Biologická dozimetrie

Jaderné zbraně a epicentrální účinky

Jaderné zbraně:

A) v užším smyslu

- *1. Štěpné zbraně s obsahem* ^{235}U nebo ^{239}Pu – výbuch - řetězová reakce štěpného materiálu (ekvivalent desítek a stovek TNT)
- 2. *Termonukleární zbraň* (vodíková bomba) – výbuch – spuštění jaderné syntézy (ekvivalent megatun TNT)
- 3. *Neutronové zbraně* – kombinace předchozích zbraní – štěpný materiál **americium** či **californium**. Energie se uvoňuje ve formě ionizujícího záření s převahou neutronů

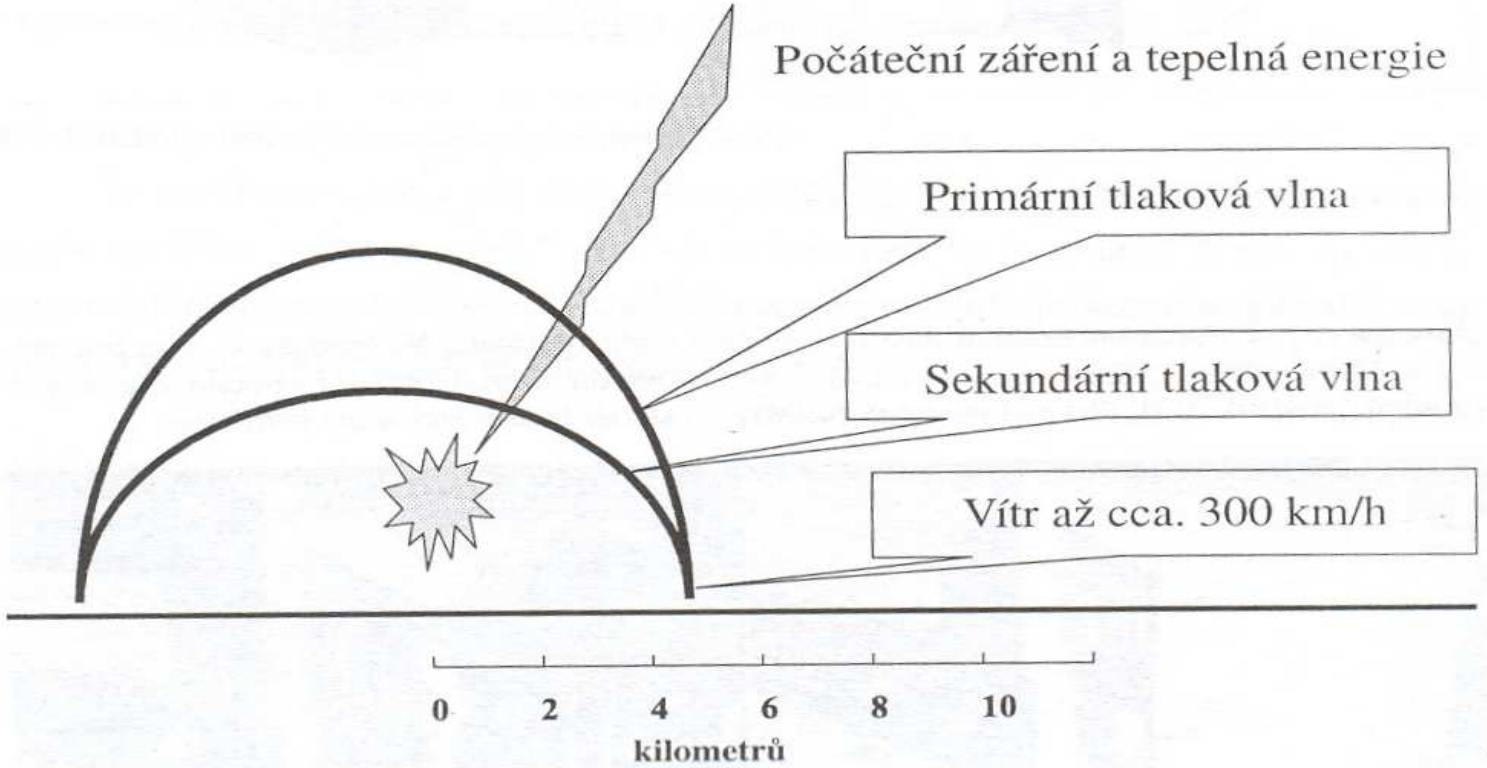
B) izotopické zbraně – jakékoliv zařízení způsobující kontaminaci prostředí radioaktivními látkami bez použití jaderné detonace (tzv. „špinavá bomba“). Poškození organismu **radionuklidy – ^{137}Cs, ^{90}Sr a ^{131}I.**

Epicentrální účinky jaderného výbuchu

- **uvolnění tepelné energie** – epicentrum teplota 6000^0 Kelvina
- **tlaková vlna** – primární a sekundární (ruptury ušních bubínků, pneumotorax)
- **sekundární poranění** – destrukce okolních objektů v obydlených oblastech
- **počáteční záření** – generováno v první minutě po výbuchu
- **popáleniny sítnice** (záblesk do 15 km), dočasná slepota
- vznik elektromagnetického impulsu – poškození všech elektrických zařízení !!!
- **dlouhodobé zamoření** – vzniká asi **300** různých radionuklidů – **radiační stopa**

