



Toxikologie pracovního prostředí

Ondřej Adamovský

Úvod

Toxikologie pracovního prostředí = Toxikologie látek se kterými je člověk v denním kontaktu.

Např:

Chemická rozpouštědla

Částice silikátů

Expozice
léčivům
(nemocnice)

Těžké kovy



Bromované retardanty
hoření

Malé částice z kopírek

PFOS

Radiace

Rozpouštědla

- **Výskyt** : Nátěrové hmoty, rozpouštědla látek, odmašťovače, extraktanty, součást laků, plastové hmoty, gumy, syntetické materiály, chemické reagensie....

Práce v laboroři !



- v pracovním prostředí i v produktech denní spotřeby

- **toxikologický pohled** – riziko závisí na:

koncentraci, frekvenci a dobu expozice, cestě expozice (inhalace, ústní, kožní..), samotné rozpouštědlo, nebo směs rozpouštědel?

Rozpouštědla – expoziční cesty

- **Inhalace** – rychlá absorpce par přes plíce do krve
- **Dermální cesta** – zvýšení rizika příjmu rozpouštědel při poškození kůže, odmaštění kůže organickými solventy, detergenty...
- **Většinou směsi** – v nátěrových barvách 32 různých rozpouštědel (alkoholy, aromatické uhlovodíky, estery, glykol etery, ketony..)
- **Toxikologie obecně:**
 - Nejčastěji – **poškození CNS**, nekróza, ovlivnění psychomotorických funkcí
 - delší expozice – bolesti hlavy, závrať, euforické stavy, malátnost, zmatenost, třes, mdlo

Vybrané rozpouštědla

1. Alifatické uhlovodíky
2. Cyklické uhlovodíky
3. Alkoholy, étery



Uhlovodíky obecně

- Využití v mnoha lidských činnostech (**pohonné hmoty, rozpouštědla, paliva, základní suroviny chemického průmyslu apod.**)
- závažný účinek na lidský organismus
- dominantním účinek – **narkotický účinek** (roste s molekulovou hmotností).
-NARKOTICKÝ ÚČINEK : Nespecifická disrupce buň. membrán -> narušení jejich přirozené funkce.
- Narkotický účinek rovněž zvyšuje **větší počet nenasyčených vazeb**, případně **rozvětvenější řetězec**
- Další obecnou toxickou vlastností je schopnost rozpouštět tuky – **ztráta přirozené vláčnosti pokožky**, ztráta ochranného tukového povlaku
-> **dermatitida**

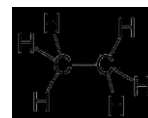
Alifatické uhlovodíky

Nízkomolekulární zástupci alifatické řady (**methan, ethan, propan**) mají **narkotický účinek jen nepatrný**, spíše působí jako **inerty**, což se projevuje dušením při vytěsnění kyslíku. **Účinek**: **narkotický, dráždivý**, lze nejlépe demonstrovat v řadě alkanů od C5 do C9.

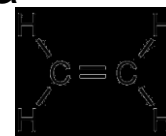
Vyšší uhlovodíky už nejsou těkavé a jsou více/méně biologicky **inaktivní**.

- nebezpečné hořlaviny, výbušné směsi se vzduchem. Vyšší uhlovodíky (> C16) tzv. parafinové oleje se používají jako projímadla. Vazelíny jsou využívány jako základ mastí.

Ethan – C₂H₆ je lehce naslédlý plyn, který v koncentracích nižších než 5% nemá zřetelných účinků, vyšší koncentrace mají lehký narkotický účinek.



Ethylen (ethen) - C₂H₄ je naslédlý plyn s výrazně narkotickým účinkem od konc. 25%. Ve směsi s kyslíkem se používá v koncentracích 75 – 90% k narkóze, která nemá významné nepříznivé účinky na pacienta.



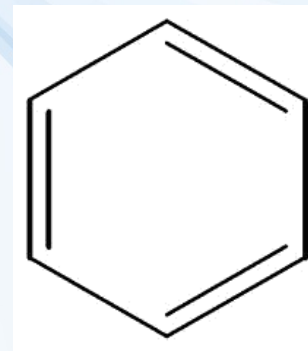
Acetylen (ethin) – C₂H₂ má především (ve směsi s kyslíkem) narkotické účinky, dráždivé účinky jsou nepatrné. Nepříjemný zápach.



Aromatické uhlovodíky

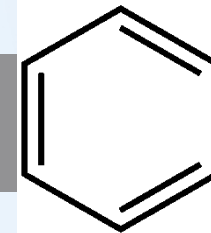
Významné toxické látky - obecně s účinky:

hepatotoxickými, centrální nervový systém (útlum, narkóza ale i trvalé poškození), nefrotoxickými a poškozujícími kardiovaskulární systém.



např. **benzen** jako jediný aromatický uhlovodík **narušuje krvetvorbu** (kostní dřeň) **až** do vyvolání **leukemie**, naftalenům a jejich hydrogenovaným analogům se připisuje vznik „**šedého zákalu**“ oční čočky (kataraktogenní účinek) či antracenu účinek fotosensibilizující.

Benzen



C₆H₆

- bezbarvá hořlavá kapalina snadno rozpouštějící tuky, rozpouštědlo vosků, pryskyřic, olejů a kaučuku....

- intoxikace - **stavy podobné opilosti** (vzrušenost, závratě, ospalost, narkóza), při větších dávkách křeče, bezvědomí, smrt.

Při požití usmrcuje cca 30 g.

- Kuří se vstřebává špatně, odmašťuje ji a někdy dráždí (vyrážky).

- Chronická intoxikace vede k **poškození krvinek** (červených, bílých, krevních destiček apod.)....až smrt.

- **Možnost vzniku leukemie.**

- Benzen je považován za karcinogen a teratogen.

- Pokud je to možné, měl by být nahrazován „méně škodlivým“ toluenem a xyleny.

- **U nás je zařazen mezi karcinogeny kategorie 1**

- **Součást cigaretového kouře (1 kuřák až 1,8 mg benzenu/ den**



Benzen

Toxické účinky benzenu na kostní dřeň

- **poškození kmenových buněk v kostní dřeni** - akutní i chronická intoxikace
- ***leukopenie*** - nedostatek bílých krvinek - nebezpečí infekcí
- ***trombocytopenie*** - nedostatek krevních destiček - špatná srážlivost krve
- ***aplastická anemie*** - nedostatek červených krvinek - vliv na přenos kyslíku



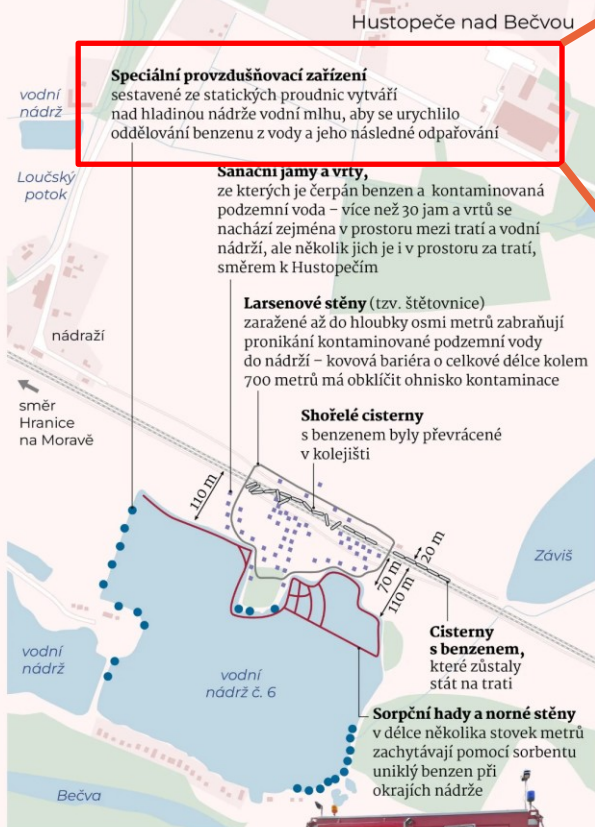
Případová studie Hustopeče nad Bečvou

V Hustopečích nad Bečvou vykolejil vlak s tisícem tun benzenu, kterého mělo prosáknout do půdy ~**350 tun benzenu** – zřejmě největší havárie tohoto druhu na světě.



Ochranná havarijní opatření proti šíření benzenu v Hustopečích

Velký požár zastavil v pátek 28. února v poledne provoz na železniční trati mezi Hranicemi a Valašským Mezifičím, když u Hustopečí nad Bečvou začaly po vyko-
ní hořet cisterny s jedovatým benzenem. Vlak, který nedodržel rychlost 40 km/h
a jel téměř stovkou, převážel náklad z chemičky DEZA ve Valašském Mezifiči.



Speciální provzdušňovací zařízení
sestavené ze statických proudnic vytváří
nad hladinou nádrže vodní mlhu, aby se urychlilo
oddělování benzenu z vody a jeho následné odpařování

Sanacní jamy a vrtý,
ze kterých je čerpán benzen a kontaminovaná
podzemní voda – více než 30 jam a vrtů se
nachází zejména v prostoru mezi tratí a vodní
nádrží, ale několik jich je i v prostoru za tratí,
směrem k Hustopečím

Larsenové stěny (tzv. štětovnice)
zaražené až do hloubky osmi metrů zabraňují
pronikání kontaminované podzemní vody
do nádrží – kovová bariéra o celkové délce kolem
700 metrů má obkličít ohnisko kontaminace

Shořelé cisterny
s benzenem byly převrácené
v kolejišti

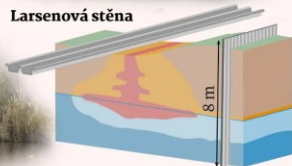
**Cisterny
s benzenem,**
které zůstaly
stát na trati

Sorpční hady a norné stěny
v délce několika stovek metrů
zachytávají pomocí sorbentu
uniklý benzen při
okrajích nádrže

Vyčerpané podzemní vody budou
na místě čišťeny filtrací pomocí
kontejnerů s aktivním uhlím,
následně je vyčištěná voda
vrácena v místě zásahu do půdy,
aby se zvýšila účinnost promý-
vání kontaminované zeminy



Larsenová stěna



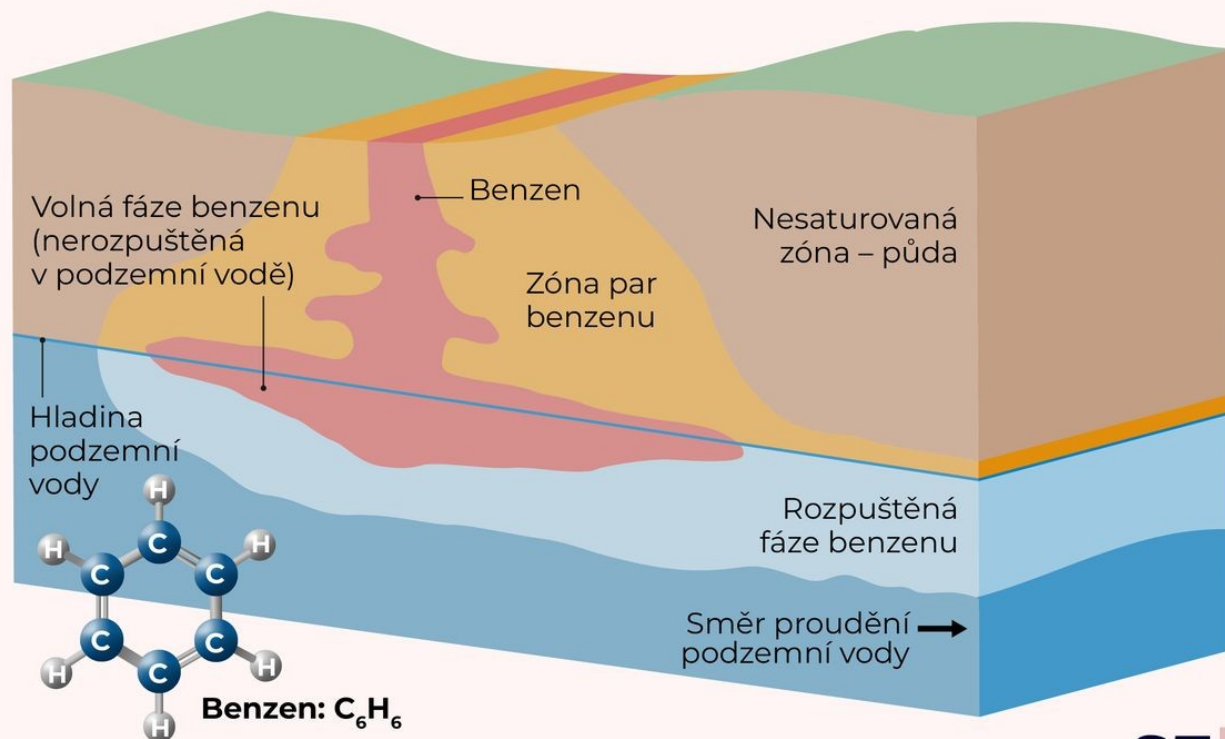
Vodní mlha



Speciální provzdušňovací zařízení

sestavené ze statických proudnic vytváří
nad hladinou nádrže vodní mlhu, aby se urychlilo
oddělování benzenu z vody a jeho následné odpařování

Řez půdou znečištěnou benzenem



Zdroj: USGS, 2014

SZ

Mikroorganismy rozkládající benzen, např:

