



PEDAGOGICKÁ FAKULTA
Masarykovy univerzity

Toxikologie

Brno
2017

1	ÚVOD DO TOXIKOLOGIE	8
1.1	TOXIKOLOGIE	8
1.2	HISTORIE.....	9
1.3	DĚLENÍ TOXIKOLOGIE	12
2	OBECNÁ TOXIKOLOGIE	14
2.1	TOXIKOKINETIKA	15
2.1.1	<i>Vstup xenobiotika do organismu</i>	15
2.1.2	<i>Absorpce</i>	17
2.1.3	<i>Distribuce</i>	17
2.1.4	<i>Biotransformace</i>	19
2.1.5	<i>Vylučování</i>	20
2.2	TOXIKODYNAMIKA	23
2.2.1	<i>Buňka</i>	23
2.2.2	<i>Toxický účinek</i>	24
2.2.3	<i>Závislost účinku na dávce</i>	30
2.2.4	<i>Indexy toxicity</i>	32
2.2.5	<i>Expoziční limity</i>	33
3	OTRAVY + TERAPIE.....	35
3.1	DIAGNÓZA OTRAV	35
3.1.1	<i>Kůže</i>	35
3.1.2	<i>Dýchací soustava</i>	35
3.1.3	<i>Trávicí soustava</i>	36
3.1.4	<i>Urogenitální ústrojí</i>	36
3.1.5	<i>Krev</i>	37
3.1.6	<i>Nervová soustava</i>	37
3.1.7	<i>Zrak</i>	37
3.1.8	<i>Sluch</i>	38
3.2	TERAPIE OTRAV	38
3.2.1	<i>Přerušování toxického účinku</i>	38
4	TESTOVÁNÍ TOXICITY	41
4.1.1	<i>In vivo</i>	41
4.1.2	<i>In vitro</i>	42
4.1.3	<i>Predikční metody</i>	42
5	LEGISLATIVA	43
5.1	HODNOCENÍ A KLASIFIKACE CHEMICKÉ LÁTKY A SMĚSI	44
5.1.1	<i>Bezpečnostní list</i>	45
5.2	OZNAČOVÁNÍ.....	46
5.2.1	<i>Výstražné symboly nebezpečnosti</i>	46
5.2.2	<i>Signální slova</i>	47
5.2.3	<i>H-věty a P-věty</i>	48
5.2.4	<i>Číselné značení</i>	48
5.3	ORGÁNY STÁTNÍ SPRÁVY.....	48
5.4	LEGISLATIVA OMAMNÝCH A PSYCHOTROPNÍCH LÁTEK	49
5.5	LEGISLATIVA POTRAVIN	50
6	SPECIÁLNÍ TOXIKOLOGIE.....	53
6.1	ANORGANICKÉ LÁTKY.....	53
6.1.1	<i>Prvky I. A skupiny</i>	54
6.1.2	<i>Prvky II. A skupiny</i>	55

6.1.3	Prvky III. A skupiny	56
6.1.4	Prvky IV. A skupiny	57
6.1.5	Uhlík	57
6.1.6	Prvky V. A skupiny	61
6.1.7	Prvky VI. A skupiny	64
6.1.8	Prvky VII. A skupiny	65
6.1.9	Prvky I. B skupiny.....	67
6.1.10	Prvky II. B skupiny	68
6.1.11	Prvky VI. B skupiny.....	69
6.1.12	Prvky VII. B skupiny.....	69
6.1.13	Prvky VIII. B skupiny	69
6.2	ORGANICKÉ LÁTKY	70
6.2.1	Alifatické uhlovodíky	71
6.2.2	Aromatické uhlovodíky.....	71
6.2.3	Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU, PAH)	72
6.2.4	Alkoholy.....	72
6.2.5	Fenoly.....	73
6.2.6	Etery.....	73
6.2.7	Aldehydy, ketony.....	74
6.2.8	Karboxylové kyseliny	74
6.2.9	Dusíkaté sloučeniny.....	75
6.2.10	Halogenované uhlovodíky	75
6.3	ORGANOKOVOVÉ LÁTKY.....	77
7	RADIOAKTIVNÍ LÁTKY.....	79
7.1	PŘÍRODNÍ RADIOAKTIVITA.....	80
7.1.1	Primární radionuklidy.....	80
7.1.2	Kosmogenní radionuklidy.....	81
7.2	UMĚLÁ RADIOAKTIVITA.....	81
7.3	RADIONUKLIDY V POTRAVNÍM ŘETĚZCI.....	81
8	VOJENSKÁ TOXIKOLOGIE.....	84
8.1	LÁTKY NERVOVĚ PARALYZUJÍCÍ.....	85
8.2	LÁTKY ZPUCHÝŘUJÍCÍ	87
8.3	LÁTKY DRÁŽDIVÉ.....	88
8.4	LÁTKY DUSIVÉ	88
8.5	LÁTKY PSYCHOAKTIVNÍ.....	89
8.6	KALMATIVA	90
9	TOXIKOLOGIE PŘÍRODNÍCH LÁTEK	91
9.1	BAKTERIÁLNÍ TOXINY	91
9.2	MYKOTOXINY	92
9.3	FYTOTOXINY	93
9.4	ZOOTOXINY	94
9.4.1	Láčkovci – medúzy.....	94
9.4.2	Ostnokožci.....	95
9.4.3	Měkkýši	95
9.4.4	Blanokřídlí (hmyz)	95
9.4.5	Štíři	95
9.4.6	Pavouci.....	95
9.4.7	Ryby.....	96
9.4.8	Obojživelníci	96
9.4.9	Hadi.....	97
10	TOXIKOLOGIE POTRAVIN.....	99
10.1	ENDOGENNÍ LÁTKY.....	99

10.2	EXOGENNÍ LÁTKY	100
10.2.1	<i>Přidavné látky (aditiva)</i>	100
10.2.2	<i>Kontaminanty</i>	102
11	TOXIKOLOGIE OMAMNÝCH A PSYCHOTROPNÍCH LÁTEK.....	106
11.1	TLUMIVÉ LÁTKY	107
11.2	STIMULANCIA.....	108
11.3	HALUCINOGENY.....	109
11.4	NIKOTIN.....	109
11.5	ROZPOUŠTĚDLA	109
11.6	KONOPÍ	110
12	EKOTOXIKOLOGIE	112
12.1	POLUTANTY V OVZDUŠÍ	113
12.2	POLUTANTY VE VODĚ	115
12.3	POLUTANTY V PŮDĚ	116
12.4	PESTICIDY.....	117
12.4.1	<i>Insekticidy</i>	118
12.4.2	<i>Rodenticidy</i>	120
12.4.3	<i>Fungicidy</i>	121
12.4.4	<i>Herbicidy</i>	122
13	SLOVNÍČEK ZÁKLADNÍCH POJMŮ	124
14	LITERATURA.....	125



Vážené studentky, vážení studenti, dostáváte do rukou studijní texty předmětu „Toxikologie“.

Cílem tohoto předmětu je seznámit vás se základy toxikologie pro potřeby studenta oboru Ochrana obyvatelstva. Látka je pojata tak, aby student získal základní přehled o této problematice a byl schopen se v ní orientovat. Vzhledem k rozsahu probírané látky a zaměření vašeho studia je kladen důraz na její „manažerské podání“, tak aby umožnila pochopení základních teoretických, legislativních a praktických poznatků nutných pro další aplikaci ve specializovaných předmětech následného studia. Z tohoto důvodu je studijní opora doplněna odkazy na doporučenou literaturu, ve které můžete nalézt další informace o probírané látce v jejím plném rozsahu a technické podobě. Nezbytnou součástí kurzu je soubor 14 prezentací, které probranou látku doplní názorně a především graficky, což není v možnostech tohoto učebního textu.

Texty jsou zpracovány formou, která je vhodná, v případě doplnění e-learningem, také pro distanční vzdělávání.

Pro zjednodušení orientace v textu je zaveden následující systém ikon:

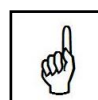
Vysvětlivky k používaným symbolům



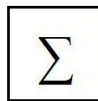
Průvodce studiem – vstup autora do textu, specifický způsob, kterým se studentem komunikuje, povzbuzuje jej, doplňuje text o další informace



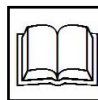
Příklad – objasnění nebo konkretizování problematiky na příkladu ze života, z praxe, ze společenské reality, apod.



Pojmy k zapamatování.



Shrnutí – shrnutí předcházející látky, shrnutí kapitoly.



Literatura – použitá ve studijním materiálu, pro doplnění a rozšíření poznatků.



Kontrolní otázky a úkoly – prověřují, do jaké míry studující text a problematiku pochopil, zapamatoval si podstatné a důležité informace a zda je dokáže aplikovat při řešení problémů.



Úkoly k textu – je potřeba je splnit neprodleně, neboť pomáhají dobrému zvládnutí následující látky.



Korespondenční úkoly – při jejich plnění postupuje studující podle pokynů s notnou dávkou vlastní iniciativy. Úkoly se průběžně evidují a hodnotí v průběhu celého kurzu.



Úkoly k zamyšlení.



Testy a otázky – ke kterým řešení, odpovědi a výsledky studující najdou v rámci studijní opory.



Řešení a odpovědi – vážou se na konkrétní úkoly, zadání a testy.

Po prostudování textu budete znát:

- *Základní pojmy z oblasti toxikologie.*
- *Důležité historické milníky ve vývoji tohoto oboru jako samostatné vědecké disciplíny.*
- *Dělení specializovaných oborů toxikologie.*
- *Vztahy mezi chemickou látkou a živým organismem.*
- *Osud chemické látky v organismu od vstupu, přes její metabolismus až po vyloučení.*
- *Škodlivé účinky chemických látek dle orgánové specifikace.*
- *Základní toxikologické testy, indexy a limity nutné pro posouzení toxicity chemické látky.*
- *Toxikologické vlastnosti vybraných anorganických, organických a organokovových látek.*
- *Příklady konkrétních sloučenin z oblasti vojenské, potravinářské toxikologie a ekotoxikologie.*
- *Legislativu nakládání s chemickými látkami a změny, ke kterým došlo se vstupem ČR do Evropské unie.*

1 ÚVOD DO TOXIKOLOGIE

V této kapitole se seznámíte se základy toxikologie, vymezením pojmů, dělením na jednotlivé podobory a historií této vědecké disciplíny.



Po prostudování této kapitoly byste měli získat základní přehled o vývoji toxikologie jako samostatné vědecké disciplíny a o jejím úkolu v prevenci ochrany obyvatelstva a životního prostředí.

1.1 Toxikologie

Toxikologie je multidisciplinární vědní obor, jenž jakožto samostatná vědecká disciplína existuje v České republice teprve od roku 1987, ačkoli jeho historie sahá velmi hluboko. Vychází z poznatků chemie, biologie, fyziky, farmakologie a dalších oborů, které využívá ke studiu látek a jejich negativních účinků na živé organismy a ekosystémy.

Název byl patrně odvozen z řeckého τοξικον (toxikon), což označuje jedovou substanci, do níž byly namáčeny špičky šípů, řecké τοξικος (toxikos) značí luk.

Předmětem toxikologie je zkoumání účinku chemických sloučenin na biologické organismy, a to jak KVALITATIVNÍ, tak KVANTITATIVNÍ. Pomáhá nám nejen analyzovat škodliviny, ale také pochopit cesty chemikálie organismem, mechanismy podílející se na účinku, odhadovat tento účinek a vytvářet prevenci otrav.

Jednotnou definici toxikologie je těžká nalézt, ale obecně si ji každý vybaví jako nauku o JEDECH. Ovšem definice jedu je stejně problematická. Uveďme několik příkladů definic:

- každá NEZNÁMÁ látka je potencionálním jedem
- ZÁKON definuje, která chemikálie je jedem
- DÁVKA je parametrem toho, zda daná látka bude jedem nebo lékem (Paracelsus, 1527).

JED má za následek toxický (škodlivý) účinek na živý organismus. Chemická sloučenina nemá ovšem pouze škodlivý účinek. O tom, jak se projeví, rozhoduje řada faktorů – jak se látka dostane do styku s organismem, v jakém množství, jak s ní organismus naloží na základě své genetické výbavy. Co je pro jednoho smrtelné, pro jiného může být léčivé. I kuchyňská sůl nebo destilovaná voda může se stát za určitých okolností smrtícím jedem.

Mezi další informace, se kterými se při studiu toxikologie setkáme, je nutno zahrnout následující pojmy:

- **toxická** – je pojem relativní, sloužící k porovnání jedné chemikálie s druhou. Tento údaj musí vždy obsahovat podmínky a mechanismus porovnávaných účinků, který se liší na základě mnoha faktorů
- **toxikant** – jakákoliv sloučenina mající škodlivý účinek na živý organismus
- **toxin** - toxikant produkovaný živým organismem.

- **xenobiotikum** – cizorodá látka, která se za běžných okolností v organismu nevyskytuje a není ani produktem jeho metabolismu. Xenobiotika mohou mít:
 - **léčivý účinek = farmaka**
 - **škodlivý účinek = toxikanty**
- **noxa** = škodlivina. Fyzikální, chemický nebo biologický faktor, který svou kvalitou nebo kvantitou (koncentrací, intenzitou), popř. svým dlouhodobým působením může způsobit nemoc nebo odchylku zdravotního stavu organismu.

1.2 Historie

Od nepaměti se člověk setkával s toxikologií, aniž by si ji ovšem definoval jako vědecký obor. S prvními poznatky bylo spojeno pozorování účinků přírodních obklopujících pračlověka. Zkušenosti zejména s požitím jedovatých rostlin a živočichů se ve snaze o přežití přenášely z generace na generaci. Již primitivní člověk byl schopen využít přírodní jedy ve svůj prospěch k lovu a boji.

EBERSŮV POPYRUS (datován cca 1550 př.n.l.) – nejstarší známý soubor lékařských záznamů obsahuje recepty přípravy jedů (např. sloučeniny arsenu, antimonu, rostlinné jedy z bolehlavu, opia aj.). V Egyptě i jiných starověkých kulturách byly jedy využívány při výkonu soudní moci k důkazu viny. Obžalovaný byl např. donucen požití přípravků z drcených jader broskvových pecek (obsahující jedovaté kyanoglykosidy). Pokud přežil, byla tak prokázána jeho nevina. V opačném případě soudní pře skončila. I slavné **Kleopatře** se jistě hodila toxikologická znalost účinku hadích jedů, která jí pomohla vlastní rukou se sprovodit ze světa.

Dalšími zachovalými doklady jsou indické vědy, posvátné sanskrtské knihy vzniklé asi kol roku 1000 př.n.l. V *Ájurvédě* (vědě o dlouhém životě) je šestá část nazvaná *Agadatantra* věnována toxikologii. Jsou zde popsány jedy jako arsenik, akonitin apod.

Další rostlinou, využívanou k výkonu trestu smrti, byl bolehlav plamatý, *Conium maculatum*, jehož plody obsahují alkaloid koniin. Platónův záznam o **Sokratově** popravě roku 399 př.n.l. je dokonalým popisem průběhu intoxikace touto látkou.

O toxikologických znalostech starých Řeků jsme informováni především díky proslulému **Hippokratově** dílu *Corpus Hippocraticum* (cca 400 př.n.l.), z něhož je zřejmé, že Řekové v té době měli profesionální znalosti o jedech a základních principech toxikologie, zvláště o léčení otrav.

Zmínky o jedovatých rostlinách se nacházejí také v díle Theofrastově *De historia plantarum* (4. stol. př.n.l.). Řecký básník a lékař **Nikandros z Kolofónu** (185 – 135 př.n.l.) měl povoleno od krále Attaly provádět pokusy s jedy na odsouzených. Výsledky tohoto zkoumání shrnul do básni o jedovatých rostlinách a houbách (*Alexifarmaka*) a jedovatých živočiších (*Theriaka*). Také rozděluje jedy na pomalu a rychle zabíjející. Vedle toho zmiňuje i doporučená emetika k léčbě otrav (odvar z lněného semínka). Slovo **theriak** (odtud české *dryák*) se dokonce vžilo jako označení jakéhosi smyšleného univerzálního protijedu, který má člověka chránit a o jehož výrobu se pokoušelo mnoho učených i podvodnických hlav.

Slovo *mithridatum* je jiným synonymem pro univerzální protijed. Král **Mithridatés VI.** (132 – 63 př.n.l.) se tak obával, že bude otráven stejně jako jeho otec, že se raději „cvičil“ v odolnosti vůči otravám pomocí každodenního ranního koktejlu všech tehdy známých jedů v - dnes řekněme homeopatických – dávkách. Ten zapíjel univerzálním protijedem, který podle Plinia Staršího obsahoval 54 ingrediencí. Své znalosti využíval i ve vojenské taktice. Jeho léčka v podobě amfor naplněných toxickým medem, které nic netušíc zkonsumovala římská armáda u města Trabzon, mu přinesla snadné vítězství.

Významným milníkem toxikologie je dílo řeckého lékaře **Dioskorida** (50 n.l.) *Materia Medica*, kde rozdělil jedy na živočišné, rostlinné a minerální. Také prosazoval dávení jako formu zmírnění akutní otravy. Jeho dílo nebylo po několik století překonáno.

Dějiny antického Říma se politickými vraždami a sebevraždami jen hemží. Císař Claudius byl otráven svou manželkou Agrippinou, která si tak (patrně jedem v houbové omáčce) pojistila nástupnictví svého syna Nera. Jakožto poradkyně císaře *Nera* ve věci travičství založila tehdy proslulá travička jménem **Locusta** Školu travičství, což jen potvrzuje, jak významný obor to tehdy byl.

V Římě se objevuje též první zákon *Lex Cornelia* proti nezodpovědnému rozšiřování jedů, který vydal roku 82 př.n.l. **Lucius Cornelius Sulla** (138–78 př.n.l.). Poznatky o otravách můžeme nalézt ve spisech římských lékařů a filozofů – Plinius Starší, Galenos, Aurelius Cornelius Celsus.

Oblíbenými středověkými jedy byly organické látky, např. alkaloidy blínu, durmanu, bolehlavu, jedovaté houby. Z anorganických látek se dále používaly především sloučeniny arsenu, olova a rtuti. Metody podání jedů byly různé - od tradičního přidání do jídla nebo nápoje, až po rafinované způsoby aplikace jako rukavice potřené arsenovou pastou (např. císař Otto III., vévoda bretaňský Connan II.), jedem preparované košile (Amadeus Savojský) nebo i paruky (vévoda z Holsteinu). K oblíbeným způsobům patřilo otravování rohů stránek v knihách (biskup Jan z Lutychu), hostie či mešního vína (papež Klement II.).

Proto i nadále zůstala aktuální otázka hledání protijedů. Důležitou osobností na tomto poli byl Rabbi Móšé ben Maimún (1135–1204), zvaný **Maimonides**, jenž je autorem díla *Jedy a jejich antidota*.

Dodnes zůstává součástí toxikologie definice jedu od prvního významného toxikologa známého jako **Paracelsus**. Tento lékař, vlastním jménem Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1492 – 1541), položil toxikologii její vědecký základ. Zajímal se o terapeutické a toxikologické vlastnosti látek, přičemž došel k závěru, že jedinou proměnnou je **DÁVKA**. Tím vznikla teorie o závislosti účinku látky v organismu na její dávce.

„**DOSIS SOLA FACIT UT VENENUM NON SIT**

=

Je to dávka, co určuje, zda jde o jed“

Byl také autorem účinného léku na léčbu syfilis a analgetika *laudanum*, jež se používaly až do 19. století!!

Za zmínku jistě stojí také travičské praktiky italských mocenských rodů Borgiů v 15. a 16. století. Obdobným způsobem francouzská vladarka Kateřina Medicejská (1519–1589) testovala jedy na chudobných a nemocných a zapisovala klinické příznaky otrav.

Nejvýznamnější postavou osvícenství je španělský lékař **Matthieu Joseph Bonaventure Orfila** (1787–1853), který se roku 1823 stal prvním profesorem toxikologie a soudního lékařství na Sorboně. Jako první definoval toxikologii jako samostatnou vědeckou disciplínu. Studium soustředil na toxické a terapeutické účinky chemických sloučenin. Zavedl kvantitativní metodologii do studií účinků chemikálií na zvířata, a je proto právem pokládán za otce moderní toxikologie. Poukázal na význam chemické analýzy jako důkazu.

Dalším důležitým počinem, jenž v podstatě omezil travičské praktiky na minimum, bylo zavedení chemické analýzy do toxikologické a soudní praxe. Byla to zejména *Marshova zkouška* na přítomnost arsenu, zavedená roku 1832.

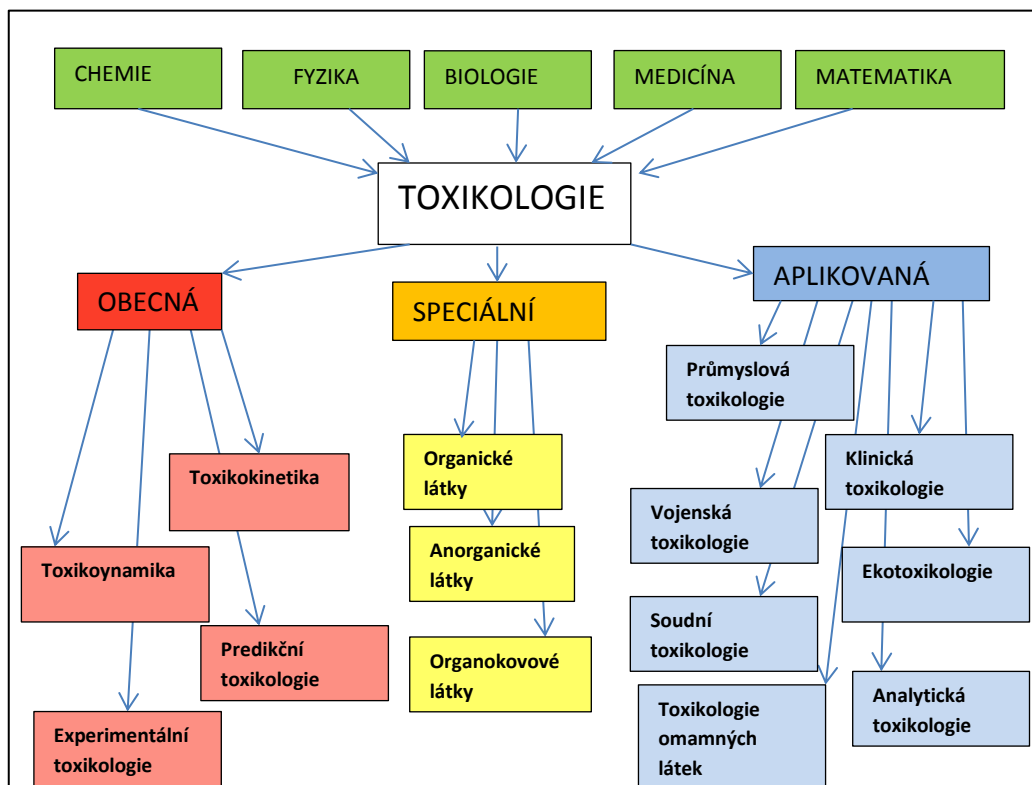
S rozvojem chemických výrob a s ním i uvolňování velkého množství chemikálií do životního prostředí se zrodila i potřeba rozšířit znalosti v oblasti toxikologie. Zatímco v roce 1950 činila světová výroba chemikálií 7 mil. tun, v roce 2000 to bylo již 300 mil. tun. Stejně tak rozvoj organické chemie přinesl látky, s nimiž se člověk během svého vývoje přirozeně neseťkal. Jejich účinky na lidské zdraví i na ekosystém se často odhalily až po chemických katastrofách, jako užívání DDT, nemoc Itai-itai z rýže kontaminované kadmíem v Japonsku, nemoc Minamata způsobená rybami zamořenými dimethylrtuť, či nejhorší průmyslová katastrofa v Bhópálu, kdy uniklo asi 40 tun methylisokyanátu a kyanovodíku.

Stejně tak použití chemických bojových látek během 20. století a dvou světových válek dalo popud ke vzniku toxikologie jako vědecké disciplíny zásadního významu.

Prvním pramenem o použití jedů v naší historii je ne příliš spolehlivý zápis z latinské kroniky *Liber certarum historiarum*, kde je uvedeno, že **Přemysl Otakar II.** dal otrávit Markétu Babenberskou roku 1261. Spolehlivějším údajem je zmínka Zbraslavské kroniky popisující otravu vojsk Albrechta Habsburského roku 1304 struskou obsahující olovnaté a arsenité sloučeniny, nasypané horníky do potoka u Kutné Hory. Dalším známým údajem je pokus o otravu **Karla IV.** roku 1331 v italské Pavii, o čemž píše sám panovník. Známý je rovněž pokus o vraždu **Vladislava II. Jagelonského** jedem roku 1474 z popudu Matyáše Korvína.

1.3 Dělení toxikologie

Z praktických důvodů se toxikologie člení na užší, specializované obory. Jednotlivá odvětví se pochopitelně navzájem překrývají nejen mezi sebou, ale také s jinými vědeckými disciplínami.



Obr.1: Toxikologie jako vědní obor

- **Obecná toxikologie** je zaměřena na obecné vztahy mezi chemickou látkou a jejím toxickým účinkem na živý organismus.
 - **Toxikokinetika** studuje faktory ovlivňující rychlost a účinek škodlivin, mechanismy vstupu, distribuce, přeměn a vylučování xenobiotik.
 - **Toxikodynamika** popisuje interakce xenobiotika s cílovým místem (buňkou, receptorem) a následující biologickou odpověď.
 - **Experimentální toxikologie** zkoumá účinky chemikálií v pokusech na zvířatech, tkáních, buňkách, izolovaných orgánech, při pokusech *in vivo* a *in vitro*. Má za úkol stanovit toxické dávky nebo koncentrace chemikálií, jejich toxikologické indexy.
 - **Predikční toxikologie** je nejnovější součástí toxikologie a slouží k odhadům účinku chemikálií *předem* – bez použití pokusných zvířat. Pomocí počítačových systémů odhaduje toxicitu nových, dosud netestovaných látek. Nejrozšířenější je tzv. *QSAR analýza*, z angl. Quantitative Structure-Activity Relationships = kvantitativní vztahy mezi strukturou a (biologickou) aktivitou.
- **Speciální (systematická) toxikologie** popisuje, shromažďuje a hodnotí toxické vlastnosti jednotlivých konkrétních chemických prvků, sloučenin a přípravků.
- **Aplikovaná toxikologie**

- **Analytická toxikologie** využívá metody, postupy a principy analytické chemie pro stanovení toxických chemikálií v biologickém materiálu, složkách přírody (voda, půda) i v živých organismech. Dává návody, jak provést stanovení z hlediska statistiky a jak toxikologicky významné výsledky ohodnotit a zpracovat. Musí zajistit kvalitní výpovědní hodnotu výsledků při epidemiologických studiích. Vypracovává metody stanovení toxických vlastností chemikálií jak kvalitativně, tak kvantitativně.
 - **Klinická toxikologie** studuje a popisuje účinky chemických škodlivin na *člověka*.
 - **Veterinární toxikologie** zkoumá totéž u zvířat.
 - **Farmaceutická toxikologie** se zabývá toxickými a vedlejšími účinky léčiv.
 - **Ekotoxikologie** se zabývá účinkem chemikálií na přírodu, jejich pohybem v ekosystému, možnostmi jejich odstraňování a prevencí škodlivých účinků.
 - **Průmyslová toxikologie** se zabývá toxickými účinky surovin, meziproductů, produktů i odpadů v průmyslu. Získávají se zde podklady pro stanovení toxikologických a hygienických bezpečnostních limitů pro práci s chemikáliemi a pro pravidla, jak s nebezpečnými chemikáliemi bezpečně zacházet.
 - **Toxikologie psychotropních a omamných látek** se věnuje působení a analýze drog.
 - **Potravinová toxikologie** zkoumá technologii výroby potravin, aditiva, sekundární tvorbu toxů v potravinách.
 - **Soudní (kriminalistická) toxikologie** je tradiční obor zabývající se způsoby, jak prokázat otravu.
 - **Vojenská toxikologie** zkoumá bojové chemické látky a zbraně hromadného ničení jako takové.
-
- *Pokuste se vlastními slovy definovat JED.*
 - *Co je úkolem moderní toxikologie?*
 - *Které z milníků v historii toxikologie byste uvedli jako zásadní pro její vývoj coby vědecké disciplíny?*



2 OBECNÁ TOXIKOLOGIE

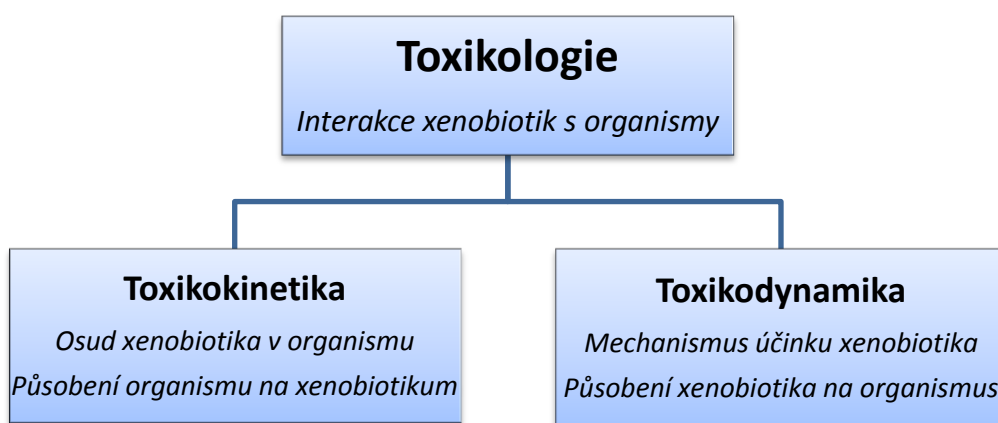
V kapitole naleznete přehled osudu xenobiotik v živém organismu, na jakých faktorech závisí výsledný účinek konkrétní látky a jakým způsobem lze tyto procesy zkoumat, měřit a vyhodnocovat pomocí definovaných údajů a toxikologických indexů.



Prostudování této kapitoly Vám umožní získat základní přehled. V případě zájmu je možno využít doporučené literatury a své znalosti rozšířit.

Následující kapitola je dělena do těchto základních bloků:

- **Toxikokinetika** (expozice, distribuce, biotransformace, eliminace noxy)
- **Toxikodynamika** (typy interakcí mezi xenobiotikem a organismem, účinek)



Zjednodušeně lze říci, že toxikokinetika vyjadřuje to, co dělá organismus s xenobiotikem, toxikodynamika popisuje to, co dělá xenobiotikum s organismem. Aby byla toxická látka schopna působit chemicky, musí se nejprve resorbovat v organismu a distribuovat do patřičné tkáně, kde může způsobit toxický účinek. Během cesty organismem se také velmi pravděpodobně metabolizuje, jelikož tělo se bude snažit cizorodou látku připravit na eliminaci z těla.

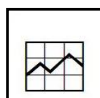
TOXICITA konkrétní sloučeniny závisí na mnoha faktorech, od její chemické struktury, rozpustnosti ve vodě či organických rozpouštědlech, na způsobu její aplikace, vazbě na bílkoviny, místě účinku, délce, po kterou na organismus působí, atd. Z toho je patrné, že se jedná o velice komplexní děj ovlivnitelný mnoha parametry.

Živočišný druh	LD ₅₀ (mg/kg/den)
Králík (Dutch Belted)	100
Člověk	602
Myš (Swiss)	1100
Krysa (Wistar)	2180

Tab. 1 Data LD₅₀ pro orální dávku chloroformu

Příklad:

- *Rozdíl v aplikaci: Perorálně podaná kovová rtuť je prakticky netoxická, zatímco inhalace jejích par otravu způsobuje. Stejně tak bílkovinné krevní jedy používané*



jako šípové jedy jsou při požití (pokud není trávicí trakt poraněn) stravitelné, čili neškodné.

- *Rozdíl v rozpustnosti: ve vodě nerozpustný $BaCO_3$ reaguje s žaludeční HCl za vzniku rozpustného (a tím tedy i vstřebatelného a toxického) $BaCl_2$.*
- *Rozdíl mezidruhový: methanol: králik, per os, $LD_{50} = 14,4$ g/kg
myš, per or, , $LD_{50} = 0,4$ g/kg*

2.1 Toxikokinetika

Osud xenobiotik v organismu se tradičně dělí do čtyř po sobě jdoucích procesů:

- absorpce – vstup + vstřebávání
- distribuce -přenos
- biotransformace – metabolické přeměny
- vylučování -exkrece

Biotransformace a vylučování spolu úzce souvisejí a často se označují společným termínem **eliminace**.

2.1.1 Vstup xenobiotika do organismu

Aby toxická látka vyvolala účinek, musí se dostat do organismu samotného, než dosáhne svého cíle – místa účinku. S výjimkou lokálního působení látek dráždivých a leptavých na kůži, následuje vždy její vstřebání, absorpce do oběhu (krev, lymfa). Způsob vstupu rozhoduje o rychlosti a míře vstřebání – čili množství látky, které se do organismu dostane. Při různých cestách vstupu lze očekávat nejen kvantitativní, ale i kvalitativní rozdíly účinku.

Cesty vstupu jsou:

1. **LOKÁLNÍ:** podáno na povrch
 - sliznice
 - kůže
 - dutiny

Je nutné posoudit možnou resorpci látky dále do organismu a jeho celkový účinek.

2. **SYSTÉMOVÁ:**

- **enterální** – xenobiotikum vstupuje do organismu sliznicí trávicího traktu
 - **sublinguální** –podjazykové, vstřebání sliznicí dutiny ústní, látka obchází játra
 - **perorální** (p. o.) – ústy, většinou se vstřebává v tenkém střevě
 - **rektální** – čípek, klyasma, obchází játra
- **parenterální** – xenobiotikum vejde jinou cestou než zažívacím traktem
 - **injekční**
 - intravenózní – do krevního řečiště
 - intramuskulární - do svalu
 - subkutánní – pod kůži
 - intraperitoneální – do dutiny břišní

- **inhalační** – vdechování do plic
- **transdermální** – vpravení xenobiotika zejména lipofilního, ale účinkujícího celkově a na jiném místě v organismu

Nejvýznamnější cesty vstupu si probereme v následujících oddílech.

2.1.1.1 Inhalace

Touto cestou se mohou dostat do těla plyny, páry kapalin, kapky aerosolů nebo prachové částice. Mohou se vstřebávat po celé její délce, ale nejvíce k tomu dochází v alveolech – plicních sklípcích. Xenobiotikum proniknuvší do těla touto cestou obchází biotransformační bariéru jater. Inhalační účinek je rychlý i díky vysoké prokrvenosti plic a může být zvyšován faktory jako zvýšená plicní ventilace nebo teplota. V horních cestách dýchacích se vstřebávají látky hydrofilní. Částice tuhých a kapalných látek větší než 1 μm , které mohou působit dráždivost, se zachycují na řasinkovém epitelu sliznic. Do dolních cest dýchacích se dostávají látky lipofilního charakteru, kde jsou rychle vstřebány do krve. Část jich ovšem z krve zpět vytěká a je vydechnuta. Cca po 30 min inhalace se ustanoví **retenční rovnováha**.

Retence je podíl chemikálie zadržené při inhalaci. U těkavých sloučenin bývá kolem 50 – 70 %.



Aerosoly jsou ve srovnání s parami o stejné koncentraci ve vdechovaném vzduchu daleko toxičtější a dráždivější. Otravy inhalací jsou velmi časté v průmyslu z důvodu téměř nepozorovatelného průniku do těla a mnohdy nejisté dávce, která se do těla dostala.



Příklad: Prach olova a jeho oxidů se v plicích absorbuje asi z 50 %, zatímco ze zažívacího traktu je to pouze kol 10 % rozpustné látky.

2.1.1.2 Perorální cesta – požití

Představme si zažívací trakt (GIT) jako trubici počínající ústy a končící konečníkem. Samotné projití toxické látky (pokud to ovšem není žiravina nebo dráždivá látka) otravu nezpůsobí. Aby toxická látka mohla působit systémově, musí se absorbovat do krve, k čemuž dochází nejvíce v tenkém střevě. Tenké střevo má díky systému klků obrovský povrch nabízející přestup do krve **ROZPUSTNÝM** jak hydrofilním, tak lipofilním látkám malé molekulové hmotnosti, dále pak iontům (jednomocné nejlépe, dvojmocné méně, atd.). Přímou žaludeční stěnou se resorbuje jen málo látek, nicméně díky kyselému prostředí (pH 2) může zvýšit rozpustnost některých xenobiotik a tím jejich toxicitu potencovat.

Absorbované látky se z tenkého střeva dostávají před vstupem do velkého krevního řečiště přes portální žílu do JATER, kde 90 % xenobiotik podléhá biotransformačním reakcím. Ty mají vést primárně k detoxikaci, nicméně mohou se přeměňovat také na toxičtější metabolity.

Enterohepatální cyklus označuje koloběh látek v uzavřené soustavě GIT – játra – krev – GIT. Tělo tak zabraňuje ztrátám důležitých látek jako žlučové kyseliny. Pokud xenobiotikum zůstává v tomto cyklu, je velmi těžké intoxikaci léčit.

Látky za fyziologických podmínek **nerozpustné** (např. síran barnatý) se nemohou v trávicím traktu vstřebat a intoxikaci vyvolat!!!



2.1.1.3 *Transdermální cesta*

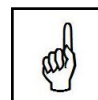
Pronikání xenobiotika přes kůži hraje významnou roli zejména v průmyslové a vojenské toxikologii. Kůže je největší orgán těla a poskytuje tím pádem značnou plochu pro vstup xenobiotika. Navíc stejně jako u inhalace, je těžké se expozici bránit. O prostupu látky rozhodují vlastnosti chemikálie – jako tlak nasycených par nad kapalinou, bod tání, relativní molekulová hmotnost, rozpustnost ve vodě a lipofilních rozpouštědlech. Dále hrají roli faktory jako vlhkost vzduchu, teplota vzduchu, věk, prokrvenost místa a poranění. Pokud je pokožka mechanicky (řezné rány, odřeniny), biologicky (dermatitidy) či chemicky (popáleniny, poleptání) narušena, je expozice srovnatelná s intravenózní – přímo do krve!

Vstřebáním přes kůži se xenobiotikum dostane do krve. Lipofilní látky pronikají přes membrány epidermálních a dermálních buněk, malé hydrofilní látky zase kanálky potních a mazových žláz.

2.1.2 Absorpce

Ze strany organismu závisí rychlost vstřebávání na počtu bariér, kterými musí noxa proniknout a jejich prostorové organizaci. Čím více bariér, tím pomalejší nástup účinku. S velikostí absorpční plochy a prokrveností stoupá (sliznice). **Nástup účinku** je nejrychlejší při podání intravenózně a klesá přibližně v tomto pořadí:

intravenózně > inhalačně > intraperitoneálně > intramuskulárně > rektálně > subkutánně > perorálně > dermálně



2.1.3 Distribuce

Distribuce zahrnuje transport a aktuální stav vstřebaných látek v různých částech organismu. Její transport na místo účinku probíhá přes biologické membrány. Prostup xenobiotika lipofilní membránou probíhá různými mechanismy:

- **filtrace** membránovými póry pro malé hydrofilní látky
- **prostá difúze** pro malé lipofilní látky
- **usnadněná difúze** pomocí nosiče ve směru koncentračního gradientu
- **aktivní transport** pomocí nosiče proti směru koncentračního gradientu
- **pinocytóza** pro velké molekuly.

Po vstřebání se látka dostane do krevního oběhu a krví je transportována k cílovým orgánům. Na která místa v organismu se dostane, závisí na:

- místě vstupu xenobiotika do organismu
- typu expozice
- vlastnostech xenobiotika (disociace, lipofilní x hydrofilní povaha, velikost, ...).