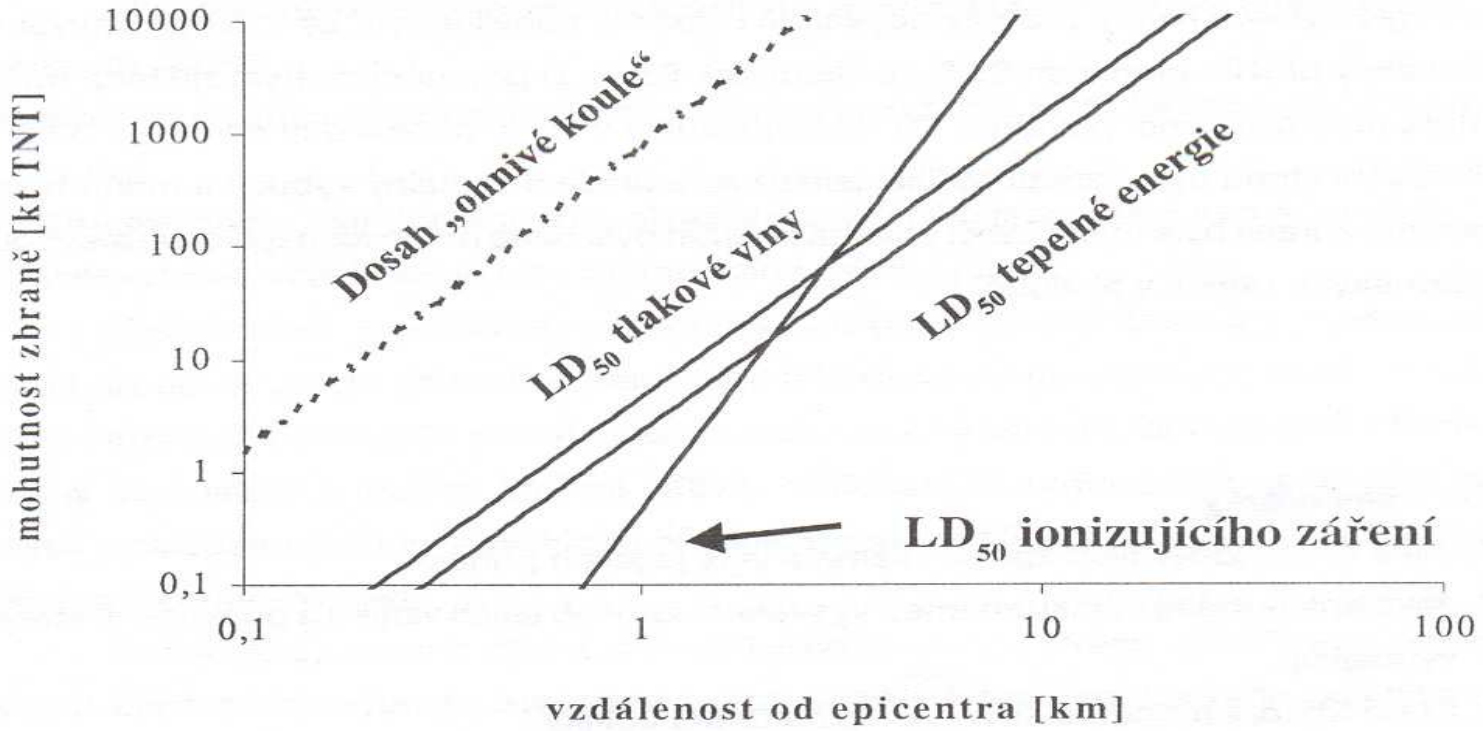
Důsledky jaderného výbuchu

Schéma 4: Epicentrální účinky u štěpné zbraně střední mohutnosti



Letální dosahy

Graf č. 1: Průměrné letální dosahy jednotlivých epicentrálních ničivých faktorů v závislosti na vzdálenosti od epicentra



Radioaktivní stopa

Radioaktivní částice vznikající při výbuchu obsahují:

- směs štěpných produktů, sublimované předměty, zemina, nerozštěpený materiál

Radioaktivní spad:

- **lokální** (obsahuje částice nad velikost 20-40 υm)
- **globální** (obsahuje částice 20 υm a menší, které rychle stoupají do stratosféry a jsou unášeny větrnými proudy

Radionuklidy obsažené v radioaktivním mraku lze rozdělit na:

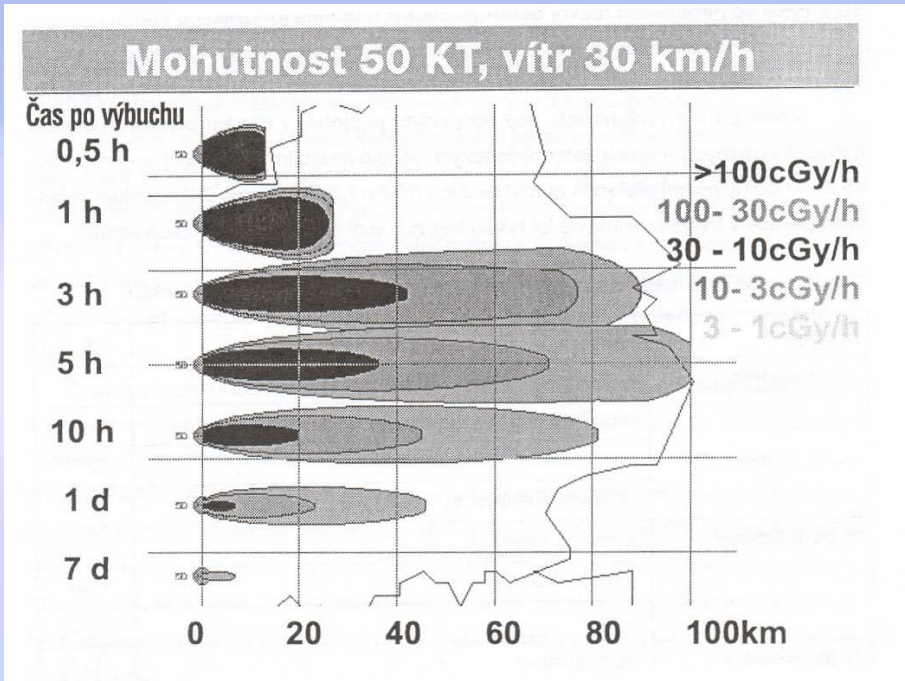
a) **nevstřebatelné** nebo málo vstřebatelné – těžké kovy, lanthanoidy, transurany

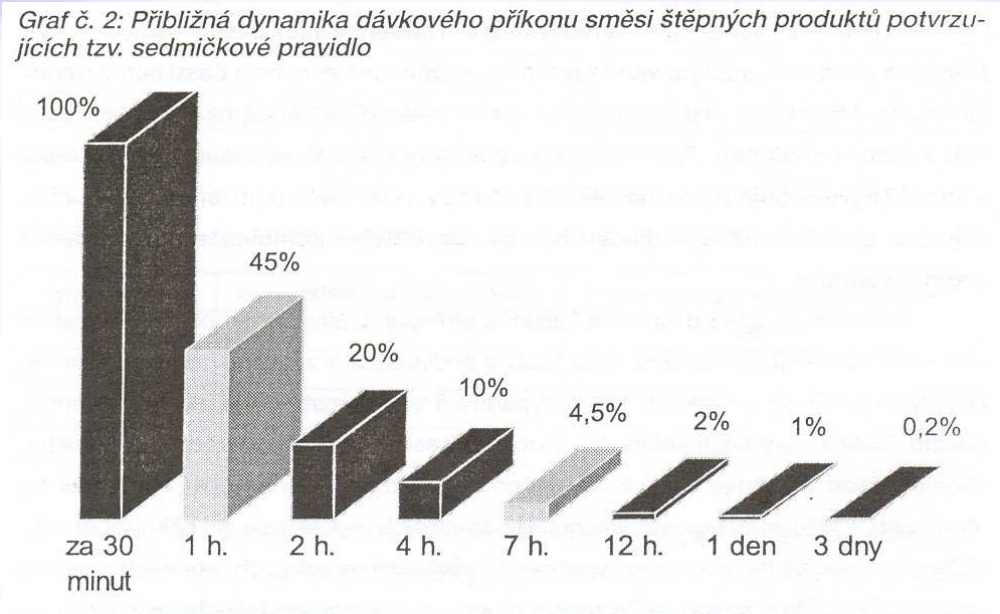
b) **středně dobře vstřebatelné** – alkalické prvky – stroncium, barium