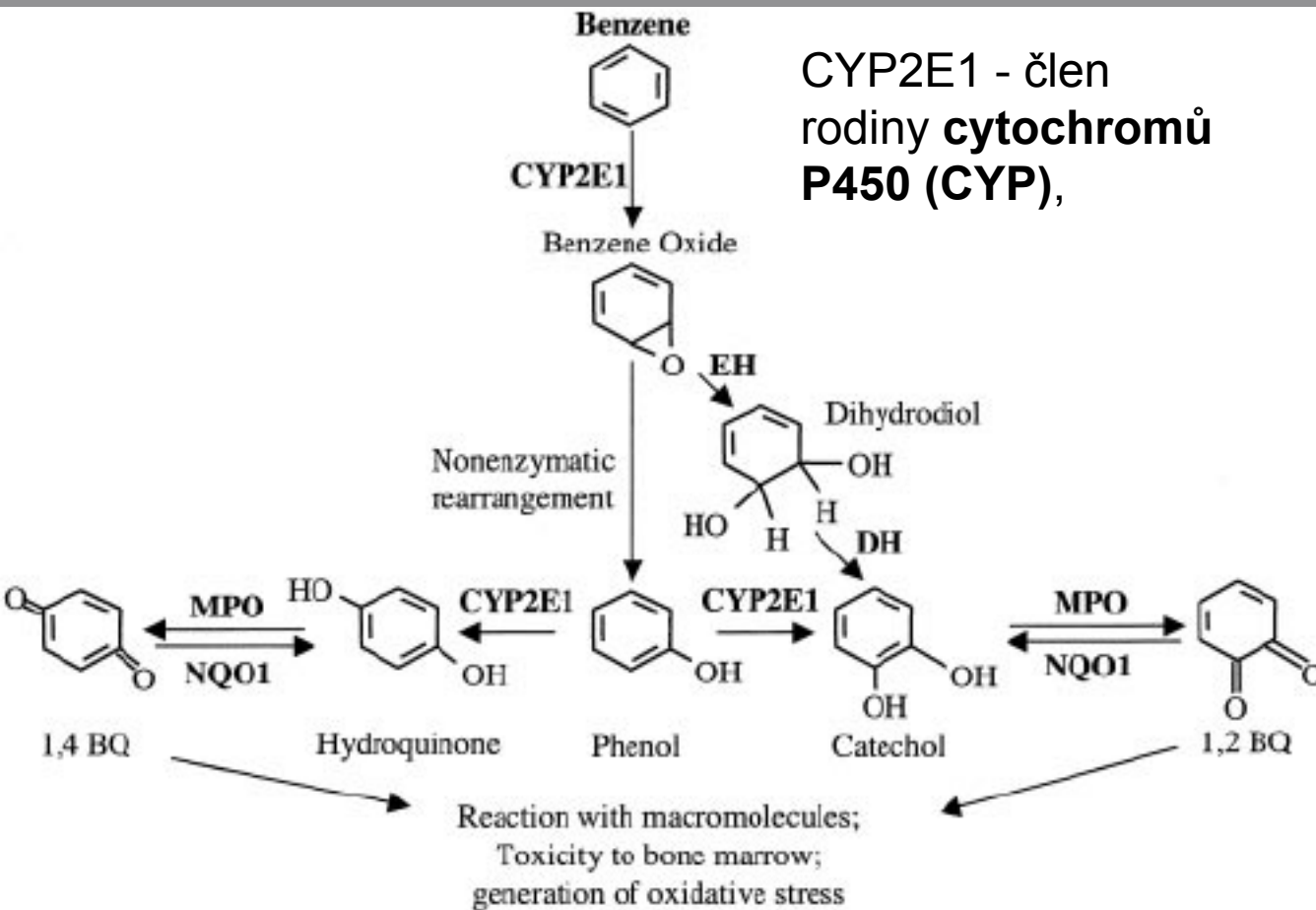
- Pseudomonas
- Sphingomonas
- Acinetobacter
- Rhodococcus
- Bacillus

Schéma biologického rozkladu benzenu

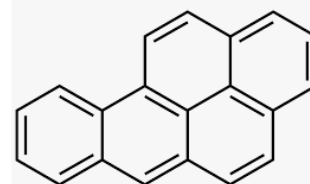
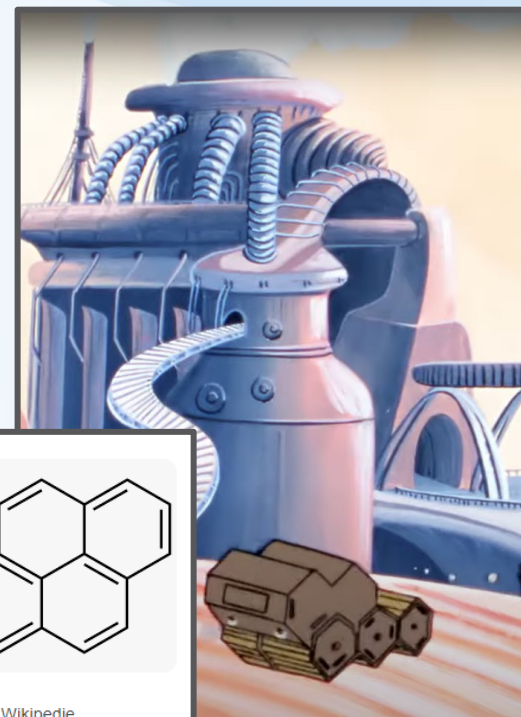
1. Benzen (C_6H_6)
↓ *enzym benzenmonooxygenáza*
2. Fenol (C_6H_5OH)
↓ *fenolhydroxyláza*
3. Katechol ($C_6H_4(OH)_2$)
↓ *katechol 1,2-dioxygenáza* nebo *2,3-dioxygenáza*
4. Cis,cis-mukonová kyselina (nebo jiné intermediáty)
↓
5. Pyruvát + Acetyl-CoA
↓
6. $CO_2 + H_2O$ (úplná mineralizace)



Biotransformace benzenu oxidací



„Fun fact“



w Wikipedie

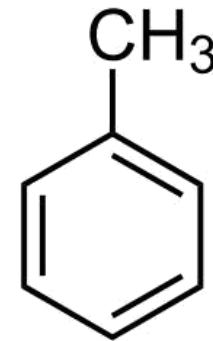


Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

Toluen



- **narkotičtější než benzen**, neúčinkuje však na krvetvorbu
 - Souvisí to zřejmě s jiným mechanismem biotransformační přeměny (přednostní oxidace postranního řetězce).
 - Toluen (stejně jako benzen) při hoření vytváří objemné mastné saze.
 - Stejně jako benzen je lipofilní. **Akutní intoxikace připomíná alkoholovou opilost.**
 - **Páry mají narkotické účinky**, čichání může způsobit **poškození mozku**, poruchu srdeční činnosti i **smrt**. Dochází i k modulaci neurotransmiterové sítě v neuronech. **Letální dávka (150-400 ml)**
 - Může vyvolat alergie spojené se vznikem kožních ekzémů.
- Možné teratogenní účinky.**
- Použití jako rozpouštědlo **v lacích na nehty, výroba**



Toluen ředí barvy i mozky.
(www.odrogach.cz)

Teratogenní účinky toluenu

Teratogenní účinky toluenu jsou podobné fetálnímu alkoholovému syndromu



Fig. 2. Facial appearance of children with in utero toluene exposure. Reproduced from Arnold et al. (94) with permission of the publisher.

Glykol étery

-Např. Ethylene glycol monomethyl ether

(2-methoxyethanol, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$)

- **častá součást nátěrů**

- test na kryších – snadno **absorbovány přes kůži**

- snížení výroby metyl a etyl esteru ethylene glykolu a jejich acetátu –
negativní vliv na reprodukci, teratogenita, vývojové efekty

- metabolizovány do alkoxyacetových kyselin -> odpovědné za některé toxické efekty (např. u 2-butoxyetanolu za hematotoxicitu)



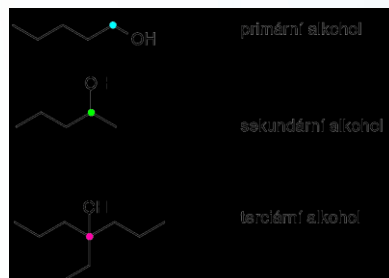
Alkoholy



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

Alkoholy - obecně

- Jednoduché alifatické alkoholy, ale obdobně ethery, mají především narkotický a dráždivý účinek.
- **Narkotický účinek roste od methylalkoholu až k oktanolu**, pak pokles v důsledku menší těkavosti.
- **Narkotické účinky terciárních alkoholů jsou vyšší než u příslušných sekundárních**, ty pak jsou více narkotické než příslušné primární alkoholy. Jednomocné alkoholy s dvojnou vazbou jsou **nefrotoxické**.



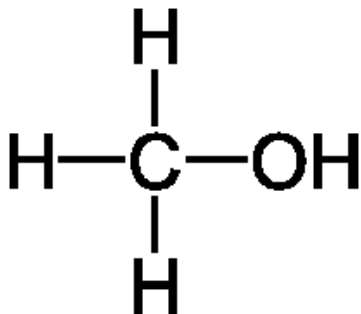
Vícemocné alkoholy jsou především **nefrotoxické** a **hepatotoxické**.

- **Alkoholy** - nebezpečí **trvalých účinků na nervovou soustavu** a celý organismus
- Mimo řadu jednoduchých alkoholů stojí **methanol díky své mimořádné toxicitě a specifickým účinkům na zrakový nerv**.



Metanol (methylalkohol, karbinol, MeOH)

- čirá kapalina , kterou čichem prakticky nelze odlišit od ethanolu ! (t.v. 64,7 °C)
- Vstřebává se do organismu všemi cestami. Methanol se **metabolizuje především v játrech alkoholdehydrogenázou na formaldehyd**.
- Intoxikace je delší než u ethanolu - **jeho vylučování plícemi případně ledvinami je velmi pomalé**.
- Akutní intoxikace se projeví opilostí, zvracením, bezvědomím, poruchami vidění, poruchami kardiovaskulárními, poklesem krevního tlaku, **poškozením (oboustranným) očního nervu (ireversibilní) až slepotou, smrtí. Oslepnutí vyvolá cca 4-10 ml metanolu**.





Metanol

Metanol se metabolizuje zhruba poloviční rychlostí oproti etanolu.

Celková eliminace metanolu je pomalá (1/7 rychlosti pro etanolu)

EtOH - dvacetkrát vyšší afinita k alkoholdehydrogenáze než metanol, proto je preferovaným substrátem. To umožňuje podávat **etanol** (EtOH) jako **antidotum při intoxikaci**, protože se výrazně zpomalí metabolismus metanolu a podstatně se tak sníží jeho biochemické a klinické účinky.

Poškození sítnice dochází působením kys. mravenčí (toxický metabolický produkt MeOH).

Rychlost konverze kys. mravenčí ovlivněna hladinou vitamínu B11 (kys. listová).

10-70% nemetabolizovaného MeOH vylučováno plícemi,
2-5% močí

MeOH – metabolické uvolňování z umělých sladidel (Aspartam)



Případová studie - Metanolová aféra 2014



210 x 16 mm



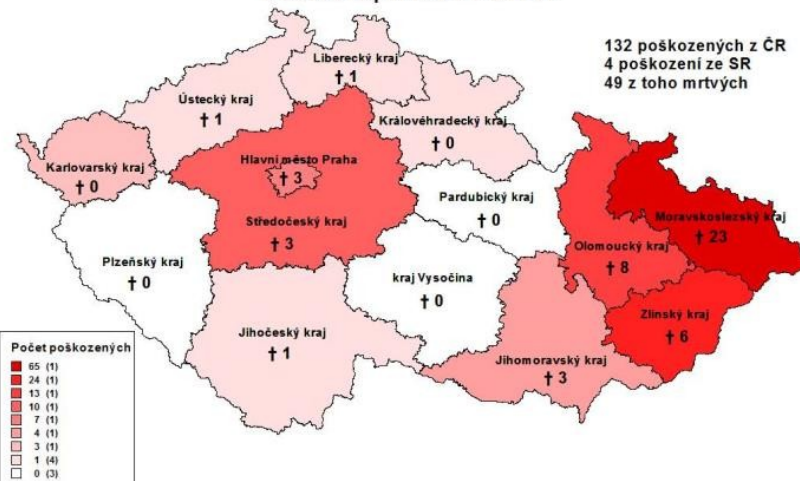
150 x 16 mm



90 x 16 mm

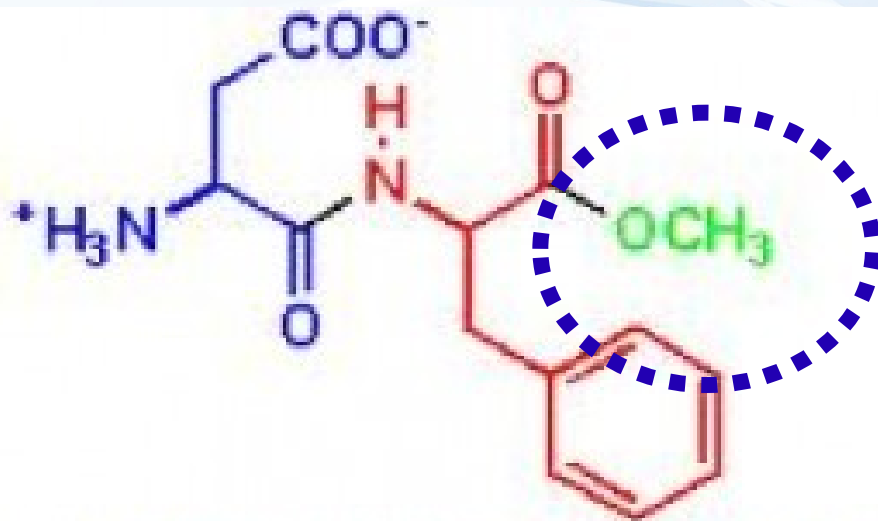


Počet poškozených a zemřelých osob v souvislosti s otravou metylalkoholem v České republice k 8.1.2014



