, 274–278. ISSN 0013-9351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2018.04.034

BABIČKA, Luboš, 2017. *Toxicky významné látky v potravinách* [online]. B.m.: Potravinářská komora České republiky, Česká technologická platforma pro potraviny [vid. 2022-09-23]. ISBN 9788088019282. Dostupné z: <http://ctpp.cz/data/files/toxique%202017.pdf>

BRZEZINA, Jáchym, 2018. Benzo[*a*]pyren – mýty a fakta. *Blog o meteorologii, hydrologii a kvalitě ovzduší* [online] [vid. 2022-09-20]. Dostupné z: <https://chmibrno.org/blog/2018/12/27/benzoapyren-popis-zdroje-dopady-aktualni-stav/>

ČHMÚ, [b.r.]. *Měření polycyklických aromatických uhlovodíků (PAH)* [online] [vid. 2022-09-20]. Dostupné z: [https://www.chmi.cz/files/portal/docs/reditel/SIS/prezentace\\_a\\_vyuka/KVALITA\\_OVZDUSI/09\\_PA\\_U.pdf](https://www.chmi.cz/files/portal/docs/reditel/SIS/prezentace_a_vyuka/KVALITA_OVZDUSI/09_PA_U.pdf)

EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN (CONTAM), Helle Katrine KNUTSEN, Jan ALEXANDER, Lars BARREGÅRD, Margherita BIGNAMI, Beat BRÜSCHWEILER, Sandra CECCATELLI, Bruce COTTRILL, Michael DINOVI, Lutz EDLER, Bettina GRASL-KRAUPP, Christer HOGSTRAND, Carlo Stefano NEBBIA, Isabelle P. OSWALD, Annette PETERSEN, Martin ROSE, Alain-Claude ROUDOT, Tanja SCHWERDTLE, Christiane VLEMINCKX, Günter VOLLMER, Heather WALLACE, Peter FÜRST, Helen HÅKANSSON, Thorhallur HALLDORSSON, Anne-Katrine LUNDEBYE, Raimo POHJANVIRTA, Lars RYLANDER, Andrew SMITH, Henk VAN LOVEREN, Ine WAALKENS-BERENDSEN, Marco ZEILMAKER, Marco BINAGLIA, José Ángel GÓMEZ RUIZ, Zsuzsanna HORVÁTH, Eugen CHRISTOPH, Laura CICCOLALLO, Luisa RAMOS BORDAJANDI, Hans STEINKELLNER a Laurentius Ron HOOGENBOOM, 2018. Risk for animal and human health related to the presence of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food. *EFSA journal. European Food Safety Authority* [online]. **16**(11), e05333. ISSN 1831-4732. Dostupné z: doi:10.2903/j.efsa.2018.5333

FULLER, Richard, Philip J. LANDRIGAN, Kalpana BALAKRISHNAN, Glynda BATHAN, Stephan BOSE-O'REILLY, Michael BRAUER, Jack CARAVANOS, Tom CHILES, Aaron COHEN, Lilian CORRA, Maureen CROPPER, Greg FERRARO, Jill HANNA, David HANRAHAN, Howard HU, David HUNTER, Gloria JANATA, Rachael KUPKA, Bruce LANPHEAR, Maureen LICHTVELD, Keith MARTIN, Adetoun MUSTAPHA, Ernesto SANCHEZ-TRIANA, Karti SANDILYA, Laura SCHAEFLI, Joseph SHAW, Jessica SEDDON, William SUK, Martha María TÉLLEZ-ROJO a Chonghuai YAN, 2022. Pollution and health: a progress update. *The Lancet. Planetary health* [online]. ISSN 2542-5196. Dostupné z: doi:10.1016/S2542-5196(22)00090-0

KOTINGOVÁ, L., L. BORSKÁ a Z. FIALA, 2009. Transdermal Absorption Tests of Chemicals in vitro. *Chemicke Listy* [online]. **103**(7). ISSN 0009-2770. Dostupné z: <http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/1512>

LINHART, Igor, 2022. *Toxikologie: Interakce škodlivých látek s živými organismy, jejich mechanismy, projevy a důsledky*. ISBN 9788075921031.