c) **velmi dobře vstřebatelné** – cesium a jód

Radioaktivní stopa – úroveň ozáření „sedmičkové pravidlo“

Úroveň dávkového příkonu poklesne <u>desetinásobně</u> za sedminásobný čas od výbuchu





Tabulka č. 4: Rozdělení radioaktivní stopy podle zón. Dříve používané zóny jsou značeny jako A, B, C a D. Zóny podle NATO jsou značeny NATO – Z I a NATO – Z II.

Zóna	Celková dávka D_c	Příkon hodinu po výbuchu R(1h)
A	0,4–4 Gy	50 mGy
B	4–12 Gy	0,5 Gy/h
C	12–40 Gy	1,5 Gy/h
D	>40 Gy	5 Gy/h
NATO – Z I	<1,5 Gy (za 4 h)	
NATO – Z II	<0,5 Gy (za 24 h)	

1 hodinový pobyt – 50 % úmrtnost

Kontaminace

- přítomnost radionuklidů na povrchu či uvnitř organismu
- **zevní** – přítomnost na kůži a oděvu (běžný oděv ochrání před alfa a beta zářiči)
- **vnitřní:** *vdechnutí radionuklidů* (dutina nosní, hltan, plicní sklípky), biologický poločas vylučování je asi 20 dní

  požití radionuklidů – dobře se vstřebávají jód a cesium, plutonium, radium a stroncium méně – poškození tlustého střeva

Léčba vnitřní kontaminace radionuklidy

Léčebné postupy při vnitřní kontaminaci radionuklidů:

Snížení resorbce - (výplachy žaludku, nálevy, výplachy ústní a nosní dutiny)

Zvýšení eliminace radionuklidů - (podávání chelátů, event. kompetitorů metabolických mechanismů)

Tabulka č. 6: Doporučené léčebné postupy při vnitřní kontaminaci

Radionuklid	Medikace	Podání	Účinek
Jód	jodid draselný (KI)	až 7 tbl. po 130 mg	kompetitivní inhibice jódu ve štítné žláze
Plutonium a yttrium	dietylentriamin pentaoctan vápenatý (DTPA)	1 g Ca-DTPA v 250 ml 5% fyziologického roztoku podávat přes 30 minut	vyvázání
Uran	bikarbonát sodný	pomalá infúze 250 ml 14%-ního roztoku	alkalizace moči
Cesium, rubidium, thalium	Berlínská modř	1 g v 100–200 ml vody, p.o., 7 dní	mobilizace z orgánů
Radium, stroncium	síran barnatý, alginát sodný	$BaSO_4$: 100 g v cca. 250 ml vody, alginát sodný: 10 mg ve velké sklenici vody (250 ml)	snížení vstřebávání
Tricium	voda	podat 6–12 litrů vody denně	ředění a vylučování
Olovo, polonium	D-penicilamin a kobalt	1 g/den, i.v., 0,9 g po 4–6 hod., p.o.	vyvázání

Biologická dozimetrie

- *cílem je zjistit:*

a) zda byl daný organismus vystaven působení mutagenu - kvalitativní dozimetrie

b) stanovit dávku mutagenu, jemuž byl daný organismus vystaven - kvantitativní dozimetrie

Metody biologické dozimetrie

a) molekulární - stanovení počtu zlomů DNA (hydroxylapatit, FADU technika, komet assay)

- stanovení DNA adduktů

b) genetické - studium mutací ve specifických lokusech

c) cytogenetické - analýzy chromosomálních aberací, frekvence mikrojader, SCE

Biologická dozimetrie má největší význam v oblasti radiobiologie - snaha o stanovení dávky ionizujícího záření, které byl daný organismus vystaven.

Ionizující záření **- známý mutagen s karcinogenními účinky, podstatně objasněné fyzikální i biologické mechanismy účinku, vysoká prostupnost biologických objektů, přesné metody fyzikální dozimetrie.**

Chemické mutageny **- složitější mechanismus účinku (přímo působící či s metabolickou aktivací, odlišný způsob transportu do buněk, rozdílná životnost mutagenů atd.)**

Požadavky kladené na vhodný biologický dozimetr:

1) **Nutnost vhodné dávkové závislosti v relevantním dávkovém rozmezí (pro ionizující záření od 20-30 mSv akutně, 50 mSv chronicky do dávky několika Gy).**

2) **Studovaný efekt musí být specifický pro účinek ionizujícího záření.**

3) **Výsledky by měly být dostupné v krátkém čase po ozáření (v průběhu několika dní v případě radiační havárie).**

4) **Studovaný efekt by měl být trvalý. Pokud tato podmínka není splněna, je nutné znát závislost změny daného efektu na čase. Doba měření uvedeného efektu by měla být přiměřená.**

5) **Metoda by měla být aplikovatelná při akutním i chronickém způsobu ozařování.**

6) **Analyzovaný biologický materiál musí být snadno dostupný.**

7) **Hodnocení musí být snadné, rychlé či proveditelné pomocí přístrojů.**

Systém biologických indikátorů radiačního poškození.