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

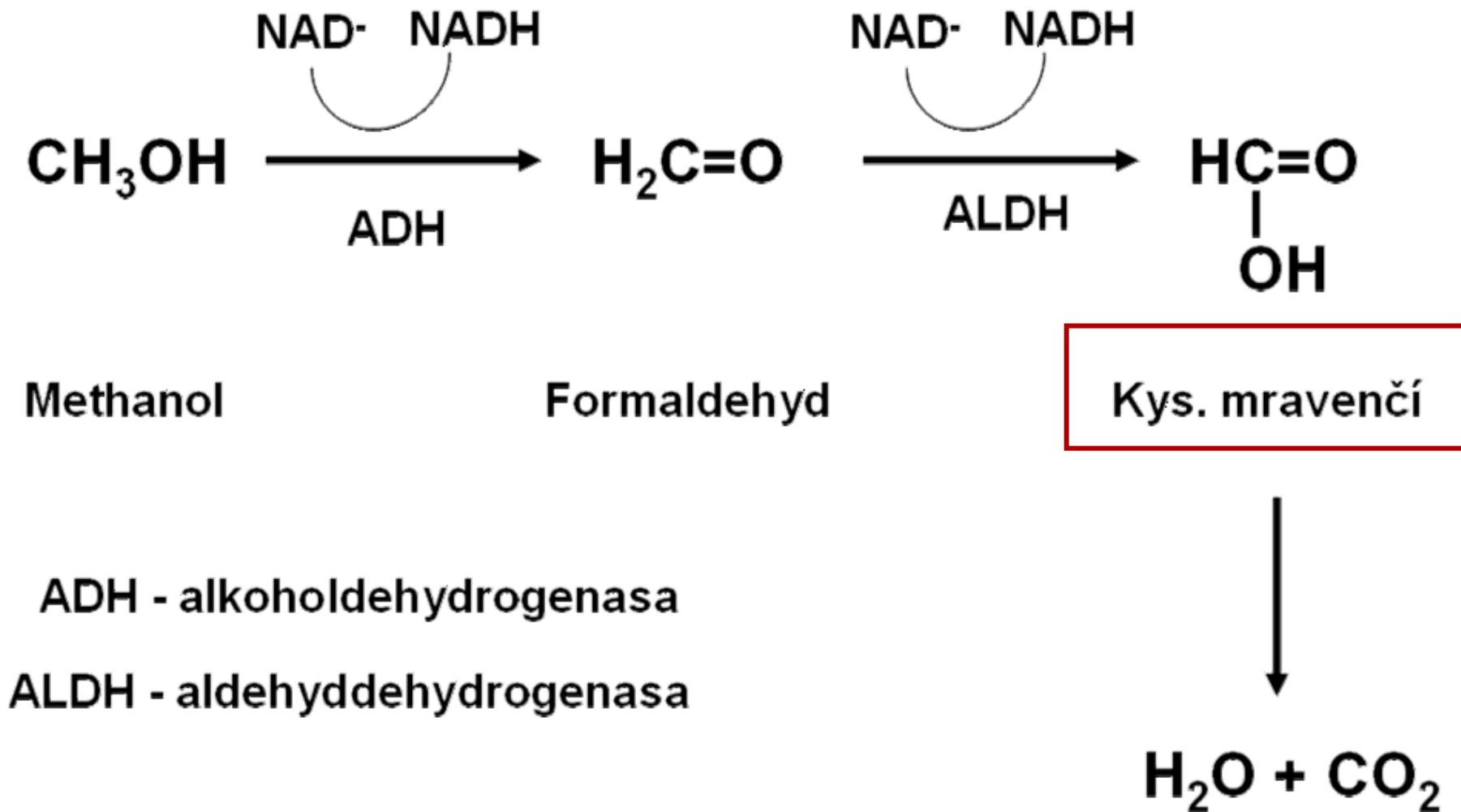
Aspartam – umělé sladidlo



Aspartyl-phenylalanine methyl ester



Biotransformace methanolu



Metanol



Mechanismus účinku toxicity metanolu:

- kyselina mravenčí způsobuje acidózu a **blokádu oxidačního metabolismu** (blokace cytochrom C oxidázy v mitochondriích) zejména nervových buněk - vazba HCOOH na Fe^{3+} v enzymech ox. metabolismu, **poškození očního nervu díky hypoxii na buněčné úrovni.**

Akutní otrava

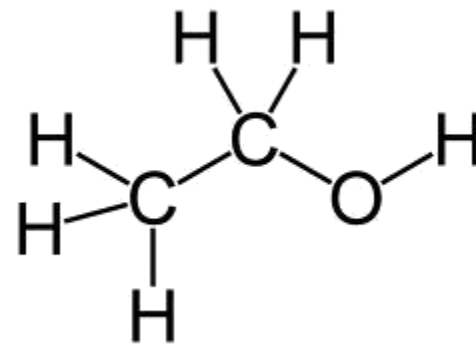
za 1 h po požití zmatenost, ataxie, velmi slabá opilost - účinky methanolu

za 6 - 30 h symptomy otravy kyselinou mravenčí

- poškození zrakových nervů - pocit mlhy, sněhové vánice, dočasná nebo trvalá slepota
- poškození CNS - parkinsonismus, atetóza, chorea
- GI symptomy - vnitřní krvácení



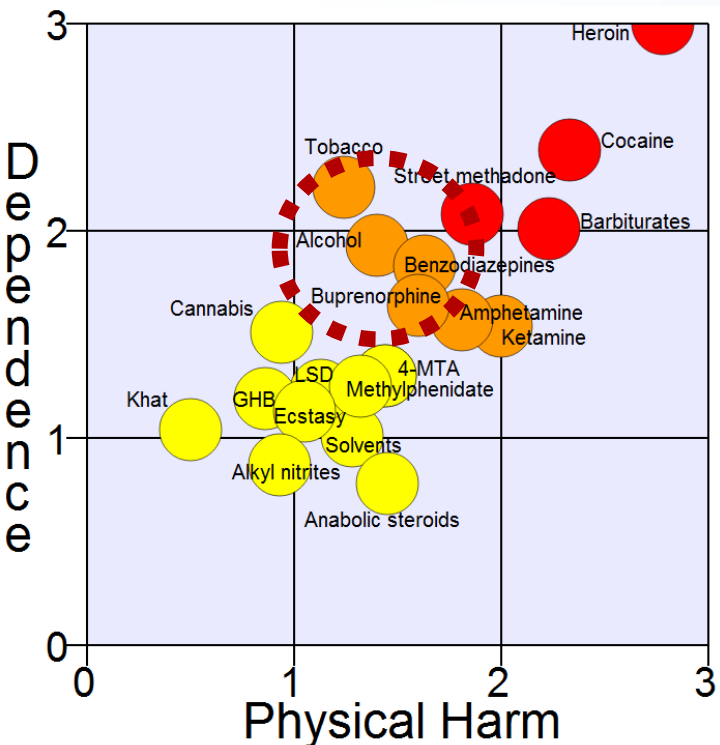
Etanol (líh)



- Rychle vstřebává do organismu, kde se **biotransformuje až na kys. octovou**

- Dospělého člověka usmrtí 300 – 500g ethanolu.

- Chronická intoxikace vede k poškození žaludeční sliznice, onemocnění jater, poškození krevního oběhu a nervovým poruchám (polyneuritidy, psychické poruchy).
EtOH - **umocňuje toxické účinky jiných jedů** např. tetrachloru, anilinu a jiných methemoglobinemických jedů, olova, rtuti aj.



Působení na člověka:

snížená vnímavost, prodloužení reakce a útlum rozumových schopností, agresivita

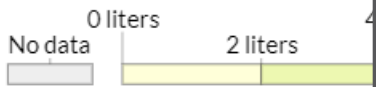
EtOH -> metabolit **acetaldehyd** vliv na psychiku, poškození jater

Eliminace probíhá zhruba kinetikou nultého řádu, rychlostí 7,5 g/hod. Hladina klesá cca o 0,15 ‰ za 1 hodinu. K detoxikaci 100 g alkoholu obsažených asi v jednom litru vína, kdy hladina dosáhne přibližně 2,2 ‰, je nutných zhruba 13 hodin.

Alcohol consumption per person, 2016

Consumption of alcohol is measured in liters of pure alcohol per person aged 15 or older.

World



Source: World Bank

CHART MAP

Alcohol consumption (litres per capita)	
liters of pure alcohol, projected estimates, 15+ years of age	
Country	
Moldova	15.20 liters
Lithuania	15.00 liters
Czechia	14.40 liters
Germany	13.40 liters
Nigeria	13.40 liters
Ireland	13.00 liters
Luxembourg	13.00 liters
Latvia	12.90 liters
Bulgaria	12.70 liters
France	12.60 liters
Romania	12.60 liters
Slovenia	12.60 liters
Portugal	12.30 liters
Central Europe and the Baltics	12.16 liters
Belgium	12.10 liters
Seychelles	12.00 liters
Russia	11.70 liters
Austria	11.60 liters
Estonia	11.60 liters
Poland	11.60 liters
Gabon	11.50 liters
Slovakia	11.50 liters

Účinek ETANOLU na nervové buňky díky vazbě na GABA-A receptor a nepřímé efekty na neurotransmitery.

Potential long-term effects of

Ethanol

Red - generally "bad"
Green - generally "good"

Large consumption

Brain:

- Impaired development

- Wernicke-Korsakoff syndrome

- * Vision changes
- * Ataxia
- * Impaired memory

- Psychological

- * Cravings
- * Irritability
- * Antisociality
- * Depression
- * Anxiety
- * Panic
- * Psychosis
- * Hallucinations
- * Delusions
- * Sleep disorders

Mouth, trachea and esophagus:

- Cancer

Blood:

- Anemia

Heart:

- Alcoholic cardiomyopathy

Liver:

- Cirrhosis
- Hepatitis

Stomach:

- Chronic gastritis

Pancreas:

- Pancreatitis

Peripheral tissues:

- Increased risk of diabetes type 2

Small to moderate consumption

Systemic:

- Increases insulin sensitivity
- Lower risk of diabetes

Brain:

- Reduce the number of silent infarcts

Blood:

- Increases HDL
- Decreases thrombosis
- Reduces fibrinogen
- Increases fibrinolysis
- Reduces artery spasm from stress
- Increases coronary blood flow

Skeletal:

- Higher bone mineral density

Effects linked with both small and large consumption

Joints:

- Reduced risk of rheumatoid arthritis

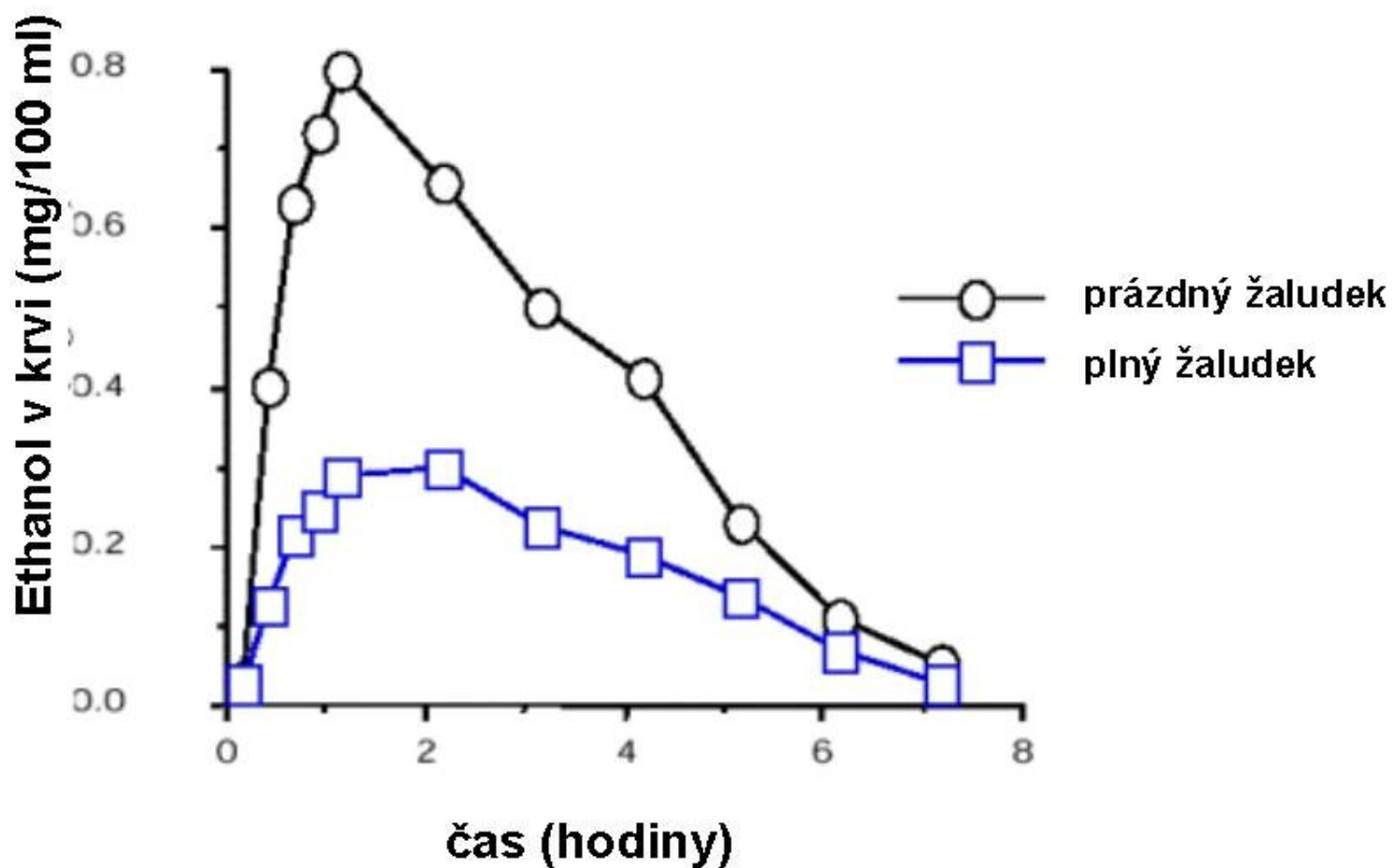
Gallbladder:

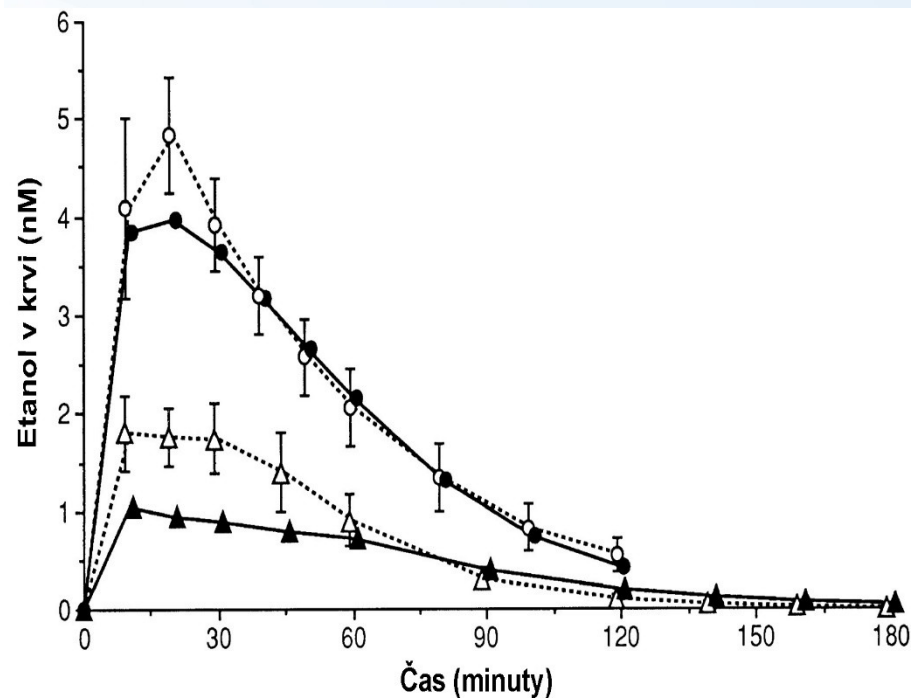
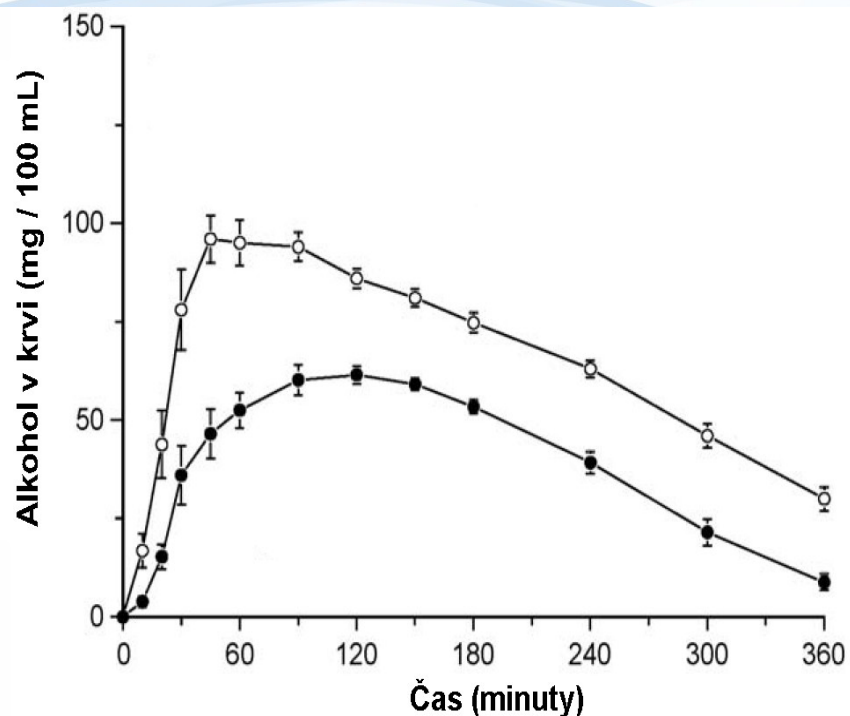
- Reduced the risk of developing gallstones

Kidney:

- Reduced risk of developing kidney stones

Vliv náplně žaludku na rychlost a stupeň absorpce ethanolu





(A)

(B)

Fig.7. Vliv jídla na koncentraci alkoholu v krvi člověka v čase. (A) studie s 12 dobrovolníky (0,8 g etanolu / kg člověka) pijící na lačno (O) a na plný žaludek (●);²⁰ (B) studie s 0,15 g etanolu / kg člověka; konzumace na lačno (●) a na plný žaludek (▲). Prázdné symboly ukazují predikovanou koncentraci podle specifického výpočtu použitého v dané studii.²¹



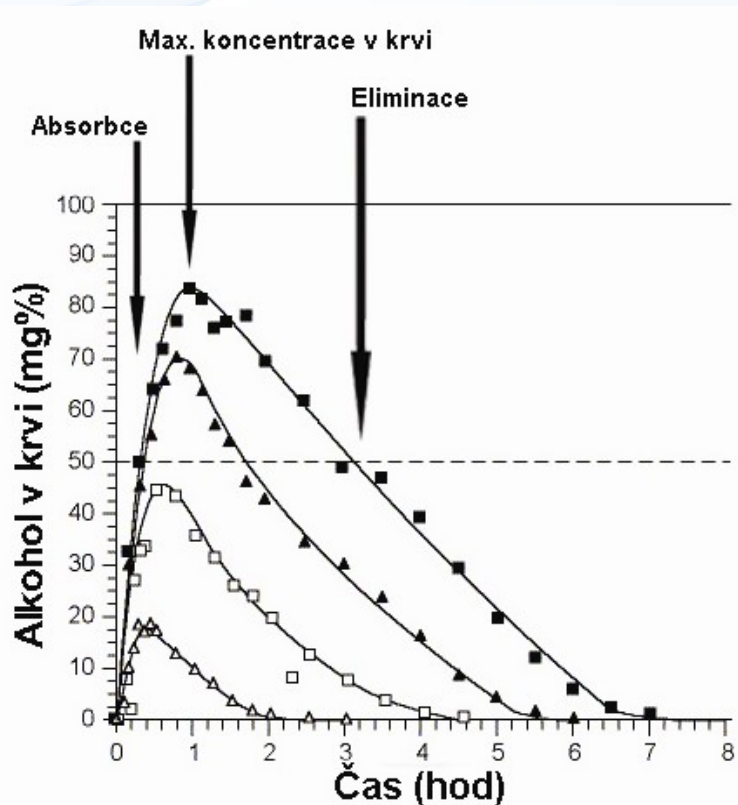


Fig.3. Koncentrace v krvi po požití různého množství alkoholu. Převzato z Wilkinson et al.(1977)

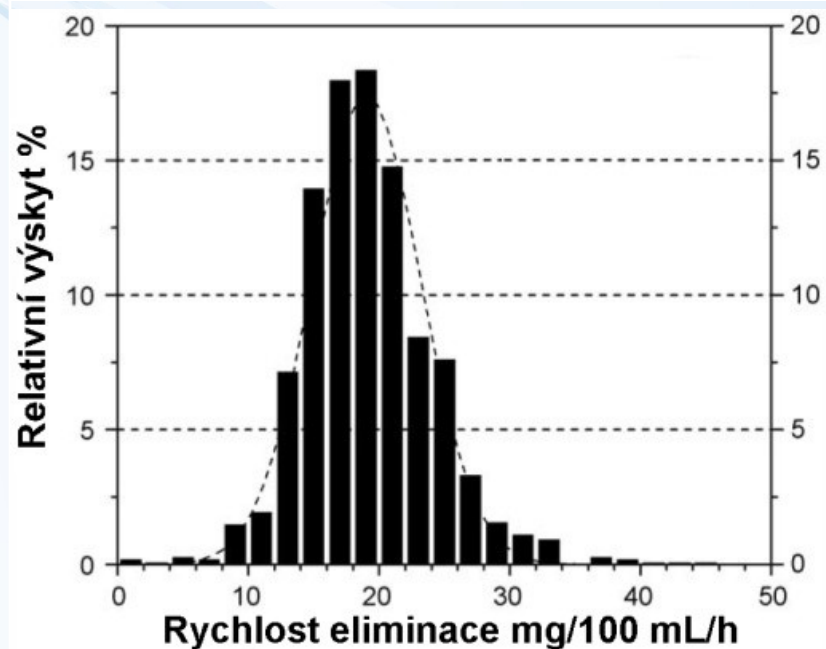


Fig.5. Distribuce frekvence výskytu eliminační rychlosti alkoholu z krve. Převzato z Jones et al. (1996)15



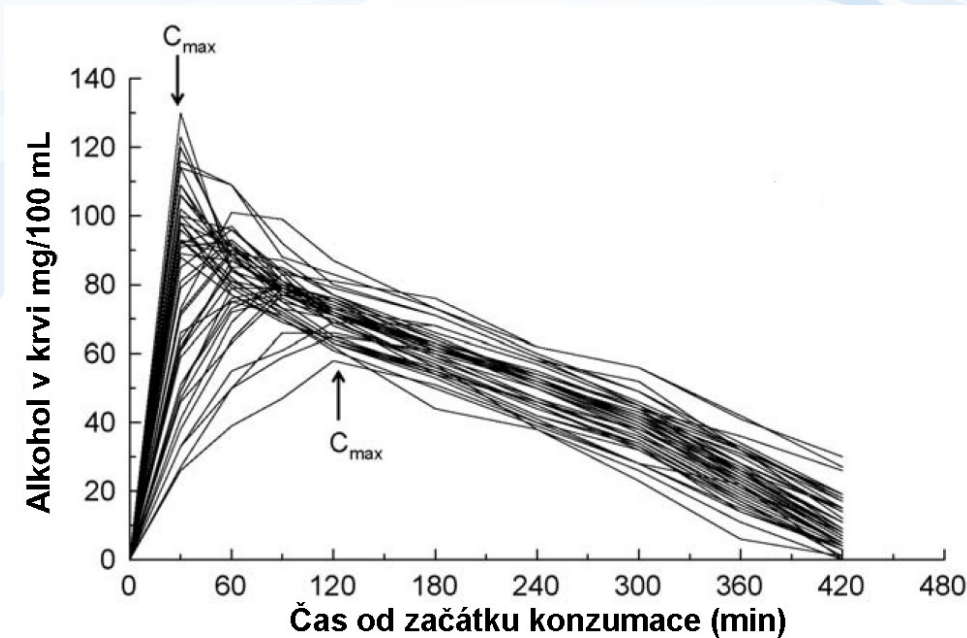
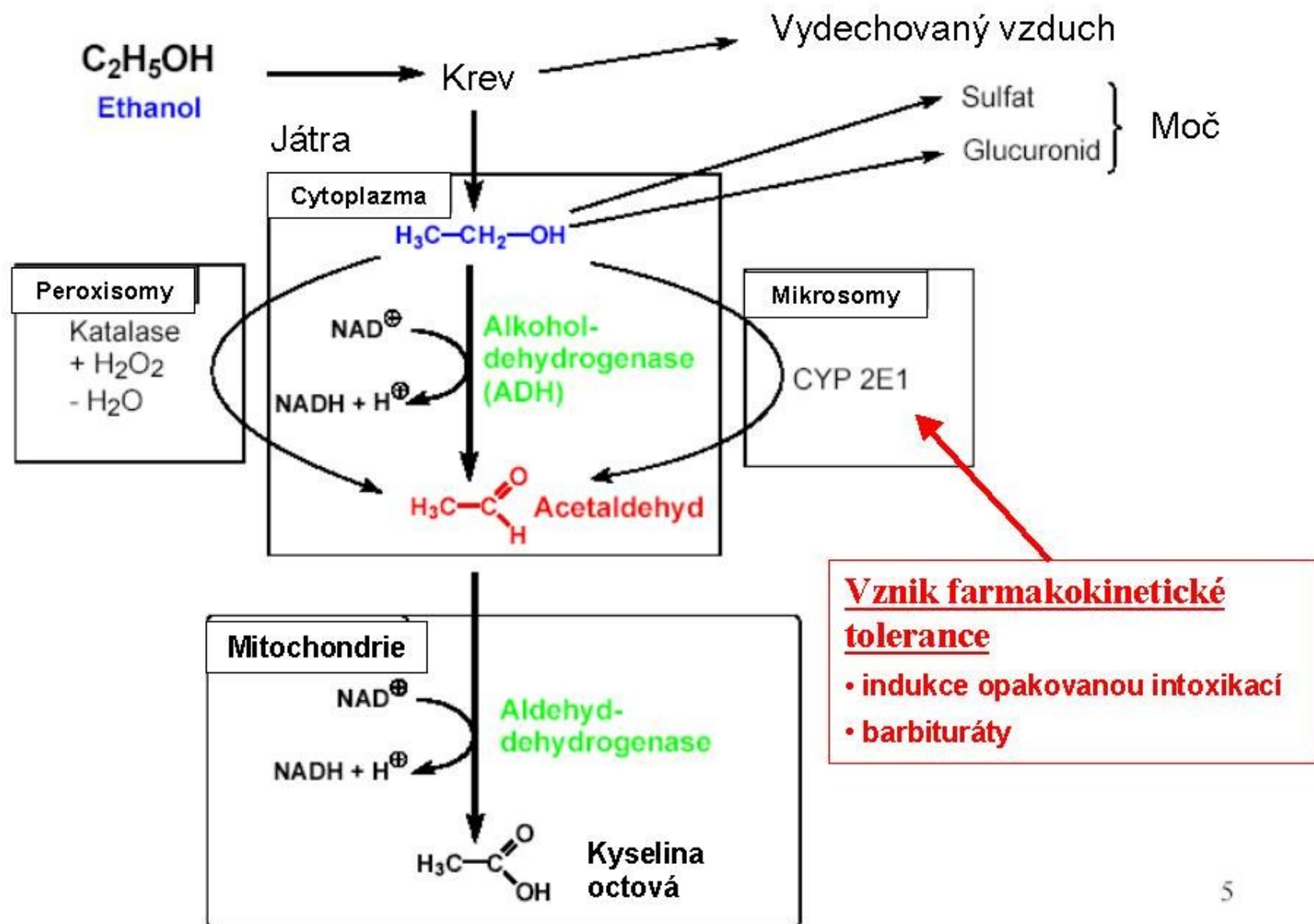
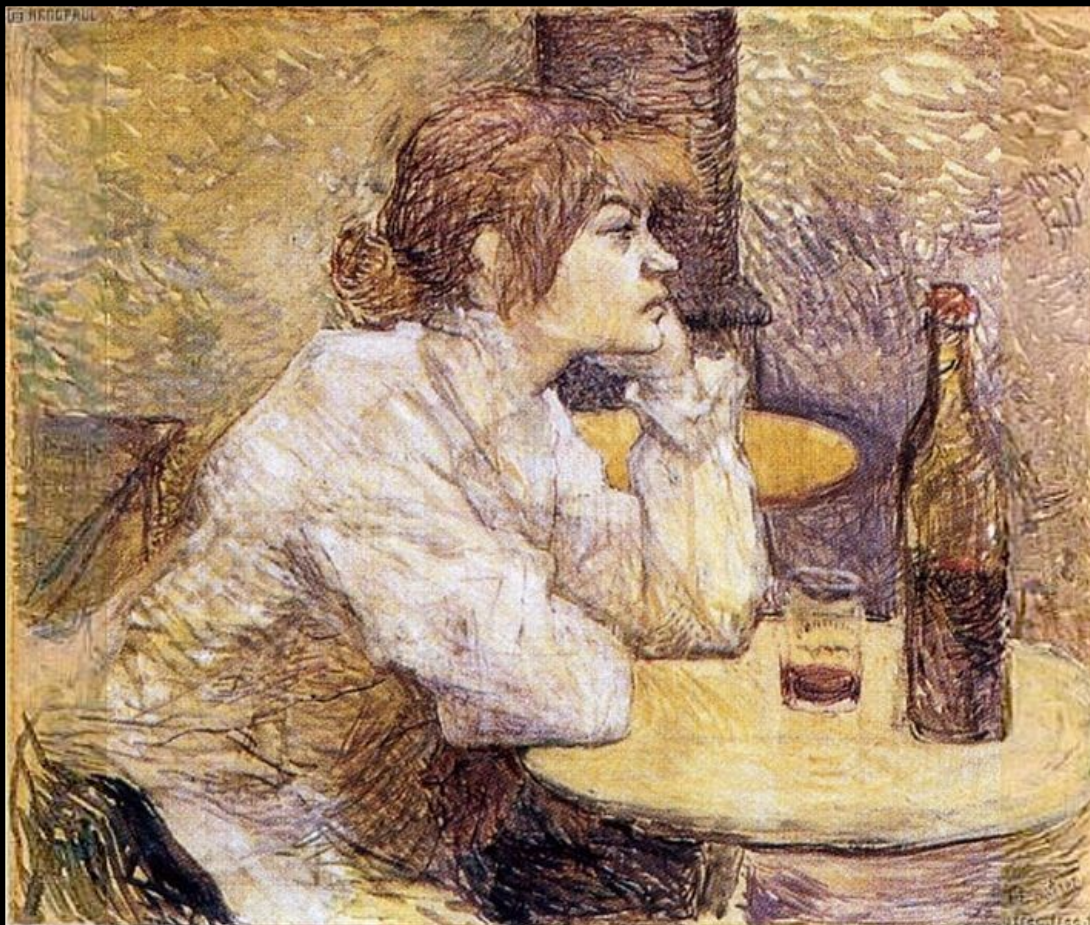