MALÍŘ, František a Vladimír OSTRÝ, 2012. Aflatoxins - toxic effects in man. *Kontakt* [online]. **14**(1), 85–93. ISSN 1212-4117. Dostupné z: doi:10.32725/kont.2012.010

MANAGEMENT BOARD MEMBERS, Executive DIRECTOR a OPERATIONAL MANAGEMENT, [b.r.]. Chemical contaminants. *European Food Safety Authority* [online] [vid. 2022-09-21]. Dostupné z: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/chemical-contaminants>

MANAGEMENT BOARD MEMBERS, Executive DIRECTOR a OPERATIONAL MANAGEMENT, 2019. Mixtures methodology equips EFSA for multiple chemicals. *European Food Safety Authority* [online] [vid. 2022-09-23]. Dostupné z: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/190325>

NAVRÁTIL, Tomáš a Jan ROHOVEC, 2006. *Olovo: Těžká minulost jednoho z těžkých kovů* [online]. 2006. B.m.: Vesmír. Dostupné z: <https://vesmir.cz/downloadfile.html?d=15824&f=22855&hash=e7a5e66b4e6f355874d265e681aaa2f9de58a987854d7b6e6dba900f6f754cd5edac73df6141b9e82c0f2c224609d01734691b072c8cc5b9f58c814cab1ca9ef>

NORDBERG, Gunnar F., Bruce A. FOWLER a Monica NORDBERG, 2014. *Handbook on the Toxicology of Metals* [online]. B.m.: Elsevier Science. ISBN 9780444594532. Dostupné z: <https://play.google.com/store/books/details?id=u7csvgAACAAJ>

VÍT NOVOTNÝ, RADEK LHOTKA, ADÉLA HOLUBOVÁ ŠMEJKALOVÁ, PETR VODIČKA, [b.r.]. *Exkurze do světa atmosférického aerosolu* [online] [vid. 2022-04-14]. Dostupné z: <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2022/cislo-4/exkurze-do-sveta-atmosferickeho-aerosolu.html>

PLÁTENÍK, Mudr Jan, [b.r.]. *Volné radikály, antioxidanty a stárnutí* [online] [vid. 2022-09-16]. Dostupné z: <http://solen.cz/pdfs/int/2009/01/06.pdf>

PUKLOVÁ, Vladimíra, Milena ČERNÁ a Andrea KRSKOVÁ-BATÁRIOVÁ, 2018. *Obsah olova v krvi dětí a dospělých* [online]. B.m.: Státní zdravotní ústav. Dostupné z: [http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/info\\_listy/Inform\\_list\\_olovo\\_17.pdf?highlightWords=olovo+krvi](http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/info_listy/Inform_list_olovo_17.pdf?highlightWords=olovo+krvi)

RÖSSNER, P. a V. BENCKO, [b.r.]. Pozdní účinky xenobiotik 1. Mechanismus účinku a jejich výskyt v prostředí. *Praktický lékař* [online]. **88**(5), 262–266 [vid. 2022-09-26]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticky-lekar/2008-5/pozdni-ucinky-xenobiotik-1-mechanismus-ucinku-a-jejich-vyskyt-v-prostredi-89>

IRENA ŘEHŮRKOVÁ, JIŘÍ RUPRICH, MICHAELA VYSLOUŽILOVÁ, JANA ŘEHÁKOVÁ, JANA HORNOVÁ, RADEK KAVŘÍK, JANA NEVRLÁ, [b.r.]. *CO TAKÉ OVLIVŇUJE VÝKON NÁRODA? JAK JSME NA TOM S EXPOZICÍ OLOVU A JÓDU* [online]. Dostupné z: [http://www.szu.cz/uploads/CZVP/3\\_Olovo\\_jod.pdf](http://www.szu.cz/uploads/CZVP/3_Olovo_jod.pdf)

SZÚ, [b.r.]. *Smogová situace – co můžeme udělat* [online] [vid. 2022-09-13]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/zivotni-prostredi/smogova-situace-co-muzeme-udelat>

TRABOULSI, Hussein, Nicola GUERRINA, Matthew IU, Dusica MAYSINGER, Parisa ARIYA a Carolyn J. BAGLOLE, 2017. Inhaled Pollutants: The Molecular Scene behind Respiratory and Systemic Diseases Associated with Ultrafine Particulate Matter. *International journal of molecular sciences* [online]. **18**(2). ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms18020243

WORLD HEALTH ORGANIZATION. CHRONIC RESPIRATORY DISEASES AND ARTHRITIS TEAM, 2003. Meeting on the Prevention of Allergy and Allergic Asthma. In: [online]. B.m.: World Health Organization, s. Based on the WHO/WAO Meeting on the Prevention of Allergy and Allergic Asthma, Geneva, 8–9 January 2002. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68361>

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021. *WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide* [online]. B.m.: World Health Organization. ISBN 9789240034228. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345329/9789240034228-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. REGIONAL OFFICE FOR EUROPE, 2000. *Air Quality Guidelines for Europe* [online]. B.m.: WHO Regional Office Europe. ISBN 9789289013581. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107335>

ČHMÚ, [b.r.]. *Znečištění ovzduší na území České republiky v roce 2020* [online]. ISBN 9788076530249. Dostupné z: <https://info.chmi.cz/rocenka/ko2020/ko2020.pdf>