1. **Elektronová spinová rezonance** (0,1 Gy)
2. **Biochemické indikátory**
3. **Hematopoeze** (0,25 – 1 Gy)
4. **Spermatogeneze** (od 0,1 Gy)
5. **Vlasové folikuly** (0,05 – 1 Gy)
6. **Chromosomální aberace**
7. **Mikrojádra** (od 0,05 Gy)

Elektronová spinová rezonance

- deteguje radiační změny na molekulární úrovni
- stanovuje se četnost volných radikálů
- metoda vyžaduje materiál s nízkým obsahem vody (zuby-sklovina, nehty)
- využita při radiačních haváriích (Černobyl)
- vyšetření může být provedeno mnoho let po ozáření

Biochemické indikátory

- sledují se sloučeniny v tělních tekutinách (sliny, krev, moč)
- důsledky degradace enzymů, proteinů nukleových kyselin
- amyláza, taurin, thymidin, deoxycytidin
- nevýhoda – variabilita v rámci populace, vliv výživy, medikace, stresu

Hematopoeze - počty lymfocytů 24 hod po ozáření - přežívání

Počet lymfocytů je vyšší než 1,5 x10^{9}/l

Pacient nebyl ozářen významnou dávkou

Počet lymfocytů je mezi 1-1,5 x10^{9}/l

Je pravděpodobné, že u ozářeného dojde za 3 týdny ke střednímu poklesu granulocytů a trombocytů

Počet lymfocytů je mezi 0,5-1 x 10^{9}/l

Ozáření budou potřebovat léčbu, pro rozvoj těžké formy dřeňového syndromu akutní nemoci z ozáření. Je nutná jejich hospitalizace především pro hemoragické a infekční komplikace 2-3 týdny po ozáření

Počet lymfocytů je pod 0,5 x 10^{9}/l

Obdržená dávka záření může být letální. Je nutná hospitalizace

Lymfocyty jsou nedetekovatelné

Obdržená dávka záření je supraletální a přežití je nepravděpodobné

Základní léčebná strategie radiačního poškození - dřeňová forma

1) podpůrná péče (prevence infekcí, její léčba a transfúze)

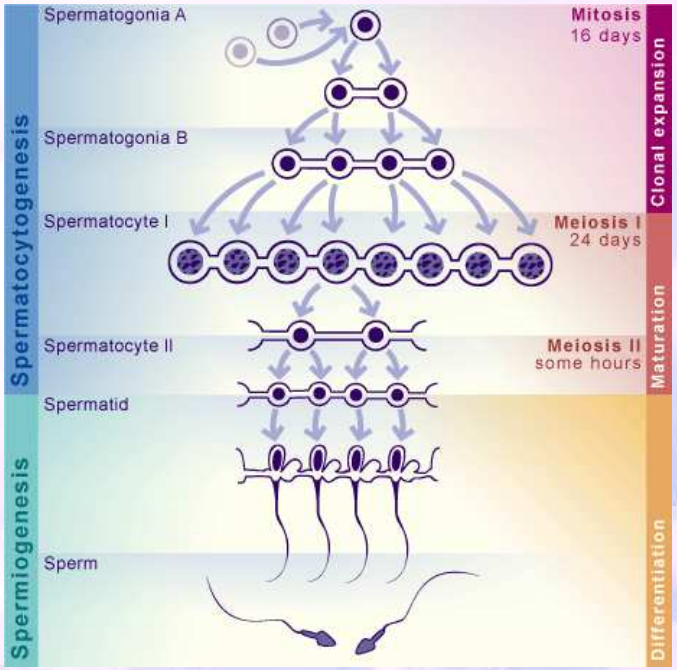
2) podávání hematologických růstových faktorů

3) transplantace kmenových buněk

Spermatogeneze

- **vývoj spermií – citlivý na účinky ionizujícího záření**
- zastoupení jednotlivých stádií vývoje spermií je možno měřit pomocí flow-cytometru
- lze detegovat dávky

  pod 0,1 Gy
- nevýhoda - invazivní vyšetření
- pouze u mužů

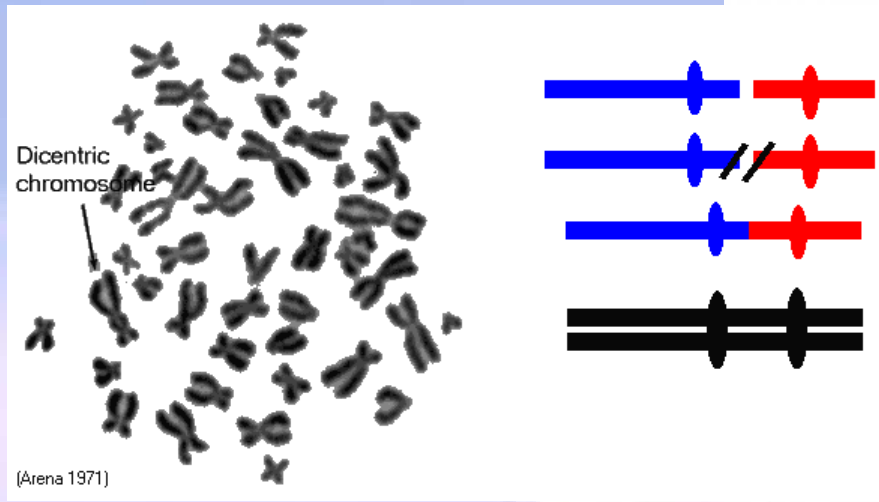


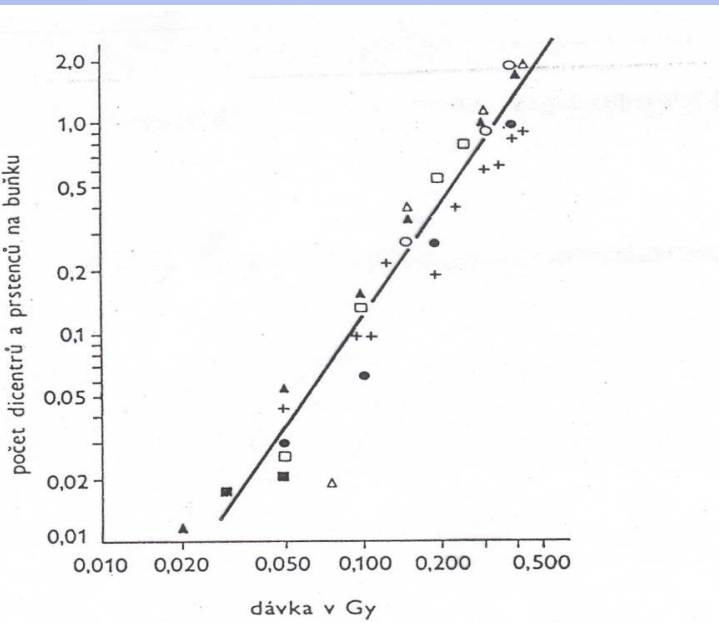
Cytogenetické indikátory radiačního poškození

- **ionizující záření – silný klastogen** !!!!
- využívají se lymfocyty periferní krve (G_0 fáze)
- krátkodobá kultivace (24h)
- nevýhoda – nelze použít u dávek nad 5 Gy

Chromozomové aberace jako indikátor radiačního poškození – nestabilní typy

Citlivost od 0,02 Gy !!!