Fig.6. Individuální kinetika adsorpce a eliminace u různých lidí po požití stejného množství alkoholu (0,68 g/kg). Nejvyšší koncentrace alkoholu v krvi (C_{max}) se liší u různých osob až dvojnásobně. Převzato z Jones et al. (1984)²⁰

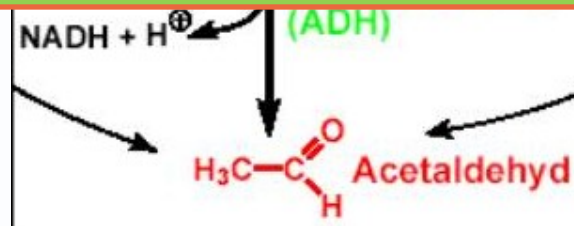


Metabolismus a eliminace ethanolu





Portrét „Kocovina“ (Suzanne Valadon)



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

ochondrie

Ethanol

Dávka - účinek

<i>c ethanolu v krvi</i> ‰	<i>Symptomy</i>
0,2	zhoršená reakce, počátek útlumu CNS
0,5	euforie
0,8	excitace, hlasitá mluva
1,0	útlum, zvraty nálady
1,5	potácivá chůze, ospalost
2,0	problém s mluvením, dvojité vidění
3,0	hluboký spánek
3,5 - 4	bezvědomí, koma, nebezpečí zadušení
> 4	smrt



Fetální alkoholový syndrom (Fetal alcohol syndrome)

(FAS) je soubor tělesných a mentálních vývojových vad lidského plodu, které vznikají následkem **nadměrné konzumace alkoholických nápojů v těhotenství**

Alkohol (etanol) je schopen **překračovat placentální bariéru** a vstoupit do těla vyvíjejícího se plodu -> retardace růstu, ↓ porodní hmotnosti, poškození nerv. tkáně -> **vážné poruchy osobnosti a chování dítěte** a mnoho jiných důsledků....

Baby with Fetal Alcohol Syndrome

FAS Facial Characteristics:

small eye openings.....

smooth philtrum.....

thin upper lip.....

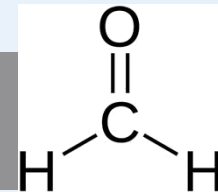


When you drink alcohol,
your unborn child drinks it, too





ehydy – Formaldehyd (metanal)



- **ostrý zápach (plyn)**, technicky se používá 40% vodný roztok (formalin)
- vstupuje do organismu všemi cestami (výpary, orální cesta, částečně kůží)

- Místně silně dráždí, koaguluje bílkoviny. Při nadýchávání způsobuje až plicní edém. Při požití koncentrovaných roztoků vyvolává záněty sliznic, poruchy vědomí, křeče, poškození ledvin

- **IARC – karcinogen 1 (nebyl prokázán významný karcinogenní potenciál)**

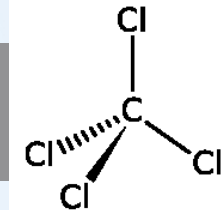


Použitý/Výskyt : K výrobě polymerů, pryskyřic (lepidlo pro překližky, koberce..), kuličky proti molům, **v tabákovém kouři**, spaliny motorů, konzervant, sterilizační prostředek (desinfekce půdy a semen, lékařských náradí), rozpouštědlo..aj





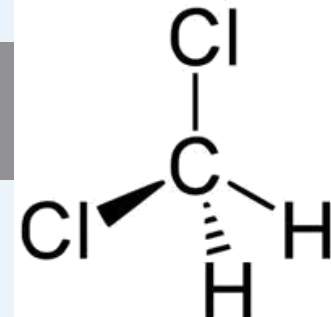
Tetrachlormetan CCl_4



- bezbarvá kapalina sladkého éterického zápachu, prakticky nerozpustná ve vodě
- dobře rozpustná v řadě organických rozpouštědel jako je metanol, etanol, aceton, benzen, benzin aj
- použití: **rozpouštědlo, dříve chladicí médium, čistič oděvů, odmašťování kovů, nátěrové hmoty** -> omezování použití (v USA zakázán ve spotřebním zboží)
- negativní vliv na ozon. vrstvu
- Vliv na člověka – páry – **ovlivnění CNS** (bolesti hlavy, halucinace, ospalost, žaludeční nevolnost, zvracení). Dlouhodobě poškozuje játra a ledviny.
- **karcinogenita (vyvolává rakovinné bujení) -> IARC skupiny 2B**



Dichlormetan (CH_2Cl_2 , DCM)



-bezbarvá, velmi těkavá **kapalina s nasládlým zápachem**

- Je široce používán jako výborné rozpouštědlo a podle současného stavu znalostí je DCM jedna z **nejméně zdraví škodlivých látek ze skupiny chlorderivátů uhlovodíků** a je dobře mísitelný s většinou organických rozpouštědel.

- pokusy na zvířatech prokázaly spojení dichlormetanu s rakovinou plic, jater a slinivky břišní

Použití: odstraňovač nátěrů (v EU, od 2010 omezeno)

Bod varu : 39,64 °C



Známé kontaminanty pracovního prostředí

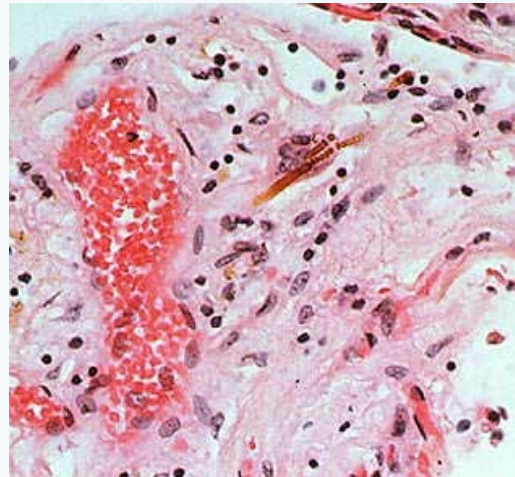
Případové studie



Azbest (vláknité silikáty)

- Anorganický kontaminant
- příklad karcinogenních látek, které jsou chemicky inertní. Karcinogenní efekt závisí pouze na jejich geometrické formě.
- zdroje: dobývání azbestu, azbestocementová krytina na střechách, **azbest v budovách jako součást žáruvzdorné izolace**, vysokotlaké desky, těsnění k součástem strojů pracujících za vysokých teplot ..atd. (obsah až 40%)
- **nejúčinnější jsou krystaly delší než 5 um, s průměrem menším než 3 um**
- způsobuje onemocnění **azbestóza** : **postupná náhrada plicní tkáně vazivem**.
Obvykle má pozvolný průběh s typickým nálezem na RTG plic. Spojeno s dlouholetou expozicí vysokým koncentracím prachu s obsahem azbestu. Onemocnění lze hlásit jako nemoc z povolání. Karcinogenní účinky (kouření-rizikový faktor)

Vyhláška : Uvádění na trh, do oběhu nebo používání těchto vláken a výrobků, do nichž jsou tato vlákna záměrně přidávána, je zakázáno“

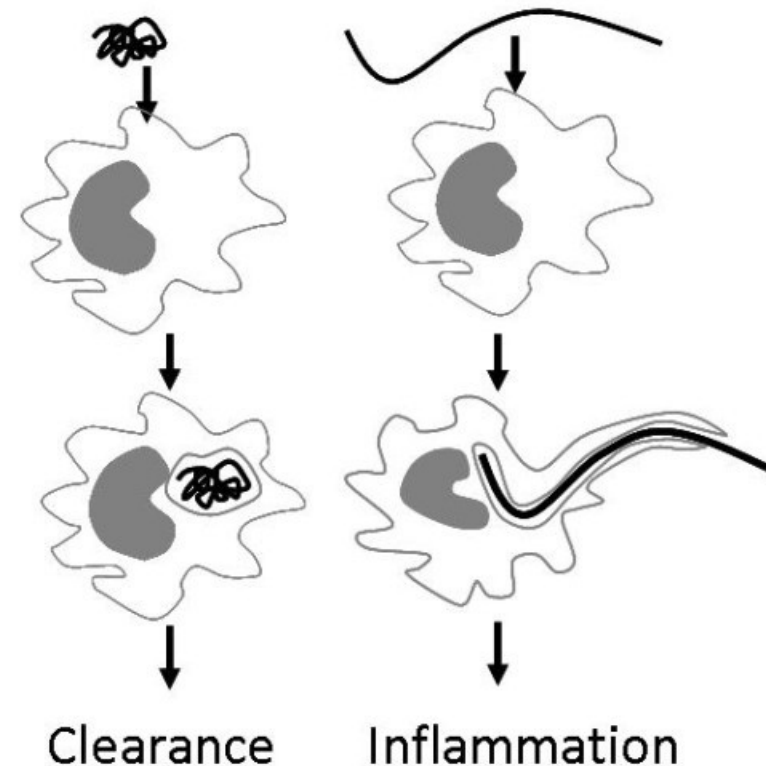
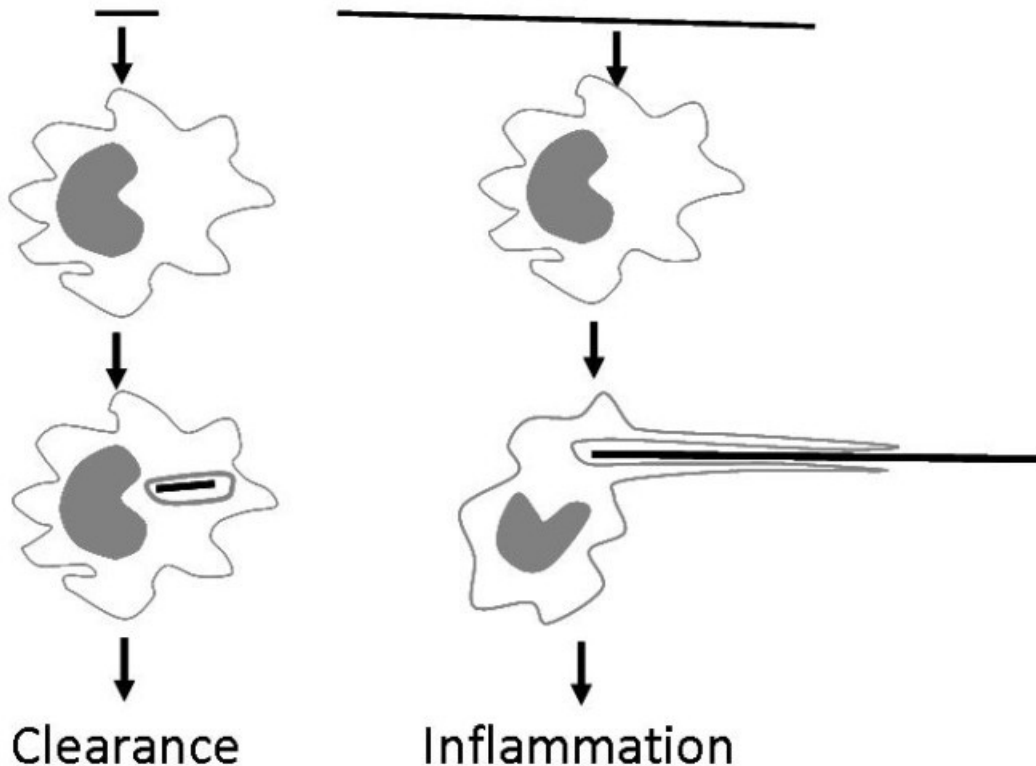