Průnik látky přes membrány do místa aplikace ovlivňuje několik faktorů:

- **Chemická struktura látky**

Chemická struktura látky souvisí s tzv. tkáňovou afinitou, což je schopnost látky navázat se na určitou tkáň či orgán (např. jodidy jsou vychytávány tkání štítné žlázy).

- **Relativní molekulová hmotnost látky**

Látky s velkou relativní molekulovou hmotností (například polysacharidy) nemůžou prostupovat kapilární stěnou a zůstávají v krevním oběhu. Látky s malou relativní molekulovou hmotností se rozdělí jednak do krevní plazmy, dále pronikají do extracelulárního prostoru a dále přes buněčnou membránu až do buňky.

- **Prokrvení orgánu**

Platí přímá úměrnost - čím větší prokrvení orgánu, tím rychlejší je díky koncentračnímu spádu průnik látky. Mezi hodně prokrvené orgány patří mozek, játra, ledviny a plíce, nejméně prokrvená je např. tuková tkáň.

- **Vazba látky na bílkoviny krevní plazmy**

Chemikálie se může nacházet v organismu

- volná
- vázaná.

Většina látek se v organismu váže na bílkoviny krevní plazmy. Vážou se vazbami

- *vodíkovými*
- *iontovými*
- *polárními,*

přičemž typ vazby ovlivňuje pevnost vzniklého komplexu. Látky vázané na krevní bílkoviny nemohou prostupovat kapilární stěnou, a proto toxikodynamický účinek se projeví pouze u volné frakce.

Vázaná látka pak tvoří **DEPO** aplikované látky. Vazba **látka-bílkovina** je *reverzibilní* a platí pro ni pomalejší nástup a dlouhodobější účinek (i když menší). Vytěsněním látky z komplexu s bílkovinou může dojít ke zvýšení koncentrace dané látky a k projevům vyšší toxicity. Pokles hladiny volného léčiva vyvolá uvolnění dalšího léčiva z komplexu s bílkovinou.

- **Rozpustnost látky**

Lipofilní látky jsou dobře distribuovány do všech tkání a brzy po expozici budou vykazovat nízkou hladinu v plazmě. Snadno pronikají a hromadí se např. v tukových tkáních, zatímco látky hydrofilní nemohou do těchto tkání téměř vůbec proniknout.

- **Specifické tkáňové bariéry**

Úkolem bariéry je ochraňovat daný orgán či tkáň před působením toxických látek.

- **Hematoencefalická bariéra**

Bariéra mezi krví a mozkiem, která není propustná pro hydrofilní látky (pro přechod aminokyselin, glukózy a ostatních vyživujících látek zde existují *aktivní transportní mechanismy*).

- **Placenta**

Bariéra mezi krevním oběhem matky a krevním oběhem plodu. Chrání plod před toxickými účinky látek z těla matkou. Její propustnost je větší než u bariéry hematoencefalické (takže všechny centrálně působící látky budou působit také na plod !!!).

Významnou informaci o rozdělení látky v organismu poskytuje veličina

DISTRIBUČNÍ OBJEM - V_d (litr) = dávka (mg) / koncentrace v plazmě (mg/ml)

Definuje se jako teoretický objem, ve kterém se by se muselo celkové množství podané látky rovnoměrně rozpustit, aby bylo dosaženo stejné koncentrace xenobiotika jako v krvi. Často je však její hodnota zdánlivá, jelikož rozdělení látky není rovnoměrné. Přesto se jedná o významný toxikokinetický parametr.

2.1.3.1 Kumulace xenobiotika

Pokud má xenobiotikum zvýšenou afinitu k některé tkáni, dochází ke **kumulaci** této látky a tím pádem k prodloužení biologického poločasu kvůli zadržování v organismu:

- játra – ligandin (organické kyseliny)
- ledviny – metalothionein (Cd, Pb, Hg)
- tuková tkáň (DDT, THC a další lipofilní molekuly)
- oko – melanin (chlorchinon)
- kostní tkáň (kovy Pb, Sr, fluoridy, tetracykliny)

2.1.4 Biotransformace

Biotransformací se rozumí přeměna chemických látek v organismu vedoucí ke změně biologické aktivity této látky. Xenobiotika vstřebaná do organismu velmi často procesům biotransformace podléhají a jen výjimečně se vylučují v nezměněné formě. Pokud dojde k biotransformaci pomocí biochemických mechanismů organismu, změní se samozřejmě struktura xenobiotika a tím i jeho vlastnosti.

Nejvýznamnějším detoxikačním orgánem jsou JÁTRA a biokatalyzátory jsou enzymy. V menší míře se tak děje v plicích, ledvinách, stěvních stěně, svalch a ve slezině.

Příklad: zajímavým příkladem je biotransformace methanolu na formaldehyd v oku, který je patrně příčinou poškození očního nervu při otravě touto látkou.

Nejčastějším místem pochodů biotransformace v buňce je **endoplazmatické retikulum**, dále pak mitochondrie a cytosol. Nejdůležitějším enzymovým systémem je dobře prostudovaný **komplex cytochromu P-450**, vázaný na endoplazmatickém retikulu hepatocytů (jaterních buněk). Enzymy jsou indukovatelné, což znamená, že biosyntéza po absorpci xenobiotika, které katalyzují, **STOUPÁ**.



Výsledkem biotransformace je intermediát a posléze metabolit, jenž může být:

- netoxický nebo méně toxický (pak hovoříme o **detoxikaci**)
- více toxický (pak hovoříme o **aktivaci**)

2.1.4.1 Faktory ovlivňující biotransformaci xenobiotika

Aktivita biotransformačních enzymů a pochodů závisí na mnoha faktorech, mezi hlavními uveďme:

- genetická výbava druhu
- pohlaví
- věk (nízká aktivita těchto enzymů u novorozenců)
- potrava
- zdravotní stav jedince.

Biotransformační reakce se dělí do dvou skupin: reakce I. fáze a reakce II. fáze.



2.1.4.2 I. fáze biotransformace a její reakce

Během první fáze dochází k inkorporaci polární skupiny do původní molekuly xenobiotika ve snaze snížit lipofilní charakter a usnadnit tak vylučování z těla močí.

- oxidace
- redukce
- hydrolýza
- hydratace epoxidů.

2.1.4.3 II. fáze biotransformace a její reakce

Při reakcích II. fáze dojde ke konjugaci molekul tělu vlastních, které obsahují polární skupiny (hydroxy-, amino-, epoxy-, karboxy-). Produkty konjugace bývají polárnější, méně toxické a rychleji se vylučují než metabolity po I. fázi:

- konjugace s kyselinou glukuronovou
- konjugace s glutathionem
- konjugace s kyselinou sírovou
- konjugace s glycinem
- metylace
- acetylace.

Jelikož se jedná o specifické chemické reakce, nebudeme se jimi zde dopodrobna zabývat. Pro názornost bude stačit příklad biotransformace i laikům známé sloučeniny.

Příklad 1.: Methanol \longrightarrow formaldehyd \longrightarrow kyselina mravenčí \longrightarrow CO₂ + H₂O

2.1.5 Vylučování

Rychlost exkrece xenobiotika z organismu je různá. Cizorodá látka se může vylučovat výjimečně i v nezměněné formě, pomalu se vylučují látky špatně metabolizovatelné a lipofilní. Ty se totiž kumulují v tukových tkáních. Jiné látky zůstávají zadrženy v enterohepatálním cyklu, ionty kovů se mohou ukládat v kostech, organické látky se hromadí vazbou na kreatin do nehtů či vlasů.

Poločasy vylučování se pohybují od několika hodin (benzen) až po stovky či tisíce hodin (ionty olova).

Cestou vyloučení se z organismu jsou obvykle

- ledviny – moč
- játra – žluč a stolice
- plíce – dech
- žlázy – sliny, pot, mléko.

Pochopení těchto procesů je esenciální částí pro analýzu biologických expozičních testů.

2.1.5.1 Vylučování močí

Vylučování močí je ovlivněno pH moči, plasmy a disociační konstantou xenobiotika. Ledvinami se vylučují látky třemi základními mechanismy:

- **glomerulární filtrace**
v glomerulech ledvinového tělíska,
krev se filtruje póry a propouští volně látky do molekulové hmotnosti 4000
- **tubulární absorpce**
proximální a distální tubulus ledvinového kanálku,
transport látek difúzí a částečně aktivním transportem, zakoncentrování
- **tubulární sekrece**
aktivní transport proti koncentračnímu spádu,
především hydrofilní disociované kyseliny a zásady.

2.1.5.2 Vylučování játry

Metabolity a konjugáty jsou z jater transportovány do žluče. Vylučování se řídí difúzí a aktivním transportem, jelikož se opět jedná a přestupy lipofilním prostředím biologických membrán (jaterní buňka – krev – žluč). Kolem 15 % malých a zároveň lipofilních xenobiotik se vyloučí jednoduchou difúzí, aktivním transportem se vylučují molekuly velké (M_r nad 300) a vysoce polární.

2.1.5.3 Vylučování plícemi

Plíce mají k dispozici obrovskou plochu a prokrvení, takže výměna molekul mezi vzduchem a krví a zpět má velkou účinnost. Vydechováním se tak vyloučí těkavá organická rozpouštědla lipofilního charakteru, popř. jejich těkavé metabolity, je-li v krvi dostatečná tenze par. Výdechem se též vylučují konečné plynné produkty metabolismu – např. CO_2 .

2.1.5.4 Vylučování žlázami

Výměšky žláz jako sliny, pot nebo slzy slouží spíše jako průkazní materiál po intoxikaci, např. při doping. Lipofilní látky velmi snadno přecházejí také do mateřského mléka prostou difúzí a látky s dlouhým poločasem vylučování (DDT, PAU) se tak mohou z tukových tkání dostávat do těla kojence. Proto je této cestě věnována značná pozornost.



Zamyslete se a zkuste posoudit na základě získaných informací z této kapitoly, jakým způsobem ovlivní organismus expozice nějaké konkrétní chemické látky, a to jak po jediné expozici, tak po opakované.

Například: Ethanol, methanol, tetracyklinová antibiotika, toluen

Po prostudování kapitol speciální toxikologie zkuste zhodnotit své příklady znovu.

Dílčí otázky:

- 1. Kudy se toxické látky dostávají do těla?*
- 2. Jaké cesty a způsoby eliminace tělo používá?*
- 3. Kde dochází ke kumulaci toxických látek a jakých například?*

2.2 Toxikodynamika

Hlavní charakteristikou a vlastností chemické látky je její TOXICKÝ ÚČINEK. Ten lze studovat z několika úhlů pohledu, dle cílového orgánu, kde se projeví, dle mechanismu působení, dle časového průběhu, který mu předchází, dle typu poškození, které vyvolává v živém organismu. V následující podkapitole naleznete základní dělení i poznatky shrnuté tak, abyste získali představu o tom, jak xenobiotika působí na organismus a jak výsledky tohoto působení popisujeme. Takové informace jsou důležité pro práci s legislativou a stanovováním rizik.



2.2.1 Buňka

Cílem účinku xenobiotik je obvykle buňka. Ačkoli obecně hovoříme o všech organismech, probereme zde typické komponenty eukaryotní buňky, mezi jinými základní částí lidského těla. Velikost buněk je dána orgánem nebo tkání a druhem organismu.

Buňku tvoří fosfolipidová membrána a cytoplazma, ve které se nacházejí organely buď volné, nebo vázané na membránu. Pro toxikologie mají význam zejména:

- *jádro*
- *mitochondrie*
- *endoplazmatické retikulum*
- *ribozomy*
- *Golgiho aparát.*

Stupeň poškození buňky chemikálií se vyjadřuje jako

- **cytopatický** – zasažení pochodů v buňce, ale buňka je životaschopná
- **cytostatický** – buňka se nedělí, ale ostatní funkce se nenaruší
- **cytotoxický** – smrt buňky.

Buňky vykazují různou citlivost k toxické chemikálii nejen dle charakteru a typu buňky v různých tkáních, ale také během životního cyklu buňky. Buňka je schopna se často regenerovat díky **adaptačním mechanismům**, které se dělí na

- **regulační** – syntézou proteinů, které blokují nebo obcházejí toxický účinek
- **genetické** – selekci buněk rezistentních vůči toxikantu

Tyto procesy jsou zejména používány prokaryotní buňkou bakterií, kdy velmi záhy vznikají například kmeny rezistentní na nová antibiotika.

Buněčnou membránu, místo průniku xenobiotika, hledajícím svůj cíl v buňce, si lze představit jako dvojvrstvu. V současnosti je nejrozšířenější **model fluidní mozaiky**. Základní jednotkou membrány jsou **fosfolipidy**, které jsou uspořádány svými hydrofobními konci dovnitř membrány, zatímco hydrofilní „hlavy“ zůstávají na povrchu. **Globiny** (bílkoviny) jsou různě zanořeny nebo procházejí celou membránou. Často se podílejí na transportu látek přes membránu, ať pasivním nebo aktivním, nebo fungují jako **receptory endogenních** (tělu vlastních) i **exogenních** cizorodých biologicky aktivních látek.

Při vazbě xenobiotik na cílové místo se uplatňují chemické vazby. Vzhledem k zaměření Vašeho studia se nebudeme dopodrobna zabývat vysvětlením charakteru těchto vazeb, ale uvedeme pouze jejich seznam:

- **nekovalentní interakce** (reverzibilní)
 - elektrostatické
 - iont-iont
 - dipól – dipól
 - dipól – iont
 - Londonovy disperzní síly
 - přenos náboje CT
 - vodíkový můstek
 - hydrofobní interakce
 - sterické repulze
 - koordinační vazba (anorganické ionty s organickými molekulami)
- **kovalentní interakce** (prakticky ireverzibilní)
 - cílem jsou DNA a SH- skupiny biomolekul
 - výsledek vazby elektrofilů či nukleofilů (často radikály).

2.2.2 Toxický účinek

Účinky xenobiotik mohou být *dle způsobu a místa účinku*

- **nespecifické**
- **specifické.**

Nespecifický účinek

Látka působí na základě svých obecných fyzikálně-chemických vlastností.

- **Narkotický účinek** - těžké lipofilní látky, jež brzdí přenos nervového vzruchu a tím potlačují aktivitu CNS, např. ethanol, ether, chloroform, benzen, toluen. Používají se i v anestézii k narkóze (halopentan).
- **Dráždivý účinek** - dochází k podráždění nebo poškození sliznice očí, dýchacích cest, zažívacího ústrojí nebo kůže. Vyvolávají jej např. kyseliny, louhy, oxidující látky, organická rozpouštědla.

Specifický účinek

Specifický účinek (efekt) je vyvolán působením xenobiotika na **membránový receptor** pro tuto látku. Receptor obecně přijme molekulu účinné látky a dojde k jeho aktivaci a ke spuštění řetězce reakcí vyúsťujících v konečný fyziologický nebo toxikodynamický účinek.

Látka vyvolávající po navázání na receptor podobné účinky jako přirozené ligandy se nazývá

- **agonista** – má vysokou afinitu k receptorovému proteinu a aktivuje ho
- **antagonista** – reverzibilně se váže na protein, ale neaktivuje ho, jen blokuje místo a tím pádem je vyvolaný celkový účinek slabší

- **inhibitor** – ireverzibilně se váže na receptor a blokuje ho trvale (např. vazba těžkých kovů na SH- skupiny).

Toxický účinek vyvolaný v organismu může mít následky

- **reverzibilní** = vratný (křeče, halucinace)
- **ireverzibilní** = nevratný (smrt, mutagenita, teratogenita).

Toxické látky mohou mít účinek na funkci určitého orgánu a selektivně ho poškozovat nebo účinek na funkci celého systému. Dle toho se toxický účinek rozlišuje na

- **lokální**
- **systémový**.

2.2.2.1 Lokální toxicita

2.2.2.1.1 Neurotoxicita

Neurotoxicita patří k nejzávažnějším toxikologickým problémům. Mezi neurotoxické látky se řadí sloučeniny strukturálně značně odlišné. Navíc nervové buňky jsou vysoce specializované a náchylné k trvalému poškození. Obzvláště periferní nervový systém je velmi zranitelný a periferní neuropatie je nejčastějším projevem toxického účinku xenobiotika. Důležitým charakterem toxické látky je její schopnost prostupu hematoencefalickou bariérou.

- **Látky s narkotickým účinkem**
 - toluen, chloroform – reverzibilně brzdí rychlost přenosu vzruchu rozpuštěním se v lipoidních membránách neuronů.
- **Látky s degenerativním účinkem**
 - organofosfáty – ireverzibilně inhibují enzym acetylcholinesterázu, čímž dochází k neustálému nervovému dráždění
 - oxid uhelnatý
 - sirouhlík
 - ionty manganu, rtuti, olova.

2.2.2.1.2 Hepatotoxicita

Játra jsou hlavním orgánem biotransformačních reakcí a tím pádem prvním cílem toxických metabolitů, které je mohou poškodit. Mezi projevy poškození patří:

- cirhóza = chronické onemocnění vyznačující se přestavbou tkáně a krevního řečiště jater (vinylchlorid, arsenité ionty, ethanol)
- steatóza = ztučnění jater (tetrachlormetan, ethanol)
- cholestatida = zadržování žluči (1,1-dichloretylen, ionty manganaté)
- tumor = nádorové bujení (aflatoxiny)

Příklad: *Zajímavý je synergismus ethanolu a tetrachlormetanu. U alkoholiků může dojít k otravě CCl₄ po inhalaci koncentrací, které u zdravého člověka vyvolají jen mírné bolesti hlavy*



2.2.2.1.3 *Pneumotoxicita*

Dýchací ústrojí tvoří důležitou bránu vstupu xenobiotik z vdechovaného vzduchu. Dráždivý účinek látky není dán jen jejím chemickým charakterem, ale i velikostí částic. Při dráždění dýchacích cest (oxid siřičitý, cigaretový dým, akrolein,...) dochází k sekreci hlenu i zúžení průdušek stažením hladkých svalů. Projevy jsou kašel, rýma, dýchavičnost.

- Edém plic = otok – vzniká podrážděním
- astma, bronchitidy
- **pneumokonióza** = zaprášení plic vdechováním prachu (azbestová vlákna, oxi křemičitý)
- rakovina (azbest)
- horečka slévačů = latentní alergická reakce na bílkoviny denaturované vdechováním par obsahujících zinek.

2.2.2.1.4 *Hematotoxicita*

Toxickým účinkem mající za následek nedostatečné zásobování orgánů kyslíkem je inhibice přenosu O₂ blokováním vazebného místa v hemoglobinu. Takto kompetují s kyslíkem zejména CO a NO. Oxid uhelnatý má 250x větší afinitu k hemoglobinu a vytváří tak reverzibilně **karboxyhemoglobin**.

Další formou poškození je **methemoglobinemie**. Dusičnany, anilinová barviva nebo benzokain jsou schopny vyvolat oxidativní stres a zvýšenou tvorbu methemoglobinu, který není schopen přenášet kyslík. Poznává se dle zmodrání (neokysličená krev je tmavá), tzv. **kyanóza**.

2.2.2.1.5 *Nefrotoxicita*

Ledvinami denně projde až 200 litrů krve, v které mohou být přítomny i toxické látky. Otrava organismu nastává jako důsledek hromadění dusíkatých látek (**azotemie**) v důsledku snížené funkce tubulů.

- Anurie = akutní selhání ledvin (mykotoxiny, kyselina šťavelová)
- chronická nefritida = nekrózy v dřeni a Henleho smyčce (ibuprofen, aspirin)
- glukosurie, proteinurie (ionty rtuti, kadmia, a jiných těžkých kovů).



Příklad: V 80. letech min. stol. proběhla v Rakousku aféra, kdy byl používán vinaři etylenglykol (jinak složka nemrznoucích kapalin) ke zjemnění chuti vína. Etylenglykol se biotransformuje na kyselinu šťavelovou, která krystalizuje v ledvinách ve formě nerozpustné vápenaté soli a způsobuje akutní selhání ledvin.

2.2.2.2 Systémová toxicita

2.2.2.2.1 Mutagenita

Jako mutaci označujeme náhle vzniklé, neusměrněné a trvalé změny vlastností nebo znaků organismu, podmíněné změnou genetického materiálu buňky. Mutace vzniklé v pohlavních buňkách se označují jako gametické, v ostatních pak jako **somatické mutace**.

Gametické mutace se přenášejí na potomstvo, potomek pak nese tuto mutaci ve všech typech buněk. Jsou příčinou abnormálního vývoje plodu, často původcem metabolických poruch jako hypertenze, diabetes, dispozice k alergiím.

Rozlišujeme **mutace**:

- **genové** = změna pořadí nukleotidů v DNA, největší riziko v genetickém ovlivnění další generace
- **chromozomové** = zlom chromozomu a chybné spojení nebo ztrátou části chromozomu (vedou k aktivaci onkogenů)
- **genomové** = změna počtu chromozomů v buňce, vážně poškozují nositele, smrt.

Mutagenní účinky byly prokázány u celé řady chemických látek.

- *Fyzikální mutageny*
 - **UV záření** - zdroj Slunce
 - **Ionizující záření** - radioaktivní nebo rentgenové, může způsobovat chromozomové zlomy
- *Chemické mutageny*
 - **Aromatické uhlovodíky** - v tabákovém kouři a produktech spalování
 - **Barviva** - např. akridinová barviva
 - **Organická rozpouštědla**
 - Součásti plastů (**PCB**), hnojiv, herbicidů, insekticidů (**DDT**) nebo i léčiv
 - Bojové látky - např. **yperit**
- Biologické mutageny
 - **Viry** - některé viry (retroviry) se mohou inkorporovat do genetické informace infikované buňky, čímž mohou porušit sekvenci některého strukturního genu, nebo jeho regulační oblasti

2.2.2.2.2 Karcinogenita

Přes pokroky ve včasné diagnostice a léčbě nádorových onemocnění umírá v Evropě každoročně asi 1,7 milionu lidí. Vznik a vývoj rakoviny je podmíněn mnoha vnějšími i vnitřními faktory. Je proto velmi obtížné určit a eliminovat jednoznačné příčiny vzniku onemocnění.

Karcinogenní jsou takové látky, u nichž bylo prokázáno, že po vniknutí do organismu dochází k onemocnění zhoubnými novotvory. Zhoubné nádory se vyznačují geneticky podmíněnou poruchou dělení a růstu buněk. Mutace samozřejmě vznikají v těle i spontánně, zejména při přepisu DNA. V savčí buňce, jež obsahuje asi $3 \cdot 10^6$ nukleotidových párů vznikne během jediné hodiny tisíce primárních poškození. Tělo je ovšem schopno za normálních podmínek tyto chyby rychle eliminovat, aby přešlo

poškození organismu. Pokud nejsou adukty opraveny, dochází k mutacím kritických genů a ty pak mohou vést k iniciaci karcinogeneze. Proces karcinogeneze má 4 fáze: iniciaci, promoci, progresi a metastázi.

Pro orientaci v této tématice je nutno si zapamatovat následující definice.

- **Novotvar (neoplasm)** = abnormální tkáňový útvar rostoucí nekontrolovatelně a bez koordinace s okolní tkání
- **Benigní nádor** = nezhoubný novotvar, který netvoří sekundární nádory, tzv. metastáze
- **Maligní nádor** = zhoubný novotvar, který je schopen tvořit metastáze
- **Rakovina** = onemocnění zhoubným nádorem

Oficiální databázi karcinogenů vede *Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC = International Agency for Research on Cancer, se sídlem v Lyonu)*, která je třídí podle nebezpečnosti do pěti skupin.

IARC skupina	Popis skupiny	Počet položek	Příklady
1	Humánní karcinogeny s dostatečně prokázaným účinkem (prokázán karcinogenní účinek na základě epidemiologických studií u lidské populace)	107	azbest, benzen, berylium, nikl, kadmium, minerální oleje, dehet, saze, PAU, vinylchlorid, aromatické aminy, ionizující záření, radon, radium, formaldehyd, tabákový kouř, virus hepatitidy B a C, UV
2A	Potenciálně karcinogenní vlivy 2A – pravděpodobně karcinogenní	59	o-toluidin, trichloretylén, polychlorované bifenyly, benzantracen, barviva na bázi benzidinu aj.
2B	Potenciálně karcinogenní vlivy 2B – možná karcinogenní	267	chloroform, DDT, olovo a jeho anorganické sloučeniny, methylrtuť, nitrobenzen, styren
3	Látky nehodnotitelné pro nedostatek vědeckých důkazů	508	chrom a jeho sloučeniny kromě šestimocných, uhelný prach, čaj.
4	Látky, které pravděpodobně nejsou karcinogenní pro člověka	1	kaprolaktam

Tab. 2 Klasifikace karcinogenů dle IARC

Pro karcinogenní látky je charakteristické, že se jejich účinek projeví nikoli po jednorázové expozici, ale po delším, opakovaném působení. Je také známo, že 90 % látek karcinogenních má zároveň mutagení účinky, avšak opačně tomu tak není.

Jediným dobře prokázaným vztahem mezi expoziční látkou a karcinogenezí u člověka je zřejmě rakovina plic v důsledku **kouření**. Někteří autoři odhadují, že 60 % případů rakoviny v populaci lze přisuzovat dietě, čili látkám v potravě. Mezi ty, které mohou ke vzniku rakoviny přispívat, patří **nitrosaminy** z uzeného masa a uzenin, **akrylamidy** v grilovaném mase, **azosloučeniny** v potravinářských barvivech. Přesvědčivé epidemiologické studie však chybí. Např. výzkum Preston-Martina z roku 1996 naznačuje souvislosti mezi zvýšeným výskytem nádorů mozku dětí u matek, které v těhotenství konzumovaly velké množství uzenin (párky).

2.2.2.2.3 Teratogenita

Pod tímto pojmem rozumíme poškození plodu během těhotenství, která mají za následek vývojové vady způsobené vnějším zásahem narušujícím dělení a diferenciaci buněk embrya. U člověka je nejkritičtější zásah teratogenu mezi 17. a 90. dnem vývoje plodu. Výsledkem jsou malformace kostry, orgánů či funkcí těla plodu. Takováto postižení nejsou přenosná na další generaci genetickou cestou.

Mnoho léčiv prokázalo teratogenní účinky i v dávkách podstatně nižších, než jsou terapeutické. Jako příklad uveďme sloučeniny rtuti, kadmia, olova, arsenu, dále pak benzen, dioxiny, aflatoxiny, některá analgetika či cytostatika. Testy teratogenity jsou nyní rutinní součástí posuzování nebezpečnosti každé chemické látky.

Příklad: Prvním impulzem ke zkoumání teratogenity nových chemických látek a léků dala tzv. „thalidomidová aféra“ v 50. letech 20. století. Thalidomid byl užíván jako uklidňující a uspávací látka pro těhotné ženy. Způsobil znetvoření paží (mezi 40. až 44. dnem embryonálního vývoje), nebo také nohou (mezi 43. až 46. dnem). Například v Německu bylo oficiálně klasifikováno 2 625 dětí narozených bez končetin. Celosvětově pak číslo přesahuje 12 000 postižených novorozenců. V Čechách naštěstí povolen nikdy nebyl, ačkoli existují spekulace, že se jednalo původně o českými vědci vyvinutou molekulu.



2.2.2.2.4 Imunotoxicita

Základní funkcí imunitního systému je rozlišovat mezi látkami těla vlastními a cizorodými, které pak tělo likviduje ve snaze se proti nim bránit. **Alergeny** jsou takové látky, které vyvolávají zvýšenou aktivitu imunitního systému a produkci antigenů. Průkazem alergie je mnohanásobně zvýšená hladina specifických protilátek IgE v krvi.

Alergie je vzniklá nepřiměřená reakce těla na vniknuvší alergen, která způsobuje zejména zánětlivý proces v místě vstupu (sliznice, cesty dýchací). Výskyt alergií v celosvětovém měřítku stoupá (např. senná rýma 20 % populace) a nutno říci, že její přesný mechanismus není zcela objasněn. Léčba se soustřeďuje spíše na zmírnění příznaků, sedaci pacienta a prevenci (například potravinové dietní omezení, antialergické opatření v bytě) prostředí. Nejčastějším alergenem jsou bílkoviny nebo jednoduché látky, které se stávají alergenem po vazbě na bílkoviny organismu. U mladších dětí převládají **potravinové alergie** (mléko, lepek, bílkoviny sóji, vaječné bílkoviny), u starších **inhalační alergie** (pyly, prach, těla roztočů, lupy) vedoucí k chronickému zánětu dolních cest dýchacích = **astmatu** (výskyt 10 % dětské populace v ČR). Další skupinou jsou **kontaktní alergen**y (latex, srst, nafta, ale

i heřmáněk) způsobující místní podráždění a různé typy kopřivky či dermatitid jako ekzému. Jednotlivé typy projevu se kombinují a tak často potravinový alergen se projeví na kůži jako vyrážka nebo ekzém.

Život ohrožujícím alergickým akutním projevem je tzv. **anafylaktický šok**, kdy dochází k otoku některých orgánů, křeči průdušek a selhání oběhu krve. Důvodem může být například bodnutí určitým hmyzem. Takovýto záchvat vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc. V současné době se v léčbě alergií sahá po kortikoidech (steroidní látky) a imunosupresivech. V otázce dědičnosti alergií se spekuluje o vrozené dispozici a zvýšené citlivosti potomstva, např. při atopickém ekzému.



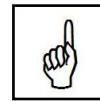
Zamyslete se, zda problematiku systémové toxicity (především rozdíly mezi mutagenitou a alergizací) chápete. Pokud ne, zkuste se ještě jednou zaměřit na oblasti, které vám nejsou zcela jasny, a případně se dotázat na přednáškách a cvičeních.

2.2.3 Závislost účinku na dávce



Při popisu toxického účinku látky je nutné použít vedle kvalifikace také kvantitativní vyjádření. Mezi dávkou a vyvolaným účinkem existuje vztah. Účinek dávky toxické látky je závislý na velikosti, koncentraci, způsobu vstupu do organismu, druhu organismu a době, po kterou působí.

Dle EPA rozlišujeme dva typy účinku:



- **bezprahový** (karcinogenní)
- **prahový** (ostatní).

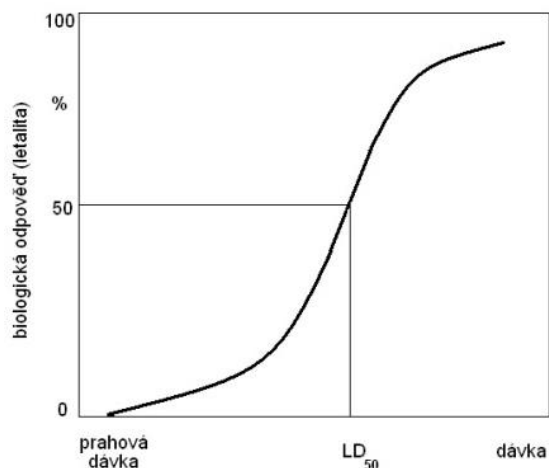
Závislost účinku na dávce popisuje logaritmická křivka, která vyjadřuje počet reagujících jedinců v testu v závislosti na koncentraci toxické látky.

Toxický účinek (U) je závislý na koncentraci c dávky a době působení. Roli hraje samozřejmě místo účinku a reverzibilní/nereverzibilní vazba na receptor (n).

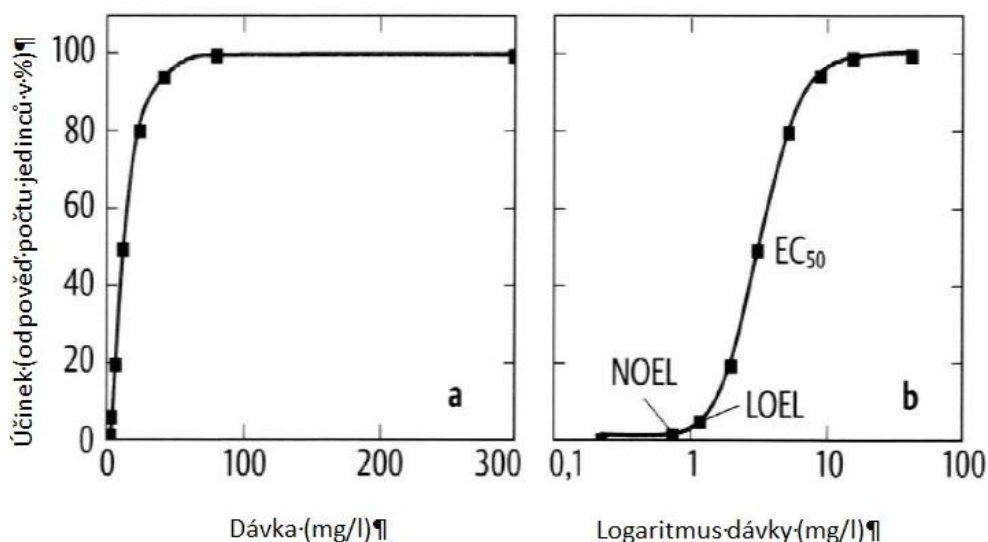
$$U = f(c \cdot t^n)$$

pokud $n = 0$ – dokonale vratná vazba, účinek závisí na koncentraci, po ukončení expozice odezní toxické účinky (např. inhalační anestetika)

$n = 1$ – nevratná vazba na receptor



Tab. 3 Typická závislost toxicity na dávce látky



Tab. 3 Závislost účinku na dávce: a) lineární měřítko, b) semilogaritmické měřítko

Bezprahová závislost - pro karcinogeny, mutageny a alergeny se předpokládá, že neexistuje zcela bezpečná dávka a jakkoli malá dávka může způsobit účinek. Teoreticky jeden atak DNA může vést k jejímu poškození, a proto mluvíme o bezprahovém účinku. Určit bezprahovou závislost účinku toxické látky na dávce je velmi obtížné, nejsou známy konkrétní akutní projevy toxické látky.

Prahová závislost - na přítomnost toxické látky reagují jedinci od určité koncentrace. Od nulové do počáteční (prahové) koncentrace účinnost toxické látky na dávce není závislá a taková koncentrace je označována jako ED₀, NOEL či NOAEL. Za prahovou koncentrací začíná logaritmická závislost účinku na dávce, na níž leží bod, kdy na dávku reaguje 50 % jedinců = LD₅₀. Závislost účinku na dávce končí, pokud již reagovali všichni jedinci ze souboru = LD₁₀₀. Poté je účinek na dávce nezávislý.

Vysoce toxické látky vykazují výraznou **strmost** logaritmické závislosti akutní toxicity na dávce, u chronické toxicity na dávce bude strmost daleko nižší.

2.2.4 Indexy toxicity

Pro kvantitativní vyjádření toxického účinku se používají **toxické indexy** vyjadřující závislost účinku na dávce (koncentraci) toxické látky. Musí obsahovat údaje o toxické dávce spolu s dalšími údaji, jako je charakter účinku (smrtný, inhibiční), množství a druh organismů, u nichž byl vyvolán sledovaný účinek a doba expozice.

- **Toxický index** - závisí na druhu exponovaného organismu, na způsobu a podmínkách expozice.

Dávka bývá vyjádřena hmotnostní jednotkou – nejčastěji v gramech či jeho násobcích a dílech (kg, mg, μ g). Dále musí být uváděna hmotnost organismu, na kterou se dávka vztahuje – např. mg/kg či g/kg, popř. mol/kg.

Nejčastější toxické indexy jsou:

- **LD50 a LD100 (LC50 a LC100)** – indexy akutní toxicity vyjadřující letální (smrtnou) dávku (LD – lethal dose) nebo koncentraci (LC – lethal concentration), při níž zahyne 50 nebo 100 % jedinců v testovaném souboru. Jednotkou je obvykle mg či g/kg hmotnosti organismu.
- **ED50, ED100, ED0 (EC50, EC100, EC0)** – efektivní dávka (effective dose) či koncentrace (effective concentration), při které reaguje daný počet jedinců (polovina, všichni nebo žádný jedinec) na sledovaný účinek (hepatotoxický, inhibiční, atd.).
- **MIC** (minimální inhibiční koncentrace) jsou indexy, užívá se v mikrobiologii při určování bakteristického, resp. baktericidního účinku.
- **NOEL** (no observed effect level) – koncentrace, při níž nejsou pozorovatelné žádné účinky látky (práh).
- **NOAEL** (no observed adverse effect level) - nejvyšší úroveň expozice, při které není pozorována žádná nepříznivá odpověď na statisticky významné úrovni ve srovnání s kontrolní skupinou, jsou porovnávány účinky, které nejsou považovány za nežádoucí ani za prekuzory nežádoucích účinků.
- **LOEL** (lowest observed effect level) - nejnižší úroveň expozice, při které je ještě pozorována statisticky významná odpověď na statisticky významné úrovni ve srovnání s kontrolní skupinou.
- **LOAEL** (lowest observed adverse effect level) - nejnižší úroveň expozice, při které je ještě pozorována nepříznivá odpověď na statisticky významné úrovni ve srovnání s kontrolní skupinou.



U indexů musí být vždy uvedeny **podmínky jejich určování**.
Např. **LD50 iv.-2hod. potkan = 5 mg/kg**

V toxikologii jsou sloučeniny konvenčně děleny do kategorií dle kritérií nebezpečnosti, příkladem je následující tabulka dle akutní toxicity podle LD50 pro potkana po orálním podání v mg/kg potkana.

Látka	LD50 potkan, p.o. (mg/kg)	Příklad
Supertoxická	< 5	botulotoxin, As ³⁺ , strychnin
Extrémně toxická	5 - 50	BaCO ₃
Silně toxická	50 - 500	Cd ²⁺ , Pb ²⁺ , methanol, DDT
Mírně toxická	500 - 5000 morfin	NaCl, CuSO ₄
Málo toxická	5000 - 15000	ethanol
Prakticky netoxická	> 15000	BaSO ₄

Tab. 4 Konvenční kategorizace toxických látek

Česká a evropská (EU) legislativa třídí jedy (toxické látky) podle akutní toxicity do třech skupin: silně toxické (T+) - smrtelná dávka méně než 25 mg/kg, toxické – smrtelná dávka (T) 25 - 200 mg/kg, škodlivé (Xn) - smrtelná dávka 200 - 2000 mg/kg. Tato zjednodušená škála je vhodná pro legislativní účely.

Bohužel toto je v praxi zcela ideální stav, protože většina látek se jak v expozičním prostředí, tak v lidském těle vyskytuje ve směsi s jinými požitými nebo jinak přítomnými látkami. Tyto látky spolu pochopitelně interagují na základě svých chemických vlastností. Docházet může k několika druhům ovlivnění účinku, což shrnuje spolu s příklady následující tabulka:

Druh účinku	Toxicita (hypotetická)	Příklad
Aditivní	$2 + 3 = 5$	Organofosfátové pesticidy
Synergismus	$2 + 3 = 20$	Kouření cigaret + azbestóza
Potentiace	$2 + 0 = 10$	Alkohol + tetrachlormethan
Antagonismus	$6 + 6 = 8$ nebo	Toluen + benzen nebo
	$5 + (-5) = 0$ nebo	kofein + alkohol nebo
	$10 + 0 = 2$	BAL (Lewisit)+ rtuť

Tab. 5 Matematické vyjádření chemických interakcí

2.2.5 Expoziční limity

Legislativně jsou stanoveny různé přípustné expoziční limity - PEL, např. v pracovním procesu - látky, se kterými přicházejí pracovníci do styku, jsou hlídány

pomocí expozičních limitů. Jsou nastaveny tak, aby zaměstnanec po osmihodinové pracovní době nedosáhl újmy na zdraví. Tyto limity upravuje nařízení vlády.