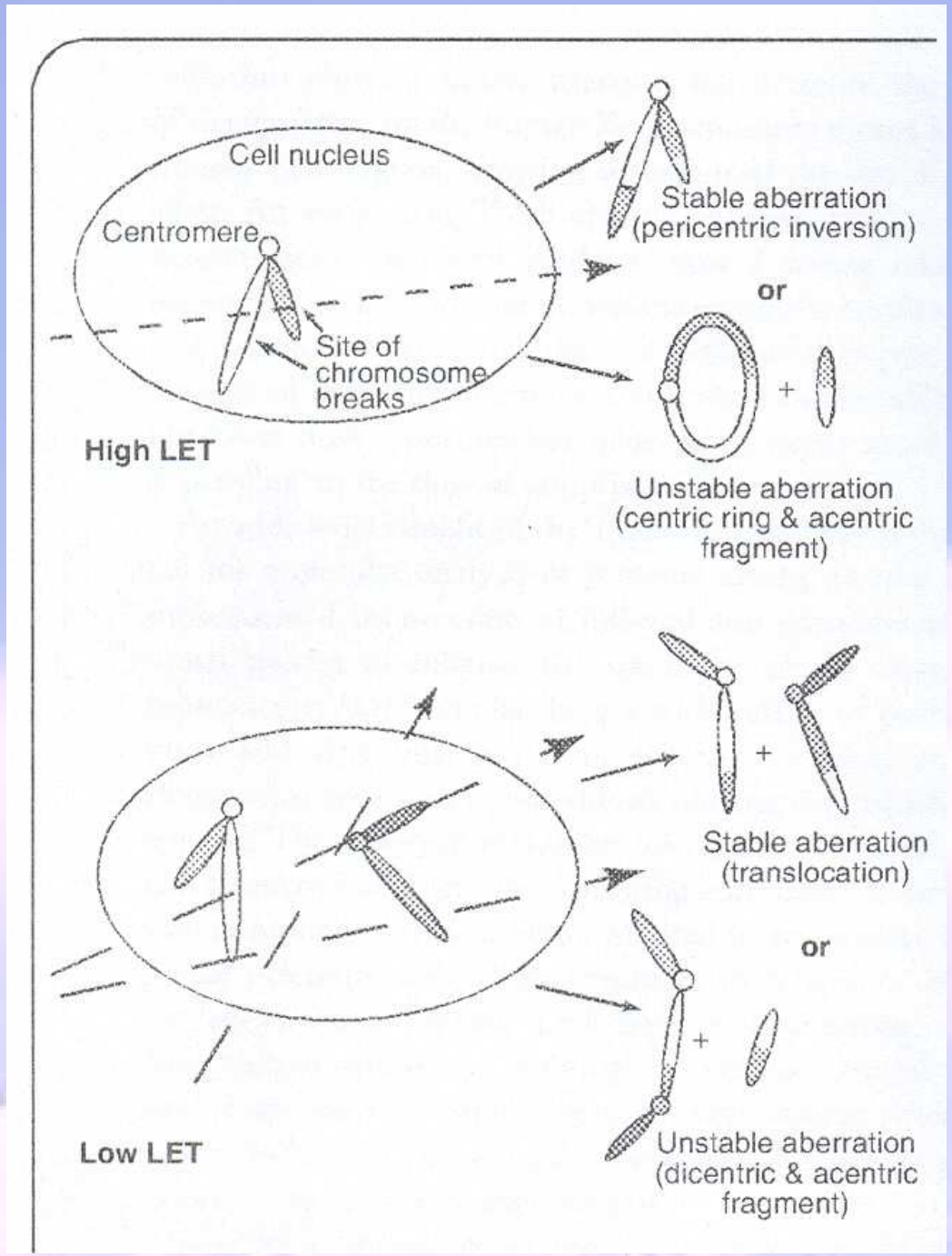


Obr. 35. Vztah dávky záření in vitro a chromosomálních aberací v periferních lidských lymfocytech (podle *Linieckého* a *Bajerské*, 1972).

Možno použít jen v krátkou dobu po ozáření

Chromozomové aberace mohou rozlišit působení řídce a hustě ionizujícího záření

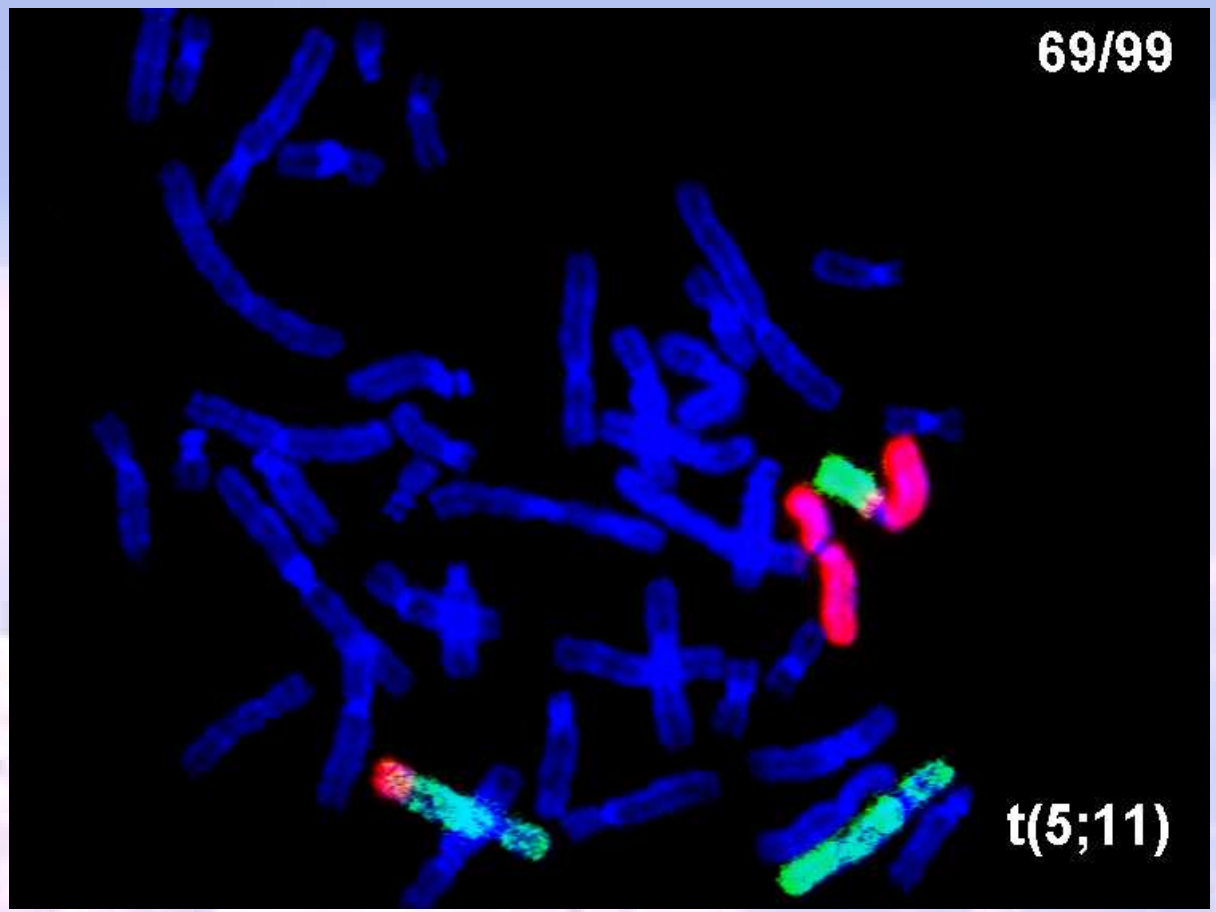
- hustě ionizující záření – působí vznik DNA lézí **podél stopy** v těsné blízkosti – důsledek **intrachromozomové typy aberací** (inverze, kruhové chromozomy)
- řídce ionizující záření – DNA léze vznikají náhodně – důsledek **interchromozomové typy aberací** (translokace, dicentrické chromozomy)
- F hodnota – podíl interchromozomových/intrachromozomových přestaveb