Frustrovaná fagocytóza – fagocytóza dlouhých mikročastic Azbestu

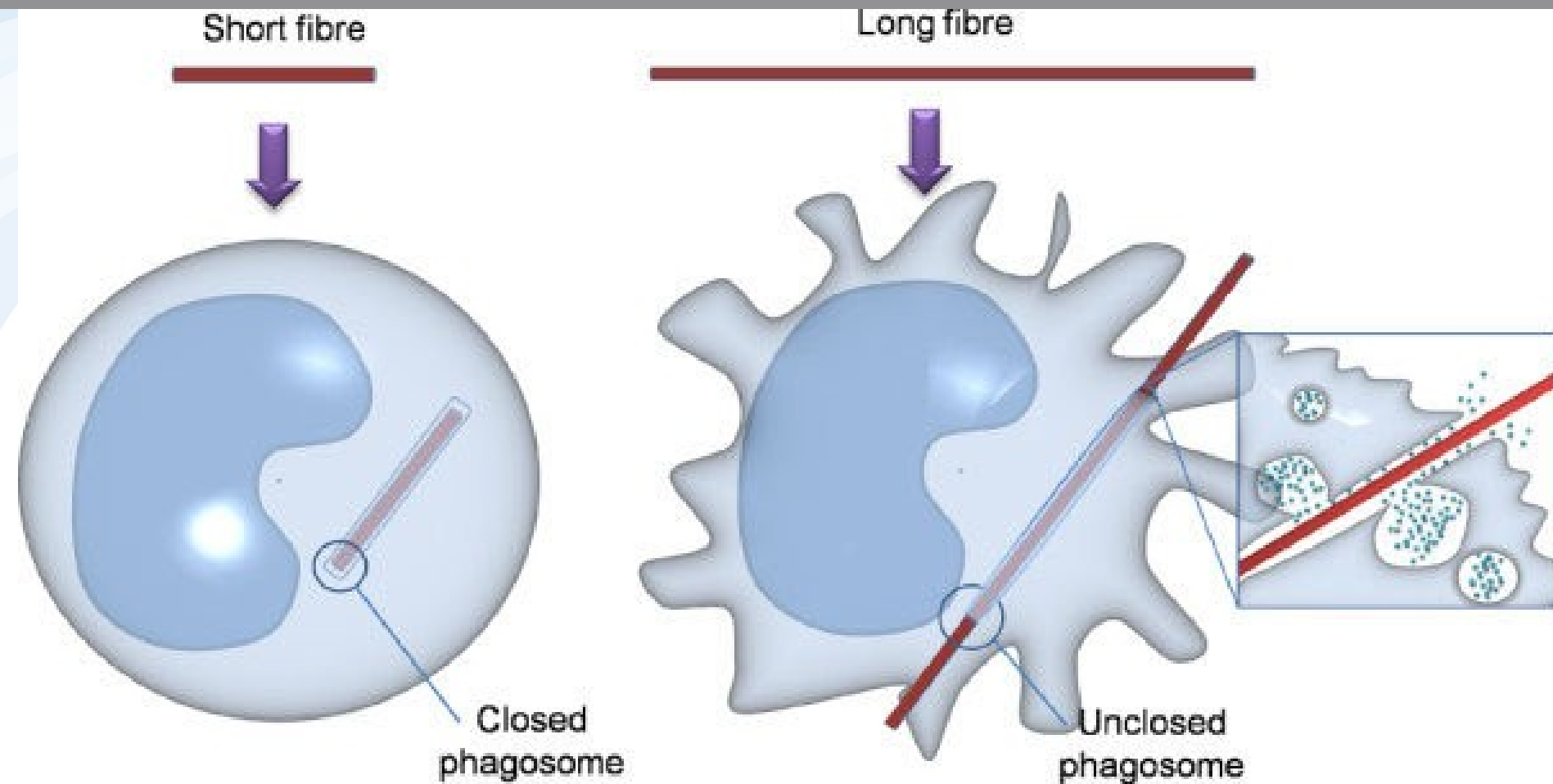
frustrovaná fagocytóza - vylití destruktivních enzymů fagocytů mimo buňku → poškození tkáně

Asbestos

Carbon nanotubes



Frustrovaná fagocytóza



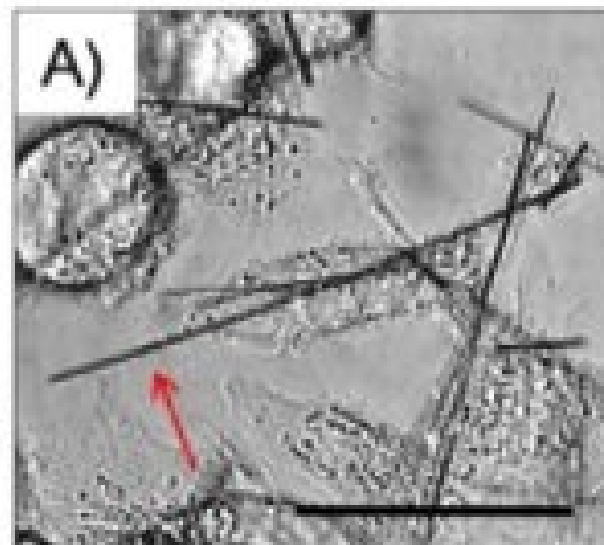
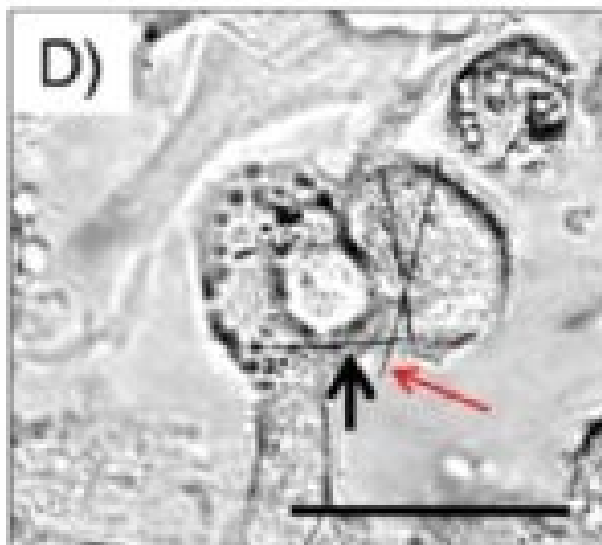
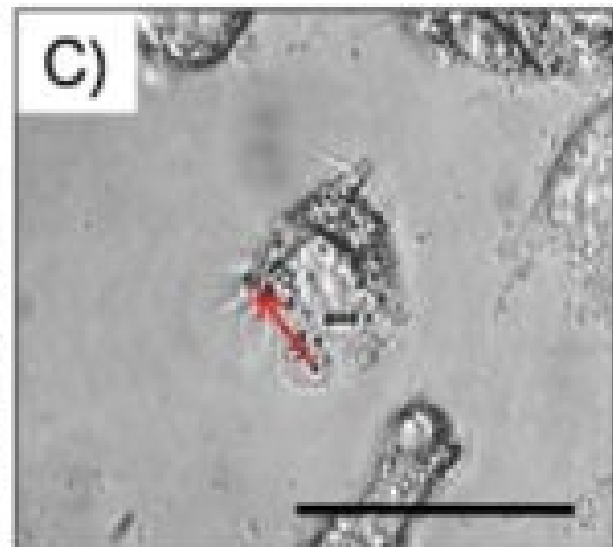
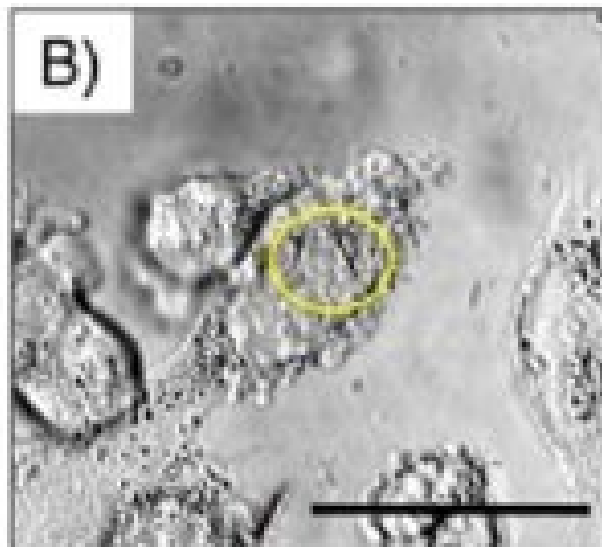
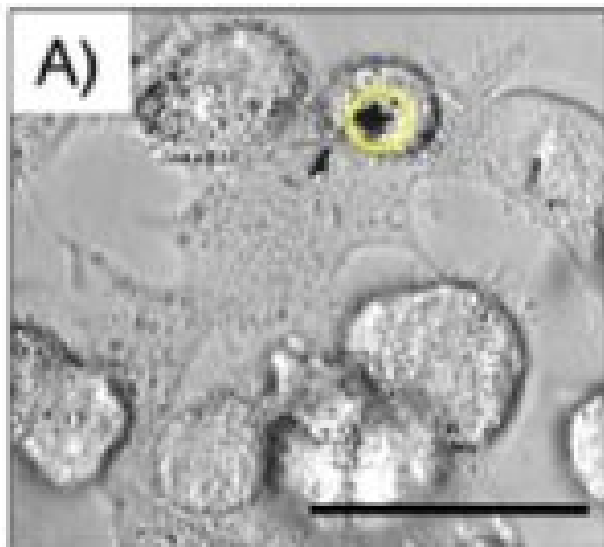
Figure

Caption

Diagrammatic representation of short fibre complete phagocytosis and long fibre –mediated frustrated phagocytosis. Short fibres can be fully phagocytosed by macrophages whereas long fibres are too long to be fully taken up leading to an unclosed membrane and leakage of cell content.