- **NPK-P** - nejvyšší přípustná koncentrace látky v pracovním a vnějším prostředí, která může být dosažena za osmihodinovou pracovní dobu. Někdy se používá termín odvozené pracovní limity.
- **NPK-K** - stanovují se obdobně jako celodenní průměry nebo maximální krátkodobé (30 min).
- **PPD** (průměrná denní dávka škodlivin) – vyjadřuje komplexní toxický účinek látek z prostředí, jelikož nikdy nejsme exponováni pouze jedné noxe, ale celé směsí, které tvoří tzv. toxické pozadí.
- **ADI** - hodnota přijatelného denního příjmu (acceptable daily intake) - označuje maximální denní množství látky, které při každodenním příjmu celoživotně nezpůsobí újmu (u léků a potravinových doplňků).
- **TDI** – (tolerable daily intake) tolerovatelný denní příjem látky, vyjádřený na kilogram hmotnosti člověka, tento index se používá ve směrniciích EU.
- **TWI** – (tolerable weekly intake) hodnota tolerovatelného týdenního příjmu.
- **BET** (biologické expoziční testy) – odhad stupně intoxikace člověka škodlivinami stanovením koncentrace škodliviny v biologickém materiálu. Umožňují posoudit zátěž organismu a individuální rozdíly v expozici, přispívá k prevenci chorob z povolání. Na rozdíl od NPK neukazují BET ostré hraniční limity mezi bezpečnou a nebezpečnou expozicí a informace nejsou dostupné zdaleka u všech škodlivin.
- **Monitorování expozice** – sledování škodlivin v biologickém materiálu

K vyjádření se používá jednotek dle charakteru látky, obvykle g/m^3 nebo ve starších jednotkách $\text{ppm} = 1/1000000 \text{ mg/kg} = 1\text{ppm}$.

Pro životní prostředí existují také limity pro ovzduší, pro vodu, půdu. Ty jsou v porovnání nižší, jelikož expozice trvá 24 hodin denně.



1. *Jak rozdělujeme toxický účinek z hlediska místa účinku?*
2. *Které orgány buňky bývají cílem toxického účinku?*
3. *Popište teratogenní účinek a srovnajte jeho následky na další generaci s jinými druhy specifického účinku.*
4. *Co znamená, že karcinogeny mají bezprahový účinek?*
5. *Jaké limity byste musel znát a dodržovat jako zaměstnavatel ve firmě, která pracuje s chemickými látkami?*
6. *Jaký druh účinku lze očekávat pro kombinaci ethanol a tetrachlormetan?*
7. *Nakreslete graf závislosti účinku na dávce v semilogaritmickém tvaru a popište důležité body (práh, NOEL, LOEL, LD50).*
8. *Jaké informace MUSÍ obsahovat každý index toxicity?*
9. *Diskutujte narkotický účinek látek (místo, vratnost, původci, terapie)*

3 OTRAVY + TERAPIE

3.1 Diagnóza otrav

Působení toxických látek na některé orgány a jejich funkce vytváří komplex klinických příznaků. Jejich znalost a rozpoznání hlavně časných příznaků otrav je rozhodující pro včasnou diagnózu a zahájení vhodné léčby. Mezi hlavní klinické příznaky akutních otrav patří:

- poruchy centrálního nervového systému
- poruchy dýchání
- poruchy kardiovaskulárního systému
- poruchy regulace tělesné teploty
- poruchy vnitřního prostředí
- akutní poškození jater
- akutní poškození ledvin.

Přehled příznaků poskytující důležitý nástroj při rozpoznání otrav se nazývá **symptomatologie**. Symptomy otrav neznámým jedem rozdělujeme místně.

3.1.1 Kůže

je nejčastěji prvním místem odrazu otravy:

- **kyanóza** - modrofialové zabarvení kůže způsobené nedostatečným okysličením (CO, NO)
- **melanodermie** = hyperpigmentace - patologické zabarvení kůže (zhnědnutí, zešedivění, bronzový nádech)
- **krvácení do kůže** (zejména sloučeniny fosforu a barya)
- **edémy**
- **nadměrná perspirace** (pocení)
- **kožní poruchy** - zejména při poleptání - lokální otrava
- **změna barvy vlasů** (ne přeliv!)
 - zelená = otrava mědí
 - modrá = kobalt
 - rudá = anilinové barvy
 - bílá = chlor

3.1.2 Dýchací soustava

Zejména těkavé látky a plyny dráždí sliznice nosní a sliznice horních cest dýchacích:

- perforace (proděravění) nosní přepážky (kokain, chrom)
- krvácení z nosu (KI, KClO₃, benzen)
- otupení čichu (Cl₂, CS₂, H₂S)
- zápach dechu - bývá charakteristický pro některé otravy
 - po česneku = arsen, organofosfáty, thalium
 - po mandlích = kyanidy

- zkažená vejce = sirovodík
- krvácení z plic (halogeny, benzín, ether, CS₂, NH₃)
- plicní edém (Cl₂, fosgen)

3.1.3 Trávicí soustava

Pokud intoxikovaný může komunikovat, je schopen obvykle popsat pachut' v ústech, která je pro některé otravy příznačná:

- kovová chuť (H₂S, Br, KI, As, Pb)
- česneková chuť (HCl₃, As)
- nasládlá chuť (H₂S)
- snížení chuti (Pb²⁺, Hg²⁺, kofein, morfin, nikotin, chinin).

Z dalších charakteristik jsou to:

- zbarvení sliznice ústní dutiny (žlutá - HNO₃, černá - Ag, šedé lemy dásní - Pb, Bi, namodralé lemy - Hg)
- nadměrná salivace = slinění (H₂S, B, X⁻, ClO₃, Bi, Mn, ether, nitroglycerin)
- vyschlost v krku (Li⁺, As, Ba, atropin, fenmetrazin, KClO₃)
- parestezie - porušení vnímání pocitu v ústní dutině - (kafr, kokain, methanol, HCN)
- polykací potíže - při velkém poleptání nebo obrnách dýchacího svalstva
- nauzea = žaludeční nevolnost, nucení ke zvracení
- žaludeční a dvanáctníkové vředy (chromany, dichromany).

Důležitým vzorkem k analýze je, ač se to nemusí zdát vždy příjemné, vzorek zvratků.

- bělavé zvratky - Ag, As
- modrozelené - soli Cu, CrO₄
- světélkující ve tmě - P
- zpěněné - OH⁻, KCN, saponin (rostlinný glykosid).

Vyšetření stolice často obsahuje krev, zbarvení opět může prozradit zdroj otravy:

- černá - Fe, Pb, Bi
- zelená - Hg₂Cl₂, As, Cu, CrO₄.

3.1.4 Urogenitální ústrojí

Zásadním krokem k určení otravy je vyšetření moči, které může často odhalit původ otravy díky přítomnosti metabolitů. Většina jedů působí na změnu objemu moči nebo obsah látek běžně do moči neprostupujících:

- **proteinurii** (albuminurii) = výskyt bílkovin v moči
- **hemoglobinurie** (hematurie) = výskyt krve v moči
- **polyurie** = nadměrné vylučování moči, (CO nebo kyseliny)
- **oligonurie** (oligurie) = snížení vylučování moči
- **anurie** = zástava vylučování moči při těžkém poškození ledvin, např. způsobené těžkými kovy jako Au, Hg, Pb, Bi, As

- **podráždění cest močových** = při vylučování dráždivých jedů, (např. AsH₃, As, Sb, Hg, methanol, formaldehyd, kyselina šťavelová, anilin).

Po požití určitých látek může u mužů dojít k erekci (např. po otravě afrodiziaky, kokainem či strychninem).

3.1.5 Krev

Analýza krve je také velmi důležitým prvkem pro stanovení původu otravy:

- **hemolýza** - rozklad červených krvinek za současného uvolňování krevního barviva, (např. - naftol, čpavek, glycerin, kyselina octová, chloroform, benzen, pavoučí a hadí jedy)
- **methemoglobinemie**, hemoglobinemie - oxidace Hb, (např. NO₃⁻ nebezpečné zejména u kojenců, nutné sledovat pitné vody, KClO₃, NO₂⁻, anilin)
- **poruchy srážlivosti** krve (heparin, citrát sodný, hadí jedy)
- **poruchy krvetvorby** (benzen, anilin, hypnotika, antipyretika, cytostatika).

3.1.6 Nervová soustava

Při zasažení center v mozku jsou vyvolávány jedem reakce mající vliv na stav celého těla:

- poruchy vědomí (hypnotika, narkotika)
- závratě (Ba, antipyretika, chinin, hypnotika, soli Li, alkoholy)
- poruchy koordinace (nikotin, kofein, CO, H₂S, Br⁻, As, Hg, methanol, ethanol)
- halucinace (N₂O, benzin, methanol, ethanol, hypnotika, narkotika, LSD, alkaloidy, jodoform, kafr)
- excitace (methanol, ethanol, HCN, N₂O, H₂S, KClO₃, Br⁻, As, Pb, Hg, Sb, Bi, benzen, různé alkaloidy)
- nespavost - většina otrav (mimo anestetik)
- poruchy inteligence (CO, As, Pb, Hg, Br⁻, I, benzin, LSD,)
- úzkost až deprese (efedrin, toluen)
- křeče (strychnin, kurare)
- třes (Hg – typický příznak otravy olovem!!!, Ba, Br⁻, I, Li⁺)
- obrny (Hg, As, Pb)
- bolest hlavy – vyskytuje se skoro u každé otravy kromě opiátu a sedativ
- **hemorrhagická encefalitida** - krvácení do mozku, následně zápal mozkových blan (arsenobenzeny).

3.1.7 Zrak

Docházet může k poruchám zraku až slepotě - (methanol, Sb, P, Ba, fenol, nitrobenzen, atropin, nikotin, hadí jedy), rozlišujeme širokou škálu příznaků a poškození zraku:

- **atrofie** zrkového nervu (zakrňování) - (methanol, CO, jodoform, tabák)
- **chromatopsie** - barevné vidění
 - **xanthopsie** - žluté vidění - (CO, Cr, Pb, As, dinitrobenzen)

- **cyanopsie** - modré vidění - (amylalkohol-pentanol, jodoform)
- **chloropsie** - zelené vidění - (Pb, strychnin, chinin, LSD)
- **erythroopsie** - červené vidění - (pentanol, atropin, CS₂, námel)
- **ianthinopsie** - fialové vidění - (atropin)
- snížení barvocitu - rozpoznávání barev - (CO, Pb, methanol, ethanol, jodoform, CS₂)
- **nystagmus** - mimovolné kmitavé pohyby očí, záškuby, třes očí - (As, Pb, I-, methanol, ethanol, ether, HCCl₃, HCl₃, HCN, CS₂)
- **mydriáza** - rozšíření zornic - při každé otravě, při níž se postižený dusí -(kokain, extáze, efedrin, LSD, amfetaminy)
- **mióza** – zúžení zornic (heroin, morfin, benzodiazepiny, organofosfáty)

3.1.8 Sluch

Vyvolány mohou být sluchové halucinace, hučení v uších až hluchota (CO, Li⁺, As, Sb, Ba, Pb, Hg, methanol, ethanol, ether, HCCl₃, HCB₃, HCl₃, hydrochinon, resorcin, fenol, kokain, kofein, morfin).

3.2 Terapie otrav

Základním cílem terapie otravy je jednak přerušení toxického účinkování xenobiotika, a pak zachování fyziologických funkcí životně důležitých orgánů intoxikovaného.

3.2.1 Přerušení toxického účinku

Provádí se eliminací xenobiotika z organismu nebo detoxikací xenobiotika nebo kombinací obou postupů.

3.2.1.1 ELIMINACE XENOBIOTIKA Z ORGANISMU (vyloučení)

- **Navození zvracení:** po perorální otravě nebo podáním emetik (např. apomorfin)
- **výplach žaludku:** nejúčinnější 30 min. po požití. Dá se použít i v bezvědomí vlažnou vodou nebo fyziologickým roztokem s příměsí adsorpční látky, např. KMnO₄. Po výplachu žaludku se k adsorpci toxické látky podává mléko nebo vaječné bílky
- **výplach střev:** provádí se při otevření břišní dutiny
- **podání laxativ** = projímadel – k urychlení eliminace – např. MgSO₄, Na₂SO₄
- **forsírovaná diuréza:** zvýšené vylučování moči pro rychlejší eliminaci škodliviny
- **hemoperfúze:** průchod krve přes adsorpční látku, na níž se zachytávají noxy, používá se při otravách meprobamátem nebo organofosfáty
- **hemodialýza:** při otravách barbituráty, ethanolem, etylenglykolem, methanolem, Provádí se dializačním roztokem.
- **výměnná transfúze:** výměna krve za jinou, nepoškozenou
- **hyperbarická oxygenoterapie:** založena na rozdílném tlaku vázané škodliviny a léčiva. Provádí se při otravě CO (zvýšeným tlakem O₂).

3.2.1.2 DETOXIKACE XENOBIOTIKA

K inaktivaci toxické látky již vstřebané do krevního oběhu se používají **antidota**. Seznam nejdůležitějších antidot je uveden v následující tabulce.

Použití u otrav	Antidotum	Poznámka
organofosfáty, karbamátové pesticidy	atropin	títrovat do vymizení muskarinových příznaků
methanol, ethylenglykol	ethanol	koncentrace ethanolu v séru by měla být 1 promile
benzodiazepiny	flumazenil	nenahrazuje nutné zajištění vitálních funkcí
opioidy	naloxon	opatrně u kardiaků - vyvolává plicní edém
heparin	protamin	nebezpečí anafylaktické reakce
anticholinergní látky (alkaloidy, antipsychotika)	fyzostigmin	neužívat při otravě tricyklickými antidepresívy
methemoglobinémie	metylénová modř	léčit až při hladině MetHb nad 30 %
kyanidy	natrium thiosulfát (Kyanidový kit)	při methemoglobinémii neužívat metylénovou modř - uvolňuje kyanidy
acetylcystein	paracetamol	

Tab. 6 Antidota pro terapii otrav

Antidota působí buď **specificky** na danou látku, nebo **nespecificky** na všechny škodliviny. Mohou zamezit nebo omezit absorpci toxické látky do organismu, není-li ještě vstřebaná. Provádí se inaktivací (neutralizací) nebo adsorpcí.

Například nespecifické antidotum **živočišné uhlí** se používá při akutních otravách organickými i anorganickými jedy. Naváže částice toxické látky na uhlí (adsorpcí), čímž zamezí jejímu vstřebání.

Specifická antidota mohou toxické látky převést na špatně vstřebatelnou nebo nevstřebatelnou, nebo méně toxickou látku. Také mohou urychlit eliminaci toxické látky ven z organismu.

Cheláty urychlují eliminaci toxické látky tvorbou komplexu, tvoří s dvoj- a trojmocnými kovy v těle cheláty – ty jsou mobilnější a rychleji se dostávají ven:

- edatan vápenato-sodný specificky při otravě olovem
- penicilamin při otravě těžkými kovy (Cu, Hg, Zn, Pb)
- dimerkaprol – proti lewisitu (arsenová bojová látka) nebo při otravě Au, Ag, As.



1. *Jmenujte antidota pro methanol, organofosfáty a acetylcystein.*
2. *Jaké látky vyvolávají chromatopsii?*
3. *Co je to anurie a jaké látky ji způsobují?*
4. *Vyjmenujte typický zápach z úst při otravách kyanidy.*
5. *Jak vypadá otrava rtutí?*
6. *Které látky jsou tzv. krevními jedy?*
7. *Diskutujte dilataci zornic v závislosti na intoxikaci různými drogami. Kdy dochází k mydriáze a kdy k mióze?*
8. *Poznali byste intoxikaci arsenem podaným v kávě? Jmenujte příznaky a poté porovnejte své závěry s kapitolou anorganických látek.*

4 TESTOVÁNÍ TOXICITY

Hodnocení toxických účinků je součástí predikční a experimentální toxikologie. Toxicita je nejčastěji hodnocena testováním na pokusných zvířatech. Nicméně v poslední době se stále více pod tlakem veřejnosti převádějí testy na alternativní směry včetně odhadů pomocí počítačových modelů. V současnosti se eviduje přes 10 milionů popsaných chemických sloučenin a ročně jich několik stovek přibývá. U nových derivátů obvykle není jasný toxický účinek, leč tyto informace je nutné před použitím takové sloučeniny v průmyslu získat. Ačkoli se jedná o časově i finančně náročný postup, dlouhodobý přínos je nedocenitelný.

Informace lze také získávat z chemických provozů (pracovní lékařství, klinická toxikologie) a při chemických nehodách, katastrofách a epidemiích. Interpretací výsledků a pomocí opatření lze pak chránit životy a zdraví dalších tisíců lidí.

Zejména díky chemizaci v posledních sto letech a přibývajícím civilizačním chorobám a chronickým onemocněním je toxikologie nezbytným pomocníkem chemického průmyslu a ochrany zdraví obyvatelstva v tomto směru.

4.1.1 In vivo

Většina toxikologických údajů pochází z testů na zvířatech. Nicméně mezidruhové rozdíly jsou velké a často problematicky interpretovatelné a aplikovatelné. Například methanol je toxický pouze pro člověka. Podobně i látka, která projde veškerým testováním toxicity, pak může po čase vyjevit chronickou toxicitu. Nejčastější pokusná laboratorní zvířata jsou

- potkan
- myš
- králík (oční testy, dermální testy)
- morčata (alergizace)
- křečci (karcinogenita)
- prase – speciální malý typ (metabolicky nejbliž člověku)
- pes, kočka, opice (v menší míře).

Každý test musí zastupovat jedinci stejného stáří, pohlaví je zastoupeno 1:1, musí mít kontrolní skupinu, která nedostává testovanou látku, ale ostatní podmínky musí být identické. Testování se řídí pevnými pravidly Kontroly a řízení pokusů (QA/QC Quality Assessment/Quality control) a dle systému Správné laboratorní praxe (GLP – Good Laboratory Practise).

4.1.1.1 Testy akutní toxicity

Hodnotí se účinky, které se dostaví v krátkém čase po jednorázovém podání:

- skupiny mívají 6 – 10 jedinců + kontrolní skupina
- výsledný index toxicity MUSÍ obsahovat údaj o způsobu podání, délce expozice, testovaném jedinci
- pozorování obvykle po dobu 14 dnů

- stanovuje se mortalita jako LD₅₀ nebo LC₅₀ a závislost účinku na dávce.

4.1.1.2 Testy subakutní toxicity

- Délka testu 28 – 90 dní
- přísně homogenní testovaná + kontrolní skupina (stejný věk, pohlaví, hmotnost)
- každodenní jednorázová expozice dané látky
- v průběhu testu pozorování biochemických reakcí (rozbor moči)
- po skončení testu usmrcení a hodnocení toxicity na jednotlivé orgány
- důležité pro stanovování NOAEL a LOAEL a pro plánování chronických testů.

4.1.1.3 Testy chronické toxicity

- Dlouhodobý test opakovaných expozic, u potkana 2 roky životnost
- zkoumají se biochemické parametry a příčina smrti
- důležité pro stanovení NOAEL a LOAEL a popis dlouhodobého účinku.

4.1.2 In vitro

Působení látek lze testovat na jednoduchých živých systémech:

- jednoduché organismy – bičíkovci, prvoci, bakterie, sinice, červi
- buněčné preparáty – bílé krvinky, jaterní buňky, nádorové buňky.

Provádějí se rutinní testy akutní toxicity na nitěnkách *Tubifex tubifex* nebo testy mutagenity na bakteriích *Salmonella typhimurium* – tzv. **Amesův test**. První varování o karcinogenitě pochází z in vitro testů na mutagenitu (cca 80 % mutagenů má karcinogenní účinek, ale naopak ne!). Výsledky mají sloužit zejména pro základní toxikologický výzkum zahrnující studium biochemických procesů, mechanismu účinku a pro molekulárně genetické experimenty.

4.1.3 Predikční metody

Vztahy mezi strukturou a biologickou aktivitou látek lze vyjádřit jak kvalitativně (mutagenita, karcinogenita atd.), tak kvantitativně a tím s větší či menší spolehlivostí předpovědět velikost účinku látek na základě zvolených parametrů struktury. Studium takovýchto kvantitativních vztahů je již dlouho používáno jak ve vývoji nových léčiv, tak v toxikologii. Metodologie, která umožňuje najít tyto korelační vztahy, se jmenuje **QSAR (quantitative structure-activity relationship)**. Klasický přístup QSAR umožňuje popsat vztah mezi strukturou a biologickou aktivitou v sériích strukturně podobných látek. Moderní prostředky mapování a molekulárním modelováním umožnily inkorporovat i prostorové interakce s receptory, které jsou silně specifické, přesto tyto metody bývají někdy nespolehlivé.



1. Jak rozlišujeme testy z hlediska délky expozice?
2. Popište účel Amesova testu.
3. Co je QSAR a na co slouží?

5 LEGISLATIVA

Cílem této kapitoly je poskytnout informace o vývoji právních nástrojů týkajících se chemických látek, a to na národní i mezinárodní úrovni. Je důležité si uvědomit, že v legislativě týkající se nakládání s chemickými látkami dochází k neustálým změnám, a proto je nezbytně nutné vyhledávat aktuální informace z adekvátních zdrojů na národní i evropské úrovni.



Chemický průmysl denně vyrobí značné množství chemických látek a směsí, které mají mnohdy také nebezpečné vlastnosti jako hořlavost, výbušnost, toxicitu a představují určité riziko jednak pro zdraví člověka, ale i na stav životního prostředí. Jen v zemích Evropské unie bylo mezi lety 2008 a 2013 registrováno 37 tisíc nových chemických látek a toto číslo se dále zvyšuje. Proto je nutné určitým způsobem kontrolovat, shromažďovat a unifikovat nezbytné údaje o chemických látkách a ukotvit je v legislativě platné nejen v EU, ale také celosvětově. Zkušenosti z ekologických katastrof také daly vzniknout mezinárodním smlouvám pokrývajícím problematiku životního prostředí, např. *Úmluva o účincích průmyslových havárií přesahujících hranice států, Vídeňská úmluva o látkách poškozujících ozonovou vrstvu, Stockholmská úmluva o perzistentních organických polutantech*, viz **Sbírka mezinárodních smluv**.

Legislativa za poslední roky přinesla řadu změn v zacházení s chemickými látkami. Principy chemické politiky obsahuje rozsáhlý právní předpis Evropského společenství

– **nařízení 1907/2006/ES o registraci, posuzování, vyhodnocování, povolování a omezování chemických látek (= nařízení REACH)**,

kteří umožňuje v EU vyrábět jen takové chemické látky, které jsou v EU řádně registrovány. Cílem nařízení je dosáhnout v Evropské unii do roku 2020 stavu, kdy budou vyráběny a používány pouze chemické látky se známými vlastnostmi způsobem, jehož bezpečnost bude prověřena. Kontrolním úřadem pro tyto účely je Evropská chemická agentura (ECHA), která provádí registrace a kontroluje, jak výrobci a dovozci plní povinnosti dané nařízením REACH.

REACH dává spotřebitelům a veřejnosti právo na informace o výskytu nebezpečných látek. Vývozci i dovozci jsou povinni informovat spotřebitele o rizicích, kterým jsou při používání chemických látek vystaveni. Tyto povinnosti jsou definovány v **nařízení CLP 1271/2008/ES (o klasifikaci, označování a balení látek a směsí)** a v **bezpečnostních listech** (MSDS = material safety data sheets).

Zvláštní skupinou jsou látky vzbuzující mimořádné obavy (tzv. **SVHC = substances of very high concern**), čili toxické, karcinogenní, mutagenní, reprotoxické, perzistentní nebo bioakumulativní chemické substance.

V České republice se právní předpisy vydávají ve sbírce zákonů, mezinárodní právo (mimo práva Evropské unie) přijaté do právního řádu ČR vychází ve Sbírce mezinárodních smluv (Sb.m.s.). Používání chemických látek je konkrétně omezeno právními předpisy, kterými jsou především:

- **zákon č. 350/2011 Sb., o chemických látkách a chemických směsích**
- vyhláška č. 402/2011 Sb., o hodnocení nebezpečných vlastností chemických látek a chemických směsí a balení a označování nebezpečných chemických směsí
- zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví, ve znění pozdějších předpisů
- zákon č. 133/1985 Sb., o požární ochraně, ve znění pozdějších předpisů
- zákon č. 185/2001 Sb., o odpadech a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- nařízení vlády č. 467/2009 Sb., kterým se pro účely trestního zákoníku stanoví, co se považuje za jedy
- vyhláška č. 162/2012 Sb., o tvorbě názvu nebezpečné látky v označení nebezpečné směsi
- vyhláška č. 163/2012 Sb., o zásadách správné laboratorní praxe.

Dále existuje legislativa zaměřená na jednotlivé složky životního prostředí, prevenci havárií, potravin, odpadové hospodářství, atd.

5.1 Hodnocení a klasifikace chemické látky a směsi

V rámci Organizace spojených národů (OSN) byla vyvinuta kritéria pro klasifikaci a označování s cílem usnadnit mezinárodní obchod a zajistit ochranu lidského zdraví a životního prostředí. Nástrojem k tomuto je Globálně harmonizovaný systém klasifikace (GHS), jehož evropskou verzí je Nařízení CLP č. 1272/2008/ES. Ačkoli se tyto dva systémy mírně liší, klíčové věci jsou stejné.

Povinnost klasifikovat látky dle CLP vešla v platnost 1. ledna 2010, pro směsi vejde v platnost 1. června 2015.

U většiny chemických látek neexistují informace o jejich dopadu na zdraví a život organismů (ekosystému). Při hodnocení jejich nebezpečnosti se používají termíny:

- **hazard** (nebezpečnost) – potenciální schopnost sloučeniny vyvolat toxický účinek, roste s toxicitou, zákeřností a nevratností účinku. Čím je dávka menší, tím je hazard větší
- **riziko** – realizace hazardu (pravděpodobnost $<0,1>$), roste se stálostí látky v prostředí

Na hodnocení rizika existují doporučené postupy, v zásadě je nutno znát 4 parametry: hazard, expozici, závislost velikosti účinku na dávce a definovanou exponovanou skupinu.

Chemické látky či směsi se klasifikují do příslušné **třídy nebezpečnosti** na základě zhodnocení nebezpečí dle třech kritérií:

- fyzikální nebezpečí
- nebezpečí pro zdraví
- nebezpečí pro životní prostředí.

Pokud nebezpečnost látky či směsi splňuje kritéria více tříd, přiřadí se jedna nebo více **kategorií** pro každou třídu nebezpečnosti.

Fyzikální nebezpečnost
Výbušniny (nestabilní výbušniny, podtřídy 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 a 1.6)
Hořlavé plyny (kategorie 1 a 2)
Hořlavé aerosoly (kategorie 1 a 2)
Oxidující plyny (kategorie 1)
Plyny pod tlakem (stlačený, zkapalněný, zchlazený zkapalněný nebo rozpuštěný plyn)
Hořlavé kapaliny (kategorie 1, 2 a 3)
Hořlavé tuhé látky (kategorie 1 a 2)
Samovolně reagující látky a směsi (typ A, B, C, D, E, F a G) (typy A a B)
Samozápalné kapaliny (kategorie 1)
Samozápalné tuhé látky (kategorie 1)
Samozahřívající se látky a směsi (kategorie 1 a 2)
Látky a směsi, které při styku s vodou uvolňují hořlavé plyny (kategorie 1, 2 a 3)
Oxidující kapaliny (kategorie 1, 2 a 3) (kat. 1 a 2)
Oxidující tuhé látky (kategorie 1, 2 a 3) (kat. 1 a 2)
Organické peroxidy (typ A, B, C, D, E, F a G) (typy A až F)
Látky a směsi korozivní pro kovy (kategorie 1)
Nebezpečnost pro zdraví
Akutní toxicita (kategorie 1, 2, 3 a 4)
Žiravost/dráždivost pro kůži (kategorie 1A, 1B, 1C a 2)
Vážné poškození/podráždění očí (kategorie 1 a 2)
Senzibilizace dýchacích cest nebo kůže (kategorie 1)
Mutagenita v zárodečných buňkách (kategorie 1A, 1B a 2)
Karcinogenita (kategorie 1A, 1B a 2)
Toxicita pro reprodukci (kategorie 1A, 1B a 2) plus doplňková kategorie pro účinky na laktaci nebo prostřednictvím laktace
Toxicita pro specifické cílové orgány (TSCO) – jednorázová expozice ((kategorie 1, 2) a kategorie 3 pouze pro narkotické účinky a podráždění dýchacích cest)
Toxicita pro specifické cílové orgány (TSCO) – opakovaná expozice (kategorie 1 a 2)
Nebezpečnost při vdechnutí (kategorie 1)
Nebezpečnost pro životní prostředí
Nebezpečný pro vodní prostředí (akutně, kategorie 1, chronicky, kategorie 1, 2, 3 a 4)
Nebezpečný pro ozónovou vrstvu

Tab. 7 Třídy a kategorie nebezpečnosti v nařízení CLP

5.1.1 Bezpečnostní list

Jedná se o základní informační dokument obsahující souhrnné identifikační údaje o výrobcí a dovozci, nebezpečných vlastnostech a údaje nutné pro ochranu zdraví

člověka a životního prostředí. Předepisuje použití obalu, specifikuje ochranné pomůcky, upozorňuje na možná rizika. Vyžadované informace jsou zahrnuty do oddílů stanovených Nařízením Komise (EU) č. 453/2010, kterým se mění č. 1907/2006 (REACH).

5.2 Označování

O nebezpečnosti chemických látek informují standardní věty a výstražné symboly na štítcích a bezpečnostní listy. Nové výrazy nahradily staré pojmy. Nové výstražné symboly v červeném rámečku postupně nahrazují známé oranžové symboly nebezpečnosti.

EU převzala z GHS do nařízení CLP ty třídy nebezpečnosti, které nejvíce odpovídají kategoriím nebezpečnosti původní Směrnice 67/548/EHS o nebezpečných látkách (DSD). Třídy nebezpečnosti jsou dále členěny do kategorií nebezpečnosti nebo členění, které berou v úvahu speciální úpravy určité nebezpečnosti.



System GHS přijalo mnoho zemí na celém světě a nyní je používán jako základ mezinárodních a vnitrostátních předpisů pro dopravu nebezpečného zboží.



Základní požadavky na systém označování látek a směsí stanovené GHS obsahuje:

- výstražné symboly nebezpečnosti
- signální slova
- standardní věty o nebezpečnosti = H-věty (Hazard phrases)
- pokyny pro bezpečné zacházení = P-věty (Precautionary phrases)
- označení výrobku
- informace o dodavateli.

5.2.1 Výstražné symboly nebezpečnosti

Grafické symboly sdělují specifické informace o daném druhu nebezpečné látky, jsou doplněny slovním označením.

Výstražný symbol	Třída a kategorie nebezpečnosti
<p>GHS01</p> 	<p>Nestabilní výbušniny Výbušniny podtříd Samovolně reagující látky a směsi Organické peroxidy</p>
<p>GHS02</p> 	<p>Hořlavé plyny, aerosoly, kapaliny a tuhé látky Samovolně reagující látky a směsi Samozápalné kapaliny a tuhé látky Samozahřívající se látky a směsi Látky a směsi, které při styku s vodou uvolňují hořlavé plyny Organické peroxidy</p>

<p>GHS03</p> 	<p>Oxidující plyny Oxidující kapaliny Oxidující tuhé látky</p>
<p>GHS04</p> 	<p>Plyny pod tlakem: stlačené plyny zkapalněné plyny zchlazené zkapalněné plyny rozpuštěné plyny</p>
<p>GHS05</p> 	<p>Látky a směsi korozivní pro kovy Žiravost pro kůži Vážné poškození očí</p>
<p>GHS06</p> 	<p>Akutní toxicita (orální, dermální, inhalační)</p>
<p>GHS07</p> 	<p>Akutní toxicita (orální, dermální, inhalační) Dráždivost pro kůži Podráždění očí nebo dýchacích cest Senzibilizace kůže Toxicita pro specifické cílové orgány – jednorázová expozice Narkotické účinky</p>
<p>GHS08</p> 	<p>Senzibilizace dýchacích cest Mutagenita v zárodečných buňkách Karcinogenita Toxicita pro reprodukci Toxicita pro specifické cílové orgány – jednorázová, opakovaná expozice Nebezpečnost při vdechnutí</p>
<p>GHS09</p> 	<p>Nebezpečný pro vodní prostředí — akutně — chronicky</p>

Tab. 8 Výstražné symboly nebezpečnosti

5.2.2 Signální slova

Na štítku musí být uvedeno příslušné signální slovo v souladu s klasifikací dané nebezpečné látky nebo směsi.

- „Nebezpečí“ - pro závažnější kategorie nebezpečnosti,
- „Varování“ - pro méně závažné kategorie.

5.2.3 H-věty a P-věty

Standardní věty o nebezpečnosti, tzv. H-věty (Hazard phrases) a pokyny pro bezpečné zacházení, tzv. P-věty (Precautionary phrases) dle GHS nahradily dřívější R-věty a S-věty. Jsou vždy uvozeny písmenem a třímístným číselným kódem spolu s větou obsahující konkrétní varovné informace o nebezpečnosti chemické látky. Mohou se uvádět samostatně nebo také v kombinacích:

H300 Při požití může způsobit smrt

H350 Může vyvolat rakovinu

P102 Uchovávejte mimo dosah dětí

P222 Zabraňte styku se vzduchem

P231+232 Manipulace pod inertním plynem. Chraňte před vlhkem

P370+380+375 V případě požáru: Vyklid'te prostor. Kvůli nebezpečí výbuchu haste z dostatečné vzdálenosti.

5.2.4 Číselné značení

Mimo základní klasifikaci stanovuje CLP pro některé látky i číselné značení:

- indexové číslo ve tvaru číselného kódu (ABC-RST-VW-Y)
- EU číslo z Evropského seznamu existujících obchodovaných látek EINECS nebo z Evropského seznamu nově registrovaných látek ELINCS
- CAS číslo odlišující hydratované a nehydratované formy, používané v Chemical Abstracts Service v seznamu EINECS

5.3 Orgány státní správy

Státní správu v oblasti uvádění látek nebo látek obsažených ve směsích a v předmětech na trh a v uvádění směsí na trh podle tohoto zákona vykonávají a kontrolu provádějí:

- a) Ministerstvo životního prostředí
- b) Ministerstvo zdravotnictví
- c) Ministerstvo průmyslu a obchodu
- d) Česká inspekce životního prostředí
- e) krajské hygienické stanice
- f) celní úřady
- g) Státní úřad inspekce práce
- h) Ústřední kontrolní a zkušební ústav zemědělský.

5.4 Legislativa omamných a psychotropních látek

Z právního hlediska se česká legislativa řídí dle **Zákona o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů č. 167/1998**. Nařízení vlády rozděluje návykové látky na

- **omamné** - zahrnující morfinové deriváty a náhražky morfinu, kokain, hašiš
- **psychotropní** – zahrnující látky ovlivňující duševní děje, např. barbituráty, benzodiazepiny, halucinogeny, psilocybin.

Nařízení vlády č. 463/2013 Sb. o seznamech návykových látek pak poskytuje jejich seznam platný od 1. 1. 2014. Všechny tyto látky podléhají přísné kontrole, aby se znemožnilo jejich zneužívání v podobě toxikomanie. Dalšími důležitými dokumenty jsou **Zákon o prekursorech drog č. 272/2013**, Zákon o opatřeních k ochraně před škodami působenými tabákovými výrobky, alkoholem a jinými návykovými látkami a o změně souvisejících zákonů č. 379/2005 Sb.

Ústavní soud ČR rozhodl o zrušení prováděcího předpisu, kterým bylo 1. 1. 2010 stanoveno konkrétní množství **větší než malé** omamné a psychotropní látky pro potřeby skutkových podstat drogových trestných činů. **Nález Ústavního soudu** byl publikován se Sbírce zákonů pod č. **259/2013 Sb.** dne 23. 8. 2013. V důsledku toho se situace vrátila před rok 2010 a žádný právní předpis nestanoví kvantitativní hranici množství drogy pro účely odlišení přestupku a trestného činu držení drogy. V případě zadržení drogy budou její množství individuálně posuzovat orgány činné v trestním řízení, po zahájení trestního stíhání pak soudy. Díky tomuto rozhodnutí ÚS nebude vláda moci měnit seznamy zakázaných látek vládním nařízením, ale pouze změnou zákona. Trestní kolegium Nejvyššího soudu ovšem schválilo stanovisko z 13. 3. 2014 pro současnou rozhodovací praxi soudů. Z této skutečnosti plyne potřeba sjednotit judikaturu v otázce výkladu pojmu „množství větší než malé“ u omamných látek, psychotropních látek a přípravků je obsahujících. Z právních vět, vycházejících z tohoto stanoviska jmenujme:

- I. Za „množství větší než malé“ ve smyslu § 284 odst. 1, 2 tr. zákoníku je třeba obecně považovat takové množství přechovávané omamné nebo psychotropní látky nebo jedu, které vícenásobně – podle ohrožení vyplývajícího pro život a zdraví lidí ze škodlivosti jednotlivých látek – převyšuje běžnou dávku obvyklého konzumenta.
- I. Držení jen jedné dávky konzumentem drog před jejím použitím není přechováváním, ale jen tzv. spotřební držbou.
- I. Orientační hodnoty určující „množství větší než malé“ u omamných látek, psychotropních látek a přípravků je obsahujících jsou uvedeny v příloze k tomuto stanovisku.
- II. U látek uvedených v § 1 nařízení vlády č. 467/2009 Sb., kterým se pro účely trestního zákoníku stanoví, co se považuje za jedy a jaké je množství větší než malé u omamných látek, psychotropních látek, přípravků je obsahujících a jedů, ve znění nařízení vlády č. 4/2012 Sb., a v příloze č. 1 k tomuto vládnímu nařízení se za „množství větší než malé“ pokládá takové množství jedu, které na základě

současných vědeckých poznatků může po jednorázovém nebo opakovaném podání způsobit poškození zdraví.

- III. Pokud množství omamné a psychotropní látky u pachatele, který přechovával takovou látku pro vlastní potřebu, nedosáhne „množství většího než malého“, půjde při splnění ostatních zákonných znaků o přestupek na úseku ochrany před alkoholismem a jinými toxikomaniemi podle § 30 odst. 1 písm. j) zákona č. 200/1990 Sb., o přestupcích, ve znění pozdějších předpisů, neboť neoprávněně přechovával v malém množství pro svoji potřebu omamnou nebo psychotropní látku.

Typ látky	Větší než malé množství	Nejmenší množství účinné látky, kterou musí droga obsahovat
pervitin	více než 1,5 g	0,5 g (0,6 g hydrochloridu)
heroin	více než 1,5 g	0,2 g (0,22 g hydrochloridu)
kokain	více než 1 g	0,54 g (0,6 g hydrochloridu)
extáze (MDMA)	více než 4 tablety/kapsle nebo více než 0,4 g prášku či krystalů	0,34 (0,4 g hydrochloridu)
marihuana	více než 10 g sušiny	1 g
hašiš	více než 5 gramů	1 g
lysohlávky	více než 40 plodnic	0,05 g báze (psilocinu) nebo odpovídající množství psilocybinu

Tab. 9 Orientační hodnoty určující „množství větší než malé“

V trestním právu se vychází ze **Zákona č. 40/2009 Sb. §283 – 287**, definice návykové látky jsou uvedeny v §130.

Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost zveřejnilo tematický přehled *Threshold quantities for drug offences*; je k dispozici na stránkách v části *European Legal Database on Drugs (ELLD) – Topic overviews*. Tento dokument obsahuje srovnání množství drog pro osobní potřebu v jednotlivých zemích EU. Údaje jsou v přehledných tabulkách podle jednotlivých typů nedovoleného nakládání s drogami; obsahují konkrétní údaje, které země používají pro rozlišení mezi přestupkem a trestným činem.