Cell nucleus
Centromere
Site of chromosome breaks
High LET
Stable aberration (pericentric inversion)
or
Unstable aberration (centric ring & acentric fragment)
Stable aberration (translocation)
or
Unstable aberration (dicentric & acentric fragment)
Low LET

Chromozomové aberace jako indikátor radiačního poškození – stabilní typy

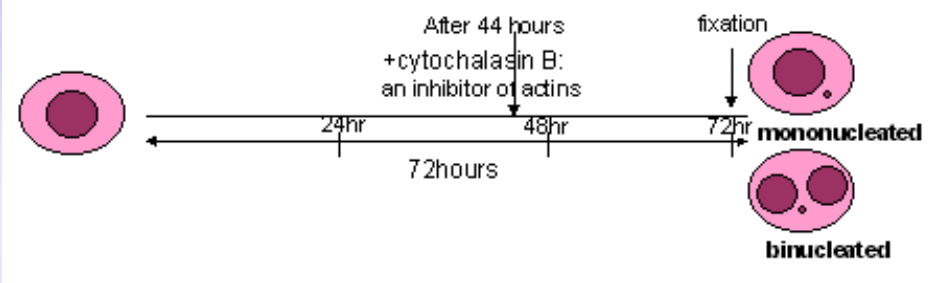
U ozářených jedinců nalezeny i 30 let po ozáření !!!!

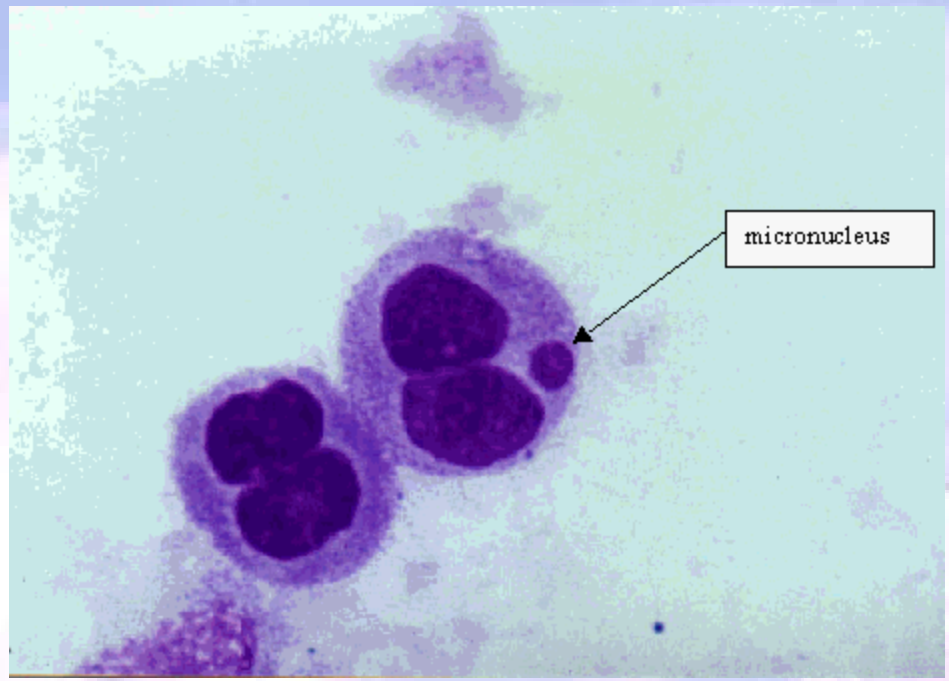
0,1 – 0,25 Gy



Mikrojaderný test jako indikátor radiačního poškození chromozomů

Citlivost od 0,1 - 0,2 Gy !!!