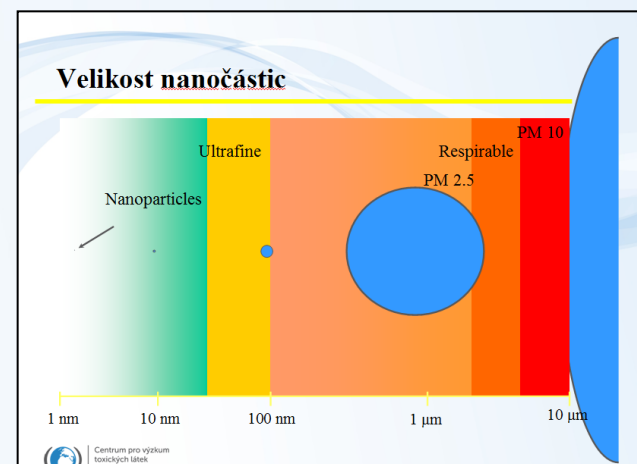


Frustrovaná fagocytóza

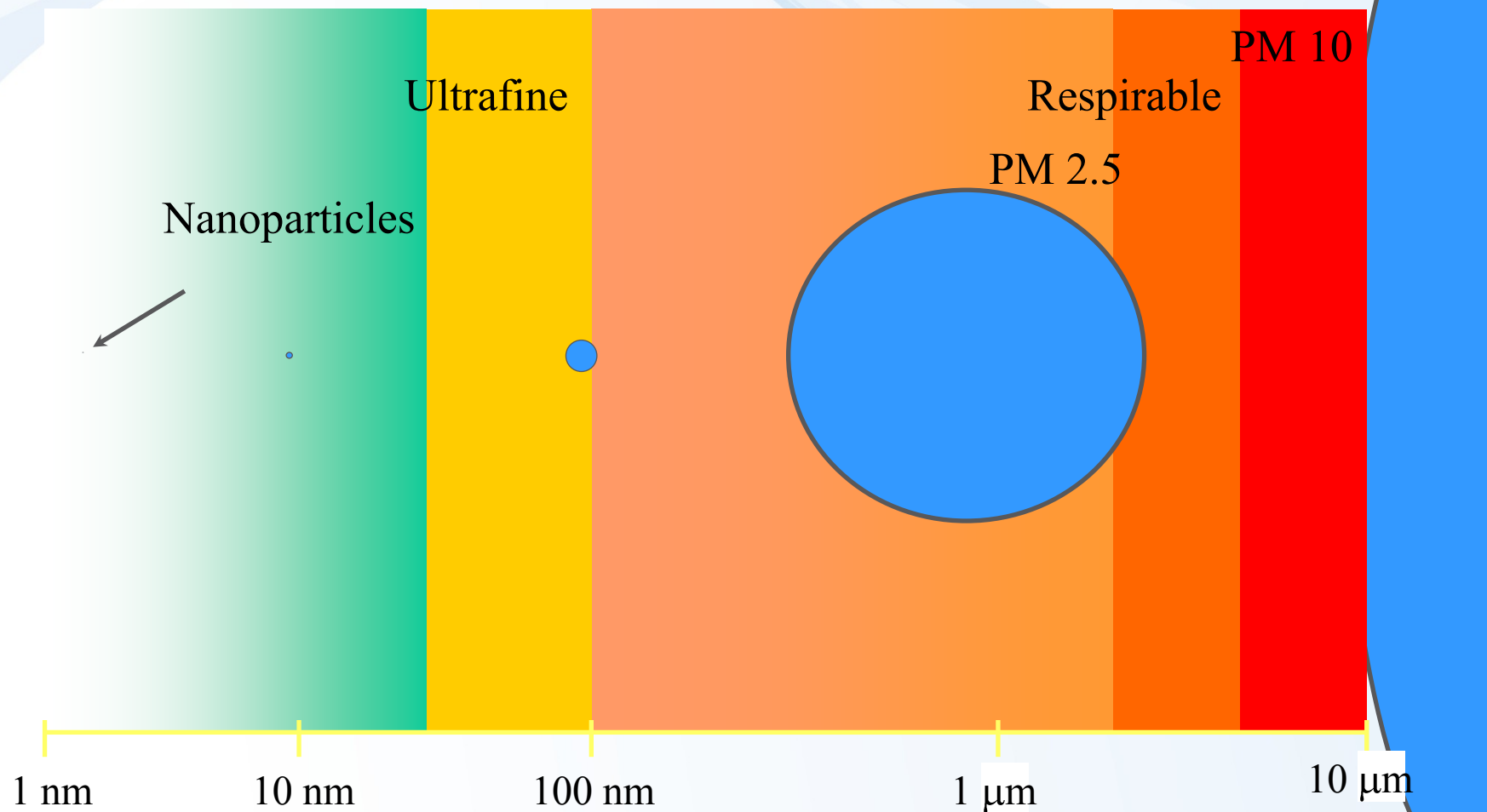


Nanomateriály, nanotoxicita

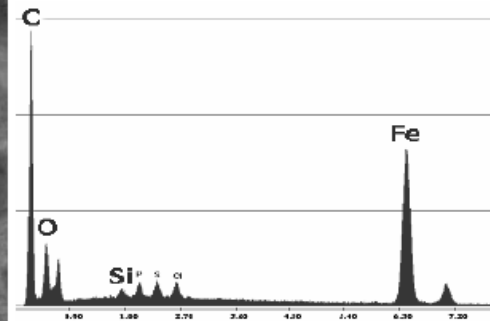
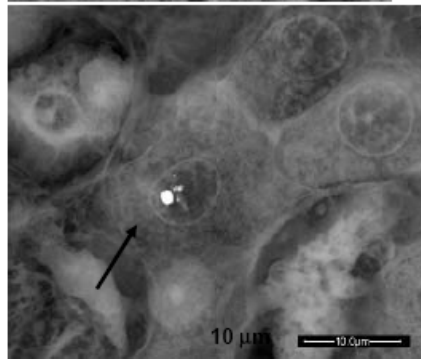
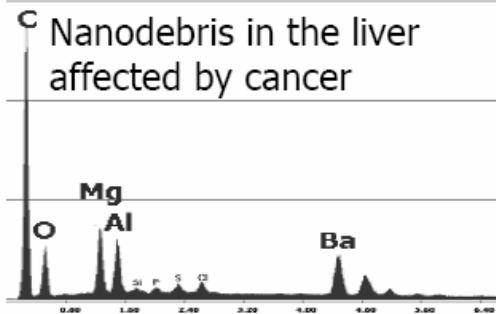
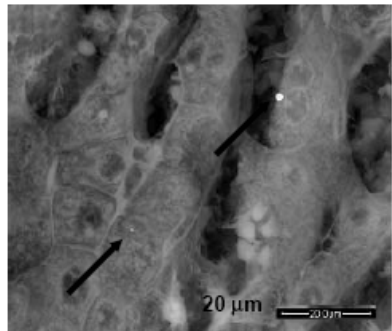
- Nanomateriály : unikátní vlastnosti: **malá velikost (<100 nm)**, poměrně velký povrch -> jiné efekty než stejné ale větší částice -> větší biologická i chemická reaktivita, snadněji se distribuují mezi tkáněmi. Vlastnosti závisí na velikosti i tvaru částice.
- Vstup do organismu : inhalace, dermální cestou, zažívacím traktem
- **Vznik**: např. hoření (dieselové saze), sopečný původ, výroba (karbonová nanovlákná)
- **dokáží se pohybovat v těle** – v krvi, dostávají se i do mozku, vstupují do buněk srdce, ledvin, kostní dřeně, nerv. systému
- **větší produkce ROS a volných radikálů** -> **oxidativní stres, záněty, poškození proteinů, membrán, DNA, strukturní změny mitochondrií, smrt buněk**



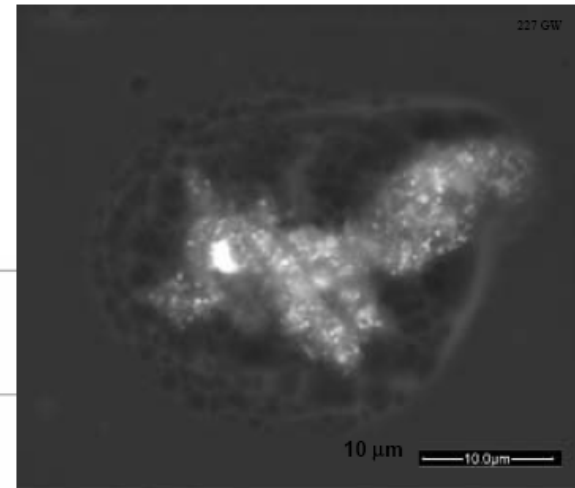
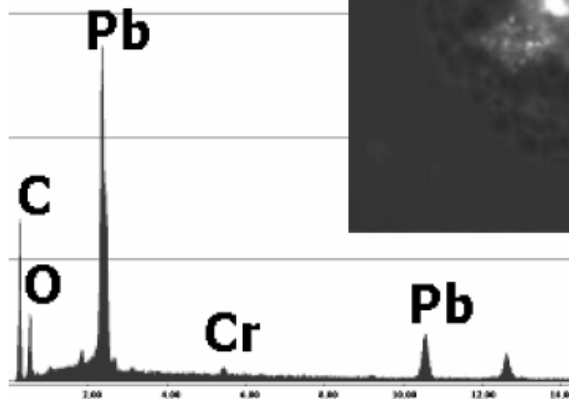
Velikost nanočástic



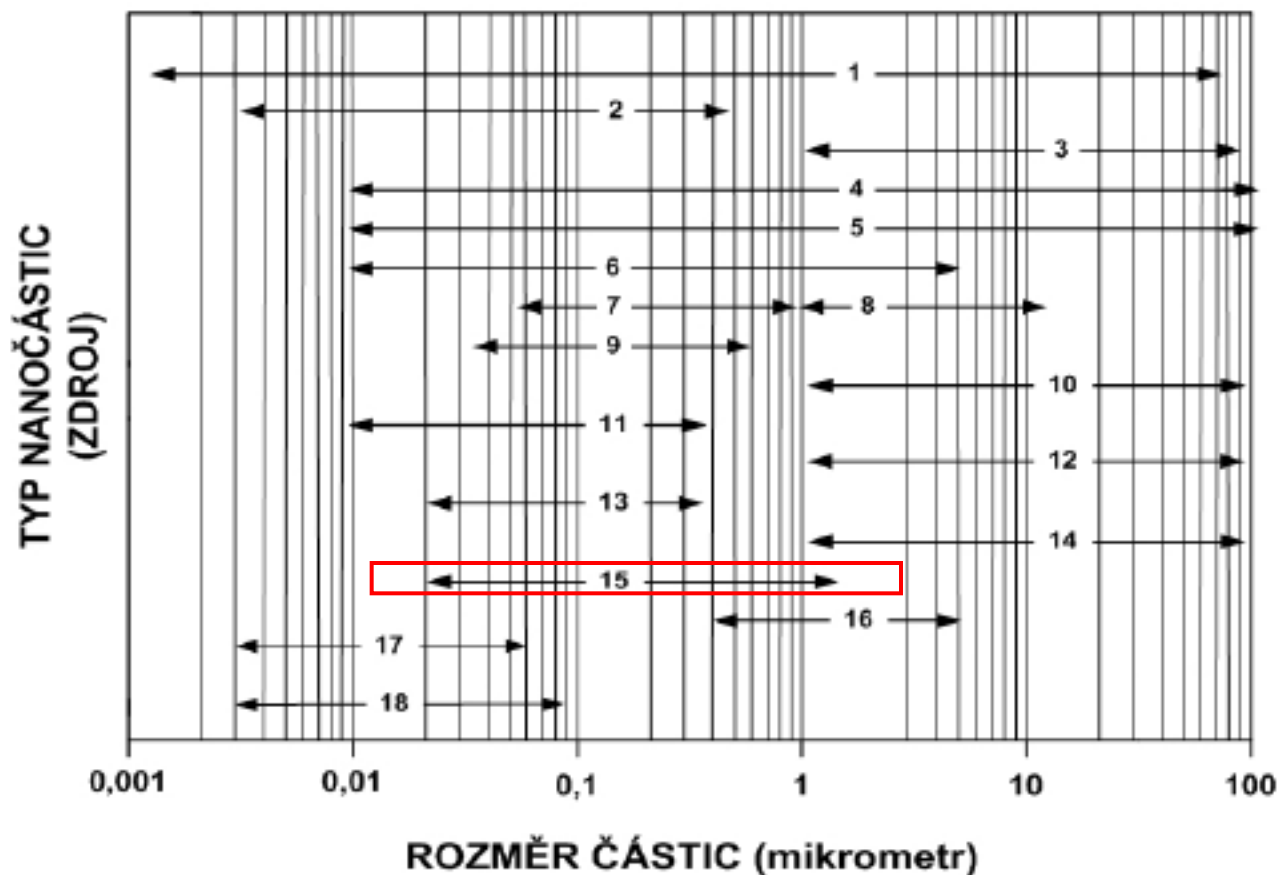
Nanočástice ve tkáních



Sperm of a dead soldier who served in Balkans, with a cluster of Lead nanoparticles



Výskyt nanočástic v přírodě i pracovním prostředí

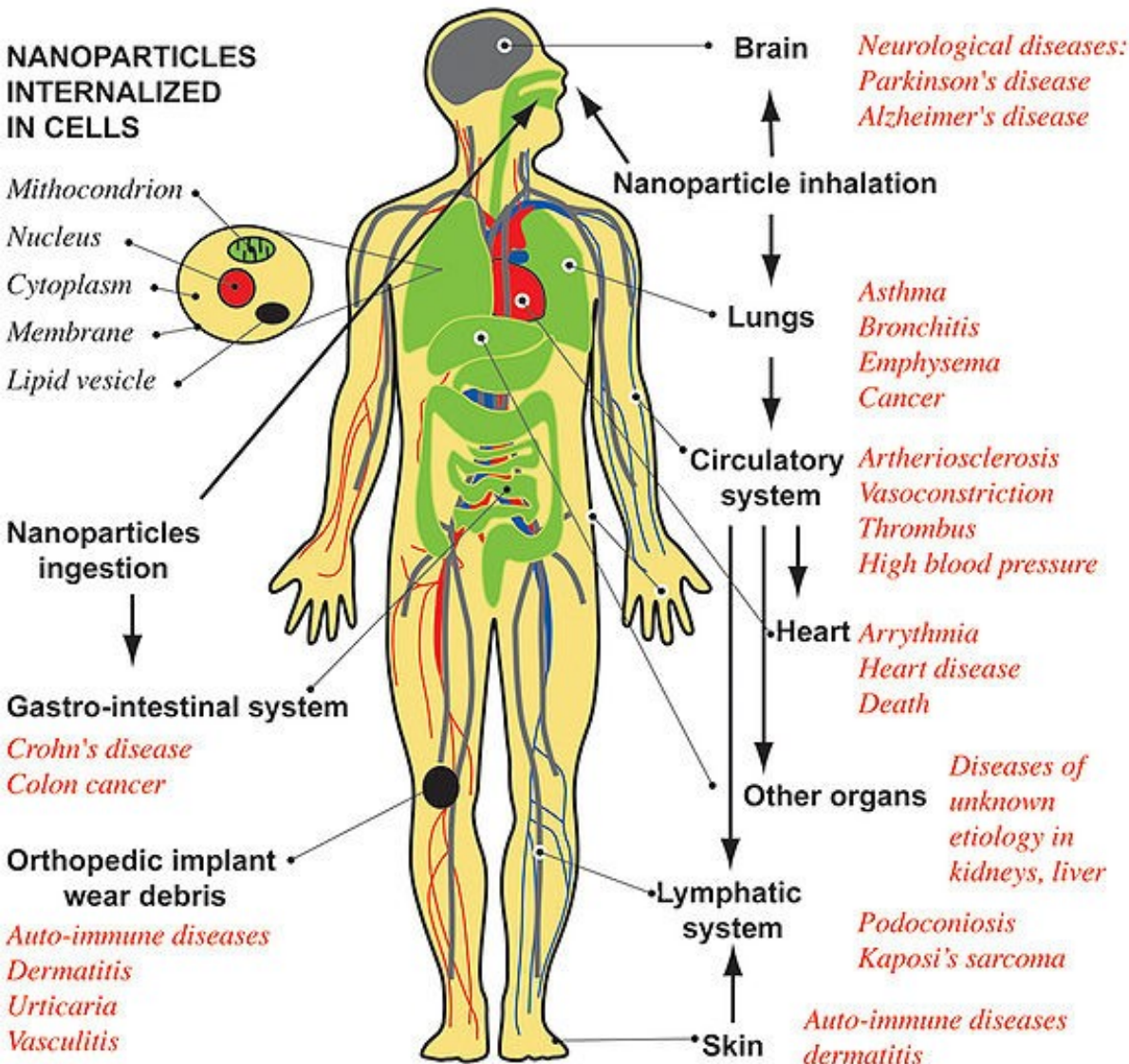


1	Kouř ze svařování
2	Výfukový plyn z dieslového motoru
3	Vítr nad prašnou krajinou
4	Letící popel
5	Sopečná emise
6	Nátěrové pigmenty
7	Dým z požáru ropy
8	Pyl
9	Mořská sůl
10	Ze sušení (vysávání)
11	Uhlé saze
12	Stavební činnost
13	Saze
14	Důlní prach
15	Tabákový kouř
16	Bakterie
17	Virus
18	Nukleace v atmosféře