5.5 Legislativa potravin

Státní zemědělská a potravinářská inspekce (SZPI) je národním kontaktním místem (NKM) pro **Systém rychlého varování pro potraviny a krmiva** (Rapid Alert System for Food and Feed, **RASFF**) sloužícího k oznamování přímého nebo nepřímého rizika pro lidské zdraví pocházejícího z potraviny nebo krmiva. Umožňuje rychlé a účinné sdílení informací o nebezpečných potravinách nebo krmivech mezi: Evropskou komisí, členskými státy EU a EFTA (Island, Lichtenštejnsko a Norsko) a Evropským úřadem pro bezpečnost potravin (EFSA). Systém RASFF byl zřízen na základě článku 50 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 178/2002, kterým se stanoví

obecné zásady a požadavky potravinového práva, zřizuje se **Evropský úřad pro bezpečnost potravin** a stanoví postupy týkající se bezpečnosti potravin.

V Evropě, potažmo v České republice, platí:

- **Nařízení** Evropského parlamentu a Rady (ES) č. **1331/2008**, kterým se stanoví jednotné povolovací řízení pro potravinářské přídatné látky, potravinářské enzymy a látky určené k aromatizaci potravin
- **č. 1332/2008**, o potravinářských enzimech
- **č. 1333/2008**, o potravinářských přídatných látkách
- **č. 1334/2008**, o aromatech a některých složkách potravin s aromatickými vlastnostmi pro použití v potravinách nebo na jejich povrchu
- **Vyhláška č. 122/2011 Sb.** - Novela vyhlášky (původně vyhláška č. 4/2008 Sb.), kterou se stanoví druhy a podmínky použití přídatných látek a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin
- **Vyhláška č. 121/2011 Sb.** - Novela vyhlášky (původně vyhláška č. 235/2010 Sb.), kterou se stanoví požadavky na čistotu a identifikaci přídatných látek.

Z posledních změn vztahujícím se k Nařízení (ES) č. 1331/2008 jmenujme:

- **Nařízení Komise (EU) č. 1258/2011** ze dne 2. prosince 2011, kterým se mění nařízení (ES) č. 1881/2006, pokud jde o maximální limity dusičnanů v potravinách
- **Nařízení Komise (EU) č. 835/2011** ze dne 19. srpna 2011, kterým se mění nařízení (ES) č. 1881/2006, pokud jde o maximální limity polycyklických aromatických uhlovodíků v potravinách
- **Nařízení Komise (EU) č. 594/2012** ze dne 5. července 2012, kterým se mění nařízení (ES) č. 1881/2006, pokud jde o **maximální limity** kontaminujících látek **ochratoxinu A, PCB bez dioxinového efektu** a melaminu v potravinách
- **Nařízení Komise (EU) č. 488/2014** ze dne 12. května 2014, kterým se mění nařízení (ES) č. 1881/2006, pokud jde o **maximální limity kadmia** v potravinách

Dalšími důležitými právními závazky jsou:

- **Nařízení** Evropského parlamentu a Rady (ES) č. **396/2005** ze dne 23. února 2005 **o maximálních limitech reziduí pesticidů** v potravinách a krmivech rostlinného a živočišného původu a na jejich povrchu a o změně směrnice Rady 91/414/EHS
- **Nařízení** Evropského parlamentu a Rady (EU) č. **609/2013** ze dne 12. června 2013 o potravinách určených pro kojence a malé děti, potravinách pro zvláštní lékařské účely a náhradě celodenní stravy pro regulaci hmotnosti a **o zrušení směrnice Rady 92/52/EHS, směrnic Komise 96/8/ES, 1999/21/ES, 2006/125/ES a 2006/141/ES**, směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/39/ES a nařízení Komise (ES) č. 41/2009 a (ES) č. 953/2009.

Ve shodě s novou legislativou se Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA) zavázal **do prosince 2020 nově posoudit bezpečnost (nezávadnost)** všech přídatných

látek, jež byla schválena před 20. lednem 2009. Časový harmonogram nového posuzování těchto přídatných látek stanovuje nařízení Komise (EU) č. 257/2010.



1. *Jakými právními dokumenty se řídí nakládání s chemickými látkami?*
2. *Co musí obsahovat etiketa chemické látky nebo směsi?*
3. *Co jsou to H-věty a P-věty a co nahrazují?*
4. *Pokud chce vaše firma vyrábět kojeneckou výživu, jakými právními dokumenty se bude řídit? Kde najdete seznam maximálních limitů kontaminujících látek?*

6 SPECIÁLNÍ TOXIKOLOGIE

Prvky a jejich sloučeniny se konvenčně dělí do třech skupin: anorganické sloučeniny, organické sloučeniny a organokovové sloučeniny. Toxicitu je možno odhadovat dle přítomnosti některých prvků, jejich iontů nebo funkčních skupin. Za velmi toxické je nutno považovat látky, které naše smysly nevnímají nebo jsou jimi otupeny, například oxid uhelnatý CO. Účinek se také může projevit až s určitou latencí (zpožděně). Také látky, jež jsou sice málo toxické, ale přicházíme s nimi často do styku, jelikož jsou v oběhu velmi používané, je nutno považovat za rizikové. Významný faktor toxicity látek je jejich rozpustnost ve vodě nebo slabých kyselinách, jako je žaludeční šťáva. Síran barnatý je kupříkladu netoxická látka, jelikož je nerozpustný a tím pádem nevstřebatelný, zatímco chlorid barnatý je vysoce toxický díky rozpustnosti. Přitom v obou případech se jedná o dvoumocný kation barya. Rozpustné sloučeniny arsenu jsou také nebezpečné jedy. Dle rozpustnosti lze seřadit i sloučeniny rtuti: dimethylrtuť > chlorid rtuťnatý > chlorid rtuťný.

6.1 Anorganické látky

V případě anorganických látek také platí zásada, že existují jisté zákonitosti mezi strukturou a toxickým účinkem, vycházejícím z jejich reaktivity. Do značné míry tyto vztahy vycházejí ze zařazení do periodické tabulky.

Seznam prvků a jejich sloučenin není samozřejmě úplný a detailní, což pro zaměření vašeho studia není ani nutné a toxikologická data mohou být dohledána v doporučené literatuře.

Tato kapitola bude věnována prvkům a jejich sloučeninám zásadního významu, řazených dle vedlejších a hlavních skupin periodického systému:

Periodická soustava prvků

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt									
		Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu		
		Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr		

6.1.1 Prvky I. A skupiny

6.1.1.1 Vodík

1	I
	1,008 0,0899
1	H
	2,2
	Vodík
	Hydrogenium

- H_2 = netoxický plyn, se vzduchem tvoří výbušné směsi
- **hydridy** prvku a vícemocných kovů reagují se vzdušnou vlhkostí = samovznícení (H_2S , PH_3 , AsH_3 , B_2H_6 a další)
- vodíkové ionty resp. hydroxoniové ionty příčinou místního leptavého účinku kyselin a zásad = žíravin

Alkalické kovy

- jejich kationty mají hlavně leptavé účinky a to jak sloučeniny, tak jejich roztoky (roztok) - KOH , $NaOH$, Na_2CO_3 , apod., často dochází k vážnému poškození nehtu, poleptání očí může mít za následek oslepnutí
- **hydroxidy**: $LiOH < NaOH < KOH < RbOH < CsOH$ - extrémně silný
- **uhličitany**: obdobná závislost
- **hydridy**: (LiH, NaH, KH) - reagují silně se vzdušnou vlhkostí, často dochází k jejich samovznícení, místně leptají pokožku a sliznice

6.1.1.2 Lithium

1	I
2	6,94 534
3	Li
	0,97
	Lithium
	Lithium

- nejtoxičtější z alkalických kovů
- snadno se absorbuje v GIT, kumulace v ledvinách, kostech, štítné žláze
- je neurotoxický, v mozku vytlačuje draselný iont, v psychiatrii se využívá pro útlum CNS (Li_2CO_3)
- akutní intoxikace: třes, svalové záškuby, poruchy motoriky
- chronická intoxikace: výpadky paměti, deprese, nespavost, zvýšený tlak
- podezřelý teratogen
- $LiCl$ LD_{50} (or., potkan) = 526 mg/kg
- Li_2SO_4 LD_{50} (or., potkan) = 1190 mg/kg

6.1.1.3 Sodík

1	I
8	22,99 966
2	Na
	1,0
	Sodík
	Natrium

- biogenní prvek regulující objem krve udržující rovnováhu kapalin a tlaku buňky a přenos nervových impulsů
- pro člověka je $NaCl$ běžná součást stravy, běžná denní dávka 3 až 7 g
- pro psa řádově toxičtější

6.1.1.4 Draslík

1	I
8	39,10 860
2	K
	0,91
	Draslík
	Kalium

- biogenní prvek – regulace srdeční činnosti, nervového přenosu
- nezastupitelný sodíkem, leč 6x toxičtější než sodík
- cca 15 g KCl způsobuje akutní otravu
- KCl LD_{50} (or., potkan) = 2600 mg/kg
- KNO_3 LD_{50} (or., potkan) = 1600 mg/kg

6.1.1.5 Rubidium, Cesium, Francium

- Rb a jeho soli - z toxikologického hlediska přibližně shodné s K

- Cs a jeho soli - analogické Na, větší dávky způsobují atrofii dýchacích cest
- Francium: izotop ^{223}Fr je β - zářič s poločasem rozpadu 21 minut

6.1.2 Prvky II. A skupiny

6.1.2.1 Beryllium

- tvoří vysoce toxické sloučeniny, schopen vytěšňovat biogenní prvky (Mg)
- ročně spalováním 1200 tun do ovzduší
- způsobuje dermatitidy, záněty
- narušuje syntézu hemu a globinu v erytrocytech
- inhalací sloučenin nebo prachu: kyanóza, beryllióza
- prokázaný mutagen, karcinogen s latencí 5 – 25 let

2	II
2	9,01
	1 850
	4 Be
	1,57
	Beryllium
	Beryllium

6.1.2.2 Hořčík

- biogenní prvek (tvorba chlorofylu, enzymatická katalýza)
- antagonist vápníku
- poranění kovovým hořčíkem se špatně hojí
- toxikologicky málo významný
- z GIT se málo absorbuje, kompetice s vápníkem, v krvi z 35% vázán na plazmatické bílkoviny
- denně se vyloučí 12 g močí
- MgCl_2 LD₅₀ (or., potkan) = 2800 mg/kg

2	II
8	24,31
2	1 740
	12 Mg
	1,2
	Hořčík
	Magnesium

6.1.2.3 Vápník

- biogenní prvek (v těle pře 1 kg)
- organismus si jeho hladinu hlídá
- nedostatek se projevuje křečemi, přebytek obrnou
- CaO silná žiravina, hašené vápno
- CaCl_2 LD₅₀ (or., potkan) = 250 mg/kg
- $\text{Ca}(\text{OH})_2$ LD₅₀ (or., potkan) = 7340 mg/kg

2	II
8	40,08
8	1 550
2	20 Ca
	1,0
	Vápník
	Calcium

6.1.2.4 Stroncium

- podezřelý teratogen
- špatně se vstřebává, ale toxičtější než Ca a Mg
- izotop ^{90}Sr je β - zářič s poločasem rozpadu 15 let, který narušuje krvetvorbu a ukládá se v kostech

2	II
8	87,62
18	2 600
8	38 Sr
2	0,99
	Stroncium
	Strontium

6.1.2.5 Baryum

- denní příjem v potravě cca 750 μg
- BaSO_4 se používá jako kontrastní látka při radiologickém vyšetření
- toxicita záleží na rozpustnosti jeho solí
- kumuluje se v kostech, asi 90%
- akutní otrava asi 200 mg Ba^{2+} - slinění, průjem, ztráta zraku, rovnováhy
- **barytóza**: zánět plic inhalací jeho prachu

2	II
8	137,33
18	3 510
18	56 Ba
8	0,97
2	Baryum
	Baryum

- BaCl_2 LD₅₀ (or., potkan) = 76 - 188 mg/kg

6.1.2.6 Radium

2	II
8	226,03
18	5 000
32	88 Ra
18	
8	0,97
2	Radium
	Radium

- radioaktivní působení jeho izotopu, poločas rozpadu 1620 let - vysílá alfa, beta i gama záření
- izolováno z jáchymovského smolince manželi Curiovými, Marie Curie Sklodovská na anémii zemřela
- radnaté sloučeniny ve tmě světélkují - kdysi se toho využívalo - na ciferníky hodinek - u pracovníků se objevovala rakovina hrtanu (olizovaly štěteček s radiem)
- způsobuje nádory v ústní dutině, nádory štítné žlázy

6.1.3 Prvky III. A skupiny

6.1.3.1 Bor

3	III
2	10,81
	2,46
	5 B
	2,0
	Bor
	Borium

- hydridy a borany – velmi toxické
- diboran B_2H_6 je samozápalný plyn dráždící plíce, je nefrotoxický, hepatotoxický a kumuluje se v CNS, ještě toxicitější je pentaboran B_5H_9
- H_3BO_3 má smrtelnou dávku pro dospělého člověka cca 15 g, pro děti 2 g
- nepodceňovat toxicitu borové vody používané k desinfekci!!!

6.1.3.2 Hliník

3	III
8	26,98
2	2 700
	13 Al
	1,61
	Hliník
	Aluminium

- sloučeniny málo rozpustné = nízká toxicita
- bezvodý chlorid hlinitý má dráždivé účinky na pokožku a sliznice, hydrolyzou uvolňuje HCl
- prochází přes hematoencefalickou bariéru! Diskutabilní je obsah vysokých dávek hliníku ve vakcínách a výskyt poškození mozku u očkovaných dětí
- chronická expozice rozpustných sloučenin: Alzheimerova nemoc
- **aluminóza**: inhalace prachu, zejména oxidu hlinitého

6.1.3.3 Gallium, Indium

- Ga se ukládá v kostech, ledvinách, játrech, nádorech
- In soli vyvolávají obrnu, křeče, mohou být nefrotoxické, hepatotoxické

6.1.3.4 Thalium

3	I,III
18	204,37
32	11 800
18	81 Tl
8	
2	1,4
	Thalium
	Thalium

- soli thalia součást jedu na potkany, časté otravy záměnou
- rodenticid: obsah Tl_2SO_4 – smrtelná dávka pro člověka cca 1 gram!
- podezřelý teratogen, karcinogen
- akutní intoxikace závisí na velikosti dávky:
 - velká = delirium, křeče, bezvědomí, smrt
 - malé = krvavé zvracení, bolest břicha, slinění, rychlý tep, proteinurie
- příznak intoxikace – vypadávání chlupů

6.1.4 Prvky IV. A skupiny

6.1.5 Uhlík

Uhlík je součástí nepřeberného množství organických látek, zde uvedeme pouze jeho anorganické sloučeniny zásadního významu:

Grafit = C

- *Grafitový* nebo *uhelný prach* může při vdechování vyvolat **pneumokoniózu** doprovázenou bolestmi hlavy a kašlem (nemoc z povolání horníků v uhelných dolech).

Oxid uhelnatý = CO

- bezbarvý plyn bez chuti a zápachu, nemá dráždivé účinky
- nepatrně lehčí než vzduch
- hoří modrým plamenem, je-li ve vzduchu přítomen z 12 až 74 %, vybuchuje za vzniku oxidu uhličitého CO₂
- s některými kovy reaguje za vzniku **karbonylů**, jež jsou vysoce toxické
- je též součástí vodního plynu a svítiplynu
- vzniká nedokonalým spalováním (kouř cigaret, výfukové plyny, po výbuchu střelného prachu
- **Otrava:**
 - jednou z nejčastějších otrav vůbec
 - CO je nepostřehnutelný smysly
 - vstřebává se plicemi a rychle se slučuje s hemoglobinem, za vzniku *karboxyhemoglobinu*, reverzibilní vazba je 220krát silnější než vazba kyslíku, lze však regenerovat zvýšeným přísunem kyslíku
 - první příznak **lehké otravy** při 10 % karboxyhemoglobinu - bolesti hlavy, bušení krve v hlavě, tlak na prsou, závratě, celková nevolnost, zvracení, často stav podobný opilosti
 - barva kůže třešňově červená (přítomností krve s karboxyhemoglobinem v kapilárách)
 - **těžké otravy:** sklon k mdlobám, tělesná teplota stoupá na 42 °C, nastává několikadenní bezvědomí, po probuzení změny intelektu
 - smrt může nastat při silné expozici ihned, ale i po několika dnech
 - ve tkáních se CO váže na myoglobin a blokuje dýchací enzymy zvané *cytochromoxidázy*, a tak způsobuje **buněčné dušení**
 - CO proniká placentární bariérou a ohrožuje plod

Oxid uhličitý = CO₂

- plyn bez zápachu, těžší než vzduch, hromadící se při zemi
- vzniká při dýchání, kvašení a hnití
- obsažen v atmosféře z 0,03%
- toxické účinky již při 2 % CO₂ ve vzduchu, nad 5 % = tělo nestačí ventilovat ven a dochází k hromadění v těle, vdechování vzduchu o koncentraci nad 20 % nastává smrt zástavou dechu během několika sekund
- tlumí centrální nervovou soustavu a dýchací centrum (bolest hlavy, pokles dýchání)

4	II,IV,-IV
2	12,01
	2 250
	6 C
	2,5
	Uhlík
	Carboneum

- suchý led: tuhý CO₂ teploty – 78 °C, způsobuje omrzliny

Fosgen = COCl₂

- bojový plyn poprvé použit v první světové válce
- v průmyslu se používá při výrobě pesticidů, barviv a léčiv
- tvoří se i z chloroformu působením světla za přístupu vzduchu!
- při nižších expozicích se objevuje kašel, bolesti břicha, žízeň, modráni periferních částí těla (kyanóza), vědomí však zůstává
- vážnější otravy: edém plic, smrt
- při první pomoci neaplikovat mechanické umělé dýchání z důvodu vnitřního krvácení do plic!

Sirouhlík = CS₂

- průmyslové rozpouštědlo, bezbarvá a hořlavá kapalina s bodem varu 46 °C
- čistý je bez zápachu, znečištěný páchne a je čichově snadno odhalitelný i v malých množstvích, přesto k otravám dochází poměrně často inhalací par
- působí narkoticky a poškozuje CNS (vážné zhoršení paměti, známky schizofrenie, parkinsonismus)

Kyanovodík = HCN

- těkavá kapalina, bod varu 25 °C
- charakteristický zápach po hořkých mandlích
- toxický je kyanidový ion CN⁻, který se může uvolnit z různých organických sloučenin, např. z nitrilů (R-CN) či z glykosidu amygdalinu
- do organismu proniká HCN velmi rychle sliznicemi, kůží i plícemi, lehce pronikne buněčnými membránami (díky nedisociovanému stavu při fyziologickém pH)
- kyanidový iont vykazuje vysokou afinitu k železitým iontům cytochromoxidázy dýchacího řetězce v mitochondriích - zablokuje přenos elektronu na molekulární kyslík a ten nelze využít pro oxidační pochody
- **ZNAK otravy:** žilní krev je světle červená, jelikož obsahuje nezpracovaný oxyhemoglobin
- Kyanovodík patří k **nejrychleji** působícím jedům:
 - po inhalaci par nastává smrt v průběhu několika sekund
 - po požití anorganických kyanidů se HCN uvolňuje působením HCl v žaludku a první příznaky otravy se objeví po několika minutách
 - po požití nitrilu nebo amygdalinu z rostlinných zdrojů se otrava začíná projevovat až po určité době - čtvrt hodiny až hodina
 - smrtelnou dávkou kyanovodíku pro člověka je 50 mg, v případě kyanidu draselného KCN je to 200 mg
 - čichem je rozpoznatelná koncentrace 5 ppm (6 mg/m³) hořkomandlová
- **Otrava** se projeví nejprve ve tkáních s největšími nároky na kyslík - nervová tkáň
 - prvními příznaky jsou únava, bolesti hlavy, hučení v uších a nevolnost
 - barva kůže je růžová
- Terapeutický zásah musí být velice rychlý:
 - podání železitých iontů pro zrušení vazby kyanidů na cytochromoxidázu

- podání dusitanů, které oxidují železnatý ion hemoglobinu na železitý, přičemž vzniká methemoglobin. Vytváří se kyanmethemoglobin a obnovuje se funkce cytochromoxidázy
- podání thiosíranu sodného, který kyanidový iont přeměňuje za působení enzymu rhodanidasy na relativně netoxický rhodanidový SCN^- , jenž se rychle vylučuje močí
- podání komplexu Co_2EDTA , kde má kobalt vysokou afinitu ke kyanidovým iontům a dává vznik stabilním netoxickým komplexům

Kyanidy NaCN , KCN , $\text{Ca}(\text{CN})_2$

- inhalace prachu, vstřebávání kůží, per os – smrtelná dávka kolem 0,3 g

Chlorkyan = ClCN

- asi 13krát jedovatější než chlor, bezbarvý plyn
- může vznikat při chlorování kyanidových odpadních vod
- čichem rozpoznatelná koncentrace 2 – 3 mg/m^3

Hexakynoželezitan draselný = $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

- paradoxně nemá účinek kyanidového iontu, málo toxický
- použití ve fotografickém průmyslu k odstraňování stříbra z negativů
- oranžovočervený prášek, stabilní

Nitroprusid sodný = $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$

- lék proti vysokému tlaku
- používá se také k u nezvladatelné hypertenzní krize jako vazodilatační donor oxidu dusnatého
- předávkování se nitroprusidem způsobuje kyanidovou otravu
- perorální akutní otravy podobné dusitanovým otravám – bledost, rozšíření zornic, změna frekvence dechu, smrt nastává zástavou dechu

6.1.5.1 Křemík

Křemík je součástí jak anorganických přírodních hmot, tak organických. Jeho funkce v živých organismech není doposud přesně objasněna.

Oxid křemičitý = SiO_2

- vdechování prachu vede k poškození plic, tzv. **silikóze**, což je vazivová přestavbu plic, jejímž důsledkem je zhoršené dýchání (nemoc z povolání u horníků v dolech a kamenolomech, dělníků v sklářství)

Azbest

- tvořen vláknitými vápenatými křemičitany (serpentin, amfibol)
- vdechování jeho drobných vláken vede taktéž k onemocnění plic, zvanému **azbestóza** (těžší než silikóza)
- prokázaný karcinogen - nádory na plicích

Chlorid křemičitý = SiCl_4

- bojová látka
- dráždí sliznice a pokožku
- inhalace vede k rozkladu červených krvinek a chudokrevnosti

4	IV-IV
8	28,09
2	2 330
	14 Si
	1,9
	Křemík
	Silicium

Fluorid křemičitý = SiF₄

- uvolňován v průmyslových procesech (např. výroba superfosfátů), na vzduchu se rozkládá za vzniku fluorovodíku!

4	II,IV
18	118,69
18	7 300
8	50 Sn
2	1,7
	Cín
	Stannum

6.1.5.2 Cín

- toxický je stannan SnH₄
- protiplísňové preparáty s deriváty stannanu (Lastanox)
- organické sloučeniny cínu jsou vysoce neurotoxické, především pro hmyz
- cín a jeho anorganické sloučeniny byly považovány za bezpečné – pocínování konzerv – akutní intoxikace kyselými ovocnými šťávami (ošetřených organofosfáty) z pocínovaných nádob, kde vznikly toxické organocínicí sloučeniny (NPK v ČR pro cín v poživatinách 25 mg/kg)

6.1.5.3 Olovo

4	II,IV
18	207,20
32	11 300
18	82 Pb
8	1,5
2	Olovo
	Plumbum

- často a běžně se vyskytující prvek
- používání olověných trubek vedlo ve starověkém Římě ke vzniku otrav olovem
- otravy olovem z nádob olověných, nebo z nádob tento kov obsahujících se může uvolňovat, hlavně při styku s kyselými roztoky (džusy, sycené vody ...)
- **akutní účinek** slabý (otravu vyvolají až 2-3 g octanu olovnatého, smrtelná dávka pro člověka 20 až 25 g)
- k otravám může vést požití ve vodě nerozpustných olověných barviv, které se rozpouštějí v žaludeční HCl
- roztavené olovo (teplota nad 600 °C) je těkavé a inhalace výparů vede k otravě - např. v hutnictví, sklářství a při výrobě akumulátorů
- do těla vstupuje zejména trávicí (GIT) a dýchací soustavou
- z GIT dospělí absorbují asi 10 % požití dávky, zatímco děti až 40 %
- nedostatek železa v potravě usnadňuje vstřebávání olova
- příjem olova plicemi závisí na objemu vdechovaného vzduchu a na velikosti částic - jen částice menší než 0,5 μm jsou v plicích zachyceny
- dospělí plicemi vstřebávají 30 až 50 % z celkové expoziční dávky, děti pouhých 7 %
- olovo též prochází placentární bariérou a přechází do mateřského mléka
- kůži anorganické sloučeniny nepronikají, pouze lipofilní organické sloučeniny olova (např. *tetraethylolovo*)
- v krvi se 90 % olova váže na červené krvinky, na jejich membránu a hemoglobin, nejdříve se distribuuje do měkkých tkání (ledviny, játra), později se ukládá zejména **v kostech** (tam již toxické není !!!!!, ale např. těhotenství či otrava ethanolom mohou vyvolat jeho vyplavení a přivodit tak náhlou otravu i po dlouhé době od expozice)
- poločas sloučenin olova v krvi je 20 dnů, v erytrocytech 35 dnů, v kostech 600 – 3000 dnů
- malé množství se ukládá v mozku
- vylučuje se zejména močí
- **akutní otravy** jsou vzácné
 - obvykle vdechováním par nebo požitím kontaminované potravy
 - příznaky působení na CNS - svalová slabost

- rozklad červených krvinek s následným poškozením ledvin
- **chronické otravy** - postižení orgánových systémů a biochemických pochodů
 - působení na nervovou soustavu – závratě, kóma, edém mozku, smrt
 - děti – batolata - jsou vůči olovu citlivější, snižování schopnosti soustředit se, IQ také klesá
 - nejspíš ovlivňuje funkci neurotransmiterů (acetylcholin, dopamin, kyselina γ -aminomáselná) a poškozuje kapiláry v mozku
 - olovo působí na hladký sval střev, vzniká zácpa, zvracení až anorexie
 - při těžších otravách se objevují záchvatovitě střevní křeče, které jsou příčinou silných bolestí břicha a kolik
 - chudokrevnost způsobená inhibicí enzymů při syntéze hemu
- typické **znaky otrav olovem**: bledý obličej, šedý lem kolem dásní
- **HORMESE** – jev, kdy při malých dávkách látky je pozorován stimulační účinek se zvýšenou syntézou DNA, buněčného dělení a erytrocytů v tomto případě

Při **terapii otrav** olovem se používají chelatační činidla

- akutně lze i použít *mléko* nebo *čaj*
- medicínsky se obvykle používají *edetan vápenato-disodný*, *dimerkaprol* či *d-penicilamin*
- chelatační činidla komplexují olovnaté ionty a vzniklé komplexy jsou vyloučeny ledvinami, u organických sloučenin olova (např. tetraethylolova) nemá podávání chelatačních činidel efekt, protože olovo je v neionizované formě!

6.1.6 Prvky V. A skupiny

6.1.6.1 Dusík

Jedná se o velmi významný a v přírodě běžný prvek, objevující se jednak v organických sloučeninách (biogenní aminy, alkaloidy, nitrosloučeniny) a ve sloučeninách anorganických. Z pohledu průmyslové toxikologie a ekotoxikologie jsou důležité jeho oxidy, kyseliny a jejich soli, případně estery, amoniak, hydrazin, hydroxylamin a azidy.

5	-III,II,III,IV,V
2	14,01
	1,251
	7 N
	3,1
	Dusík
	Nitrogenium

Plynný dusík = N₂

- za obvyklých podmínek je neškodnou součástí vzduchu - více než 78 %
- používá se v potravinářství jako inertní balicí atmosféra
- tekutý dusík slouží jako chladící medium pro uchování buněk, potravin, atd., může dosahovat teploty až - 196 °C, ve styku s vodou se okamžitě odpařuje a vytváří mlhu, čehož se využívá jako efektu ve filmech

Oxid dusný = N₂O

- z oxidů dusíku nejméně jedovatý
- nehořlavý a nevybušný plyn nasládlé chuti
- používá se při celkové anestezii
- vdechování čistého oxidu dusného způsobuje kyanóza a hlubokou narkózu, jež by vyústila v udušení, proto se používá jeho směs se vzduchem, zvaná **rajský plyn**
- během narkózy rajským plynem mohou též vznikat halucinace a záchvaty smíchu

Oxid dusnatý = NO

- silně dráždí dýchací cesty, způsobuje kyanóza a hemoglobin mění na oxidovaný methemoglobin
- v těle plní funkci hormonu způsobujícího dilataci cév
- na vzduchu snadno oxiduje, vyskytuje se hlavně ve směsi s oxidem dusičitým, jako tzv. **nitrosní plyny NO_x**
 - nitrosní plyny jsou podezřelé z karcinogenity
 - jejich obsah v ovzduší se sleduje, účastní se na vzniku smogu, poškozují ozonovou vrstvu
 - NPK NO_x ve vzduchu je 0,1 mg/m³ za 24 hod.

Oxid dusičitý = NO₂

- typický odporně nasládlý zápach
- už v nízkých koncentracích působí dráždivě na cesty dýchací
- akutní otrava - úporný kašel, edém plic, v krvi se objevuje methemoglobin, což se projevuje kyanóza
- v těžších případech šok, křeče, zástava dechu a smrt

Oxid dusičný = N₂O₅

- silně kyselý, podobné výrazně dráždivé účinky jako fosgen
- koncentrace 5 ppm (24 mg/m³) jsou toxické

Kyselina dusičná a dusičnany = HNO₃, NO₃⁻

- silná žiravina, destrukční účinek oxidačním a nitračním působením
- xantoproteinové reakce = poškozená místa jsou zbarvena žlutě
- dusičnany netoxické, ale v těle se mohou měnit na vysoce toxické dusitany, které mění hemoglobin na methemoglobin (blokují přenos kyslíku po těle)
- dusičnany obsažené ve vodě a v potravinách (uzeniny vyráběné pomocí rychlosolí, některé druhy zeleniny) mohou u dětí do 1 roku způsobit vážné problémy i smrt udušením, protože kojenci nemají ještě vyvinut enzym se schopností zpětně přeměnit methemoglobin na hemoglobin
- kontroly balené kojenecké vody (limitní hodnota dle vyhlášky 252/2004 Sb. je 10 mg/l) versus kojenecká strava (povolený obsah dusičnanů 200 mg/kg)
- pro srovnání: čerstvý špenát má povolený limitní obsah NO₃⁻ 3500 mg/kg!!!
- přijatelná denní dávka dusičnanů je 0,2 mg/kg tělesné váhy

Kyselina dusitá a dusitany = HNO₂ a NO₂⁻

- dusitany stokrát jedovatější než dusičnany
- akutní otrava již při dávce 0,5 g dusitanů, 4 g jsou smrtelnou dávkou.
- způsobují oxidaci hemoglobinu na methemoglobin – *syndrom modrého dítěte*
- působí roztažení cév a vzestup krevního tlaku (hypertenzi)
- podezřelé karcinogeny
- mohou být biotransformovány na **N-nitrosoloučeniny**, které přecházejí na diazosloučeniny (silné elektrofilny) a mohou snadno alkylovat DNA = mutace
- v mase (uzeniny) limitní povolený obsah 150 mg/kg
- v kojenecké vodě 0,02 mg/l

Amoniak = NH₃

- plyn dráždivého až leptavého účinku, dobře rozpoznatelný čichem
- při vzdušné koncentraci nad 3500 mg/m³ způsobuje okamžitou smrt
- vodný roztok, čpavek, leptá sliznice a oči
- amonné soli málo toxické

6.1.6.2 Fosfor

- biogenní prvek, vyskytuje se v několika alotropických modifikacích – červená, bílá
- denní potřeba fosforu ve formě fosforečnanů je cca 800 mg

5	III, V, III
8	30,97
2	1 820
15 P	
2,1	
Fosfor	
Phosphorum	

Červený fosfor

- nejedovatý, neabsorbuje se, ale často obsahuje jako nečistotu bílý P

Bílý fosfor

- teplota samovznícení 34 °C
- je velmi toxický, destruktivní účinek na tkáň – na kůži způsobuje těžké popálení a poleptání, při požití zvracení, průjemy krvavé, zasažení metabolismu, žloutenka, smrtelná dávka: 50 mg, NPK 0,1 mg/m³
- snížení odolnosti kostí, nekróza dolní čelisti, porucha krvetvorby, anemie, cirhóza jater

Fosfan = PH₃

- vysoce toxický plyn, zápach po rybině, nebezpečné znečištění acetylénu
- při vdechnutí dráždí, způsobuje plicní edém

Kyselina fosforečná = H₃PO₄ a fosforečnany

- kyselina je slabší než sírová, fosforečnany jsou součástí metabolismu sacharidů, fosfolipidů, nukleových kyselin, ATP

6.1.6.3 Arsen

Sloučeniny arsenu jsou vysoce jedovaté, a to jak akutně, tak chronicky. Některé jsou též prokázanými mutageny, karcinogeny a teratogeny. Netoxický je kovový arsen, v organismu se přeměňuje na toxické sloučeniny. Sloučeniny trojmocného arsenu jsou všeobecně jedovatější než sloučeniny arsenu pětímocného, neboť lépe vnikají do těla. Toxický účinek arsenu je dán jednak jeho působením na enzymy a enzymové systémy, kde se jednak váže na thiolové (-SH) skupiny proteinů, dále rozpojuje oxidační fosforylace, které probíhají v mitochondriích, a narušuje tkáňové dýchání. V některých biochemických pochodech arsen nahrazuje fosfor a inhibuje tak příslušné enzymy.

5	III, V
18	74,92
8	5 720
33 As	
2,2	
Arsen	
Arsenium	

Oxid arsenitý, otrušík, arsenik = As₂O₃

- známá látka používaná v travičství od starověku
- rozpustné soli arsenu se téměř z 90% vstřebávají po požití ústy, některé sloučeniny arsenu se absorbují dobře plicemi a sliznicemi
- dobře prochází placentární bariérou a při expozici v průběhu těhotenství se hromadí v plodu

- hromadí se v játrech, kostech, nehtech a vlasech, váže se na S-S můstky keratinu, na nehtech se vytvářejí bílé proužky, které se objevují asi 6 týdnů po intoxikaci
- dávka 120 mg je smrtelná, 70 mg vyvolá akutní otravu, provázenou nevolností, kolikami, dehydratací z průjmu, cirhózou jater, nefritidou, rakovinou, při nadýchání zánětem plic
- je silný neurotoxin, ale při chronické expozici malých dávek se na něj dá vypěstovat tolerance
- citlivá Marshova zkouška na přítomnost arsenu převodem na AsH_3 – prokazatelný obsah arsenu i po mnoha letech (zrcátko na stěnách trubičky)

Lewisit (směs chlorvinylarsinů)

- bojová chemická látka

Arsenid galia = GaAs

- materiál pro laserové diody, např. v CD přehrávačích

5	III, V
18	121,75
18	6 690
8	51 Sb
2	
	1,8
	Antimon
	Sibium

6.1.6.4 Antimon

- sloučeniny antimonu známy již 5000 let
- stříbrolesklý kov, podobné vlastnosti jako arsen, nehromadí se v těle, slabě absorbován v trávicím traktu
- chronická otrava: poruchy menstruace, zpoždění růstu u dětí,

Vinan antimonylodraselný = dávivý vinný kámen

- nejjedovatější sloučenina antimonu
- smrtelná dávka 0,1 – 0,13 g

Sulfid antimonitý = Sb_2S_3

- ve starém Egyptě a Mezopotámii používán jako oční líčidlo

6.1.7 Prvky VI. A skupiny

6.1.7.1 Kyslík

6	-I, -II
2	16,00
	1,429
	8 O
	3,5
	Kyslík
	Oxygenium

Je to základní biogenní prvek, plynný kyslík O_2 tvoří 21% atmosféry, podporuje hoření, kapalný kyslík způsobuje omrzliny. Při vdechování čistého kyslíku známky toxicity (bolest hlavy, dráždění plic), novorozenci citliví už na 40 % kyslíku v dýchací směsi vedoucí k patologickým změnám.

Vysoce reaktivní jsou volné radikály kyslíku jako superoxidový aniont, hydroxylový, perhydroxylový, peroxylový, které vedou k poškození bází nukleových kyselin. Účinným zhášedčem jsou redukující sloučeniny jako vitamin C, E, karoteny, flavonoidy.

Ozon = O_3

- toxický plyn, NPK = 0,1 ppm, chrání život na Zemi před silným UV zářením (pod 290 nm), běžná koncentrace 300 dobsonů, ve slabých místech 100 dobsonů
- ozonová vrstva porušována chlorderiváty
- součást smogu, v troposféře nežádoucí

- dezinfekce pitné vody ozonizací je zdroj toxického ozonu v troposféře
- oxiduje SH skupiny enzymů nebo nenasycených mastných kyselin za vzniku karcinogenních sloučenin

Peroxid vodíku = H_2O_2

- antiseptikum v roztoku 3%
- koncentrovaný 33% roztok silně lokálně iritující, prudký rozklad katalázou, průnik do tkání bolestivý

6.1.7.2 Síra

Biogenní prvek, součást bílkovin (aminokyseliny cystein, methionin) v SH skupině, která je citlivá na ionty těžkých kovů, které se pevně naváží a deaktivují enzym

- terapie otrav: **dimerkaptopropanol** (BAL, British Anti Lewisite) vytvoří silnou vazbu s ionty těžkých kovů

6	-II,II,IV,VI
8	32,06
2	1,96
	16 S
	2,4
	Síra
	Sulphur

Sirovodík = sulfan = H_2S

- NPK = 20 ppm
- ve vyšších koncentracích působí okamžitou smrt, jinak po 24 – 48 hod kvůli edému plic
- v malé koncentraci blokáda hemoglobinu na sulfhemoglobin
- do ovzduší se uvolňuje z celulózek a závodů na zpracování ropy, setrvává dva dny

Oxid siřičitý, oxid sírový = SO_2 , SO_3

- leptavý účinek v přítomnosti vody díky kyselému pH
- z nedokonalého spalování nekvalitního uhlí
- v atmosféře přechází SO_2 na SO_3 a ten na H_2SO_4 – kyselý déšť ničí jehličnany

6.1.7.3 Selen

- mikrobiogenní prvek, nedostatek v potravě zvyšuje riziko infarktu
- antioxidant (vychytává radikály vzniklé při ozáření)
- rasově se nároky na selen liší: Číňani 20 $\mu\text{g/l}$ krve, Češi 80 $\mu\text{g/l}$ krve, USA 190 $\mu\text{g/l}$ krve = nedostatek se projevuje jako Kashanská nemoc (poruchy srdeční činnosti)
- 200 μg selenu na den snižuje riziko rakoviny na polovinu (10letá studie)
- dobře se stanoví z vlasů, obsah $>5 \mu\text{g/g}$ znakem intoxikace (běžně 0,12 $\mu\text{g/g}$)
- páry selenu toxické, po česneku zápachající, NPK 0,2 ppm
- otrava – poškození jater, ledvin, srdce, plic
- chronická otrava vyvolá karcinomy v plicích, játrech

6	II,IV,VI
18	78,96
8	4 790
2	34 Se
	2,5
	Selen
	Selenium

6.1.8 Prvky VII. A skupiny

6.1.8.1 Fluor

- mikrobiogenní prvek
- intoxikace jsou řídké: endemicky v Indii nebo v okolí továren na zpracování hliníku

7	-I
2	19,00
	1,696
	9 F
	3,98
	Fluor
	Fluorum

- mimo člověka jsou vysoce citlivé i včely a skot
- inhalačně i orálně, ukládá se v kostech, zubech a štítné žláze,
- způsobuje zvýšení denzity kostní tkáně, exostózy, hyperkalcifikace, deformace zubů a kostí
- vylučován stolicí, přechází placentou i do mateřského mléka
- Akutní otrava: - snížené dýchání, zvracení, nevolnost, tremor, křeče, paralýza vasomotorického centra a smrt – výrazný *rigor mortis* (ztuhnutí)
- Chronická otrava: - nechutenství, snížená doживost, bolestivý pohyb, exostózy, poškození zubů
- smrtelná dávka rozpustných fluoridů 1 – 4 g, NPK 2,5 mg/m³ (F₂ 0,16 mg/m³ = 0,1 ppm)
- fluoridy porušují metabolismus vápníku, v roztoku 1 – 2% působí záněty sliznic až nekrózy

Flourapatit = Ca₃(PO₄)₂·CaF₂

- v kostech a zubech, křehčí než vlastní apatit, ale tvrdší
- používán proti zubnímu kazu a paradentóze lokálně, proniká nepatrně do skloviny, přesto nevhodný pro děti, zejména dle posledních výzkumů
- při špatném dávkování toxické, při dlouhodobém předávkování z důvodu polykání pasty se ukládají v kostech, které křehnou
- předávkování při aplikaci na mléčný chrup může vést k **zubní fluoróze**, tvorbě barevných skvrn na zubech a zeslabení zubní skloviny (mylně považováno za „přeslazené zuby“)

Kyselina fluorovodíková = HF

- velmi silně leptá kůži, oči a zažívací ústrojí
- proniká přes kůži až ke kostem a způsobuje dekalifikaci
- NPK fluorovodíku je 3 ppm
- akutní otrava – edém plic
- chronická otrava – poškození jater, ledvin, snížení objemu kostní dřeně, typická fluoróza zubů

6.1.8.2 Chlor

7	4, III, V, VII
8	35,45
2	2,96
	17 Cl
	2,8
	Chlor
	Chlorum

- plyn, těžší než vzduch, hromadí se při zemi, NPK 1 ppm
- používán jako bojová chemická látka, 1915 Němci, při úniku plynová maska nepomáhá, protože chlor vytlačuje vzduch
- úprava vody, desinfekce, přesto chlorování vody není vhodná metoda:
 - přítomné fenoly se snadno chlorují na silné karcinogeny
 - huminové látky se chlorují na trihalogenmethany (CHCl₃) –karcinogeny

Chlorovodík = HCl

- dráždivý a leptavý plyn

Chlorečnany = ClO₃⁻

- dezinfektanty, součásti výbušných směsí
- Travex směs, herbicid
- oxidace hemoglobinu na methemoglobin

- smrtelná dávka pro dospělého cca 15 g, pro děti 2 g!!!