Somatické mutace

Stanovení mutací v HPRT genu
(hypoxantinfosforybosyltransferázový gen)

HPRT gen (vázaný na X chromozom) kóduje enzym, který normálně fosforyluje guanin nebo hypoxantin. Této fosforylaci podléhá též 6-thioguanin (6TG), který se přeměňuje na 6 thioguaninmonofosfát (toxický). Detekce mutantních buněk – **vytváří kolonie za přítomnosti 6TG)**

Frekvence u zdravých lidí je asi $12,5 \times 10^{-6}$

Možno detegovat dávky nad práh 1 – 2 Gy

Mutace ve variantách glykoporinu A (GPA assay)

Mutace genů pro povrchové antigeny (alely M/N) v progenitorových buňkých erytrocytů jsou studovány pomocí flow cytometru – u heterozygotů (50 %) MN je kvatifikována exprese jedné alely

Možno detegovat dávky nad práh 1 – 2 Gy

Molecular profiling by gene expresion

- cDNA arrays – expesní profily
- změny úrovně mRNA byly dokumentovány pro dávky pod 1 Gy

Biologické a genetické účinky elektromagnetického záření

Mutation Research, 296 (1993) 221–240

© 1993 Elsevier Science Publishers B.V. All rights reserved 0165-1110/93/$24.00

MUTREV 07330

ICPEMC

INTERNATIONAL COMMISSION FOR PROTECTION AGAINST ENVIRONMENTAL MUTAGENS AND CARCINOGENS

Power frequency electric and magnetic fields: A review of genetic toxicology

J.C. Murphy, D.A. Kaden, J. Warren and A. Sivak

Health Effects Institute, 141 Portland St., Suite 7300, Cambridge, MA 02139, USA (Tel. 617/621-0266; Fax 617/621-0267)

(Received 8 August 1992)
(Accepted 11 August 1992)

Keywords: EMF; Electromagnetic fields; Genotoxicity; DNA damage

Summary

Epidemiologic studies have reported a modestly increased risk of childhood leukemia associated with certain electric power wire configurations. Since cancer likely involves DNA damage, this review discusses the evidence of direct and indirect genetic toxicity effects for both electric and magnetic fields at 50- and 60-Hz and miscellaneous pulsed exposures. Exposure conditions vary greatly among different end points measured, making comparisons and conclusions among experiments difficult. Although most of the available evidence does not suggest that electric and/or magnetic fields cause DNA damage, the existence of some positive findings and limitations in the set of studies carried out suggest a need for additional work.

BIOMEDICÍNSKÉ A HYGIENICKÉ ASPEKTY PROVOZU MOBILNÍCH SÍTÍ A TERMINÁLŮ

I. ČÁST: VÝSLEDKY EXPERIMENTÁLNÍCH SLEDOVÁNÍ

BIOMEDICAL AND HYGIENIC ASPECTS IN THE OPERATION OF MOBILE TELEPHONE NETWORKS AND TERMINALS

PART I: RESULTS OF EXPERIMENTAL OBSERVATIONS

HANA PAFKOVÁ, JAN MUSIL

Státní zdravotní ústav, Praha

SOUHRN

Příspěvek se zabývá biomedicínskou problematikou provozu a používání mobilních telefonů. V první části uvádí výsledky experimentálních sledování biologických účinků amplitudově modulovaných vysokofrekvenčních polí a jejich využitelnost pro hodnocení možného nepříznivého vlivu mobilních telefonů na zdraví člověka.

Druhá část se zabývá výsledky klinických a epidemiologických studií a uvádí základní technické údaje o jednotlivých částech mobilních sítí (základnové stanice, terminály), které jsou důležité z hygienického hlediska. V závěru je popsán současný stav legislativy v této oblasti.

Klíčová slova: biomedicínská problematika, mobilní sítě, základnové stanice, terminály, hygienické limity

SUMMARY

The contribution deals with biomedical problems in the operation and use of mobile telephones. The first part presents the results of experimental observations of biological effects concerning amplitude-modulated high frequency fields and their application in the evaluation of possible unfavourable influence of mobile telephones on human health.

The second part concerns the results of clinical and experimental studies and presents basic technical data on individual part of mobile networks (base stations, terminals), which may be important from the hygienic point of view. In the conclusion the authors describe present state of legislation in this area.

Key words: Biomedical problems, mobile telephone networks, base stations, terminals, hygienic limits

České pracov. lék. 2, 2001, No. 2, p. 79-84.

Úvod

Každý uživatel mobilního telefonu (MT) si nejméně několik minut denně (někteří jednotlivci i hodiny) zcela dobrovolně ozařuje (většinou z jedné strany) hlavu elektro-magnetickým polem, a to buď nemodulovaným o f = 450 MHz (NMT systém) nebo pulzně modulovaným, kdy vysokofrekvenční nosná složka leží v pásmu 900 MHz, 1800 MHz posléze i vyšším; pulzní modulace je nízkofrekvenční o stovkách, desítkách a jednotkách Hz (GSM systém). Očekává se biologický efekt těchto polí, a to při lokální aplikaci nosné složky efekt tepelný (dochází k absorpci energie a vzhledem k rezonančním mechanizmům k možnosti vzniku místních maxim specifické absorpce, a tedy i k hypertermii v určitých strukturách CNS).

U nízkofrekvenční pulzní modulace jsou očekávány spíše netepelné mechanizmy (efekt elektrické a magnetické složky).

Protože při telefonování je exponována hlava, pozornost je logicky zaměřena hlavně na možné ovlivnění funkcí CNS poli a na možnou karcinogenitu těchto polí (v souvislosti s obavami ze vzniku nádorů mozku po dlouhodobém užívání MT).

Řešení problému probíhá na třech úrovních (7):

A. odvozováním hypotéz o možném nepříznivém vlivu mobilních telefonů z výsledků experimentálních sledování biologických účinků polí,

B. klinickými a laboratorními studiemi na dobrovolnících (ty jsou a budou zřejmě nejdůležitějšími a nejpoužitelnějšími zdroji objektivních informací) a

C. epidemiologickými studiemi zdravotního stavu uživatelů MT.

VÝSLEDKY EXPERIMENTÁLNÍCH SLEDOVÁNÍ BIOLOGICKÝCH ÚČINKŮ AMPLITUDOVĚ MODULOVANÝCH VYSOKOFREKVENČNÍCH POLÍ

I. Ovlivnění nervového systému

1. Efekty na buněčné membrány

Je experimentálně doloženo, že pole (nemodulovaná i modulovaná) mohou ovlivňovat membránové proteiny a mohou měnit pohyb iontů přes membránu. Některé z těchto efektů nastávají jenom při takových úrovních produkovaných mobilními telefony. To by mohlo způsobit subtilní změny buněčných funkcí, ale význam-

na možné změny kognitivních schopností u člověka. Lepším modelem by byl mozek primátů a z nich samozřejmě lidský. Nejvíce objektivních informací se očekává a již i získává laboratorním i klinickým sledováním změn funkcí CNS po expozicích polím MT u dobrovolníků.

II. Vliv na karcinogenní procesy

Na tkáňových kulturách byl sledován možný genotoxický efekt expozice poli – zesílená buněčná proliferace a nevhodná genová exprese. Na zvířatech pak byly prováděny dlouhodobé studie karcinogenní indukce, včetně testování tzv. epigenetických interakcí se známými karcinogeny.

1. Vliv na katalytickou aktivitu enzymů

Velká experimentální pozornost byla věnována protein kináze ODC (ornithin dekarboxylasa) - regulačnímu enzymu v syntéze polyaminů, jehož ovlivněním je možno zásáhnout do DNK syntézy, buněčného růstu a diferenciace. Inhibice ODC brzdí růst jak normálních, tak tumorových buněk. Aktivace ODC je vztahována k pozdní promoční fázi vzniku rakoviny. Je prokázáno, že mnohé chemické rakovinné promotory zvyšují hladinu ODC v buňkách i její enzymatickou aktiviu. V roce 1999 Royal Society of Canada provedla přehled všech studií, věnujících se této problematice (7). Autoři uzavírají, že pulzně modulovaná pole stejných parametrů jako od MT mohou způsobit lehké zvýšení ODC hladin a aktivity, a to i při netepelných úrovních. Je ovšem velmi nepravděpodobné, že by tyto malé změny mohly samy o sobě vyvolávat nádorové bujení, a že by mohly vstupovat do nějakých synergizmů s dalšími environmentálními škodlivinami a přispívat k podpoře růstu tumorů.

2. Změny v činnosti genů

Každý gen obsahuje informaci pro tvorbu zvláštního proteinu (enzymu nebo strukturálního proteinu). Aktivace genu k funkci je známa jako genová exprese. Výsledkem modulace genové exprese jsou změny v charakteristikách buněk, buněčného růstu a naprogramované buněčné smrti. K iniciaci může dojít vnějšími podněty, působícími prostřednictvím intracelulárních signálních drah. V odpovědi na stresovou situaci, určitý soubor genů produkuje tzv. „heat shock" proteiny, které chrání ostatní proteiny před poškozením a jsou aktivovány náhlým zvýšením teploty a jinými formami šoku - působením toxických agens. Exprese těchto a ještě některých dalších, stresem vyvolaných genů může být časným a citlivým markerem buněčné odpovědi na stres. Exprese dalších zvláštních genů, zvaných proto-onkogeny, může být zvýšena karcinogenními agens - UV zářením a X - zářením. Proto-onkogeny mají jednak normální funkci, jednak mohou přispět k iniciaci zhoubného bujení.

V současné době jsou k dispozici jen jednotlivé experimentální doklady o vlivu expozice slabým polím na odchylky v genové expresi (aktivace heat shock protein genu), zachycené na tkáňové kultuře buněk červů. Není prokázáno, že by expozice slabému poli od MT způsobovala stresovou odpověď v buňkách savců.

3. Genotoxicita

Studium genotoxického působení karcinogenních substancí a ionizujícího záření na buňky a experimentální zvířata jsou cenné jako doplněk epidemiologických dat lidských onemocnění. (Např. četné experimenty o vlivu tabákového dehtu na buněčné populace a zvířata posílily hypotézu o karcinogenitě kouření.) Také 90. léta přinášejí početné experimenty, sledující potenciální genotoxicitu polí s parametry používanými mobilními technologiemi na různých biologických modelech - od molekul po celé organizmy. Zvýšená mutageneza je prokazována jak na jednobuněčných organizmech, tak na myších, ale vždy při tepelných úrovních, při nichž se zvyšuje teplota biobjektu. (Je známo, že ohřev sám o sobě může být genotoxický.)

Netepelné úrovně sledovaných polí neindukují mutace ani v somatických, ani v zárodečných buňkách. Stejně tak poškození DNK - zlomy na šroubovicích byly zachyceny jak in vivo, tak in vitro jen při úrovních tepelných. Genotoxicita nebyla prokázána při netepelných úrovních.

Jedním z nepřímých, ale citlivých průkazů poškození DNK je vznik mikronukleů. Po expozici RF polím o parametrech MT byl opakovaně zachycen jejich zvýšený výskyt. Tento jev není jednoduché iterpretovat, a není ani jasná spojitost s možným zdravotním dopadem.

4. Epigenetické efekty

Epigenetické faktory, ač samy o sobě nejsou genotoxické, působí synergisticky a posilují karcinogenní efekty jiných agens. Bylo publikováno několik studií, ukazujících, že expozice poli může mít epigenetický efekt in vivo, posiluje např. efekt ionizujícího záření nebo chemických karcinogenů nebo potencuje další epigenetické faktory. I tady efekt závisí na úrovni pole - potenciace chemicky indukované karcinogenity byla nalezena po dlouhodobém působení polí o tepelných úrovních (SAR byly jednotky W/kg), při netepelných úrovních (SAR byly desetiny W/kg) potencující efekt nebyl nalezen. Nutno si uvědomit, že ohřev sám může posilovat akci genotoxických činitelů, jak bylo experimentálně prokázáno, a je tedy možné, že některé z uváděných epigenetických efektů radiace jsou způsobeny právě hypertermií (celotělovou nebo lokální).

Ačkoliv jsou to tedy zřejmě tepelné mechanizmy radiace, které potencují genotoxicitu jiných agens, existující doklady tohoto epigenetického působení musí být brány vážně a epigenetické účinky dále sledovány s cílem nalézt vztah dávka-odpověď.

Závěr o vztahu sledovaných EM polí k rakovině

Jednotlivé experimentální studie naznačují, že radiace může iniciovat vznik tumorů, posilovat efekt známých karcinogenů, nebo posilovat růst transplantovaných tumorů. Ovšem, většinou použité úrovně pole byly tak vysoké, že výsledný efekt byl zřejmě založen na tepelných mechanizmech. Experimenty jak in vitro, tak in vivo ukazují, že ani akutní, ani chronická expozice slabým polím nezvyšuje frekvence mutací nebo chromozomových aberací (pokud se teplota objektu pohybuje ve fyziologickém rozmezí). To naznačuje, že není pravděpodobná iniciace nádorového růstu slabými poli (7).

V případě environmentálních, tedy slabých, expozic (např. od základnových stanic) nemůžeme samozřejmě očekávat žádné následky tepelného působení, tady tkví problém jinde a bude zmíněn později, ale je třeba připustit možnost lokálního ohřevu v místech lokálních maxim absorpce v případě používání MT a zaměřit pozornost a výzkumné snahy i tímto směrem.

V rozmanitosti experimentálních sledování na zvířatech je samozřejmě možno nalézt jednotlivé práce dokládající efekt i slabých polí na spontánní karcinogenitu, zesílení efektu známých karcinogenů a zesíle-