Chlornan sodný = NaClO

- dezinfekce vody, bělení prádla, sanitace podlah, bazénová chemie atd.
- ročně se stane např. v britských domácnostech přes 3000 nehod způsobených chlornanem sodným, které končí hospitalizací

6.1.8.3 Jód

- krystalický, sublimuje v podobě fialových par
- jodometrický standard: fialový v bezkyslíkatém roztoku, hnědý v kyslíkatém
- dezinfekce **jodová tinktura** hnědá směs polyjodidů
- obsažen v hormonech štítné žlázy, deficit se projeví kretenismem
- smrtelná dávka asi 2 g (NPK = 0,1 ppm)
- akutní otrava: kovová pachuť, žízeň, zvracení, anurie – smrtelná urémie)
- krystalický jód kontaktně zpuchýřuje pokožku

7	-I, V, VII
18	126,90
18	4 940
8	53 I
2	2,2
	Jod
	Iodum

6.1.9 Prvky I. B skupiny

6.1.9.1 Měď

- biogenní prvek, vázaný na ceruloplasmin v krvi
- nedostatek: anémie, neurologické poruchy, neplodnost
- denní potřeba cca 2 – 5 mg
- svářecské páry: lokálně dráždí kůži, horečka, hemoragická gastroenteritida
- smrtelná dávka měďnatých solí 10 g
- měďnaté ionty mají fungicidní účinky, brzdí růst řas

1	I, II
18	63,54
8	8 960
2	29 Cu
	1,7
	Měď
	Cuprum

6.1.9.2 Stříbro

- jeden z nejdéle známých kovů
- antibakteriální a antivirální účinky, v podobě **dušičnanu stříbrného** (pekelný kamínek) se používal na bradavice
- koloidní roztoky stříbra jako oční kapky, nosní kapky
- ionty stříbra srážejí bílkoviny = toxické: pálení v trávicím traktu, průjem
- chronická otrava: modročerné zabarvení sliznic, spojivek, kůže
- smrtelná dávka rozpustných solí 2 g

1	I
18	107,87
18	10 500
8	47 Ag
2	1,4
	Stříbro
	Argentum

6.1.9.3 Zlato

- ionty zlata jsou toxické, vyvolávají vyrážky, stomatitidy, nauzeu, horečku
- radioaktivní zlato se používá k diagnostice nádorů mozku
- v revmatologii se využívají organokovové sloučeniny, vedlejším účinkem fibróza plic a ledvin
- účinné proti mykobakteriím

1	I, III
18	196,97
32	19 300
18	79 Au
8	1,4
2	Zlato
	Aurum

6.1.10 Prvky II. B skupiny

2	II
18	65,38
8	7 130
2	30 Zn
	1,7
	Zinek
	Zincum

6.1.10.1 Zinek

- mikrobiogenní prvek, aktivátor nebo část mnoha enzymů
- obsažen v zásobní formě inzulínu v pankreatu
- denní potřeba cca 25 mg
- nedostatek: zpomalení růstu, kožní poruchy (možná kompeticí s těžkými prvky z potravy)
- zinečnaté soli toxické, chronická expozice vede k anémii
- páry kovového zinku nebezpečné při sváření kovů

2	II
18	112,41
18	8 650
8	48 Cd
2	1,5
	Kadmium
	Cadmium

6.1.10.2 Kadmium

- kademnaté ionty jsou karcinogenní
- spalováním nekvalitního uhlí se dostává do atmosféry
- kouření 1 cigarety = až 0,2 mg kadmia do plic
- kumulace v ledvinách, toxický účinek zejména na srdce, chemická kastrace
- již po dávce 10 mg porucha trávení, zvracením poškození jater
- plicní edém nadýcháním par
- fosfátová hnojiva v potravě jako zdroj kadmia
- vytěsněním zinku způsobuje hypozinkémii

6.1.10.3 Rtuť

2	I,II
18	200,59
32	13 500
18	80 Hg
8	1,4
2	Rtuť
	Hydrargyrum

- jediný tekutý kov za normální teploty, 1 litr váží 13,5 kg
- vypařuje se za normální teploty, NPK = 50 ng/m³
- inhalací par otrava, vstřebává se z 80 % !!!
- perorálně se **kovová rtuť** prakticky nevstřebává, pouze inhalací a kůží
- akutní otrava: stomatitida, slinění, kovová pachut', průjmy, pneumonie
- chronická otrava: nechutenství, rýma, zánět ústní sliznice, zápach z úst, měděné zbarvení patra, později neurologické poruchy – zapomnětlivost, únava, klidový třes končetin, víček, nefritida
- rozpustné soli vykazují smrtelné dávky kolem 1 g dávky
- Hg inhibuje enzymy s SH skupinami, hromadí se v játrech
- organická rtuť – prochází i přes neporušenou kůži, kumuluje se v CNS,
- kovová rtuť se vylučuje až 90 dní, anorganická 40 dní, organická 70 dní
- Hg odcházela do odpadních vod (z továren), poprvé zjištěno v Japonsku, nemoc **Minamata** otravou požitím ryb s obsahem methylrtuti
- *Feerova nemoc*: pozdní neuroalergická reakce na malé terapeutické dávky rtuti v mastích a zásypech
- Antidotum: dimercaptol, první pomoc: mléko, bílky, zvracení

Chlorid rtuťnatý = HgCl₂

- nejčastější příčina akutních otrav, dobře rozpustný na rozdíl od kalomelu (Hg₂Cl₂, který je téměř nerozpustný a netoxický)

- pálení v ústech, slinění, bolesti břicha, v prsou, druhý den zduření slinné žlázy, šedý lem kolem zubů, vypadávání, poškození ledvin, otoky
- při větší dávce krvavé průjmy, kolaps, smrt

Dentální amalgám = slitina rtuti se stříbrem, mědí a cínem

- sporné názory na toxicitu uvolňovaného rtuti (jednotky mikrogramů denně)
- hrozba chronické otravy
- prostup rtuti z matky do plodu přes placentu a hematoencefalickou bariéru do mozku plodu, kde se kumuluje

6.1.11 Prvky VI. B skupiny

6.1.11.1 Chrom

- mikrobiogenní prvek, denní potřeba cca 20 mg
- ochrana před korozi, používán v metalurgii
- ionty Cr^{3+} prakticky netoxické (jen místní účinky)
- sloučeniny Cr^{6+} značně toxické (oxidační účinky), rozpustné Cr^{6+} sloučeniny jsou karcinogenní a mutagenní
páry chromu nebezpečné, NPK 0,1 mg/m³, typická je perforace nosní přepážky při chronické inhalaci
- akutní otrava: zvracení, anurie

1	II,III,IV
13	52,00
8	7 190
2	24 Cr
	1,6
	Chrom
	Chromium

6.1.12 Prvky VII. B skupiny

6.1.12.1 Mangan

- mikrobiogenní prvek, součást enzymů, denní potřeba cca 4 mg
- dlouhodobá expozice zřejmě souvisí s Parkinsonovou nemocí
- zdroj znečištění ocelárny, teplárny

2	II,III,IV,VI,VII
13	54,94
8	7 430
2	25 Mn
	1,6
	Mangan
	Manganum

Manganistan draselný = KMnO_4

- dezinfekční účinek, odměrné činidlo v oxido-redukčních titracích

6.1.13 Prvky VIII. B skupiny

6.1.13.1 Železo

- nejrozšířenější kov na Zemi, oligobiogenní prvek
- součást hemoglobinu a cytochromů, přítomno cca 4-5 g v těle
- resorbuje se jen redukována forma Fe^{2+} (při terapii anémie)
- ve vyšších dávkách jsou ionty železa toxické, zejména pro děti, časté otravy požitím velkého množství přípravku pro děti
- toxické příznaky po dávce 20 mg/kg váhy, smrtelné 180 – 300 mg/kg
- hemoragická gastritida
- $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – hepatotoxický, při odstraňování mechu v trávníku, dráždí sliznici při požití, dezinfekce odpadních vod

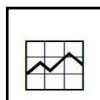
2	II,III
14	55,85
8	7 870
2	26 Fe
	1,6
	Železo
	Ferrum

- v metalurgii se vyskytuje $\text{Fe}(\text{CO})_5$ – 100x toxičtější než zbytek železa, způsobuje až otok plic

6.1.13.2 Kobalt

2	II,III
15	58,93
8	8 830
2	27 Co
	1,7
	Kobalt
	Cobaltum

- mikrobiogenní prvek, součást vitamínu B_{12}
- ve vyšších koncentracích snižuje funkci štítné žlázy = hypertrofie štítné žlázy
- znečišťující látka umělých hnojiv
- kobaltnaté ionty jsou pravděpodobně karcinogeny



Příklad: V Kanadě se sloučeniny kobaltu používaly na stabilizaci pивní pěny. Nárůst kardiomyopatií u pivních konzumentů vyvolal otázky ohledně dalšího používání i v minimálních koncentracích pro tyto účely.

6.1.13.3 Nikl

2	II,III
16	58,70
8	8 900
2	28 Ni
	1,7
	Nikl
	Niccolum

- lokálně dráždí a způsobuje záněty kůže, u 10 % lidí vznik alergických vyrážek („niklový svrab“)
- toxický pro vodní organismy
- nikelnaté ionty jsou karcinogeny, mutageny, teratogeny

Tetrakarbonyl niklu = $\text{Ni}(\text{CO})_4$

- mimořádně toxický, NPK 0,001 ppm!
- akutní otrava: zhoršené dýchání, kyanóza, horečky, edém plic

6.1.13.4 Platina

1	II,IV
17	195,09
32	21 400
18	78 Pt
8	1,4
2	Platina
	Platinum

- v rozpustných solích silně toxická, karcinogenní
- použití v katalyzátorech, které nahradily provoz s olovnatými benzíny, dostává se do ovzduší
- nemoc „platinosa“ je precitlivělost pokožky ke sloučeninám Pt, projevující se vyrážkami
- **cis-diaminoplatina** je cytostatikum



1. Jmenujte pět anorganických látek, s kterými se denně setkáváte a jaké jsou jejich účinky při akutní intoxikaci a jaké při chronické intoxikaci.
2. Co je to amalgám a proč je nebezpečný pro těhotné ženy?
3. Co je to zubní fluoróza a jak vzniká?
4. Jak působí kyanidové ionty?

6.2 Organické látky



Cílem této kapitoly je podat informace o nejdůležitějších organických látkách s významným toxickým účinkem s ohledem na základní znalosti studentů v oblasti organické chemie. Důraz je kladen pouze na takové látky, s nimiž se můžete setkat při dalším studiu jak teoreticky, tak prakticky.

Většina organických látek jsou kapaliny nebo nízkotající tuhé látky mající vysokou tenzi par a jsou často výbušné. Díky lipofilnímu charakteru snadno pronikají do těla nejen dýchacími cestami, ale též stykem se sliznicí a pokožkou, a to již v malých koncentracích. Příkladem je ošetření popáleniny methanolem a namazání rány olejem, které je schopno vyvolat příznaky otravy. Prakticky v každé skupině organických látek najdeme látky vysoce toxické, ale i prakticky neškodné, přestože se strukturálně liší jen málo.

6.2.1 Alifatické uhlovodíky

Látky z této skupiny vykazují všeobecně narkotický účinek vzrůstající s molekulovou hmotností. Přítomnost dvojných vazeb (alkeny) nebo cyklu (např. cyklohexan) jej také zesiluje.

- uhlovodíky z ropných frakcí
- C₁-C₄ –methan, ethan, propan, butan, prakticky nejedovaté
- C₅ a výše - narkotický až neurotoxický
- způsobují polyneuropatii – nezánětlivé onemocnění periferních nervů vykazující se zhoršenou pohyblivostí a reflexy
- hořlaviny I. třídy, se vzduchem tvoří výbušné směsi

Ethyn = Acetylen

- trojná vazba mezi dvěma uhlíky, plyn
- používán v chemické syntéze, ve svářečství
- prochází hematoencefalickou bariérou, neurotoxický, nemetabolizuje se, vyloučí se dechem

6.2.2 Aromatické uhlovodíky

Jsou to cyklické látky obsahující benzenové jádro (systém dvojných vazeb v kruhu). Uplatňují se jako ředidla, jsou to výborná rozpouštědla tuků, olejů a vosků. Z pohledu toxikologie se jedná o významnou skupinu látek poškozujících řadu životně důležitých funkcí a jsou neurotoxické.

Benzen = C₆H₆

- bezbarvá hořlavá kapalina, těkavá, páry lehčí než vzduch, rozpouštědlo, základ barviv, léčiv, výbušnin, surovina pro výrobu polystyrenu
- prokázaný karcinogen – leukémie, teratogen
- metabolizuje se na fenol z 80 %, a to v játrech
- akutní účinek narkotický podobný ethanolové intoxikaci, chronická expozice vede k únavě, hubnutí, anémii, poškození kostní dřevě

Toluen = methylbenzen = CH₃- C₆H₆

- čirá těkavá kapalina, charakteristického zápachu, bod varu 110°C
- náhrada benzenu jako rozpouštědla, nemá vliv na kostní dřevě
- metabolizuje především na kyselinu benzoovou
- působí dráždivě na pokožku, častá alergie a vznik ekzémů
- výroba TNT

- způsobuje stav opilosti, zneužíván narkomany, ve vyšších dávkách nastává bezvědomí, chronické užívání = smrt ochrnutím dýchacího centra

Xylen = dimethylbenzen = CH₃- C₆H₄-CH₃

- rozpouštědlo laků, pryskyřic, kaučuku
- bezpečnější než toluen, méně těžký
- obvykle ve směsi 3 izomerů

6.2.3 Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU, PAH)

Tyto látky obsahují více benzenových jader, mnoho z nich je prokázaným nebo podezřelým karcinogenem. Obvykle se jedná o bezbarvé, tuhé látky, uvolňují se při výrobě koksu nebo z kamenného dehtu. Karcinogenní vlastnosti závisí na přítomnosti „oblasti zálivu“ a počtu jader.

Naftalen

- dvě kondenzovaná jádra, insekticid, použití v barvářském průmyslu
- chronická expozice vede k zánětu oční rohovky (keratitida), poškozují ledviny

Antracen

- tři jádra vedle sebe
- samotný karcinogenitu nevykazuje, ale jeho deriváty jako acenaftanthracen, cholantren ano
- používá se při výrobě barviv

Benzo[a]pyren

- pět jader, oblast zálivu, složka uhelného dehtu, silný karcinogen, teratogen
- odhalen už v roce 1933 jako příčina rakoviny šourku u kominíků
- vzniká spalováním organických materiálů - přítomen v tabákovém kouři, spalínách paliv, při grilování – obsah až 62 ng/g v přepečeném masu

6.2.4 Alkoholy

Alifatické alkoholy jsou velmi často používány jako rozpouštědla, až na methanol jsou málo toxická. Zástupci s kratším řetězcem jsou hořlaviny.

Methanol = CH₃OH

- dřevný líh, nebezpečný jed, kapalina s bodem varu 64 °C
- otravy se vyskytují v domácích palírnách, bod varu nižší než ethanol, pokud se frakce methanolu neodstraní, je domácí vyroběný líh kontaminován
- působí akutně při velmi malé dávce neurotoxicky - výrazný projev je napadení zrakového nervu a následná slepota po 7 – 15 ml
- smrtelná dávka může být 30 ml
- v těle se metabolizuje na formaldehyd a kyselinu mravenčí – obě velmi toxické
- metabolizuje se 7x pomaleji než ethanol enzymem alkoholdehydrogenáza
- **antidotum:** při požití methanolu = **ethanol**, podáním 100 ml 40% lihoviny - člověk musí být ve stavu mírné opilosti, ethanol vytěsňuje methanol v vazebná místa

Ethanol = C₂H₅OH

- kapalina, která se produkuje ve velkém, vzniká alkoholickým kvašením jednoduchých cukrů
- metabolizuje na acetaldehyd, kyselinu octovou
- acetaldehyd je příčinou bolestí, dráždí trávicí trakt a je rakovinotvorný pro zvířata
- akutní toxické účinky na psychiku - euforie, zvýšení sebevědomí, agresivita, následuje kocovina, deprese
- při chronickém užívání působí na CNS a játra - je neurotoxický a hepatotoxický
- u těhotných žen - má teratogenní účinky, způsobuje **fetální alkoholový syndrom** = děti mají nižší hmotnost, malou hlavu, úzké štěrby očí, plochá střední část obličeje, chybí rýha mezi rty a nosem
- smrtelná dávka pro člověka je 8-10 ml na kg tělesné hmotnosti
- v laboratoři se používá denaturovaný - methanolem, benzínem

Ethylenglykol HOCH₂-CH₂OH

- viskózní bezbarvá kapalina, součást nemrznoucí směsi Fridex
- smrtelná dávka per os 10 – 50 g (50 – 150 g Fridexu)
- narkotický účinek, dráždí pokožku
- mění se na kyselinu šťavelovou, ta reaguje s vápníkem a v ledvinách se sráží krystalky šťavelanu vápenatého - krystalky působí mechanicky, dráždí

6.2.5 Fenoly

Fenol = hydroxybenzen

- bezbarvá krystalická látka charakteristického zápachu, rozpustná ve vodě
- na vzduchu se barví červeně
- používá se jako dezinfekční prostředek, k výrobě herbicidů nebo k výrobě syntetických pryskyřic
- při požití dráždí a leptá - je lepší ho vyzvracet, způsobuje srážení bílkovin
- smrtelná dávka je 5-12 g

Pentachlorfenol = PCP

- chlorovaný derivát, podezřelý karcinogen
- 5 % obsah v Luxolu (nátěr)
- toxický pro člověka (působí na játra, plíce, ledviny, CNS), při jeho spalování se uvolňují dioxiny do prostředí
- vstřebává se kůží, vede k selhání srdce
- smrtelná dávka pro člověka 18 g per os
- dříve jako konzervační a baktericidní činidlo na textil, kůži, nábytek, v restaurátorství

6.2.6 Ethery

Jsou to deriváty alkoholů, kde vodík bývá nahrazen jiným uhlovodíkovým zbytkem.

Mají široké uplatnění v průmyslu jako rozpouštědla nemísící se s vodou, jsou vysoce hořlavé, často výbušné. Při dlouhodobém stání v lahvi tvoří se vzduchem výbušné peroxidy!

Diethylether = C₂H₅-O-C₂H₅

- původně inhalační anestetikum
- při jeho inhalaci akutně nastupuje opilost výrazně rychleji než při požití alkoholu, ale i rychleji odezní, může ale dojít k ochrnutí dýchacího systému
- smrtelná dávka při požití 25 ml (člověk, per os)
- může se stát návykovým, je neurotoxický a hepatotoxický

Ethylenoxid

- cyklický ether, plyn páchnoucí po shnilých jablkách
- používá se s inertními plyny ve sterilizaci předmětů ve zdravotnictví
- při inhalaci dráždí oči, sliznice, může způsobit plicní edém, podezřelý karcinogen

Dioxan

- rozpouštědlo v lacích, barvách, ve směsi se vzduchem je výbušný: 2 - 22 %
- toxický při inhalaci, narkoticky působí na CNS
- IARC klasifikuje dioxan jako možný karcinogen pro člověka (skupina 2B)

6.2.7 Aldehydy, ketony

Formaldehyd = HCHO

- plyn se štiplavým zápachem, dezinfekční činidlo
- použití při výrobě syntetických pryskyřic
- dráždivý, způsobuje srážení bílkovin (koagulaci)
- smrtelná dávka 15-20 g roztoku
- při požití způsobuje zažívací potíže, na kůži exémy, dermatitidy, organismus reaguje alergicky na sražené bílkoviny
- při chronické inhalaci způsobuje záněty dýchacích cest
- podezřelý mutagen a karcinogen

Akrylaldehyd (akrolein)

- nažloutlá kapalina, dezinfekční látka používaná ve stokách a kanálech
- vzniká z glycerinu při tepelném rozkladu tuků = smažení, výfukové plyny
- karcinogen, působí dezaktivaci jaterních buněk

Aceton (dimethylketon) - CH₃C(O)CH₃

- bezbarvá těkavá kapalina, bod varu 56°C
- výborné rozpouštědlo barev, laků, tuků, dobře mísitelný s vodou
- má vliv na CNS, působí narkoticky, schopen prostupovat i neporušenou kůží
- akutní intoxikace: bolesti hlavy, závratě, únava, nechutenství
- při chronické expozici se kumuluje v těle

6.2.8 Karboxylové kyseliny

Sloučeniny jsou charakteristické přítomností jedné a více karboxylových skupin (-COOH), obvykle dráždí pokožku, sliznice a leptají oči

Kyselina mravenčí = HCOOH

- silnější než kyselina octová, proniká hluboko do tkání, způsobuje žaludeční potíže, je nefrotoxická

Kyselina octová = CH₃COOH

- kapalina štiplavého zápachu, leptá sliznice, kůže, známá v podobě octa v kulinářství, k uchování potravin, jako 8% roztok (koncentrovaná je 35 %)

Kyselina fluoroctová = FCH₂COOH

- mimořádně toxická
- schopna zastavit Krebsův cyklus - smrtelná dávka je 5 mg na kg tělesné hmotnosti

Kyselina oxalová = šťavelová = (COOH)₂

- krystalická látka, její roztoky způsobují žloutnutí nehtů
- dobře se vstřebává i nepoškozenými sliznicemi, agresivní vůči živé tkáni
- způsobuje pokles hladiny vápenatých iontů ústící v depresi CNS a srdeční činnosti

6.2.9 Dusíkaté sloučeniny

Tato skupina zahrnuje jednak aminosloučeniny (NH₂ skupina), tak nitrosloučeniny (NO₂ skupina) s podobným účinkem na lidské zdraví. V organismu se metabolizují na stejné látky. Charakteristickým jevem je to, že procházejí i neporušenou pokožkou a známkou otravy je výrazné zmodrání rtů = kyanóza. Nitrosloučeniny způsobují methemoglobinemii - dvojmocné železo je oxidováno na trojmocné - krev je hnědá až čokoládová.

Pyridin = C₅H₅N

- dusíkatý heterocyklus, bezbarvá kapalina neomezeně rozpustná ve vodě
- dráždivá k CNS, poškozuje ledviny, játra, krvetvorbu, způsobuje podráždění trávicí soustavy - zvracení, průjem
- nebezpečný pro oči, kůže se nevstřebává, ale způsobuje ekzémy
- při chronické expozici dochází k nervovým poruchám - křeče, poruchy chůze

Aminobenzen = anilin = C₆H₅NH₂

- meziproduct výroby azobarviv
- při chronické expozici poškozuje červené krvinky,
- při akutním příjmu bolesti hlavy, závratě
- do organismu se dostane inhalací, požitím, ale i neporušenou kůží
- smrtelná dávka je 1 g

Nitrobenzen = C₆H₅NO₂

- kapalina typického zápachu po mandlích
- rozpouštědlo, meziproduct syntéz
- hemolytický jed
- akutní otrava po nadýchání par nebo kůží nebo po požití 10 ml – bolest hlavy, ochrnutí CNS, kyanóza, tachykardie

6.2.10 Halogenované uhlovodíky

Vysoce reaktivní skupina látek, při styku s vodou se okamžitě rozkládají. Dráždí dýchací cesty, sliznice i oči, vyvolávají edém plic, popáleniny na pokožce, řada z nich jsou karcinogeny. Alifatické halogenderiváty jsou hořlaviny I. třídy.

Monohalogenmethany = CH₃Cl, CH₃Br

- nervové jedy s narkotickým účinkem, při chronické expozici způsobují únavu, psychické poruchy, zažívací potíže
- **chlorderivát** v chladicích zařízeních
- **bromderivát** - insekticid

Dichlormethan = CH₂Cl₂

- bezbarvá těkavá kapalina, rozpouštědlo tuků a olejů, používá se v herbicidech, insekticidech, ve farmaceutickém průmyslu při výrobě steroidů, antibiotik, vitaminů
- vliv na CNS, narkóza parami 2% roztoku už po 30 min
- pokud působí akutně, změny jsou reverzibilní
- chronicky ireverzibilní poškození plic, jater, ledvin, podezřelý karcinogen

Chloroform = CHCl₃

- těkavá kapalina, dříve anestetikum
- výborné nehořlavé rozpouštědlo, při výrobě barviv, ve farmaceutickém průmyslu
- čistý chloroform se světlem a kyslíkem rozkládá na fosgen a chlorovodík!
- při vyšší koncentraci leptá horní cesty dýchací - edém plic
- je karcinogen

Tetrachlormethan = CCl₄

- bod varu je 77°C, nehořlavá kapalina, bezbarvá
- dříve se vyráběl jako Freon 10 – v chladicích zařízeních jako hnací plyn do sprejů, chemické čištění oděvů, v hasicích prostředcích se nepoužívá, protože se při vyšších teplotách rozkládá na fosgen - leptá plíce
- výroba polovodičů nebo ve farmaceutickém průmyslu
- působí rozklad ozonu
- je podezřelým karcinogenem
- v kombinaci s alkoholem nebo s tuky dochází k potenciaci
- vliv na CNS, zažívací soustavu - způsobuje nevolnost, zvracení, průjemy

Vinylchlorid = chlorethen = H₂C=CHCl

- monomer pro výrobu PVC
- působí narkoticky na CNS, prokázaný karcinogen

Freony

- deriváty methanu a ethanu - fluorované a chlorované
- když nezůstane vodík = **tvrdé freony**
- pokud zachováme vodík = **měkké freony**
- název podle firmy, která je vyráběla
- používaly se v chladicích zařízeních, hnací plyny ve sprejích
- netečné, nepodléhají rozkladu - jsou schopny se dostat až do vyšších vrstev atmosféry - až do stratosféry, kde reagují s ozonem
- jedna molekula může způsobit rozpad až 3000 molekul ozonu

DDT = (2,2bis parachlorfenyl - 1,1,1 trichlorethylen)

- insekticid - široce používán po II. světové válce
- působí proti komárům, kteří přenášejí malárii

- připraven již v r. 1874, jeho insekticidní vlastnosti objevil roku 1939 P.H. Müller, nositel Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu z roku 1948
- kumuluje se v tuku živých organismů, vylučuje se i mateřským mlékem
- smrtelná dávka 200 – 500 mg/kg hmotnosti
- neurotoxický - zvíře i člověk se stává bojácným, dochází ke křečím mimických svalů, nastupuje pocení, slinění
- při chronické expozici způsobuje poruchy reprodukce - u ptáků, u šelem
- patří mezi podezřelé karcinogeny

Polychlorované bifenyly (PCB)

- vznikají při některých přirozených (sopečná činnost, lesní požáry) nebo průmyslových (výroba pesticidů, kovů nebo laků, bělení papíru, spalování atd.) procesech.
- zásadní kontaminanty životního prostředí, nerozkládají se ani při zvýšených teplotách
- chlorované dioxiny jsou velmi stabilní vůči degradaci, kumulací v organismu dochází ke kontaminaci potravních řetězců
- bylo zakázáno jejich používání a výroba – zamoření půdy – rostliny – skrze mléko až do másla, u nás skončila výroba až roku 1984
- hepatotoxické, karcinogeny, teratogeny, potlačují imunitu organismu, způsobují neplodnost, disfunkce štítné žlázy
- pronikají pokožkou, ukládají se v tukové tkáni
- Japonské otravy „Yusho“, „Yu Cheng“ po požití kontaminovaného rýžového oleje doprovázené chlorakné, tmavou pigmentací kůže, nevolností
- velmi rozšířené, v minulosti se využívaly ve stavebních materiálech, mazacích olejích, impregnačních přípravcích a lacích
- poprvé byl teratogenní účinek dioxinů popsán za války ve Vietnamu po použití herbicidů kontaminovaných dioxiny, Agent Orange a Agent White
- toxicita se projevuje vyrážkou, prudkou bolestí hlavy, onemocněním ledvin, jater

6.3 Organokovové látky

Organokovové sloučeniny obsahují vazbu kov-uhlík. Jsou velmi reaktivní a umožňují řadu chemických přeměn, proto se používají jako katalyzátory v organické chemii. Dále se využívají terapeuticky, v agrochemii, v průmyslu, jako bojové látky, atd. Vyznačují se nestálostí na vzduchu (samovznícení), silně leptají (silné zásady).

Trialkylborany: triethylboran (C₂H₅)₃B, tripropylboran (C₃H₇)₃B

- mají místní dráždivý účinek a způsobují křeče
- při vyšších koncentracích jsou samozápalné

Chlorsilany

- dráždivé účinky
- nefrotoxicita, hepatotoxicita, negativní vliv na krvetvorbu
- **Tetramethyldisiloxan** působí stimulačně na nervový systém, zatímco podobný tetraethoxysilan působí depresivně
- toxicita závisí nejen na struktuře, snižuje se: Si-Cl > Si-C > Si-O, ale i s molekulovou hmotností

- vysokomolekulární organické sloučeniny Si (polymery) jsou zcela biologicky inertní a používají se v medicíně k výrobě náhradních orgánů (klouby, zuby, srdce)

Tetraethylolovo

- bezbarvá olejovitá kapalina ovocného zápachu, jako 50% roztok se dává do motorových benzinů
- organické sloučeniny olova se absorbují pokožkou, jsou neurotoxické
- latence účinku několik hodin - nevolnost, tres, slabost, psychické poruchy (halucinace, agresivita), masivní expozice končí obvykle smrtí
- neurotoxický, při expozici nižších dávek schizoidní stavy

Triethylplumbiumchlorid

- místní silně dráždivé účinky

Organocínité sloučeniny

- hubení plísní

Organortuťnaté sloučeniny

- insekticidy, antiseptika (=dezinfekce)
- methylrtuť a dimethylrtuť jsou teratogeny a neurotoxické
- epidemické otravy **Minamata** v Japonsku mezi lety 1951 – 61
- mořidla obilí: fenylyhydrargyriumchlorid (Agronal)
- akutní otrava: slabost, slinění, oslabení zraku, ztuhlost svalů
- chronická otrava: poruchy krvetvorby, jater, ledvin

Organofosfáty

- insekticidy
- methylparathion = ester kyseliny thiofosforečné
- inhibují acetylcholinesterázu, narušují přenos nervových vzruchů
- akutní otrava: nekróza pankreatu, krvácení do orgánů
- chronická expozice: vypadávání vlasů, zubů, hubnutí
- pronikají dobře pokožkou, kumulují se v těle

Organické sloučeniny arsenu

- používány v medicíně (Salvarsan – léčba syfilis)
- bojové látky (Dick, Lewisite, Clark I.) neurotoxické, hepatotoxický a hematotoxické pro člověka, zvířata i rostliny
- Sodar, Atoxyl používány v zemědělství



Odpovězte na následující otázky:

1. *K čemu se používá tetraethylolovo?*
2. *Čím byla způsobena Minamata otrava?*
3. *Kde nacházejí organokovové sloučeniny uplatnění?*
4. *Jaké zdravotní riziko představují dioxiny, proč jsou nebezpečné pro životní prostředí, do jaké skupiny látek patří a kdy byl popsán jejich teratogenní účinek?*

7 RADIOAKTIVNÍ LÁTKY

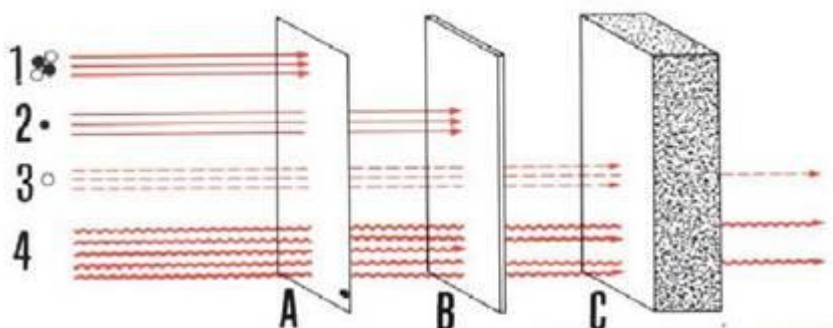
Radioaktivita je jev, při kterém se jádra atomů jednoho prvku samovolně přeměňují na jádra jiného prvku, za současného uvolnění vysoko energetického záření. Radionuklidy jsou jádra vykazující tuto vlastnost. Radioaktivita může být buďto přírodního původu nebo antropologického. Z antropologického hlediska jsou zdrojem:

- těžba uranu a thoria
- použití radioaktivního materiálu v jaderných elektrárnách
- použití radioaktivního materiálu jako nukleárních zbraní
- použití radioaktivního materiálu v průmyslu, medicíně a výzkumu

Definice **aktivity**: *Střední počet rozpadů, k nimž dojde v zářiči za jednotku času (vydatnost přeměn)*

Jednotka aktivity: Becquerel [Bq] = 1 rozpad za sekundu

Radioaktivitu poprvé popsal roku 1896 *Henri Becquerel* u solí uranu. Všiml si, že některé látky vydávají záření, jež se projeví na fotografické desce i bez předchozího osvětlení a tudíž mají vlastní vnitřní zdroj energie. V roce 1898 objevili *Pierre a Marie Curie* radioaktivní prvky Polonium a Radium. Zavedli též pojem "radioaktivita". Roku 1899 objevil *E. Rutherford* α a β záření, 1900 *P. Villard* popsal γ záření. Rutherford s Villardem charakterizovali pronikavost záření. Ta je závislá nejen na energii emitovaného záření, ale také na jeho interakci s materiálem.



Stínící efekt různých základních materiálů pro jednotlivé typy záření

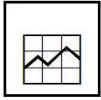
1 - záření alfa, 2 - záření beta, 3 - tok neutronů, 4 - záření gama;

A - list papíru, B - ocelový plech, C - betonová stěna

Záření α je proud jader helia (α -částic) a nese kladný elektrický náboj, má nejkratší dosah (neprojde listem papíru).

Záření β je proud záporně nabitých elektronů. Někdy se rozlišuje záření β^- (elektrony) a β^+ (kladně nabitě pozitrony), lze ho zachytit 1 cm plexiskla nebo 6 mm hliníku.

Záření γ je elektromagnetické záření vysoké frekvence neboli proud fotonů. Je bez elektrického náboje, tudíž nereaguje na elektrické pole. Záření γ se svými vlastnostmi podobá rentgenovému a často se používá k podobným účelům. Z uvedených typů záření je nejpronikavější.



Příklad: Jen pro představu: vrstva olova silná 1,3 cm pohltí pouze 50% záření gama.

Obecně se absorbovaná dávka vyjadřuje v jednotkách Gray (Gy). Jeden Gray se rovná množství záření, v jehož důsledku 1 kilogram tkáně absorbuje 1 Joule (J) energie. Různé druhy záření vyvolávají různý stupeň poškození živé tkáně při stejném množství energie. Jednotka Sievert (Sv) zohledňuje různé způsoby, při nichž se stejné množství energie dostane do tkáně. Zjednodušeně řečeno vyjadřuje biologické poškození v závislosti na DRUHU záření. Dávka 1 Sv jakéhokoli záření má stejné biologické účinky jako dávka 1 Gy rentgenového nebo gama záření. Limitní roční dávka záření pro populaci se udává obvykle jako 5 mSv.



Příklad: Smrtelná dávka při celotělovém ozáření člověka je 5 Gy (= energie 375 joulů pro člověka s 75 kg). Příklady ekvivalentní dávky pro člověka: z přírodního pozadí 10 μ Sv za den, rentgen ruky 1 μ Sv, let letadlem (na 4000 km) 40 μ Sv, reálná dávka v okolí 50 km od jaderné elektrárny je 0,1 μ Sv za rok (asi tolik jako když sníte jeden banán – zdroj draslík ^{40}K), dávka v Tokyu způsobená havárií jaderné elektrárny Fukušima 40 μ Sv, CT scan hlavy 2 mSv.

7.1 Přírodní radioaktivita

Kromě stabilních chemických prvků se v přírodním prostředí vyskytují ve velmi nízkých koncentracích i prvky radioaktivní **přírodního původu**. Tyto přírodní radionuklidy můžeme rozdělit do tří kategorií podle svého původu a vzniku.

7.1.1 Primární radionuklidy

Jsou to radionuklidy, které vznikaly spolu s ostatními (stabilními) jádry **termonukleárními reakcemi v nitrech hvězd**, které pak vybuchly jako supernovy a obohatily o tyto prvky zárodečný oblak, z něhož vzniklo naše Slunce a sluneční soustava. Součástí Země se tak staly již při formování sluneční soustavy před cca 4-5 miliardami let. Do dnešní doby se ovšem zachovaly pouze ty radionuklidy, které mají velmi **dlouhý poločas rozpadu** - větší než cca 10^8 roků.

Nejrozšířenějším primárním radionuklidem je **draslík ^{40}K** . Draslík 40 se s poločasem $T_{1/2} = 1,26 \cdot 10^9$ roků rozpadá beta-rozpadem na argon ^{40}Ar (89%) a K-záchytem na vápník ^{40}Ca (11%); oba tyto izotopy jsou stabilní, další rozpad již nepokračuje.

Dalším přírodním primárním radionuklidem je **thorium ^{232}Th** , které se s poločasem $T_{1/2} = 1,39 \cdot 10^{10}$ roků rozpadá alfa-rozpadem postupně na řadu radionuklidů tzv. thoriové řady.

Nejvýznamnějšími přírodními radionuklidy tohoto primárního původu v zemské kůře jsou však **uran ^{238}U** ($T_{1/2} = 4,51 \cdot 10^9$ roků), a **uran ^{235}U** ($T_{1/2} = 7,1 \cdot 10^8$ roků). Oba tyto izotopy uranu se alfa-rozpadem přeměňují postupně na řadu radionuklidů obou uranových rozpadových řad.

7.1.2 Kosmogenní radionuklidy

Jsou to přírodní radionuklidy, které **průběžně vznikají** jadernými reakcemi při průchodu vysokoenergetického **kosmického záření** (jeho sekundární složky) zemskou atmosférou. Patří sem především **radiouhlík ^{14}C** a **tritium ^3H** .

7.2 Umělá radioaktivita

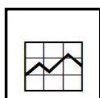
Většinou se v této souvislosti zmiňuje využití jaderné energie. První radioaktivní prvek, který se v přírodě nenachází, připravili v roce 1934 *Irene a Frederic Joliotovi*. Při bombardování hliníku α -částicemi připravili **fosfor ^{30}P** , což je β^+ -zářič.

Mezi nejvýznamnější člověkem připravené radionuklidy patří radiouhlík ^{14}C , tritium ^3H , ^{131}I , ^{137}Cs a ^{90}Sr .

Velké jaderné mocnosti provedli ve 20. století celou řadu testů (především USA a Rusko). Při těchto testech se po okolí rozšířila celá řada radionuklidů, z nichž mají velký význam ^{137}Cs a ^{90}Sr , díky dlouhému poločas rozpadu (28 let, resp. 30 let) a podobnému fyziologickému chování jako mají bioprvky vápník a draslík. Důležitý je i izotop jodu ^{131}I , jehož poločas je sice jen 8 dní, ale rychle a ve velkém množství se hromadí ve štítné žláze.

7.3 Radionuklidy v potravním řetězci

Ekosystémy jsou provázanými cyklickými systémy rostlin a živočichů, kteří plní svou úlohu v potravním řetězci. Lze je rozdělit do tří základních skupin: producenti, konzumenti a dekompozitoři. Organismy na vyšších úrovních se živí organismy na úrovních nižších, což vede ke kumulaci řady látek. Radioaktivní **cesium** je primárně akumulováno skrz potravní řetězec.



Příklad: Plody moře. Při průměrné spotřebě 7,5 kg ryb ročně (Německo) vychází roční dávka ^{137}Cs zhruba okolo 0,5 μSv a Sr-90 na 0,01 μSv . Při průměrné spotřebě 15 kg ryb, 1 kg koryšů a 1 kg měkkýšů (Severní Irsko) se celková roční dávka záření všech radionuklidů v nich přítomných pohybuje okolo 51 μSv nebo 0,05 mSv.

Typické koncentrace	^{137}Cs	^{90}Sr
ve vodě	0,01 – 0,5 Bq/L	0,002 – 0,1 Bq/L
v chaluhách	0,1 – 10 Bq/kg	0,2 – 10 Bq/kg
v rybách	0,4 – 20 Bq/kg	0,002 – 0,1 Bq/kg

Tab. 10 Radiace z různých zdrojů mořského světa

Houby

V houbách se všeobecně nachází více radioaktivity než v jiných potravinách. Při konzumaci 500 g hub o aktivitě 5000 Bq/kg činí příjem ^{137}Cs zhruba 0,05 mSv. Při průměrné spotřebě 3,5 kg takových hub (Česká Republika) se celková roční dávka

záření proto pohybovala by okolo 0,35 Sv, což je porovnatelné s expozicí ze všech ostatních potravin dohromady.

Zemědělské plodiny

Nejvíce je vidět vliv černobylské havárie asi na aktivitě v mléce. Nárůst aktivity ^{137}Cs v mléce byl zhruba 100násobný. Při roční konzumaci 130 l mléka s 0,1 Bq/kg (před havárií) expozice se pohybuje kolem 0,4 μSv , s 10 Bq/kg (po havárií) kolem 40 μSv . V bezprostředním okolí Černobylu šlo ale řádově o desetiny mSv.

Při konzumaci zhruba 200 kg ovoce a zeleniny s aktivitou 0,15 – 0,25 Bq/kg ročně činí celková dávka z ^{137}Cs cca 1 μSv . Rok po černobylské havárii dosahovala roční dávka ^{137}Cs řádově setin mSv.

Některé radioizotopy jsou pro člověka nebezpečnější než jiné, protože v těle sledují biochemické dráhy stabilních biogenních prvků. Ionizační záření pozměňuje v těle chemické sloučeniny a vede k poškození biologických struktur jako je DNA, vedoucí k mutagenезi. Obzvláště sledovanými jsou radioaktivní prvky Radium a Radon.

Radon

Jedná se o bezbarvý plyn, bez chuti a zápachu. Vzniká rozpadem radia a uranu, je však nestabilní a zaniká dalším radioaktivním rozpadem. Známe asi dvacet nestabilních izotopů radonu. Izotopy jsou α -zářiče s krátkým poločasem rozpadu (nejznámější ^{222}Rn má poločas rozpadu 3,82 dne, ^{220}Rn 54,5 s a ^{219}Rn pouhých 3,92 s). Po vdechování radonu dochází k jeho rozpadu v plicích na izotopy Polonia při uvolnění dalších α -částic, které díky své vysoké ionizační schopnosti poškozují DNA, čímž může dojít k iniciaci rakoviny plic.

Radium

Radium je v přírodě málo častý rakovinotvorný radioaktivní prvek, který se po expozici v těle skladuje namísto vápníku v kostech. Nejvýznamnějšími jsou izotopy ^{226}Ra s poločasem rozpadu 1602 let a ^{228}Ra 6,7 roku. Izotopy vyzařují intenzivní α , β i γ -záření a ve většině případů jsou prekurzorem nebezpečného prvku – radonu.



Příklad: *Radium objevila roku 1898 Marie Curie-Sklodovská s manželem Pierem Bémontem v rudě jáchymovského smolince UO_2 (odpad z těžby galenitu PbS). Po několikaletém úsilí se jim podařilo izolovat chlorid radnatý RaCl_2 , přičemž na 1 gram chloridu radnatého spotřebovali neuvěřitelných 10 tun smolince... a zaplatili za to svým zdravím, pochopitelně.*



1. Zamyslete se, co jste poslední rok dělali a snědli a zkuste sumarizovat zdroje ozáření (lety, rentgeny, TV, CT, specifická potrava, přírodní ozáření). Srovnajte hodnoty ozáření.
2. Kolik banánů byste museli sníst, abyste dosáhli dávky ozáření stejného jako po rentgenu ruky?
3. Jaká je přibližná smrtelná dávka radiace?

4. Jaké zdroje radiace znáte? Je hypoteticky bezpečnější bydlet u jaderné elektrárny Dukovany nebo pracovat v Lázních Jáchymov?

8 VOJENSKÁ TOXIKOLOGIE

Znalosti o toxickém působení některých sloučenin byla zneužívána k politickým a válečným účelům již v dávné historii. Ať to bylo použití biologických zbraní k decimaci protivníkovy vojska, jako to učinil Král **Mithridatés VI.** (132 – 63 př.n.l.), když u města Trabzon nastražil amfory naplněné toxickým medem z rododendronu, nebo sypaní strusky plné olovnatých a arsenitých sloučenin do potoka protékajícího táborem vojsk při obléhání Čech Albrechtem Habsburským roku 1304. I bombardování Karlštejna bečkami plnými fekálií v době husitské lze považovat za rafinované použití toxikologických poznatků ve vojenství.

První použití chemických bojových látek v pravém slova smyslu se spojuje s první světovou válkou. Ani sama útočící armáda neočekávala tak devastující účinek, kterým vypuštění plynného chloru po větru, bylo. Dalším pokusem byl yperit. Vysoká úroveň německé chemické technologie a chemie vůbec tak otevřela cestu bojovým chemickým látkám (BCHL).

Poznatky z vojenské toxikologie jsou využitelné i při průmyslových haváriích. Mnoho otravných látek je meziproduktem či derivátem běžně vyráběných surovin.

Úmluva o zákazu chemických zbraní

Úmluva byla schválena v roce 1992, v platnost vstoupila v dubnu 1997 ve smyslu zákazu vývoje, výroby, hromadění a používání toxických chemických látek pro válečné účely obsahující nařízení likvidace již vyrobených chemických zbraní. Měla by poskytovat kontrolu nad zbrojením celého světa. Pochopitelně však nemůže zaručit zneužívání chemických zbraní teroristickými skupinami. Zejména v otázce požití kalmativ (neletálních BCHL) některé státy argumentují nutností použití právě v boji s terorismem. I přes existenci mezinárodních úmluv o zastavení používání BCHL jsou nejen velmoci, ale i malé státy, vybaveny zásobami těchto látek. Ve skladech irácké armády bylo nalezeno několik tun yperitu, sarinu, dokonce mykotoxiny a botulotoxin, a to relativně nedávno v roce 1988.

Cílem použití BCHL je vyřazení živé síly protivníka. Může jít buď o fyzickou likvidaci v případě smrtelných látek nebo o látky paralyzující protivníka dočasně a poskytující tak útočnickovi výhodu na dobu nezbytnou k získání převahy.

Bojové chemické látky se řadí do několika kategorií dle způsobu účinku na lidský organismus:

- látky nervově paralyzující
- látky zpuchýřující
- látky dráždivé
- látky dusivé
- látky psychoaktivní
- toxiny živočišného, rostlinného a mikrobiálního původu
- kalmativa

8.1 Látky nervově paralyzující

Jedná se o nejvýznamnější skupinu BCHL. Patří mezi organické sloučeniny fosforu, které se vyznačují vysokou toxicitou vůči savcům. Vyznačují se rychlým nástupem účinku a průnikem do organismu všemi vstupními bránami. Jejich výroba je relativně snadná a levná. Sloučeniny stejné základní struktury se používají jako změkčovadla, hydraulické kapaliny, v medicíně nebo zemědělství jako insekticidy (hubení hmyzu) a jsou běžně dostupné – *Metathion*, *In-stop* atd.

Mechanismus účinku

Tyto látky ovlivňují cholinergní přenos nervového vzruchu na synapsích. Potřebný mediátor acetylcholin se při přenosu nervového vzruchu váže na acetylcholinový receptor. Membrána se pak stane propustná pro ionty, vytvořený elektrický impulz se šíří nervovým vláknem k další synapsi. Pak musí degradační enzym acetylcholinesteráza rozložit tento mediátor, aby došlo k původnímu stavu.

Způsobem účinku NPL je **inhibice acetylcholinesterázy**. Klinickým důsledkem tohoto procesu je nadměrné dráždění receptorů. Dle lokalizace dělíme acetylcholinergní receptory na

- **nikotinové** (kosterní svalstvo, některé oblasti mozku, sympatická ganglia)
- **muskarinové** (hladké svaly, žlázy, převodní systém srdeční, mícha – umístěny na efektoech parasymptatiku).

Návrat do původního stavu je jen velmi pomalý, proto je nutné v terapii těchto akutních otrav použít tzv. **reaktivátory** (např. trimedoxin, obidoxim). Dále je nutno podat antidotum atropinového účinku.

Podle vratnosti inhibice acetylcholinesterázy je nutno rozlišovat

- ireverzibilní NPL = **organofosfáty**
- reverzibilní NPL = **karbamáty**.

Dle toxicity se dělí ireverzibilně působící NPL na

- **G-látky** – tabun, sarin, cyklosin, soman
- **V-látky** – VX, VR.

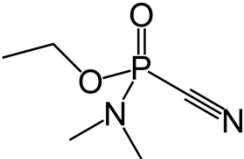
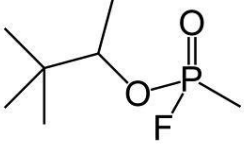
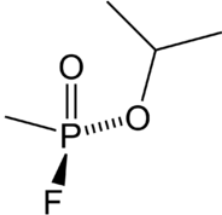
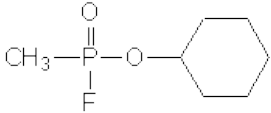
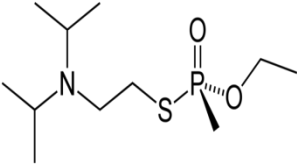
Příznaky otravy:

- oko- mióza (zúžení zorniček): smrt za 1 – 10 min
- transdermálně - latence 30 min, smrt za 1 – 2 h
- zvýšená produkce slin, výtok z nosu, obtížné dýchání, zvýšená potivost
- zvracení, průjem, samovolné uvolnění moči a výkalů, křeče
- paralýza dýchacích svalů – ochrnutí dýchacího centra v mozku (receptory v CNS)

Antidotum - látky anticholinergní (atropin, biperiden).

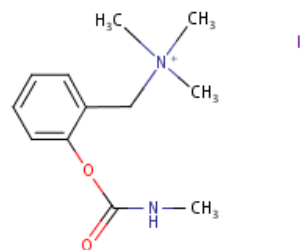
Karbamáty

Jedná se o deriváty hypotetické kyseliny karbamové a mají svůj původ v přírodní látce z rostliny *Physostigma venenosum*, a to alkaloidu **fyzioistigminu**. Rychlé rozlišení mezi intoxikací organofosfáty a karbamáty je v podstatě nemožné, což je problémem zejména proto, že karbamátová intoxikace se zhoršuje podáním reaktivátorů cholinesterázy. Na rozdíl od organofosfátu dochází po několika hodinách od intoxikace ke spontánnímu vymizení příznaků, které se nijak zásadně neliší. U těžkých otrav ale nedochází k totální paralýze dýchacích svalů a smrti. Experimentální hodnoty LD₅₀ u pokusných zvířat se ovšem nijak dramaticky neliší.

Název	Charakteristika	Vzorec
TABUN	slabý zápach po ovoci stálost v terénu (nastříkaný na površích 1 – 2 dny) odhad LD ₅₀ inhalace + oči: 70 mg.min/m ³ po 2 min	
SOMAN	slabý zápach po kafru stabilnější než sarin odhad LD ₅₀ inhalace + oči: 35 mg.min/m ³ po 2 min	
SARIN	ze zmíněných nejtěkavější stálost v terénu: léto 2 – 6 h, zima 6 – 12 h odhad LD ₅₀ inhalace + oči: 35 mg.min/m ³ po 2 min	
CYKLOSIN	vyráběný v Iráku méně těkavý než sarin při inhalaci toxicitější než sarin odhad LD ₅₀ inhalace + oči: 35 mg.min/m ³ po 2 min	
VX	bezbarvá nažloutlá kapalina bez zápachu menší těkavost, ale styk s pokožkou zásadní odhad LD ₅₀ styk s pokožkou: 5 mg	

T-1123

reverzibilní inhibice AchE, po několika hodinách od intoxikace vymizení příznaků



Tab. 11 Nervově paralyzující látky

8.2 Látky zpuchýřující

Již za první světové války představovaly nejničivější BChL se smrtícím účinkem na člověka. Je pro ně typický devastující efekt na tkáň způsobený jejich cytotoxickým účinkem. Pronikají mnohými druhy materiálů a v místě vstupu zanechávají typický erytém, otok či puchýř. Mají v porovnání s NPL pomalejší nástup s latencí, ale živou bojovou sílu vyřadí z důvodu nekrotizace tkání a klinicky vážnými stavy na dlouhou dobu z boje. Mechanismus účinku není doposud plně objasněn, látky působí jako alkylační činidla DNA, inhibují enzymové systémy a interagují s aminokyselinami tak, že vlastní tělo začne tvořit protilátky proti takto změněným aminokyselinám, což vyvolá alergizaci.

Mezi příznaky otravy patří

- místní: pálení, puchýře, vředy, drobné krevní výrony pod kůží
- celková malátnost, zvracení, poruchy dýchání, prudký zánět očí.

Název	Charakteristika	Vzorec
YPERIT	tmavohnědá kapalina, páchne po česneku velká stálost v terénu (1 – 2 dny) doba latence 4 – 6 h, někdy i 24 h puchýře, slepota, edém plic dekontaminace – chlorové vápno a monochloramin B	
N-YPERIT	dusíkatý analog yperitu s rychlejšími účinky slabý zápach po aminech odolnější k působení vody a oxidačních činidel – ztížená dekontaminace	
LEWISIT	voní po pelargóniích zpuchýřující účinek, následován systémovým účinkem As málo stálý v prostředí zejména při zvýšené vlhkosti	

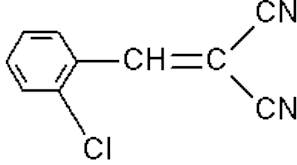
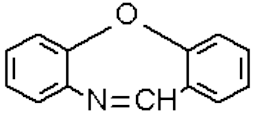
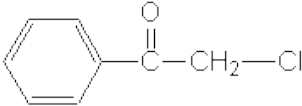
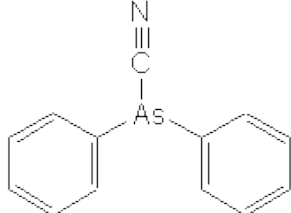
Tab. 12 Zpuchýřující látky

8.3 Látky dráždivé

Typický účinek je omezen na silné dráždění očí a sliznic dýchacího ústrojí. Typickým reflexním obranným mechanismem organismu je slzení, sevření víček, slinění, kašel, kýchání a zvracení. Větší expozice mohou způsobit zánět spojivek, pálení v nose a pokožky. Ačkoli postačují velmi nízké koncentrace k dráždění, k dosažení smrtícího účinku by byla nutná koncentrace až o pět řádů vyšší, a proto ve volném prostoru nedochází k otravě organismu. Nástup účinku je velmi rychlý a vymizení účinku po přerušení expozice také. Dle převládajícího charakteru účinku na organismus se dělí na

- **lakrimátory** = slzotvorné (CS, CR)
- **sternity** = dráždicí horní cesty dýchací (Adamsit, Clark I, Clark II).

Kromě ochranné masky a zastavení expozice těchto látek nejsou žádná speciální terapie nebo opatření vyžadována.

Název	Charakteristika	Vzorec
CS	bílá krystalická látka páchne po pepři ve vodě málo rozpustná, v alkalickém prostředí se snadno rozkládá	
CR	bílá krystalická látka bez chuti a zápachu nejúčinnější lakrimátor poměrně stálý, až 2 měsíce Používá se 0,1% roztok ve směsi propandiolu a vody (80:20)	
CHLOR- ACETOFENON	zastaralý předchůdce CS zápach po květu jabloně účinná dávka inhalačně 61 g na osobu	
CLARK II	těkavá bezbarvá krystalická látka se slabým zápachem po česneku zamožuje terén pouze 10 – 30 min	

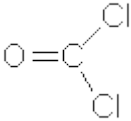
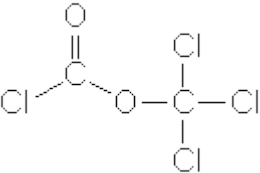
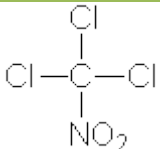
Tab. 13 Dráždivé látky

8.4 Látky dusivé

Látky vyvolávající celkové onemocnění organismu se změnami v dýchacích orgánech, zejména edémem plic. Do organismu vstupují ve formě plynu nebo aerosolu. Jedná se obvykle o lipofilní látky snižující aktivitu enzymů v buňce, např. cAMP (cyklická adenylátcykláza), jejíž pokles v buňkách plicní tkáně vede k hromadění tekutiny

v alveolách a poruše výměny plynů. Zvýšení odporu v plicním oběhu má pak za následek srdeční selhání.

V první světové válce byl použit chlór a později i fosgen, který byl nejrozšířenější otravnou látkou i ve 2. světové válce. V současnosti se ročně vyrábí několik set tisíc tun fosgenu ročně pro potřeby průmyslu, nejčastěji pro syntézu barviv a k přípravě plastických hmot.

Název	Charakteristika	Vzorec
FOSGEN	bezbarvá kapalina rychle se odpařující zapáchá po tlejícím senu či listí snadno se rozkládá ve vodném prostředí, v terénu cca 5 – 20 min při 0,01 mg.min/l působí dráždění očí a horních cest dýchacích	
DIFOSGEN	čirá olejovitá kapalina, zápach po zatuchlém senu špatně rozpustný ve vodě v terénu 1 – 3 hodiny, méně těkavý	
CHLORPIKRIN	nažloutlá olejovitá kapalina silný dusivý zápach stálý, v terénu 4 hodiny v létě, až týden v zimě	

Tab. 14 Dusivé látky

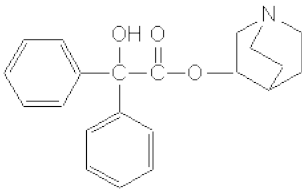
8.5 Látky psychoaktivní

Psychicky zneschopňující látky mohou již v nízkých koncentracích vyvolat účinek v podobě poruch koordinace a myšlení, změněného vnímání reality. Vyvolávají několikahodinové zneschopnění jedince, ale nemají smrtící účinek. Ačkoli nejsou běžně dostupné v podobě chemické munice, mohly by být zneužity pro teroristické útoky. Někdy se pro tuto skupinu používá označení **psychotomimetika**.

Na základě chemické struktury je lze řadit do několika skupin:

- kyselina d-lysergová a deriváty (LSD-25)
- fenyletylaminy (meskalin, amfetamin)
- indolové deriváty (psilocibin, DMS)
- anticholinergika (atropin, skopolamin, BZ)
- arylcyklohexylaminy (fencyklidin)
- ostatní (kokain)

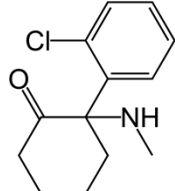
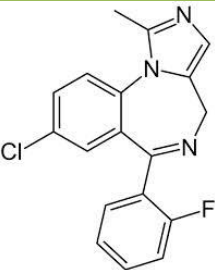
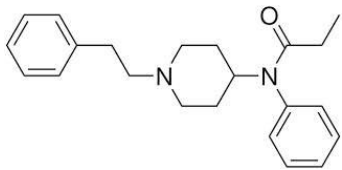
Jelikož je většina těchto látek popsána v kapitole Toxikologie psychotropních a omamných látek, nebudeme se jí zde detailněji zabývat. Jedinou výjimkou je BZ látka (3-chinuklidinyl benzilát), která v současné době představuje záložní bojovou látku se zneschopňujícím účinkem.

Název	Charakteristika	Vzorec
BZ	bílá krystalická látka málo toxická mechanismem je vazba na CNS	

Tab. 15 Psychotomimetikum BZ

8.6 Kalmativa

V současnosti patří tyto látky mezi nejvýznamnější skupinu neletálních chemických zbraní, označovanou jako zbraně 21. století. Označení neletální chemické zbraně není přesné, protože i tyto látky mohou způsobit smrt, záleží pouze na dávce. Hlavním cílem použití kalmativ je dočasné zneschopnění člověka, aniž by došlo k nevratnému poškození jeho zdraví. Všechny tyto látky se řadí do kategorie farmak- sedativ, ale termín kalmativum je pouze vojenský výraz pocházející z anglického „*calm*“, zklidnit. Kalmativa a látky psychoaktivní se mnohdy uvádí jako jedna skupina.

Název	Charakteristika	Vzorec
KETAMIN	disociační anestetikum sedativní účinek interakce s NMDA receptory hipocampu = vliv na paměť	
MIDAZOLAM	benzodiazepin otupuje vnímání ve vysokých dávkách hypnotický	
FENTANYL	opioid (morfinový typ) sedativně-hypnotické účinky analgetický účinek apatie	

Tab. 16 Kalmativa



1. Jaký rozdíl je mezi organofosfáty a karbamáty?
2. Jmenujte antidota při otravě organofosfáty.
3. Jaká byla nejpoužívanější chemická bojová látka v II. světové válce?
4. Vyjmenujte skupiny bojových látek a mechanismy účinku, jejich vratnost či nevratnost.

9 TOXIKOLOGIE PŘÍRODNÍCH LÁTEK

V přírodě se nachází mnoho pro člověka jedovatých látek. Setkávání se s nimi po tisíciletí nutilo lidstvo shromažďovat poznatky ve snaze se toxickému účinku těchto substancí vyhnout nebo je využít ve svůj prospěch. Zejména rostlinné výtažky hrály prvotní roli v podobě šípových jedů. Největší riziko představují pro člověka mikroorganismy a jejich toxiny jako kontaminanty potravy.

Pod pojmem **toxin** rozumíme xenobiotikum produkované živým organismem v jeho buňkách za účelem obrany nebo k ulovení potravy.

Přírodní toxiny a jedy rozdělujeme na

- bakteriální toxiny
- mykotoxiny – plísně a houby
- fytotoxiny – rostlinné
- zootoxiny – živočišné.

9.1 Bakteriální toxiny

Toxické produkty metabolismu bakterií se dělí na endotoxiny a exotoxiny.

Exotoxiny produkuje bakterie do okolí při svém růstu, většinou jsou to bílkoviny vysoké toxicity. Endotoxiny se naproti tomu uvolňují až po zániku buňky z její stěny, jedná se o lipopolysacharidy (LPS)

Botulotoxin E

- produkt anaerobní bakterie *Clostridium botulinum*, která se vyskytuje v trávicím traktu hospodářských zvířat
- tzv. klobáskový jed, vyskytuje se v konzervách a zkaženém mase
- k intoxikaci jsou citliví savci a ptáci
- bakterie produkuje methan (vyduté víko konzervy)
- polypeptid musí být v GIT rozštěpen trypsinem na dvouřetězec k aktivaci
- jedná se o nejsilnější známý toxin, pro člověka odhadovaná LD50 = 1 - 2 ng/kg! (100g by zahubilo celé lidstvo)
- neurotoxin, na periferních nervech inhibuje uvolňování acetylcholinu
- rozšíření zornic - mydriáza, působí na hladké svaly
- smrt zástavou dechu při zachování vědomí (kojenecký botulismus – náhlá smrt)
- používá se pro kosmetické účely - vyhlazení vrásek, po aplikaci působí 3-4 měsíce, 1-2 dny nereagují svaly
- medicínské využití - léčba migrény, spasmů, proti pocení

Tetanospasmin

- anaerobní *Clostridium tetani*
- způsobuje tetanus, porušení nervového vzruchu v neurosvalových ploténkách
- tvoří spory, termostabilní, toxin termolabilní

- vyskytuje se ve střevech hospodářských zvířat, při práci s hlínou se lze nakazit, nicméně pouze z uzavřené nevyčištěné rány (anaerob)
- projevy – strnutí šíje, inkubace 1-3 týdny, vazba je nevratná

Toxiny stafylokoka

- bakterie *Staphylococcus aureus*, lidský oportunní patogen, běžně na kůži, v krku
- produkuje 10 enterotoxinů, účinky po 6-12 hodinách, horečka, většina pacientů se uzdraví do týdne

9.2 Mykotoxiny

Rozdělujeme je na vláknité mykotoxiny plísni a houbové jedy. Je známo asi 300 mykotoxinů z 350 druhů hub. Nejznámější jsou aflatoxiny.

Aflatoxiny

- produkt plísně *Aspergillus flavus*
- 4 toxiny, B₁B₂G₁G₂,
- **B₁** = hepatotoxin, mutagen, karcinogen, letální dávka: LD₅₀ = 0,4 - 1 mg/kg
 - vyskytuje se často jako kontaminant v burácích, stanoveny maximální limity v potravinách (buráky 8 µg/kg pro B₁, kojenecká strava 0,1 µg/kg pro B₁)

Ochratoxin A

- produkt plísně *Aspergillus ochraceus* rostoucí na obilí nebo soji
- kontaminace vína, rozinek, kávových zrn
- obsah kontrolován maximálními limity (rozinky, instantní káva 10 µg/kg)

Námelové toxiny

- *Claviceps purpurea* – paličkovice nachová, plíseň napadající obilí a traviny
- sklerocium (klidové stádium obsahující toxiny) se dostane až do mouky
- obsahují dva druhy alkaloidů
 - alkaloidy ergotamino-ergotoxinové skupiny (nerozpustné ve vodě), které vyvolávají **ergotismus**, v minulosti často epidemie označovány jako oheň sv. Antonína
 - amidy kyseliny lysergové (ve vodě rozpustné), **ergin** a **ergobasin**
- projevy: 2 stádia - křeče, průjemy, později až nekróza tkáně končící amputací končetin

Muchomůrka červená (*Amanita muscaria*)

- halucinogenní účinky
- **kyselina ibotenová, muscimol** se vytvoří sušením
- vyvolává mykoatropinový-neurotoxický syndrom
- 0,5-2 hodiny po požití: slinění, slzení, kolikovitá bolesti břicha, mióza (zúžení zornic), excitace, tachykardie, hypotenze, halucinace, křeče, kóma

Muchomůrka zelená (*Amanita phalloides*)

- obsahuje peptidické **falotoxiny** a **amatotoxiny**
- LD50 = 0,1 mg/kg pro člověka u všech typů amanitinů, což je jedna plodnice na průměrného dospělého
- rychle se vstřebává, příznaky otravy se objevují až po vstřebání a poškození určitého množství hepatocytů
- smrtelné případy po záměně s žampiony, selhání jater a oběhového systému
- otrava: po 12 hodinách silné průjemy, dávení, křeče, 3-5 dnů – smrt

Lysohlávky (*Psilocybe bohemika*)

- obsahují **psylocin**, **psylocibin** – podobné neurotransmiterům
- 4mg- do 30 minut halucinace, zkreslení časoprostoru
- při častém užití vzniká tolerance a potřeba zvýšit účinek

9.3 Fytotoxiny

Rostlinná říše oplývá velkým množstvím látek s toxickým účinkem, jelikož je to pro rostliny mnohdy jediná možnost obrany. Obsah fytotoxinů se v různých částech rostliny často liší, např. obsah taxolu v tisu: jehlice > kůra > dřevo > plody (váček plodu je netoxický).

Na obsah toxinů má vliv i stáří rostliny, prostředí (klíma, půda, světelné podmínky).

Atropin

- *Atropa belladonna* – rulík zlomocný, bobule
- vazba na muskarinové receptory, anticholinergní účinek
- mydriatický účinek – rozšíření zornic (v historii jako kráslicí prostředek pro ženy)
- protijed otrav organofosfáty
- jedna bobule může být smrtící dávkou LD50 potkan, p.o. = 500 mg/kg, ale pro člověka už od 33 µg/kg

Skopolamin

- *Hyoscyamus niger* – blín černý
- toxická dávka je asi 5x nižší než u atropinu, podobné účinky
- silné omámení, halucinace, při vyšších dávkách hluboký spánek

Ricin

- semena *Ricinus communis* - skočec obecný
- způsobuje aglutinaci (shlukování červených krvinek), poškozuje játra, ledviny
- zpočátku se projevuje jako chřipka a k smrti dochází nečekaně po 5-8 dnech
- inhibuje proteosyntézu na ribozomech
- smrtelná dávka 15-20 semen pro dospělého, dítě 5 semen
- dříve se ricinový olej používal jako projímadlo - v současnosti součást motorových olejů

Strychnin

- semena *Strychnos nux-vomica* kulčičby dávivé
- dřívě nechutenství nebo na povzbuzení organismu
- dobře se vstřebává v GIT i inhalací, účinky nastupují během minut
- tuhnutí obličejových svalů, zvýšená citlivost smyslů
- typický křečový jed - záchvaty křečí, smrt zadušením
- smrtelná dávka pro člověka je 5-10 mg - smrt do 30 minut

Solanin

- steroidní alkaloid z čeledi *Solanaceae* - brambor, rajče
- - na světle se jeho obsah zvyšuje (zelené brambory)
- - mitochondriální jed, inhibice cholinesterasy
- - LD₅₀ (p.o., potkan) = 590 mg/kg

Taxol

- neurotoxický diterpen tisu červeného (*Taxus baccata*)
- LD₅₀ (p.o., pes) = 9 mg/kg
- mitotický jed, brání dělení buněk, využívá se proto v chemoterapii
- dužina plodu nejedovatá, rozkousaná semena jedovatá

Thujol

- absinth obsahuje až 75% alkoholu - zelená alkoholická tekutina s extraktem z pelyňku
- aktivní látka je **thujol** - jeho keton **thujon** se vyskytuje v malém množství, ale je neurotoxický
- při chronickém pití absintu se dostaví křeče, sníží se IQ, nespavost, epileptické záchvaty, halucinace
- prodej pouze v ČR, v Portugalsku a Španělsku

Amygdalin

- kyanogenní glykosid z mandlí, pecek broskví
- HCN blokuje cytochrom C-oxidázu

9.4 Zootoxiny

Některé druhy živočichů patří do všech skupin od prvoků až po savce (kromě ptáků) mají schopnost produkovat speciální látky (toxiny). Takové se dělí na

- **fanerotoxické** - lokalizované ve speciálním orgánu - jedové žláze
- **kryptotoxické** - nemají jedovou žlázu, jed je produkt metabolismu.

Živočišné jedy jsou pravé toxiny (antigeny), které v organismu indukují vznik protilátky.

9.4.1 Láčkovci – medúzy

- jediná buňka jedové žlázy – ukončeno stočeným vláknem => vlákno vystřeluje do těla oběti

- intoxikace – lokální reakce, výjimečně celkové účinky (nevolnost, zvracení, křeče, poruchy dýchání, srdeční slabost)

9.4.2 Ostnokožci

- mořští ježci, hvězdice, mořské okurky
- pedicelaria – trny opatřené chapadélky
- intoxikace – lokální reakce, výjimečně celkové účinky (nevolnost, zvracení, paralýzy rtů, jazyka, končetin, selhání dechu)

9.4.3 Měkkýši

- plži, mlži
- alimentární otrava => **mytilotoxin** – požití mlžů
- intoxikace – GIT příznaky (bolesti, křeče, nevolnost, zvracení průjmy, dehydratace – odeznívají během 48 h), porucha koordinace pohybů, parestézie (porucha cití – brnění) rtů a jazyka

9.4.4 Blanokřídlí (hmyz)

- včely, vosy, sršni, mravenci
- jedový aparát – jedová žláza, jedový váček, žihadlo (někteří mravenci ho nemají)
- toxiny:
 - biogenní aminy (**histamin, serotonin**) bolestivá reakce v místě vpichu
 - polypeptidy: **melitin** – klasická zánětlivá reakce (narušení struktury membrán, uvolnění histaminu, serotoninu, hemolýza)
 - apamin – neurotoxin (neklid až křeče)
 - kinin (vosy, sršni) – vazodilatace
- intoxikace – lokální reakce (anemický pupenec s hyperemickým = překrveným lemem, otok, bolestivost), nebezpečí ALERGICKÉ REAKCE (až anafylaktický šok)

9.4.5 Štíři

- jedová žláza (telson) v posledním článku, vybavena svalstvem
- v Africe a Asii jsou nejnebezpečnější zástupci rodů *Leiurus* a *Buthus*. Smrtelně nebezpečné jsou americké rody *Centruroides* a *Tityus*
- složení toxinu: peptidové neurotoxiny blokující sodíkové, draslíkové a vápníkové kanály (**leiurotoxin, maurotoxin**), fosfolipáza A, hyaluronidáza, acetylcholinesteráza, aminokyseliny, **histamin**, serotonin
- intoxikace: lokální projevy (palčivá bolest, edém), celkové projevy (zvýšená salivace, slzení, pocení, nauzea, křeče, paralýza, plicní edém, arytmie, hyper- nebo hypotenze až oběhové selhání)
- terapie: lokální anestetika, fenobarbital, propranolol, diuretika, antisérum

9.4.6 Pavouci

- *Latrodectus* (černá vdova)
- *Loxosceles* (Brown recluse spider)

- *Atrax robustus* - hlavní účinnou složkou je proteinový presynaptický neurotoxin **robustoxin**, jed dále obsahuje hyaluronidázu a fosfodiesterázu
- Snovačky - **α -latrotoxin** (působí na nervová zakončení a dochází k uvolnění mediátorů: acetylcholinu, GABA, noradrenalinu), dále β -latrotoxin, proteázy a hyaluronidáza
- **Latrodektizmus** - syndrom systémové intoxikace -generalizovaná kloubní a abdominální bolest, třes, slabost, psychóza, fotofobie, salivace, slzení, pocení, dysurie, diareja, hypotermie, dyspnoe, plicní edém, změny na EKG, hypertenze až oběhové selhání
- Terapie: i.v. soli vápníku, myorelaxancia, antiserum

9.4.7 Ryby

- aktivně jedovaté - sladkovodní rejnok nebo perutýni
- jedový aparát je v podobě ostnů a jedové žlázy na prsních nebo hřbetních ploutvích
- složení toxinu: termolabilní proteiny
- intoxikace: lokální (bolest, otok, tvorba nektróz), celkové (malátnost, gastrointestinální obtíže, poruchy vědomí, dechu a oběhu)
- terapie: omytí horkou vodou, lokální anestetika, antiseptika, antibiotika, další terapie symptomatická
- alimentární otravy rybami
 - **Ciguatoxinový typ otravy** – ciguatoxin (termostabilní, lipofilní) produkují řasy z rodu *Dinoflagellates* a některé bakterie. Blokuje sodíkové kanály. Příznaky otravy gastrointestinální (zvracení, vodnatý průjem, abdominální křeče) a neurologické (parestézie). Terapie: manitol
 - **Tetrodotoxinový typ otravy** – tetrodotoxin – termostabilní neurotoxin, je součástí planktonu. Koncentruje se hlavně v ovariích ryb FUGU. Blokuje rychlé sodíkové kanály během depolarizace. Intoxikace: ztráta citlivosti na rtech, jazyku, zvracení, slabost, paralýza hladké svaloviny cév, paralýza respiračních svalů. Terapie: symptomatická
 - **Histaminový typ otravy** - scombrototoxin – produkují ho mořské bakterie v mase makrelovitých ryb. Intoxikace: podobná účinkům histaminu (nevolnost, zvracení, bolest hlavy, zarudnutí kůže, překrvení sliznic, generalizovaná urtikárie, bronchospasmus). Terapie: antihistaminika (cimetidin)

9.4.8 Obojživelníci

- Ropuchy rodu *Bufo* – **bufotoxin** – směs toxinů (steroidy, adrenalin, serotonin) produkují kožní žlázy, používán jako šípový jed
 - intoxikace: stejný efekt jako digitalis (arytmie)
 - terapie: atropin, antiarytmika (trimekain)
- jihoamerické žáby rodu *Phylllobates* – **batrachotoxin** – kardiotoxický a neurotoxický steroid
 - intoxikace: ovlivňuje sodíkový kanál (je prodloužena jeho aktivace), vznikají arytmie a srdeční zástava.

- mloci rodu *Salamandra* – kožní sekret obsahuje alkaloid **samandarin**
 - intoxikace: paralýza dýchacího centra a hypertenze

9.4.9 Hadi

Podle anatomické stavby jedového aparátu rozdělujeme hady do čtyř skupin:

aglypha - bez jedového aparátu (krajty, hroznýši)

opistoglypha – zuby v zadní části horní čelisti (jedovaté užovky)

proteroglypha - malé fixně umístěnými zuby v přední části horní čelisti (kobry, mamby)

solenoglypha - při otevření čelisti vztyčitelné jedové zuby v přední části horní čelisti (zmije, chřestýši)

Složení toxinu: směsi nízkomolekulárních látek a makromolekul převážně bílkovinné povahy - peptidy, polypeptidy, proteinové toxiny a enzymy

- **Neurotoxiny** - působí na neuromuskulární synapse a tak způsobují svalovou paralýzu (kobry, mamby)
- **Kardiotoxiny** - způsobují poruchu kontraktility myokardu (kobry)
- **Myotoxiny** - mají myolytickou aktivitu, způsobují myonekrózu a myoglobinurii (vodnáři, chřestýši)
- Toxiny ovlivňující **hemokoagulaci** (zmije, chřestýši)
- **Cirkulační** toxiny – způsobují vazodilataci, hypotenzi a zhroucení oběhu (zmije, chřestýši)
- **Enzymy** – fosfolipáza, hyaluronidáza, proteolytické enzymy způsobují poškození tkáně a nekrózy (zmije, chřestýši)

Zmije obecná (*Vipera berus*)

- toxicita jedu srovnatelná s jedem kobry indické nebo chřestýše brazilského
- u dospělých množství sušiny jedu v jedné dávce nepřesahuje 15 mg, což je přibližně 60 % odhadované smrtící látky pro dospělého
- intoxikace: nevolnost, zvracení, pocení, zvýšená teplota a žízeň, bolesti břicha, průjemem
- symptomy mohou přetrvávat 48 hodin.
- závažnější intoxikace: studený pot, bledost, pokles systémového tlaku, selhávání oběhového systému, šok, ztráta vědomí (jen u 20 - 30 % intoxikovaných).

Hadi dle jedovatosti:

vodnář kobří - taipan - kobra indická – pakobry - smrtonoš zmijí - mamba zelená - chřestýš brazilský

1. *Jmenujte toxin zodpovědný za intoxikaci rybou Fugu a popište intoxikaci.*
2. *Jaké toxiny se do těla dostanou při bodnutí včelou? Jak se liší bodnutí včelou a vosou v dopadu na hmyzího jedince.*



3. *Vyberte tři fytotoxiny, s kterými jste se setkali, a popište jejich zdroj a účinek.*
4. *Jaké toxiny bakteriálního a mykotického původu se mohou objevit v potravinách? Porovnejte váš závěr s informacemi z kapitoly Toxikologie potravin a seznamem zákonem sledovaných kontaminantů v potravinách.*

10 TOXIKOLOGIE POTRAVIN

Tento podobor zahrnuje zejména problematiku bezpečnosti potravin z pohledu možné kontaminace, na což je dohlíženo zákonem. Další, v poslední době velmi diskutovanou, problematikou jsou potravinová aditiva, která se ukazují daleko nebezpečnější, než se předpokládalo, zejména z dlouhodobého hlediska. Přestože jsou pro všechny tyto látky jednotlivě stanovovány toxické parametry a bezpečné limity, jejich efekt v kombinaci je velkou neznámou. Stanovené denní limity jsou velmi často překračovány, jelikož konzument (i kdyby tyto limity znal) ve většině případů netuší celkovou denní dávku z jednotlivých potravinářských výrobků (tzv. processed foods).

Toxikologie potravin hodnotí nebezpečí spojené s výskytem cizorodé látky v potravinách. Pomocí predikční toxikologie předpovídá toxické účinky látek a předpokládá podobné vlastnosti podobných látek. V potravinách se mohou vyskytovat látky z jejího okolí jako kontaminanty nebo jsou v potravině přítomné na základě reakce mezi jejími složkami.

Žijeme ve znečištěném světě a toxické látky se k nám dostávají ze vzduchu, vody i jídla. Jeden z mála ovlivnitelných zdrojů je právě jídlo, které denně konzumujeme za účelem získání nutričních látek nutných k přežití. Vědomé rozhodnutí závisí na informovanosti a výběru potravin, které představují nejnižší riziko pro naše zdraví, zejména v dlouhodobém měřítku. Záměrně uvádím nejnižší, jelikož „žádné“ je nesplnitelným cílem. Vezmeme-li v potaz, že těhotné ženy jsou chodícími rezervoáry toxických látek, přestože pečlivě hlídají bezpečí svého dítěte právě výběrem vhodných potravin pro sebe, jeví se nekontaminovaný organismus již jako vyhynulý druh. Těhotné ženy v 99 % ve svém těle depozitují až 71 toxických chemických látek (ze 163 testovaných polutantů), které se dostávají do těla potravinovým řetězcem, mezi nimi polychlorované aromatické uhlovodíky, ftaláty, fenoly, polychlorované bifenyly, PBDE, těžké kovy jako olovo, kadmium a rtuť. Tyto látky poškozují plod a pojí se s rizikem výskytu neurodegenerativních změn (rtuť, olovo, PBDE) nebo reprodukčních změn (ftaláty).

10.1 Endogenní látky

Tato skupina zahrnuje látky, které jsou v potravinách již přítomné. Jejich vznik můžeme rozdělit do několika kategorií:

- vznikající interakcí mezi potravinou a exogenní cizorodou látkou - *nitrosaminy*
- vznikající zářením, teplem, světlem a vlivem jiných fyzikálních faktorů - *aromatické nitrosloučeniny, PAU*
- produkty oxidace tuků
- biogenní aminy a hořké látky
- produkty Maillardových reakcí (cukry + AMK ÷ hnědá barviva)

10.2 Exogenní látky

Jedná se o látky, které se do potravin dostávají z jejich okolí při růstu plodiny, jejím zpracování nebo balení. Tyto látky se mohou přidávat buď záměrně (aditiva) k vylepšení vlastností potravin nebo nezáměrně jako kontaminanty s nežádoucím účinkem, často toxické povahy.

Znečišťující látky (kontaminanty)

- **ze zemědělské výroby** - pesticidy, regulátory růstu, antibakteriální přípravky, hormonální přípravky, sedativa, hnojiva
- **z potravinářské výroby** - plastové obaly, výrobní zařízení, zbytky sanačních prostředků
- **jiné zdroje** - radioaktivní kontaminace, znečištění z přírody a průmyslu, chemické znečištění po mikrobiálních procesech

Přídavné látky (aditiva)

- **látky upravující vzhled, konzistenci a jiné fyzikální vlastnosti potravin** - barviva, bělidla, vonné, chuťové, povzbuzující látky
- **látky upravující biologickou hodnotu potravin** - vitamíny, minerály
- **látky prodlužující skladovatelnost** - antibiotika, antioxidanty, konzervační přípravky
- **technologické pomocné látky** - potravinářské enzymy, rozpouštědla, ochranné atmosféry

Databázi povolených potravních aditiv je několik. Ta, kterou spravuje americký Úřad pro bezpečnost potravin a léků – FDA, čítá přes 3000 položek. V rámci *Codex Alimentarius* je k dispozici online databáze potravinářských aditiv *GSFA Online*. Evropská komise na svých stránkách také poskytuje vstup do databáze povolených aditiv v členských státech EU.

Každoročně se ze seznamu povolených aditiv odstraňují látky, které vykazaly zásadní negativní dopad na lidské zdraví. Takové tvrzení je ale velmi těžké dokázat, jelikož přední nebezpečí je vznik rakovinného bujení, a to je vždy velmi nesnadno prokazatelné. Vědci často poukazují na zjištěnou karcinogenitu při testování těchto látek na laboratorních zvířatech, ale jejich výsledky jsou průmyslem zpochybňovány a často přehlíženy jako nedostačující, neaplikovatelné na člověka, atd. Jen čas pak ukazuje, zda v lidské populaci takový účinek nastane nebo nenastane. Termín lidský pokusný králík se zde přímo nabízí.

10.2.1 Přídavné látky (aditiva)

Podle australské studie průměrně dnešní člověk zkonsumuje 130 druhů potravních aditiv, z čehož 73 je spojeno se závažným zdravotním rizikem (popsaným). Uvádí se také, že průměrný Američan ročně zkonsumuje kolem 6 kg aditiv. Zvykli jsme si přecházet od primárních zdrojů na prefabrikované výrobky a polotovary, od nichž

očekáváme dlouhou trvanlivost, dokonalou chuť i vzhled a bezpečnost. To je ovšem vyváženo použitím chemických a někdy i přírodně se tvářících, ale laboratorně zpracovaných aditiv, jelikož naše vnímání toho, co je přírodní, bylo zcela pokrouceno.

V Evropské unii je zvykem označovat potravinová aditiva písmenem E a číselným kódem. Kvůli strachu spotřebitelů, kteří si již zvykli počítat „éčka na etiketách“ se však mnoho výrobců uchyluje zpět k vypsání aditiva slovy. Málokdo ze spotřebitelů se totiž v labyrintu chemických názvů třech tisíc látek orientuje. Například MSG – glutamát sodný tak může být nalezen pod několika desítkami názvů, část velmi nevinných, jako „přírodní aroma“. Takto se pak v balíčku snackových křupek objeví glutamát i pod několika jmény a zvyšuje tím jeho celkový obsah, aniž by si kdo všiml.

Označení EU	Skupina aditiv
E100–E199	barviva
E200–E299	konzervanty
E300–E399	antioxidanty, regulátory kyselosti
E400–E499	emulgátory, zahušřovadla, stabilizátory
E500–E599	protispékavé látky, regulátory kyselosti, plnidla
E600–E699	látky zvýrazňující chuť a vůni
E900–E999	lešticí látky, sladidla, balicí plyny, propelanty
E1000–E1999	další látky

Tab. 17 Rozdělení potravních aditiv v EU

Podle vniku a technologie úpravy rozlišujeme potravinová aditiva na

- aditiva přírodního původu (pektin, karoteny, bixin)
- aditiva přírodně identická (kyselina citronová, tokoferoly)
- aditiva získávaná modifikací přírodních látek (sorbitol, modifikovaný škrob)
- aditiva syntetická (BHT, sacharin, aspartam, azobarviva)

Ovšem jako spotřebitel nemůžete původ přídatné látky z etikety výrobku, do kterého byla příslušná přídatná látka přidána, zjistit. Existují **databáze aditiv** a dnes dokonce **aplikace pro mobilní telefony**, kde si lze aditiva vyhledat podle E-kódu i názvu a na základě údajů ze studií zvážit, zda je spojeno s příliš velkým zdravotním rizikem, které chceme dobrovolně podstoupit.

Problematika potravních aditiv je velmi obsáhlá a nepřehledná, proto uvedme jen krátký výčet nejdiskutovanějších aditiv posledních let, která jsou často cílem

vědeckých studií a jejichž používání by se mělo omezit. V některých státech je dokonce zakázáno jejich použití. Není ani výjimkou, že konkrétní aditiva jsou v EU zakázána a v USA povolena, zatímco jiná jsou v EU povolena a v USA zakázána. Vycházíme-li z předpokladu, že k zákazu aditiva musí vést prokázaná škodlivost takové látky, pak je s podivem, že k tomuto paradoxu dochází.

Přídavná látka	Příklad potraviny	Zdravotní riziko
Amarant (E123) - azobarvivo	nápoje, cereálie, cukrovinky	astma, ADHD, horečky, poškození jater, ledvin, ve vysokých dávkách karcinogen
Žlutě SY (E110) - azobarvivo	sladkosti, nápoje, hořčice, vitamíny	astma, alergie, ADHD, karcinogenní nečistoty Sudanu I
Glutamát sodný (E621)	instantní jídlo, polotovary, snacky	neurotoxický, bolesti hlavy, znečítlivění šije, bušení srdce, závratě, obezita
Dusitan sodný (E250)	maso, masné výrobky	kyanóza, karcinogenní nitrosaminy
Kyselina benzoová (E210)	margaríny, sladkosti, nápoje, sýry	ADHD, astma, kopřivka
Částečně hydrogenovaný tuk (trans-fats)	margaríny, jiné ztužené tuky	rakovina tlustého střeva, vysoký cholesterol, diabetes
Aspartam (E951)	dietní potraviny a nápoje	uvolňuje methanol, neurotoxin, ADHD, obezita
TBHQ (E319)	margaríny, klobásy, cereálie, brambůrky	nevolnosti, zvracení, zvuky v uších, delirium, dušení
Oxid siřičitý (E220)	nápoje, sušené ovoce	bolest žaludku, bolesti hlavy, nevolnost, žaludeční vředy

Tab. 18 Potravinová aditiva spojovaná se závažným zdravotním rizikem

10.2.2 Kontaminanty

Evropská unie dohlíží na prevenci a omezení kontaminace potravin nežádoucími látkami. EU proto upravuje použití určitých chemických látek (látky používané v zemědělství, při výrobních procesech, při zpracování potravin). Také se sledují rizika kontaminace geneticky modifikovanými organismy (GMO) a obalovým materiálem při balení potravin. Přijímají se opatření k omezení kontaminace ze znečištěné vody (hormony), vzduchu či způsobené radioaktivitou.

Nařízení Komise (ES) č. 1881/2006, kterým se stanoví maximální limity některých kontaminujících látek s cílem snížit obsah těchto látek v potravinách na tak nízkou

úroveň, které je ještě možno dosáhnout při dodržení správných výrobních nebo zemědělských postupů a dosáhnout tak vysokého stupně ochrany veřejného zdraví, zvláště u ohrožených skupin obyvatelstva: děti, alergici atd.

Toto nařízení stanovuje maximální množství některých kontaminujících látek: dusičnanů, mykotoxinů * (aflatoxinů, ochratoxinu A, patulinu a fusariových toxinů), těžkých kovů (olovo, kadmium, rtuť), anorganického cínu, 3-chlorpropan-1,2-diolu (3-MCPD), dioxinů a PCB a v neposlední řadě polycyklických aromatických uhlovodíků (PAU).

10.2.2.1 Dusičnany

Nacházejí se především v zelenině (špenát, hlávkový salát). Maximální limity dusičnanů v zelenině se stanovují v závislosti na ročním období. Vědecký výbor pro potraviny (SCF) stanovil, že přijatelný denní příjem (ADI) činí 3,65 mg/kg tělesné hmotnosti.

10.2.2.2 Aflatoxiny

Jedná se o genotoxické karcinogenní látky, které vznikají při vysokém stupni teploty a vlhkosti (původ viz kapitola Toxikologie přírodních látek).

Třídění nebo jiné metody fyzikálního ošetření umožňují snížit obsah aflatoxinu v některých výrobcích, mezi něž patří jádra podzemnice olejné, skořápkové plody, sušené ovoce, kukuřice a rýže.

10.2.2.3 Ochratoxin A (OTA)

Jedná se o mykotoxin, který má karcinogenní, nefrotoxické, teratogenní, imunotoxické a neurotoxické vlastnosti. Přirozeně se vyskytuje v různých rostlinných produktech, jako jsou obiloviny, kávová zrna, kakaové boby a sušené ovoce. Tolerovatelný týdenní příjem (TWI) ochratoxinu A je 120 ng/kg tělesné hmotnosti.

10.2.2.4 Patulin

Patulin je mykotoxin produkovaný několika druhy plísní (*Penicillium*, *Aspergillus* a *Byssoschlamys*) rostoucí na ovoci (např. jablka, hrušky, hroznové víno), jež bylo poškozeno hmyzem nebo mechanicky. Může se vyskytovat v ovocných šťávách. Prozatímní maximální tolerovatelný denní příjem této látky činí 0,4 µg/kg tělesné hmotnosti.

10.2.2.5 Fusariové toxiny

Mykotoxiny (deoxynivalenol, nivalenol, T-2 toxin, HT-2 toxin, zearalenon a fumonisiny produkované houbami druhu *Fusarium* se obvykle vyskytují na obilovinách pěstovaných v oblastech ležících v mírném pásmu. Výbor SCF přijal 6 stanovisek, v nichž stanoví tolerovatelný denní příjem (TDI) pro uvedené toxiny:

- deoxynivalenol - TDI ve výši 1 µg/kg tělesné hmotnosti
- zearalenon - prozatímní TDI ve výši 0,2 µg/kg tělesné hmotnosti
- fumonisiny - TDI ve výši 2 µg/kg tělesné hmotnosti
- nivalenol - prozatímní TDI ve výši 0,7 µg/kg tělesné hmotnosti

- T-2 a HT-2 toxin - kombinovaný prozatímní TDI ve výši 0,06 µg/kg tělesné hmotnosti.

10.2.2.6 Olovo

Příjem olova může představovat vážné riziko pro veřejné zdraví, neboť olovo může omezovat vývoj poznávacích schopností a snižovat intelektuální výkon u dětí, u dospělých pak může zvyšovat krevní tlak a vést ke kardiovaskulárním chorobám.

10.2.2.7 Kadmium

Příjem kadmia rovněž představuje pro člověka riziko, neboť může vyvolávat ledvinovou dysfunkci, poškození kostí a poruchy reprodukce. Úřad EFSA stanovil tolerovatelný týdenní přívod (TWI) kadmia 2,5 µg/kg tělesné hmotnosti. V některých zemích produkujících kakao může být přirozeně vysoký obsah kadmia v půdě. Čokoláda a kakaový prášek prodávané konečnému spotřebiteli proto mohou obsahovat vysoké množství kadmia a jsou významným zdrojem expozice člověka, především dětí, které jsou citlivější skupinou.

10.2.2.8 Rtuť

Tato látka může u kojenců vyvolat změny vývoje mozku a ve větších množstvích může vyvolávat neurologické změny i u dospělých. Ke kontaminaci rtuť dochází hlavně u ryb a mořských plodů. Methylrtuť je organokovová forma rtuť, na niž je v poslední době zaměřena pozornost kvůli možnému zdravotnímu riziku.

10.2.2.9 Anorganický cín

Tento druh cínu se může vyskytovat v konzervovaných potravinách a nápojích. U citlivých skupin obyvatelstva, například dětí, může vyvolat podráždění žaludku. Pro konzervované potraviny (s výjimkou nápojů) byly stanoveny maximální limity ve výši 200 mg/kg. U konzervovaných nápojů je maximální limit ve výši 100 mg/kg.

10.2.2.10 3-chlorpropan-1,2-diol (3-MCPD)

Tato karcinogenní látka vzniká za určitých podmínek při zpracování potravin. Může vznikat při výrobě potravinové složky „rostlinný hydrolyzovaný protein“, jež se vyrábí kyselou hydrolyzou. Úpravou výrobních postupů bylo dosaženo významného snížení obsahu v této složce. Hlavními zdroji příjmu 3-MCPD z potravin jsou sójová omáčka a výrobky na bázi sójové omáčky. Tolerovatelný denní příjem (TDI) činí 2 µg/kg tělesné hmotnosti.

10.2.2.11 Dioxiny a polychlorované bifenyly s dioxinovým efektem

Dioxiny a polychlorované bifenyly (PCB) s dioxinovým efektem jsou chemické látky, které vznikají buďto při přirozených (sopečná činnost, lesní požáry) nebo průmyslových (spalování, výroba pesticidů nebo laků, bělení papíru) procesech. PCB jsou velmi rozšířené, používaly se ve stavebních materiálech, mazacích olejích, impregnačních přípravcích a lacích. Tyto látky mohou vyvolat rakovinu, poruchy imunitního a nervového systému, poškození jater a neplodnost, jsou to teratogeny. Tolerovatelný týdenní příjem (TWI) činí 14 pg toxického ekvivalentu Světové zdravotnické organizace (WHO-TEQ)/kg tělesné hmotnosti.

10.2.2.12 Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU)

Ke kontaminaci PAU může dojít při uzení, zahřívání nebo sušení potravin, také v důsledku znečištění životního prostředí, zvláště ryb v důsledku úniku ropy z lodí. Řada z nich jsou genotoxické karcinogeny. Jelikož se kumulují v tucích, je nezbytné stanovit maximální limity benzo[a]pyrenu v některých potravinách, které obsahují tuky a oleje, a v rybách.

MAXIMÁLNÍ LIMITY VZTAHUJÍCÍ SE NA POTRAVINY PRO DĚTI

Tyto maximální limity se vztahují na takové potraviny pro kojence a malé děti, které spadají do působnosti směrnice 2006/125/ES a směrnice 2006/141/ES (změněno Nařízením 609/2013/EU). Maximální limity pro kojence a malé děti podle nařízení EU:

Kontaminant	Maximální limit na množství potravin
dusičnany	200 mg/kg
aflatoxin B1	0,10 µg/kg
aflatoxin M1	0,025 µg/kg
ochratoxin A	0,50 µg/kg
patulin	10 µg/kg
olovo	0,02 mg/kg čerstvé hmotnosti
anorganický cín	50 mg/kg čerstvé hmotnosti
benzo[a]pyren	1 µg/kg čerstvé hmotnosti

Tab. 19 Maximální limity kontaminantů v potravinách určených pro děti, dle Nařízení Komise (ES) č. 1881/2006.

1. Jaké jsou zdroje toxických látek v potravinách?
2. Pamatujete si nějakou událost z poslední doby, kdy byla zmíněna kontaminace potravin na trhu nebezpečnými látkami?
3. Jaké látky se v potravinách sledují se speciálním důrazem?
4. Podívejte se doma na obaly potravin a jmenujte aditiva, která mohou způsobovat hyperaktivitu u dětí.
5. Pokuste se v obchodě nalézt masný výrobek, který neobsahuje dusitaný. Proč jsou dusitaný nebezpečné pro kojence?



11 TOXIKOLOGIE OMAMNÝCH A PSYCHOTROPNÍCH LÁTEK

Zásadní definici drogy podala už v roce 1969 komise znalců Světové zdravotnické organizace (WHO) v této podobě: **“Droga je jakákoliv látka (substance), která je-li vpravena do živého organismu, může pozměnit jednu nebo více jeho životních funkcí.”**

Ottův slovník naučný (vydání z r. 1894) uvádí, že slovo **drogy** pochází z holandštiny a jde o suroviny z říše živočišstva, rostlinstva i nerostů, které slouží za léky, nebo z nichž léčivé preparáty se vyrábějí.

Encyklopedický slovník (Odeon 1993) již zmiňuje i drogovou závislost (toxikomanie) jako stav psychické i tělesné závislosti na psychoaktivních látkách (drogách), které jsou užívány trvale a mají škodlivé důsledky pro jedince i pro společnost.

Dříve se skutečně pojem droga uváděl pro jakýkoli sušený rostlinný materiál, z čehož vyplývají i v lékárenství používaná označení ingrediencí léčivých přípravků.

Toxikomanie je stav chorobné závislosti na kontinuálním přijímání centrálně působící látky, která zprostředkovává konzumentovi stav euforie, jako pocit blaženého klidu (morfin), opojení (alkohol), halucinace (LSD), snění (hašiš).

U závislosti se rozlišují tři charakteristické jevy:

- **psychická závislost**
- **somatická závislost**
- **tolerance.**

Psychická závislost má vývoj, je pro ni typická nutková potřeba další aplikace, bez drogy nastupuje deprese, rozladěnost. Abstinenční příznaky se nevyskytují nebo jsou mírné.

Somatická závislost se vyznačuje abstinencií příznaky při nedostatku drogy opačného charakteru, než jaké jsou žádoucí. Fyzická potřeba přítomnosti drogy a snaha předejít nepříjemným pocitům nutí závislou osobu použít další dávku.

Tolerance je postupné snižování účinku stejně vysokých dávek po opakované aplikaci. Pro dosažení původní intenzity účinku je nutno zvýšit dávku nebo zkrátit intervaly mezi dávkami. Jedinou výjimkou je konopí, kde nastává opačný efekt a stejný účinek je u chronických uživatelů způsoben zmenšujícím se množstvím drogy.

Návykové látky se dělí dle několika dalších kritérií, např. dle chemické skupiny, konvenčně na závislosti určitého typu (závislost morfinového typu, atd.) Od dělení návykových látek dle míry rizika (měkké x tvrdé) se v poslední době upouští.

Ve všech státech EU se jasně rozlišují drogy

- **legální** (např. alkohol, tabák, léky na předpis, volně prodejné léky) a
- **nelegální** (např. opiáty, konopí, amfetaminy, extáze).

Dle účinku je dělíme do několika skupin:

1. **tlumivé látky**
 - opiáty
 - rozpouštědla (alkohol)
 - psychofarmaka (benzodiazepiny, barbituráty)
2. **stimulancia**: kofein, kokain, pervitin, amfetaminy, MDMA
3. **halucinogeny**: přírodní - meskalin, syntetické – LSD-25
4. **rozpouštědla**: alkohol, toluen
5. **nikotin**
5. **konopí**

11.1 Tlumivé látky

Tyto látky se obecně užívají pro uklidnění, navození spánku.

Opium

- z máku setého (*Papaver somniferum*) naříznutím nezralých makovic - vytékající latex se sbírá
- obsahuje asi 25 alkaloidů - morfin až 13%, jeho derivát kodein 2%
- **1 kg surového opia se získá z 20 000 makovic (0,1 kg morfinu)**

a) Morfin

- připraven v čisté formě již roku 1806
- slouží k tlumení bolesti
- ve vysokých dávkách způsobí ochrnutí dýchacího nervstva
- funguje jako falešný neurotransmitter (acetylcholin)
- smrtelná dávka je asi 100mg pro nezvyklého člověka

b) Kodein

- proti bolesti, proti kašli
- dobře se vstřebává střevním traktem a není odbouráván v játrech

Diacetylmorfin (heroin)

- řadí se mezi nejtvrdější drogy s malou šancí na vyléčení návyku
- výroba acetylací morfinu, stačí až 10 krát menší dávka než u morfinu
- velmi náhlý účinek - nalezení mrtví i s jehlou v žíle
- smrtelná dávka pro nezvyklého je 60 mg
- k vytvoření komplexní závislosti stačí 10 injekcí

11.2 Stimulancia

Látky, které uvolňují lehkou depresi, povzbuzují aktivitu

Kofein

- čajovník *Thea sinensis*, kávovník *Coffea arabica*, dále *Cola nitida* nebo *Ilex paraguariensis*
- uvolňuje hladké svalstvo, stimuluje srdce, odstraňuje únavu především duševní, zbystřuje myšlení
- čistý kofein je mytotický jed - větší dávky způsobují křeče, při předávkování nad 250 mg nastupuje nervozita - pozorovaná smrtelná dávka asi 10 g
- šálek kávy 90-150 mg, šálek zeleného čaje 30-70 mg, 0,3l Coly 30-45 mg

Kokain

- v listech keře koky pravé (*Erythroxylon coca*)
- využívána v jihoamerických rituálech a při těžké fyzické práci ve velkých nadmořských výškách
- snižuje pocit únavy, potlačuje pocit hladu, snižuje výdej tepla stažením cév
- člověk ztrácí zábrany, zkresluje se jeho vnímání, při vyšších dávkách úzkost, poruchy vidění
- způsobuje nespavost - nebezpečná kombinace s barbituráty

Efedrin

- alkaloid z čínské rostliny chvojníku (*Ephedra*)
- prekurzor výroby pervitinu
- při předávkování nastupuje nervozita, závratě, při větších dávkách dýchací potíže
- účinná dávka je 150-200mg
- v těle se nemetabolizuje a vyloučí se do 48 hodin

Kathin

- katha jedlá (*Catha edulis*), žvýká se
- účinek je podobný pervitinu, zvyšuje dušení čilost, způsobuje vzrušení, potlačuje chuť k jídlu, při chronickém příjmu naopak způsobuje, že klesá pohlavní pud

Amfetamin

- vyroben v r. 1877 - podání stupňuje výřečnost
- fyzicky - kašel, vysoký krevní tlak, zvyšuje se metabolismus, třes, pocení, dlouhodobě závislí jsou extrémně vyhublí

Metamfetamin (pervitin)

- dříve k léčení závislosti na heroinu, český „vynález“
- dostavuje se pocit obrovské fyzické a mentální síly, potlačení pocitu hladu a únavy, hypereuforie
- biologický poločas 12 – 34 hodin
- halucinace, závislé osoby užívají pervitin 3-5 krát denně v dávce 20-50 mg

- s chronickým užíváním se dostavuje hubnutí, hyperaktivita, nespavost, psychózy, třes, halucinace

Extáze (MDMA)

- patentována r. 1913 jako lék na snižování hmotnosti, používán v psychoterapii
- způsobuje pocit míru a radosti, potřebu objímání
- vyřazuje z činnosti centrum, které reguluje tělesnou teplotu - může dojít až k přehřátí organismu a dehydrataci

11.3 Halucinogeny

U zdravého člověka vyvolávají psychické změny, poruchy vnímání a myšlení. Lze je nalézt v přírodě, ale vyrábějí se i ryze syntetické látky.

Meskalin

- v mexickém kaktusu peyotl
- způsobuje únavu a narušuje vnímání okolního světa - zrakové halucinace
- účinek trvá obvykle 6-12 hodin

LSD-25

- diethylamid kyseliny lysergové z námelu
- způsobuje výrazné, barevné halucinace
- vzniká pouze krátkodobá psychická závislost

11.4 Nikotin

- *Nicotiana tabacum*
- alkaloid, který se může v rostlině vyskytovat až z 8 % - dobře se vstřebává i sliznicemi trávicího traktu, prostupuje i placentou!
- vyvolává uvolnění
- mytotický jed, škodí při dělení buněk, zvyšuje dráždivost CNS
- smrtná dávka do 10 minut = 60 mg
- jedna cigareta = 1-2 mg nikotinu, doutník 10 mg
- při kouření se uvolňuje kyanovodík, amoniak, oxid uhelnatý, oxid uhličitý, dehet
- akutní intoxikace: bolesti hlavy, pocení, závrať, zvracení
- dlouhodobé kouření: žaludeční vředy, infarkt, rakovina plic

11.5 Rozpouštědla

Do této skupiny zařazujeme alkohol a těkavé látky jako toluen.

Alkohol

- vzniká při kvašení jednoduchých cukrů, při přirozeném kvašení maximálně 14% alkohol, poté destilace, po staletí známá droga
- alkohol dle dávky vystupuje jako stimulans, euforikum i hypnotikum

- jedná se o společensky tolerovanou drogu, která má ovšem důsledky, 50 % nehod na silnici je způsobeno řidiči, kteří požili alkohol
- interaguje s řadou léků - zesiluje tlumící účinek na CNS v případě kombinace se sedativy, hypnotiky, antiepileptiky, antihistaminiky, morfinovými deriváty, kanabinoidy a organickými rozpouštědly
- v kombinaci s antidiabetiky nebo s inzulínem riziko těžké hypoglykémie
- s psychomimetiky nebo analeptiky - riziko křečí až epileptického záchvatu
- **akutní otrava:** útlum CNS různého stupně (až kóma u těžkých otrav), hypotermie (s poruchou termoregulace), rozjaření, veselost, sebevědomí, při vyšších dávkách ztráta koordinace mluvy i těla, ospalost, agrese, zvracení, deprese
- **chronická konzumace:** hepatotoxicita (cirhóza jater), dech po acetonu
- alkoholová psychóza – *delirium tremens* (zrakové halucinace, pocení, teplota, třes, někdy epileptický záchvat)
- **toxická závislost** závisí na věku (děti výrazně citlivější), toleranci, zdravotním stavu a podpůrné léčbě
- **letální dávka** pro dospělé 5 – 6 g ethanolu /kg tj. 100 ml piva / kg nebo 42 ml vína/kg nebo 12 ml destilátu /kg; pro děti - 3 g ethanolu /kg, u alkoholiků hodnoty cca 3krát vyšší
- maximum v krvi za 0,5 –1 hod. po požití, rychlost závisí na náplni žaludku a obsahu ethanolu v nápoji, nejrychleji se vstřebává nalačno nápoj s obsahem 20% ethanolu, pomaleji po tučném jídle pivo nebo destiláty
- vstřebávání urychlují nápoje syčené CO₂
- pokles hladiny alkoholu v krvi o 1 ‰ u běžných konzumentů trvá kolem 7 hodin

Toluen

- průmyslové rozpouštědlo
- při inhalaci působí euforii, rozvoj fantazie velmi záhy střídáný spánkem s barevnými sny nebo ztrátou vědomí
- nebezpečný kvůli nemožnosti dávkování, při inhalaci dojde ke ztrátě vědomí a předávkování
- chronické užívání je doprovázeno malátností, ospalostí, poruchami spánku a bolestí hlavy, dermatózami na kůži

11.6 Konopí

- z rostlin - *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*
- jedna z nejstarších pěstovaných plodin, původem z Himalájí
- výborná na vlákno na výrobu lodních plachet a lodních lan – netleje ve vodě
- obsah THC v rostlinách běžně 10-12 %, kultivary až k 20 %, technické jen 0,3 %
- **inhalice** – kouření (činky po 6 - 12 min, maximální efekt za 20-30 min., trvá 2-3 hod., odeznívá postupně do 5 hod.)
- **požití** – musí být rozpuštěn v tuku - mléko, olej (účinky po 30 - 90 min., maximální efekt mezi 2. - 4. hod., trvá 8-12 hodin)
- ze zažívacího traktu se vstřebává z 4 - 12 %, inhalačně 10 - 35 % Δ⁹-THC.
- vylučování stolicí (80 % dávky) a močí (20 % dávky)
- **eliminační poločas** Δ⁹THC je 90-120 minut, u metabolitů – 6-8 dní.
- stolicí se vyloučí 35 % orální dávky během 72 hod. jako nekonjugovaný metabolit (z toho 2/3 v prvních 24 hodinách)

- přechází do mateřského mléka, koncentrace 8,5-krát vyšší než v séru matky!
- průkaznost: Δ^9 THC -karboxylová kyselina je detekovatelná v moči 3 dny po užití (u chronických uživatelů 3-4 týdnů)

Příznaky intoxikace:

- **psychické**
 - **pozitivní:** tzv. konopný „rauš“ – euforie, dobrá nálada, veselost, uklidnění
 - **negativní:** únava, otupělost, zmatenost, neklid, úzkost až panická reakce, paranoidní myšlenky, poruchy vnímání, halucinace
- **fyzické:** zarudlé spojivky, závratě, zesílení pocitů bolesti, tachykardie, zvýšená chuť k jídlu, sucho v ústech, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, průjem

Marihuana

- květenství spolu s listy, sušeno
- aktivní složkou je **delta-9-tetrahydrokanabinol** (Δ^9 THC) rozpustný v tucích
- 2 - 8 % Δ^9 THC, která působí prostřednictvím vazby na kanabinoidní receptory CB_1 v CNS
- jedna 500 mg marihuanová cigareta (joint) obsahuje 5 - 40 mg Δ^9 THC
- dávka 2 - 3 mg THC stačí k dosažení „rauše“ příležitostným kuřákem, těžší kuřáci konzumují i 420 mg THC za den
- důležitý je obsah THC spolu s kanabidiolem, který má opačný účinek, u šlechtěných odrůd není přítomen a zvyšuje se tak pravděpodobnost vzniku schizofrenie, pyrolýzou v cigaretě přechází kanabidiol jako prekurzor na Δ^9 THC
- využívá se medicíně při léčbě zeleného zákalu, Parkinsonovy choroby nebo roztroušené sklerózy, k potlačení vedlejších účinků chemoterapie
- střední doba vyloučení - až 77 dní, imunologických stanovení z moči prokazatelný max. 40 dní po požití

Hašiš

- pryskyřice samičích květenství sbíraná obvykle ručně
- vysoký obsah Δ^9 THC
- předávkování, na rozdíl od jiných drog, nebylo dosud popsáno

1. *Připravte si seznam psychotropních a omamných látek, s kterými jste se doposud setkali jako konzumenti nebo pozorovatelé. Můžete z vlastní zkušenosti popsat účinky?*
2. *Jak se dělí látky vyvolávající závislost dle české legislativy? Uved'te příklady.*
3. *Jaké formy závislosti existují a jak spolu souvisí?*
4. *Jaké medicíně využití má konopí?*
5. *V čem je nebezpečné užívání extáze?*
6. *Jmenujte změny vyplývající v praxi z rozhodnutí Ústavního soudu roku 2013.*



12 EKOTOXIKOLOGIE



Ekotoxikologie je sama o sobě velmi rozsáhlým oborem, a proto je zde podána pouze jako základní shrnutí s uvedením jeho složek jako cílů toxických látek, nikoli souvislostí mezi jednotlivými ekosystémy. Pro detailnější studium využijte doplňující specializované literatury dle zaměření Vašeho studia či praxe.

Hlavním cílem ekotoxikologie je studium interakcí mezi živými organismy a chemickými látkami z prostředí s cílem využít tyto informace k ochraně životního prostředí a jeho složek před chemickým znečištěním, a to od samotného organismu, jeho populace až po ekosystém. Důležitým výstupem je předvídání osudu chemických látek v prostředí. Jedná se pochopitelně o interdisciplinární obor zahrnující ekologii a toxikologii.

Poznatky z ekotoxikologie jsou využívány k naplňování zákonů majících vztah k životnímu prostředí, např. *Zákon o chemických látkách, Zákon o odpadech, Hodnocení vlivů na životní prostředí EIA, Hodnocení environmentálních rizik ERA*).

Rovnováha ekosystémů může být narušena na různých místech i úrovních biologické organizace. Výsledkem důsledku působení toxické látky na jednu populaci, může vyplynout v přemnožení jedinců jiné – příkladem je toxický stres šelem, které přestanou lovit, následkem čehož se přemnoží populace hrající roli kořisti, a to má za následek devastaci například druhu rostlin konzumovaných přemnoženou populací (šelmy – býložravci - rostliny).

Ekotoxikologické studie mají charakter:

- **retrospektivní**
 - zaměřující se na reálné ekosystémy
 - poškození způsobené v minulosti
 - odhady budoucího vývoje na základě aktuálního stavu
 - srovnání zdravého a poškozeného systému
- **prospektivní**
 - laboratorní studie účinků látek a směsí
 - modelové ekosystémy
 - předpověď účinků látek na ekosystémy a jejich složky

Nástrojem ekotoxikologie jsou biotesty s živými organismy a systémy (buňky, organismy, ekosystémy). Nejčastěji prováděnými jsou testy toxicity zaměřené na studium toxických účinků látky. **Biotesty** slouží k určení druhu a míry nepříznivého působení látek na testované organismy. Mohou být

- **specifické** přítomnost určitých látek či konkrétní toxické účinky v testovacích vzorcích
- **nescifické** zachycující celkové toxické účinky všech látek v testovacích vzorcích.

Z časového hlediska se provádějí testy

- **akutní** – biotesty prováděné v krátkém časovém úseku, sledují odezvu organismu na expozici toxické látky během jednoho životního stádia, spolehlivý je pouze pozitivní výsledek, čili náleznost toxicity
- **chronické** – biotesty prováděné s delší dobou expozice zahrnující více vývojových stádií nebo generací organismu jsou schopné postihnout účinek látky (i při nižších koncentracích) na růst, rozmnožování populace, postihnout genetické změny populace

Testy toxicity se prováděly již po staletí, nicméně vždy byla tendence aplikovat získané poznatky na člověka. Teprve v 60. letech 20. století se zaměřila pozornost na účinky člověkem vyráběných toxických látek na životní prostředí a v něm žijící organismy. Vedle přímých toxických účinků začaly být předmětem zájmu i důsledky nárůstu koncentrace nebezpečných látek v organismu jako výsledek expozice z prostředí, známé pod pojmy **biokoncentrace** a **bioakumulace**. Zatímco bioakumulace zahrnuje příjem toxických látek z prostředí i potravy (s ohledem na vyloučení části noxy metabolismem), biokoncentrace se soustřeďuje pouze na expozici látkami z životního prostředí.

Dalším pojmem v pohybu polutantů v biosféře je **bioobohacování**. Bioobohacování vede k nárůstu koncentrace noxy v tkáni organismu s průchodem dvěma nebo více trofickými úrovněmi. Čím výše je organismus v potravním řetězci, tím větší koncentraci polutantů lze očekávat v jeho těle. Opakem je **detoxikace**, proces odstraňování toxických látek z těla organismu, a to buď biotransformací díky metabolickým cestám organismu, nebo ve vazbě noxy na ochranný protein, který ho deaktivuje (metalothioneiny, fytochelatin). V procesu biotransformace se ovšem může paradoxně tvořit daleko toxičtější metabolit.

Znečišťující látky (**polutanty**) mohou být jednak produkty přirozených procesů, především však pochází z oblastí lidské činnosti a znečišťují vzduch, vodu a půdu. Voda a vzduch jsou prostředí, které škodlivinu v prostředí velmi rychle transportují, v půdě je transport látek pomalý a půda působí spíše jako rezervoár škodlivin. Díky propojení a návaznosti procesů se toxická látka dostane i do jiného prostředí, než které původně kontaminovala.

12.1 Polutanty v ovzduší

Atmosféra je složena z 21 % kyslíku, 78 % dusíku, argonu, CO₂ pod 1%, dalšími plyny a aerosoly a dalšími složkami pocházejícími často z lidské činnosti.

Nejčastějšími zdroji znečištění je

- spalování fosilních paliv – výroba energií, spalovací motory
- chemický průmysl a metalurgie.

Nejčastějšími polutanty jsou

- plyny – SO₂, NO_x, CO, uhlovodíky, NH₃
- aerosoly – adsorbenty PAU, sloučenin těžkých kovů, anorganických solí, mikrobi, roztoči.

Emise představují primární znečištění prostředí. Zdroje emitující do ovzduší znečišťující látky jsou celostátně sledovány v rámci tzv. **Registru emisí a zdrojů znečišťování ovzduší (REZZO)**. Správou databáze REZZO za celou Českou republiku je pověřen Český hydrometeorologický ústav (ČHMÚ), který sleduje vypouštění a úniky SO₂, NO_x, CO, VOC (těkavé organické sloučeniny), NH₃ a TZL (látky pocházející z chovů hospodářských zvířat).

Zdroje emisí se dále dělí na:

- **stacionární** – (průmysl), emise SO₂, CO, tuhé látky
- **mobilní** – (doprava), emise NO_x, CO, uhlovodíky.

Imise jsou definovány jako přízemní koncentrace těchto látek (asi do výšky 1,8 m), jejich množství se vyjadřuje jako koncentrace v mg/m³.

Vedle kyselých dešťů je hlavním projevem znečištění ovzduší smog. Ten existuje dle charakteru v několika variantách.

- **Letní smog** – se vytváří v městech při horkých letních dnech za bezvětří vlivem výfukových plynů a oxidy dusíku se zbytky organických sloučenin v nich. Za těchto podmínek vzniká přízemní ozon, který s organickými sloučeninami tvoří další dráždivé látky. Příkladem je ozonový smog v Los Angeles.
- **Zimní smog** – vzniká v období inverzního počasí, kdy mizí cirkulace vzduchu daná pohybem teplejšího vzduchu u povrchu země proti studenému ve vyšších vrstvách. Spaliny z elektráren a domácností pak zůstávají v přízemních vrstvách atmosféry, kde koncentrace kyselých plynů, prachových částic a zbytků organických látek tvoří dráždivé prostředí.

Oxid siřičitý = SO₂

Zdrojem oxidu siřičitého je především spalování uhlí. Působí buď přímo nebo nepřímo jako kyselina sírová, ve kterou snadno přechází při styku s vodou (např. kyselá dešť).

Působení:

- živočichové – vstupem do dýchacích cest dráždí sliznice
- rostliny – po vstupu průduchy inhibuje fotosyntézu, ničí lesní ekosystémy, jehličnany, lišejníky
- snižuje pH vody a půdy, dochází pak k uvolnění toxických kovů z půdy a sedimentů (rozpuštění).

Oxid uhelnatý = CO

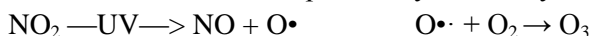
Zdrojem je spalování fosilních paliv (doprava, průmysl).

Působení:

- živočichové - vazba na hemoglobin nebo myoglobin srdečního svalu vedoucí k blokaci transportu kyslíku do buněk, smrt.

Přízemní ozón = O₃

Ozon vzniká sekundárně přes volný radikál kyslíku:



Jedná se o silné oxidační činidlo, které dráždí sliznice dýchacích cest, vyvolává pálení očí, způsobuje oxidační stres a napadá lipidy a proteiny v buněčných membránách.

Oxidy dusíku = NO_x

Oxidy dusíku jsou dráždivou složkou spalin, v ovzduší přecházejí v kyselinu dusičnou, složku kyselých dešťů. Imise se počítají jako součet NO₂ a NO, zdrojem emisí je především doprava. Přes radikály vzniká přízemní ozón (tzv. letní smog).

Čpavek = NH₃

Čpavek je uvolňován především zemědělskou činností, z čehož 70 % představuje živočišná výroba, 20 % hnojení a cca 10 % vyprodukuje rostliny.

Prachové částice

Částice jsou tvořeny jemným popílkem se zbytky nespálených látek, jsou složkou zimního i letního smogu. Působení: po průniku do dýchacích cest včetně plic způsobují dýchací potíže, nebo dokonce vznik rakoviny, jelikož na svém povrchu mají naadsorbovány mnohé toxické látky (kovy, PAU)

Kovy v ovzduší

Zdrojem kovů je spalování paliv, průmysl, metalurgie. Nejčastější polutanty nacházené ve vzduchu: Cd, Cr, Cu, Hg, Ni, Pb, Zn a As.

12.2 Polutanty ve vodě

Povrchová a podzemní voda obsahuje řadu rozpuštěných a nerozpuštěných látek. Vlivem lidské činnosti dochází ke znečištění. Zdroje znečištění dělíme na:

- **bodové** – obydlená místa, zemědělská výroba, průmyslové závody
- **plošné** – eroze, atmosférická depozice, zemědělská činnost
- **difúzní** – skládky nebezpečných odpadů
- **havárie** – úniky ropných látek

Polutanty pak rozlišujeme dle povahy na

- **organické** – ze zpracování ropy, uhlí, výroby barev, laků, použití pesticidů, atd.
- **anorganické** – soli toxických kovů – Hg, Cu, Cd... - z chemického průmyslu při zpracování rud – nebezpečné z důvodu bioakumulace po vazbě na sedimenty
- **biologické** – viry, bakterie, plísně, prvoci (patogenní organismy).

Příkladem anorganických polutantů jsou fosforečnany a dusičnany (hlavní složky hnojiv), které se dostávají do vod, kde způsobují zvýšení obsahu živin a následné přemnožení řas a sinic. To vede k poklesu kyslíku ve vodách.

Zvláštní nebezpečnou skupinou, v současnosti představující největší problém z pohledu kontaminace životního prostředí jsou tzv. **perzistentní organické polutanty** (POP). Perzistentní látky jsou těžko odbouratelné, odolávají fyzikálním, chemickým a biologickým rozkladným procesům, obvykle obsahují nepolární molekuly, což jim umožňuje kumulovat se v tukových tkáních živočichů, snadno pronikají do potravních řetězců a dochází k jejich bioakumulaci.

Patří mezi ně např.:

- polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU)
- polychlorované bifenyly (PCB) a fenoly (PCP)
- organochlorované pesticidy (OCP, dioxiny).

Ropné látky

Do životního prostředí pronikají pouze lidskou činností jako pesticidy nebo jako důsledky havárií a úniků znečišťují především oceány a urbanizované oblasti.

Ropa je směs uhlovodíků různé struktury (alifatické a aromatické) a sloučenin s obsahem síry a dusíku. Obsahuje jak nízkomolekulární (methan až butan), tak vysokomolekulární látky (uhlovodíky C₅ a výše, PAU s obsahem síry, dusíku a kyslíku).

Ropné látky se v životním prostředí chovají různě, záleží na počtu atomů uhlíku v molekule, lehčí podíly se rozpouštějí ve vodě, vypařují a adsorbují na povrchu pevných částic, zatímco těžší podíly se váží na sedimenty. Znečištění ropnými látkami je provázáno zápachem a tvorbou ropného filmu na hladině vody. Nebezpečné jsou především akumulací v organismech a hromaděním se v potravním řetězci.

12.3 Polutanty v půdě

Ze základních legislativních předpisů upravuje problematiku kontaminace půd zákon č. 334/1992 Sb. o ochraně ZPF (ve znění pozdějších předpisů), zákon č. 156/1998 Sb. o hnojivech (ve znění pozdějších předpisů) a částečně zákon č. 185/2001 Sb. o odpadech.

Půda hraje nezastupitelnou roli ve stabilitě ekosystémů, její kvalita předurčuje i kvalitu dalších složek životního prostředí a zejména potravin. Vzniká erozí povrchových zvětralin a organických zbytků, její vznik je velmi pomalý. Je to úložiště cenných anorganických i organických látek a potažmo i toxických polutantů.

Na kontaminaci půd se podílí celá řada látek, jejichž zdrojem v půdě mohou být přirozené procesy a také antropogenní aktivita. Potenciální riziko těchto látek je posuzována z hlediska

- **ekotoxikologického** (působení na ostatní složky ekosystému)
- **humanotoxikologického** (působení na organismus člověka).

Kontaminace půdy se dělí na

- **lokální** - těžba a zpracování nerostů, havárie s úniky toxických látek, aplikace hnojiv a kalů, ukládání odpadů
- **difúzní** - atmosférická depozice látek podléhajících dálkovému přenosu (aplikace odpadních kalů, hnojiv a pesticidů, persistentní organické polutanty)

Sledují se zejména těžké kovy (Hg, Pb, Cd), aromatické uhlovodíky (benzen, fenol), polycyklické aromatické uhlovodíky (benzo[a]pyren), chlorované uhlovodíky (PCB), pesticidy (DDT), styren, pyridin.

12.4 Pesticidy

Pesticidy se používají především v zemědělském průmyslu k regulaci růstu rostlin mimo požadovanou plodinu. Používají se také k ničení a regulování škodlivých organismů, které by napadly a zničily úrodu.

Stejně účinné látky se používají také v lesnictví, ve veterinářství (antiparazitika) a jako biocidy. Seznam povolených pesticidů čítá na 800 položek (celosvětově), v České republice musí každá látka projít registrací u Státní rostlinolékařské správy.

V současném intenzivním zemědělství je použití pesticidů takřka neodmyslitelné, jelikož zaručuje vyšší výnosy, nutriční hodnotu a technologickou jakost potravin. Na druhou stranu se stopy pesticidů přenášejí potravním řetězcem k člověku a v dlouhodobém měřítku se již začalo poukazovat na jejich negativní dopad při chronické expozici. Státní zemědělská a potravinářská inspekce kontroluje každoročně tisíce surovin a produktů potravinářského průmyslu. Zpráva o výsledcích plánované kontroly cizorodých látek v potravinách v roce 2013 uvádí, že z 410 sledovaných pesticidů a jejich metabolitů bylo z 872 vzorků 521 s pozitivním nálezem, ve 4 případech dokonce bylo nalezeno nadlimitní množství. Jednalo se o vzorek zeleninové papriky původem z Maroka a vzorek čerstvých žampionů původem z Polska. V zeleninové paprice bylo zjištěno nadlimitní množství dicofolu a tetradifolu, v žampionech účinná látka carbendazim.

Zajímavým faktem je, že u pouhých 3,7 % tuzemských vzorků ovoce nebyla nalezena kontaminace sledovanými pesticidy, v porovnání s EU (21,3 %). U zeleniny byly výsledky poněkud příznivější, v ČR bez nálezu pesticidů 36,7 %, EU 38,5 %. Nicméně celer a růžičková kapusta byly kontaminovány ve 100 % případů. Hranici 80 % překročily i zelí, paprika a okurky. U ovoce měly pozitivní nález ve 100 % nektarinky, ananas, papája, grapefruit, meruňky, 80% hranici dosáhli hrozny, jahody, mango, pomeranče, švestky. Nejčastějšími pesticidy byly zjištěny dithiokarbamáty, chlorpyrifos, captan a folpet, boscalid a azoxystrobin.

Z uvedených důvodů vysoké kontaminace potravin se zájem spotřebitelů obrací v poslední době spíše k ekologickému zemědělství, kde je použití syntetických pesticidů vyloučeno.

Projevy účinků herbicidů na plevelných rostlinách označujeme jako **herbicidní účinnost** (efekt), **fytoxicita** pak označuje poškození plodin herbicidem. Nejvýznamnějším ukazatelem kvality pesticidů je jejich **selektivita** na určitý druh organismu, zatímco jiné druhy zůstávají nepoškozeny. Bohužel však neexistuje ani

selektivní herbicid, který by ničil jen všechny druhy plevelných rostlin a je málo selektivních herbicidů, které za žádných okolností nepoškozují plodinu. Zatím všechny známé pesticidy mohou navodit toxické účinky u člověka, zejména při nadměrném a nesprávném použití a při aplikaci v nevhodnou dobu. Například MCPA je neselektivní herbicid.

Pesticidy dělíme do několika základních tříd dle cílového organismu určeného k likvidaci:

- **Fytocidy** - k hubení nebo potlačování nežádoucích rostlin
 - herbicidy – plevele
 - arboricidy – dřeviny
 - muscocidy – mechy
 - algicidy – řasy
 - lichenocidy – lišejníky
- **Zoocidy** – k hubení živočichů
 - insekticidy – hmyz
 - akaricidy – roztoči
 - rodenticidy – hlodavci
 - moluscocidy – měkkýši
- **Baktericidy** - k hubení bakterií
- **Fungicidy** - k hubení houbových chorob

12.4.1 Insekticidy

Tyto látky se začaly hojně používat během 2. světové války a po ní. Některé z nich dokonce našly uplatnění jako bojové chemické látky, jelikož byl nalezen jejich toxický účinek na člověka. Takto se z původně vyráběného insekticidu určeného pro pomoc lidstvu může stát zbraň k jeho likvidaci. Insekticidy se pohybují v potravním řetězci až k člověku a v dlouhodobém měřítku znamenají výrazné nebezpečí pro lidské zdraví i v relativně malých množstvích.

Rozdělení podle chemického složení:

- chlorované uhlovodíky (DDT, hexachlorhexan, lindan)
- organofosfáty (dichlorvos, disulfoton, diazinon)
- karbamáty (carbaryl, aldicarb, carbofuran)
- pyrethroidy (permetrin, cypermetrin, deltametrin)
- nitrované fenoly (DNOK 2-methyl-4,6-dinitrofenol)
- hormony a inhibitory růstu.

Chlorované uhlovodíky se kumulují v jednotlivých člancích potravního řetězce,

jsou nebezpečné, řada škůdců se stává odolnými vůči nim, většina z nich je zakázána, případně nahrazována organofosfáty. Jsou to lipofilní, dobře se vstřebávají kůží, plicemi, některé (DDT) se vylučují do mateřského mléka. Většina se metabolizuje pomalu, exkrece probíhá během týdnů až měsíců nebo roků. Jako nervové jedy stimulují CNS, vedou až k ochrnutí motorických i senzorických nervů.

U nás jsou povolené přípravky THIODAN, LINDAN, LINDRAM, EMDELIT, RATAK.

Organofosfáty se rychle rozkládají, nedochází proto ke kumulaci v ŽP a organismu, jsou však mnohem toxičtější než chlor. Jedná se většinou o estery kyseliny fosforečné, případně thiofosforečné a fosfonových kyselin. Charakterem jsou to lipofilní látky, velice rychle se absorbují, do organismu se dostávají všemi cestami, včetně spojivek a neporušené kůže. Jsou často rozpuštěny (ve formě emulze) v různých rozpouštědlech (Cl-CH, xylen, toluen), které usnadňují jejich vstřebávání. Tato skupina pesticidů je vysoce toxická vůči cílovým organismům, může ale vyvolat i závažné intoxikace u lidí z důvodu neopatrné manipulace, nešťastné náhody nebo sebevražedného úmyslu. Je zde možnost teroristického zneužití organofosforových pesticidů vůči civilnímu obyvatelstvu. Organofosfáty blokuji cholinesterázu, a tak narušují procesy nervového přenosu. Patří také do skupiny nervově paralytických bojových látek.

Mají účinky muskarinové, nikotinové a centrální, jejich intenzita závisí na dávce a cestě vstupu:

- inhalace - do několika minut
- požití - 15 min až 1 hod
- kožní absorpce - 2 - 3 hod

Muskarinové účinky: salivace, sekrece, inkontinence moci, slzení, bronchiální sekrece, pulmonální edém, pocení, bradykardie, hypotenze.

Nikotinové účinky: svalová slabost, paralýza, tachykardie, klesá krevní tlak.

CNS účinky: neklid, poruchy koncentrace a paměti, poruchy spánku, křeče, deprese cirkulace a respirace.

Pozdní neurotoxické účinky: až 1-2 týdny po expozici - obrny končetin.

Mezi nejznámější zástupce patří malathion, fenitrothion, paraoxon, parathion, dimefox. Ke standardní terapii otrav pesticidy a NPL patří podání atropinu a reaktivátoru AChE, zvaných dle jejich funkční skupiny oximy. Mezi nejznámější zástupce oximů patří pralidoxim (2-PAM) obidoxim Toxogonin® a HI-6.

V současnosti je za nejperspektivnější reaktivátor AChE považován oxim HI-6.

U nás povolené přípravky: WOFATOX, DDVP, MINISTOP, PERFEKTHION, DYFONATE, DIMECRON, ARPALIT spray, STATISFAR, HOSTATHION, DIFFUSIL.

Karbamáty mají nejen insekticidní, ale i herbicidní a fungicidní účinky, používají se i v medicíně. V životním prostředí dlouhodobě nepřetrvávají. Jsou to estery hypotetické kyseliny karbamidové, většinou vysoce toxické látky pro člověka. Rychle se vstřebávají zažívacím traktem, plicemi, méně pak kůží. Poměrně stabilní jsou ve

vodných roztocích, v organismu mohou být rozkládány, proto účinky závisí na stabilitě komplexu karbamát-enzym, a ne na metabolismu nebo rychlosti vylučování. Podobné, ale kratší a VRATNĚ účinky než u organofosfátů, smrtelné otravy jsou vzácné.

U nás povolené přípravky: TEMIK, VYDATE, FURADAN, LANNATE, NUDRIN, DICARZOL, BAYGON, UNDEN, PIRIMOR, SEVIN.

Pyrethroidy

Insekticidy rostlinného původu, například pyrethrum je nejen insekticid, ale používá se i v humánní a veterinární medicíně. Je to prášek ze sušených květů různých druhů kopretin, nejčastěji *Chrysanthemum cinerariaefolium* (kopretina starčekolistá), který obsahuje 6 známých esterů: pyrethrin I a II (insekticidně nejúčinnější), cinerin I a II, jasmolin I a II. Nejčastěji jsou dostupné ve formě stabilizovaných extraktů v alkoholu nebo jiných rozpouštědlech. Do organismu se dostávají po požití, rychle podléhají biotransformaci, mají nízkou toxicitu, obvykle se objeví jen alergické reakce (vyrážka, dermatitida, astma).

U nás povolené přípravky: DRIONE, FICYM, SUMICIDIN, BIOLIT L, COOPEX, DIFFUSIL, PIFPAF, ORTHOSAN, KORDON, BIOLIT L88, RIPCORN, RAID.

12.4.2 Rodenticidy

Chemické látky proti drobným hlodavcům, používají se jako návnady (granule, zrní). Převažují spíše náhodné otravy (hlavně u dětí) nebo sebevražedné požití.

U nás povolené přípravky: KUMATOX, TALON, LANITRAT, STORM, POLYTANOL, ARREX, PATRONE.

Warfarin

- použití i v humánní medicíně, toxicita závisí na opakovaném podání, hlodavci musí přijímat 3-10 dnů, než se dosáhne toxické hladiny
- po požití se dobře vstřebává (2-3 hod)
- v játrech antagonizuje účinek vitamínu K1 – inhibuje srážení krve
- po opakovaném požití - krvácení v GIT, mozkové krvácení
- lidský teratogen
- antidotum - vitamin K1 - obnovuje srážlivost s latencí několika hodin až dnů

Fluorocyan sodný = $\text{CH}_2\text{F-COONa}$

- nejúčinnější rodenticid, ALE není selektivní, vysoce jedovatý i pro člověka
- dobře se absorbuje v GIT, kůží nikoliv
- účinek na CNS, srdce, ledviny - arytmie, křeče, pokles TK

Strychnin

- alkaloid obsažený v semenech stromu *Strychnos nux vomica* (kulčiba dávivá), roste v tropické jižní Asii (např. Indii)
- usušená semena byla dovážena již v 16.století do Německa jako jed na krysy
- zdroj náhodných otrav
- rychle absorbován v GIT, nejméně polovina dávky je distribuována do tkání během 5 min, pouze 5-20 % je vyloučeno močí do 24 hod
- CNS - excitace, křeče (zástava dechu) až kóma a smrt, záchvat křečí trvá 1-2 min, pacient je při vědomí, po záchvatu následuje relaxace, záchvaty se mohou opakovat

12.4.3 Fungicidy

Fungicidy jsou různorodou skupinou, mají schopnost ničit cizorodé houby, používají se v medicíně k léčbě plísni.

1. Anorganické sloučeniny

- síra
- mědnaté přípravky (Bordeauxská jícha)

2. Organické sloučeniny

- organické sloučeniny rtuti (arylrtnaté soli, určeny pro moření osiva)
- dithiokarbamáty
- deriváty benzenu
- dikarboximidy
- oxathiiny
- benzanilidy
- pyrimidinové deriváty

Dithiokarbamáty

- deriváty karbamidových kyselin, většinou soli
- název tvořen od příslušného kationtu Zn (ziram), Fe (ferbam), Mn (maneb), Na (nabam)
- u nás povolené přípravky: NEROXON, PEROZIN, RIDOMIL (Zn), FERBAM (Fe), BRESTAN (Mn)
- při přirozených chemických pochodech v přírodě, ale i domácnosti z nich vzniká ethylthiomočovina, která je karcinogenní, mutagenní a teratogenní

Hexachlorbenzen = HCB

- ošetření osiva
- prochází mateřským mlékem, u kojenců může způsobit křeče až smrt
- chronická otrava – cirhóza jater

Pentachlorfenol = PCP

- konzervace dřeva, dříve desinfekce v prádelnách, ale vyvolávala závažné intoxikace kojenců, kterým pronikl pentachlorfenol přes pokožku do těla

- lipofilní, vstupuje inhalačně, požitím, i kůží
- absorpce pokožkou se zvyšuje přítomností rozpouštědel
- kumuluje se v játrech a ledvinách
- vyvolává až mozkový edém, křeče, hepatotoxický, kokarcinogen

12.4.4 Herbicidy

Rozdělení podle chemického složení:

1. Chlorované karboxylové kyseliny (TCA – trichloroctová kyselina)
2. Fenoxymastné kyseliny (MCPA, 2,4-D, fluazin-P-butyl)
3. Karbamáty, thiokarbamáty
4. Deriváty močoviny
5. Heterocyklické sloučeniny (triazinové, triazoly, diaziny)
6. Ostatní organické sloučeniny (anilidy, nitrily, fosfonáty)
7. Anorganické sloučeniny (chlorečnan sodný)

Chlorfenoxysloučeniny

- 2,4-dichlorfenoxyoctová kyselina = 2,4-D
- 2,4,5-trichlorfenoxyoctová kyselina = 2,4,5-T a jejich soli a estery
- u nás povolené přípravky: DICOPUR, DESORMONE LIQUID, POL-PIELIK
- vstřebávají se plicemi, GIT, pokožkou méně
- nekumulují se v organismu
- vyvolávají svalovou slabost, paralýzu, myoglobinurii

Dinitrofenoly

- ve 30. letech 20. století byl užíván 2,4-dinitrofenol jako přípravek na hubnutí, pro časté otravy však zakázán
- otrava inhalací prachu, kůží se rychle vstřebává 2,4- dinitrofenol
- akutní otrava: stoupající teplota, tachykardie, zrychlená respirace, acidóza

Dipyridilové sloučeniny

- pouze 5-10 % se absorbuje GIT, kůží málo
- distribuují se do všech orgánů, kumulují se v plicích
- způsobují poleptání GIT, poškození jater, ledvin, myokardu
- u nás povolené přípravky: GRAMOXONE, WEEDOL, MIDSTREAM, REGLONE, WEEDOL



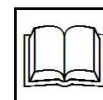
1. Jaký je rozdíl mezi emisemi a imisemi?
2. Která instituce je pověřena kontrolou znečištění ovzduší?

3. *Popište ropu chemicky jako směs.*
4. *Čím může toxická látka porušit ekologickou rovnováhu?*
5. *Jak se pesticidy dostávají do potravin?*
6. *Používáte nějaké pesticidy? Znáte účinnou složku přípravku? Může být nebezpečný pro člověka?*
7. *Které pesticidy se používaly jako bojové látky?*



13 SLOVNÍČEK ZÁKLADNÍCH POJMŮ

- acidóza - zvýšení koncentrace kyselých látek v krvi nebo buněčných tekutinách
- akutní - náhlý, rychle, prudce probíhající
- albuminurie = proteinurie - výskyt bílkovin v moči
- alergen - látka vyvolávající zvýšenou citlivost na opakované působení sebe samé nebo látek příbuzných
- anafylaktický šok - prudké poruchy oběhu krevního a dýchání způsobené anafylaxí
- anemie - chudokrevnost
- antigen - látka schopná vyvolat tvorbu protilátek
- anurie - zástava vylučování moči z organismu
- cirhóza - ciróza -chorobná degenerace tkáně orgánu a zánětlivé bujení jeho vaziva
- kyanóza - modrofialové zbarvení sliznic nebo kůže
- dermatitida - zánět kůže
- delirium - přechodné porušení vědomí s halucinacemi a blouzněním
- edém - vodnatý otok tkáně (plicní, mozkové)
- fungicidy - přípravky k hubení hub, rzí a plísní
- hemolýza - rozpad červených krvinek za uvolňování krevního barviva
- herbicidy - přípravky k hubení rostlin
- chronický - vleklý, dlouhotrvající
- imunita - schopnost organismu reagovat na cizorodé látky (ne)specifickou reakcí
- inhalace - vdechování
- intoxikace - otrava, vstup jedu do organismu
- kancerogen = karcinogen - látka vyvolávající zhoubné bujení tkáně, tj. vznik nádoru
- kokarcinogen - látka zesilující účinek karcinogenů
- kumulace - hromadění látky v organismu, sčítání účinku látky při opakované expozici
- latence - zdánlivý klid nebo skrytý průběh nemoci; projevuje se opožděně
- leukémie - zhoubné bujení bílých krvinek
- methemoglobin - produkty oxidace hemoglobinu
- methemoglobinemie - vratné poškození krevního barviva (Hb)
- mutagen - látka vyvolávající změny dědičných vlastností
- perorální - vstupující ústy
- pesticidy - přípravky k hubení škůdců na rostlinách
- rodenticidy - přípravky k hubení hlodavců jedovatou nástrahou
- teratogen - látka vyvolávající deformaci plodu
- toxin - jedovatá látka produkovaná bakteriemi, bakteriální jed
- tumor - nádor
- uremie - selhání činnosti ledvin projevující se vyměšováním moči do krve
- xenobiotika - cizorodé látky, tj. látky cizí živému organismu



14 LITERATURA

AUGSTEN, K. a kolektiv Atominfo: *Sievert, Becquerel, roentgen...jak měříme radioaktivitu*. Online: [4.3.2014], dostupné z <http://atominfo.cz/2012/05/sievert-becquerel-rentgen-jak-merime-radioaktivitu>

AYGÜN, S. F., KABADAYI, F. *Determination of benzo[a]pyrene in charcoal grilled meat samples by HPLC with fluorescence detection*. International Journal of Food Sciences and Nutrition. 2005, 56(8):581-5. PMID 16638662.

BALÍKOVÁ, M.: *Toxicita, účinky nox*. Online: [15.1.2014], dostupné z: http://soudni.lf1.cuni.cz/file/5682/02_NT_Toxicita_ucinky_nox.pdf

BALÍKOVÁ, M.: *Forezní a klinická toxikologie. Laboratorní toxikologická vyšetření*. Galén, Praha, 2004. ISBN 9788072622849.

BATEMAN, B., et al. *The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children*. Arch Dis Child. 2004; 89: 506–11.

BENCKO, V., CIKRT, M., LENER, J.: *Toxické kovy v životním a pracovním prostředí člověka*. Grada, Praha, 1995. ISBN 807169150x.

BERT HAKKINEN, P. J., MOHAPATRA, A., GILBERT, S., WEXLER, P.: *Information Resources in Toxicology*. Vyd. 4. Academic Press, 2009. ISBN: 0123735939.

BUREŠOVÁ, P., PAVELKOVÁ, K.: *Přidatné látky (aditiva)*. Online:[4.1.2014], dostupné z <http://www.szpi.gov.cz/docDetail.aspx?docid=1005724&docType=ART>.

ČÁSLAVSKÝ, J.: *Úvod do toxikologie*. Studijní materiály. VUT, Brno. Archiv autora.

ČABALA, R.: *Ekotoxikologie*. Studijní materiály. Přírodovědecká fakulta, UK, Praha, 2006. Online: [5.4.2014], dostupné z: <https://www.natur.cuni.cz/chemie/analchem/cabala>.

ČAPEK, P.: *Toxikologie a ekologie*. Studijní materiály, Ústav organické technologie, VŠCHT Praha, Online: [8.3.2014], dostupné z: <http://tresen.vscht.cz/kot/blog/studium/bakalarske/prednasky-toxikologie-a-ekologie>.

DOLEŽALOVÁ WEISSMANNOVA, H: *Speciální toxikologie*. Studijní materiály. Online: [6.3.2014], dostupné z: www.vutbr.cz/elearning/course/view.php?id=122024.

DUFFUS, J. H., WORTH, H.G.J.: *Fundamental Toxicology for Chemists*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1996. ISBN: 978-0-85404-529-7.

EADY, J.: *Additive Alert - Your Guide to Safer Shopping*. Kurasa, Kuchapishwa 2006. ISBN-13: 978-0-9775176-1-9.

EIGENMANN, P.A., HAENGGELI, C.A.: *Food colourings and preservatives - allergy and hyperactivity*. Lancet. 2004; 364: 823–24.

EVROPSKÉ MONITOROVACÍ CENTRUM PRO DROGY A DROGOVOU ZÁVISLOST: *Tabulky povoleného množství omam. látek v EU*. Online: [4.3.2014], dostupné z <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index99321EN.html?>

EVROPSKÝ PARLAMENT A RADA EVROPSKÉ UNIE: *Příručka k nařízení CLP* Online: [2.3.2014], dostupné z: http://www.eurochem.cz/EKO/TOXI_CLP_524896/index.html?a_clp_pp5.htm.

EVROPSKÝ PARLAMENT A RADA EVROPSKÉ UNIE: *Maximální limity některých kontaminujících látek*. Přehledy právních předpisů EU. Online:[4.3.2014], dostupné z <http://europa.eu/>.

GUCKÝ, T.: *Toxikologie omamných a psychotropních látek*. Studijní materiály. Univerzita Palackého v Olomouci, 2013. Online: [22.3.2014], dostupné z <http://www.primat.cz/upol-prf/predmety/toxikologie-omamnych-a-psychotropnich-latek/prednaska/206120>.

HAMPL, F., PALEČEK, J.: *Farmakochemie*. VŠCHT, Praha, 2002. ISBN 80-7080-495-5.

HÁLA, J.: *Radioaktivita, ionizující záření, jaderná energie*. Konvoj, Brno 1998. ISBN 80-85615-56-8.

HORÁČEK, J.: *Základy lékařské mikrobiologie*. Karolinum, Praha, 2000. ISBN 8024600064.

HORÁK, J., KLUSOŇ, P., LINHART, P.: *Úvod do toxikologie a ekologie pro chemiky*. VŠCHT, Praha, 2004. ISBN 807080548x.

HRDINA, V. a kol.: *Přírodní toxiny a jedy*. Karolinum – Galén, Praha, 2004. ISBN 80-246-0823-5.

JAHODÁŘ, L. *Farmakobotanika. Semenné rostliny*. 3. vyd. Univerzita Karlova, Praha, 2012. ISBN 978-80-246-2015-2.

JAROŠ, F.: *Praktická toxikológia*. Osveta, Martin, 1988.

KAČER, P.: *Toxikologie a ekologie*. Studijní materiály, Ústav organické technologie, VŠCHT, Praha, Online: [8.3.2014], dostupné z: <http://tresen.vscht.cz/kot/blog/studium/bakalarske/prednasky-toxikologie-a-ekologie-kacer>.

KATEDRA RADIOLOGIE, TOXIKOLOGIE A OCHRANY OBYVATELSTVA: *Vybrané kapitoly z radiotoxikologie*. Studijní materiály. Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, 2007. Online: [4.3.2014], dostupné z <http://www.zsf.jcu.cz>.

- KLAASSEN, C.: *Casaret & Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons*. Vyd. 8. McGrawHill, New York, 2013. ISBN: 978-0071769235.
- KLEIN, O.: *Hygiena životního prostředí*. Skripta UK, Karolinum, Praha, 1990. ISBN 8070663111.
- KLEIN, O.: *Hygiena životního prostředí II.: preventivní toxikologie - vybrané kapitoly*. Karolinum, Praha, 1990. ISBN 80-7066-312-x.
- KLETEČKA, P.: *Periodická tabulka prvků*. Software, Online: [22.4.2014], dostupné z: http://pt.kle.cz/cs_CZ/about.html.
- KOČÍ, V., MOCOVARÁ, K.: *Ekotoxikologie pro chemiky*. VŠCHT, Praha, 2009. ISBN 978-80-7080-699-9.
- KOČÍ, V.: *Ekotoxikologie - nauka o účincích toxických látek na životní prostředí*. Sborník přednášek podzimní školy Astra Praha 2003 Online [12.3.2014], dostupné z <http://teacher.vscht.cz/dokumenty/download/sbornik2003.pdf>.
- KOMÍNKOVÁ, D.: *Ekotoxikologie*, ČVUT, Praha, 2008. ISBN 8001040585.
- KUBÍNOVÁ, R.: *Toxiny živočišného původu*. Studijní materiály. Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Online: [4.3.2014], dostupné z <http://www.primat.cz/vfu-faf/predmety/toxikologie-prirodnich-latek/toxiny-zivocisneho-puvodu/37710>.
- KUPEC, J.: *Toxikologie*. Vyd. 2. Univerzita Tomáše Bati, Zlín, 2004. ISBN 8073182165.
- LACINS, P., MIKA, O. J., ŠEBKOVÁ, K.: *Nebezpečné chemické látky a směsi*. Masarykova Univerzita, Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, Litera Brno, 2013. ISBN 978-80-210-6475-1.
- LINCOVÁ, D., FARGHALI, H.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. Galén, Karolinum, Praha, 2002. ISBN 80-246-0538-4.
- LINHART, I.: *Toxikologie: interakce škodlivých látek s živými organismy, jejich mechanismy, projevy a důsledky*. VŠCHT, Praha, 2012. ISBN 978-80-7080-806-1.
- LÜLLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M.: *Farmakologie a toxikologie*. 2. české, překlad 15. vydání. Grada, Praha, 2004. ISBN 80-247-0836-1.
- LÜLLMANN, H., MOHR, K.: *Barevný atlas farmakologie*, 2. doplněné vydání. Grada, Praha, 2001.
- MARHOLD, J. V.: *Přehled průmyslové toxikologie: organické látky*. Avicenum, Praha, 1986.
- MARHOLD, J. V.: *Přehled průmyslové toxikologie: anorganické látky*. Vyd. 2. Avicenum, Praha, 1980.

MINISTERSTVO ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ: *Znečištění půdy. Informační leták*. Online: [4.1.2014], dostupné z http://www.mzp.cz/cz/poskozeni_pudy_kontaminaci.

MURRAY, L.: *Toxicology handbook*. 2nd ed. Churchill Livingstone, Sydney, 2011. ISBN 978-0-7295-3939-5.

NAVRÁTIL, L., ŠAFR, G., HAVRÁNKOVÁ, R.: *Základy medicíny katastrof: Principy ochrany před ionizujícím zářením*. Studijní materiály. Online: [20. 3. 2014], dostupné z URL: <http://zsf.sirdik.org/kapitola5/5-4-3-principy-ochrany-pred-ionizujicim-zarenim>.

NAVRÁTIL, O., HÁLA, J., KOPUNEC, R., LEŠETICKÝ, L., MACÁŠEK, F., MIKULAJ, V.: *Jaderná chemie*, Academia, Praha, 1985.

NEEDHAM, L. L.: *Assessing Exposure to Organophosphorus Pesticides by Biomonitoring in Epidemiologic Studies of Birth Outcomes*. Environ Health Perspect. 2005 April;113(4):494-498.

NOVÁK, J.: *Jedovaté rostliny kolem nás*. 1. vyd., Grada, Praha, 2007. ISBN 978-80-247-1549-0.

PALEČEK, J., HORÁK, J., LINHART, I.: *Toxikologie a bezpečnost práce v chemii*. 1. vyd. VŠCHT, Praha, 1996. ISBN 8070802669.

PATOČKA, J.: *Vojenská toxikologie*. Grada, Praha, 2004. ISBN 80-247-0608-3.

PATOČKA, J., BAJGAR, J., CABAL, J., FUSEK, J., STŘEDA, L.: *Neletální chemické zbraně*. Kontakt, 2004, č. 2, s. 75-78. ISSN 1212-4117.

PAVLÍKOVÁ, D. a kol.: *Ekotoxikologie*, Zemědělská Univerzita v Praze, 2006. ISBN 8021318430.

PROKEŠ, J.: *Základy toxikologie: obecná toxikologie a ekotoxikologie*. Galén, Praha, 2005. ISBN 80-7262-301-x.

REICH, F. X.: *Illustrated handbook of toxicology*. Thieme, Stuttgart, 2011, ISBN 978-3-13-186981-8.

RIEDL, O., VODRÁČEK, V.: *Klinická toxikologie. Toxikologie léků, potravin, jedovatých živočichů a rostlin*. Avicenum, Praha, 1980.

SCIENTIFIC COMMITTEE FOR FOOD: *Opinion on of the Scientific Committee on Food (SCF) on ochratoxin A from 17. 9. 1998*. Online: [26.2.2014], dostupné z http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out14_en.html.

SCHAB, D.W., TRINH, N.H.: *Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials*. J Dev Behav Pediatr. 2004; 25: 423–34.

SCOTTER, M. J., CASTLE, L.: *Chemical interactions between additives in foodstuffs: a review*. Food Additives and Contaminants, 2004; 21(2): 93–124.

STŘEDA, L., PATOČKA, J. *Neletální chemické zbraně a Úmluva o zákazu chemických zbraní*. Vojenské zdravotnické listy, 2004, č. 5-6.

SVOBODA, Jiří: *Organická chemie I*. VŠCHT, Praha, 2005. ISBN 8070805617.

SVOBODOVÁ, Z., MODRÁ, Z.: *Toxikologie potravin*, přednášky Veterinární a farmaceutická univerzita, Fakulta veterinární hygieny a ekologie, Brno. Online: [2.2.2014], dostupné z <http://cit.vfu.cz/toxpotr/stranky/toxpotr1.htm>.

STÁTNÍ ZEMĚDĚLSKÁ A POTRAVINÁŘSKÁ INSPEKCE: *Zpráva o výsledcích plánované kontroly cizorodých látek v potravinách v roce 2013*. Online: [14.4.2014], dostupné z <http://www.szpi.gov.cz>.

STRUNECKÁ, A., PATOČKA, J., LIMEBACK, H.: *Rizika fluoridové suplementace u dětí: nový ekotoxikologický fenomén*. Klinická Farmakologie a Farmacie 19: 49-52, 2005.

ŠTÍPEK, S.: *Stručná toxikologie*. Medprint, Cheb, 1997. ISBN 80-902036-4-7.

TICHÝ, M. a kol.: *Toxikologie pro chemiky*, UK Karolinum, Praha, 2003. ISBN 80-246-0566-X.

TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO: *Alkohol, marihuana*. Studijní materiály. Online:[18.3.2014], dostupné z <http://www.tis-cz.cz/>.

ULLMANN, V.: *Jaderná a radiační fyzika, nukleární medicína*, Online: [4.3.2014], dostupné z <http://astronuklfyzika.cz/index.htm>.

ÚSTAVNÍ SOUD: *Rozhodnutí Ústavního soudu o množství větším než malém omamné a psychotropní látky*, Online: [4.3.2014], dostupné z <http://www.adiktologie.cz/cz/articles/detail/68/4320/Rozhodnuti-Ustavniho-soudu-o-mnozstvi-vetsim-nez-malem-omamne-a-psychotropni-latky>.

VALÍČEK, P.: *Léčivé rostliny a omamné drogy*. Mendelova zemědělská a lesnická Univerzita, Brno, 2003. ISBN 80-7157-725-1.

VULTERIN, J., VASILESKÁ, M.: *Toxické látky, hygiena a bezpečnost práce v chemii*. Karolinum, Praha, 1996. ISBN 8071843008.

VRABCOVÁ, M.: *Intoxikace*. Klinika anesteziologie a resuscitace UK 2. Lékařská fakulta UK, Praha, 2013. Online: [4.3.2014], dostupné z <http://www.lf2.cuni.cz/Projekty/mua/3k0.htm>.

VRBOVÁ, T.: *Víme, co jíme?* EcoHouse, 2001. ISBN 8023875043.

WOODRUFF, T. J., ZOTA, A. R., SCHWARTZ, J. M.: *Environmental Chemicals in Pregnant Women in the United States: NHANES 2003–2004*. Environ Health Perspect. 2011; 119(6): 878–885.