Nanomateriály, nanotoxicita

DISEASES ASSOCIATED TO NANOPARTICLE EXPOSURE

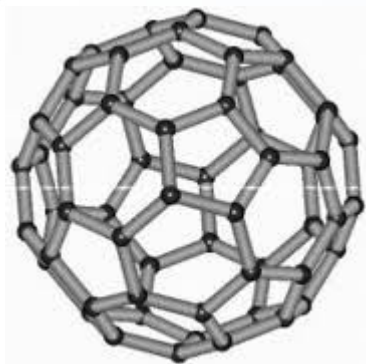
C. Buzea, I. Pacheco, & K. Robbie, Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity, Biointerphases 2 (2007) MR17-MR71



Nanomateriály, (eko)nanotoxicita

-např: **fulereny** – poškození mozku u ryb, jater

- umrtí drobných korýšu (hrotnatka) v testu toxicity



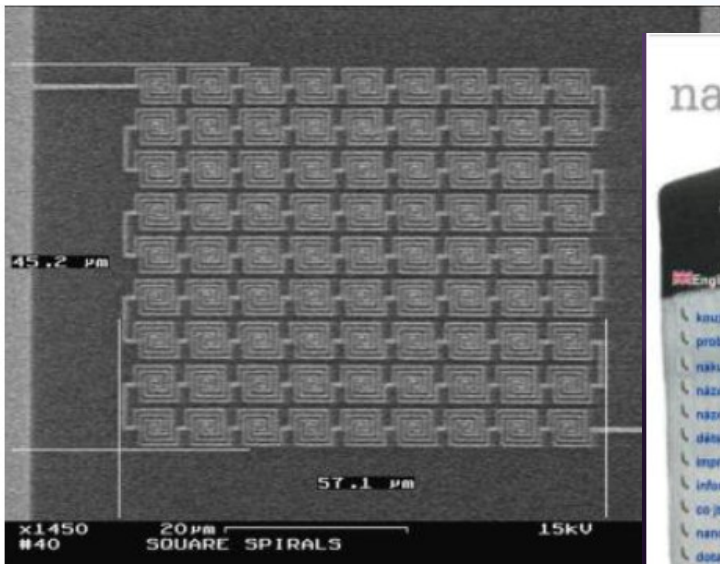
-Studie : Akumulace nanočástic v rybách i jejich ve vaječných žloutcích vajíček.
Dospělý jedinci – nález v žábrech, vnitřnostech, rozm. orgánech, v krvi, v játrech...

-Dosud málo informací o možných rizicích !

Aplikace nanočástic v praxi ?

Brzy na trhu:

- opalovací krémy s vysokými UV faktory
- **účinné filtry**, filtry mikročástic s minimální tlakovou ztrátou
- **desinfekce nanočásticemi stříbra** umístěnými v textiliích (nanoponožky) a filtrech (desinfekce vody)
- **samočisticí okna**, tedy okna s nanovrstvou, které nebude zapotřebí umývat
- **snowboardová prkna**
- **povlaky na vagonech a zdech domů**, které znemožní sprejerská graffiti
- polovodičové aplikace
- nanoantény



Nanoplasty – **viz. Přednáška, Toxikologie potravin (Adamovsky)**



Mikroplasty mohou migrovat v těle

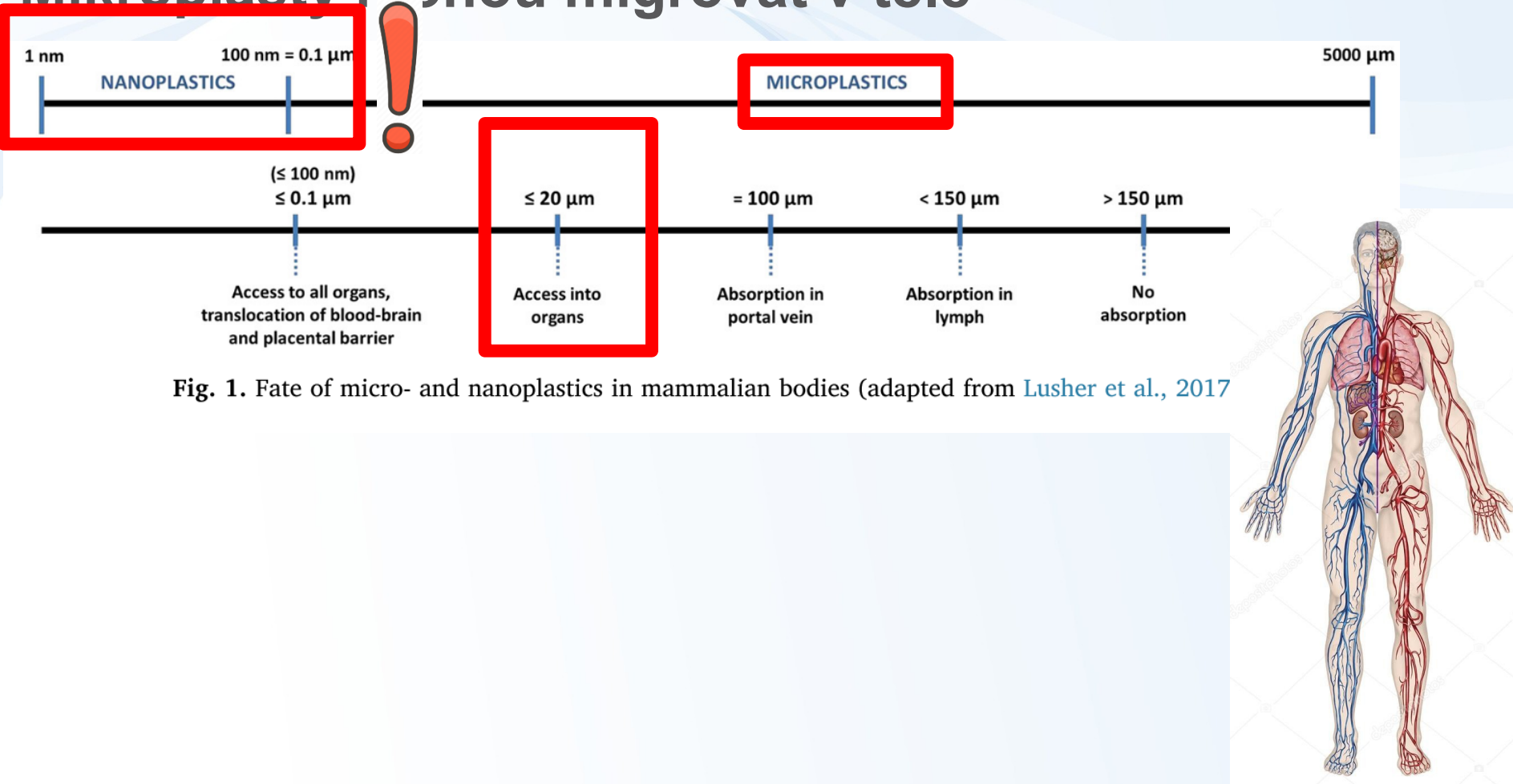


Fig. 1. Fate of micro- and nanoplastics in mammalian bodies (adapted from [Lusher et al., 2017](#))



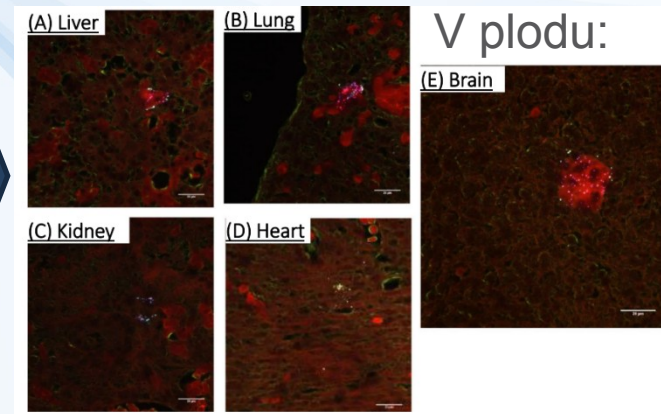
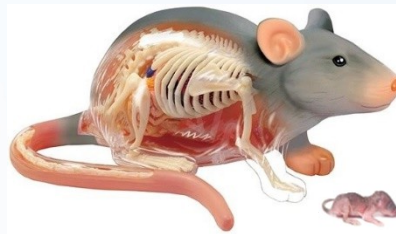
Nanoplasty mohou procházet biologické bariéry

Fournier, S. B. *et al.* (2020) 'Nanopolystyrene translocation and fetal deposition after acute lung exposure during late-stage pregnancy', *Particle and Fibre Toxicology*, 17(1), p. 55. doi: 10.1186/s12989-020-00385-9.



Inhalace 20 nm
nanopolystyrene
beads
(2.64 10¹⁴
particles),
Gravidní samice
(19.den)

...za 24 hodin



- Nanopolystyrene: **matka** – Plíce, srdce, slezina. **Plod** - placenta, játra, plíce, srdce, ledvina, mozek.
- **Placenta neblokuje přechod nanoplastů do plodu !**
- Exponované plody - menší porodní váha

Prof Phoebe Stapleton, at Rutgers University, who led the rat research, said: “**We found the plastic nanoparticles everywhere we looked – in the maternal tissues, in the placenta and in the foetal tissues. We found them in the foetal heart, brain, lungs, liver and kidney.**”



Pracovní prostředí nemocnic

Případová studie - expozice léčivy



Pracovní prostředí v nemocnicích – případ cytostatik

Aseptická příprava cytostatických léčiv (CL). Např. MOÚ Brno

CL -. Cytostatika jsou látky používané k léčbě nádorového onemocnění, **mohou však paradoxně toto onemocnění také indukovat** (karcinogenita, mutagenita a teratogenita) -> nutnost prevence expozice CL (kontrolní mechanismy, monitoring..)

CL – cyklofosfamid, cisplatina, doxorubicin, fluorouracil, karmustin

Vedlejší účinky CL popsány i u personálu (bolesti břicha, kašel, závratě, lokální zarudnutí kůže, kožní vyrážky, nevolnost, zvracení, průjem, či padání vlasů)



Případová studie - Cyclofosfamid na MOÚ Brno (Odraska et al., 2011)

Table 6 Surface and airborne contamination of the working areas studied

	Storage area			Preparation room			Outpatient clinic		
	Pd ^a	Median	Range	Pd ^a	Median	Range	Pd ^a	Median	Range
<i>Surface contamination/pg cm⁻²</i>									
Table	2/5	<2	<2 to 19	5/5	58	45–418	5/5	175	133–273
Floor	1/5	<2	<2 to 2	5/5	73	57–207	5/5	5311	2032–15 476
Phone	0/5	<8	<8	3/5	56	<8 to 404	5/5	293	234–821
Shelf	0/5	<2	<2						
Refrigerator				5/5	267	159–399			
IV pump							5/5	866	836–6341
Floor at the toilet							5/5	1274	188–1830
<i>Air contamination/ng m⁻³</i>									
Vapours ^b	0/5	<0.05	<0.05	0/5	<0.05	<0.05	5/5	0.68	0.26–4.29
Aerosols ^c	0/5	<0.05	<0.05	0/5	<0.05	<0.05	0/5	<0.05	<0.05

^a Number of positive samples/total number of samples. ^b Determined with Strata X solid sorbent tubes. ^c Determined with PTFE cassette filters.

Journal of Environmental Monitoring

Cite this: *J. Environ. Monit.*, 2011, **13**, 1480

www.rsc.org/jem

Dynamic Article Links ►

PAPER

Utilization of the solid sorbent media in monitoring of airborne cyclophosphamide concentrations and the implications for occupational hygiene

Pavel Odraska,^{aab} Lenka Dolezalova,^a Pavel Piler,^b Michal Oravec^b and Ludek Blaha^{ab}

Received 26th November 2010, Accepted 8th March 2011

DOI: 10.1039/c0em00660b

The main objective of the study was to evaluate the applicability of two solid sorbent media (Anasorb 708 and Strata X), the impinger filled with distilled water and PTFE filters for determination of airborne cyclophosphamide (CP) in the hospital working environment. For this purpose, air contamination of Masaryk Memorial Cancer Institute (Czech Republic) was monitored using the sampling apparatus containing the samplers described above. In addition, the surface contamination was also determined using the wipe sampling technique. During the monitoring, contamination of three different workplaces (storage room, preparation room and outpatient clinic) was studied. Using Strata X solid sorbent tubes, airborne CP was determined in all ($n = 5$) samples collected at the outpatient clinic over a 5 day monitoring period (concentration range: 0.3–4.3 ng m⁻³). Other samplers (including PTFE filters and impingers) were used for determination of CP in the storage room and preparation room. The results showed that the highest concentrations of CP were found in the outpatient clinic. The results also showed that the highest concentrations of CP were found in the outpatient clinic. The results also showed that the highest concentrations of CP were found in the outpatient clinic.

Místnost pro
pacienty



NIOSH
ALERT

Preventing Occupational Exposures to
Antineoplastic and Other Hazardous Drugs
in Health Care Settings

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Centers for Disease Control and Prevention
National Institute for Occupational Safety and Health

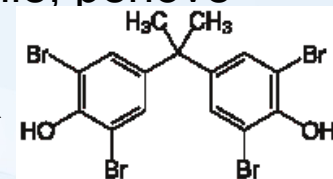
Bromované retardéry hoření (BFR)



Bromované retardéry hoření (BFR)

Retardéry hoření (nebo také **zpomalovače hoření**) - plasty, tkaniny, textilie, pěnové výplně nábytku aj.. - snížení rizika vzniku požáru

- nejpoužívanější: **Tetrabromobisphenol A** (TBBPA), 1/3 produkce BFR
- BFR nalezeny v sedimentech, biotické matrice (ryby, mateřské mléko)



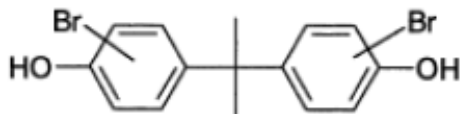
Některé BFR a jejich OH metabolity jsou svou strukturou velmi podobné hormonům štítné žlázy -> Narušování homeostázy thyroidních hormonů.



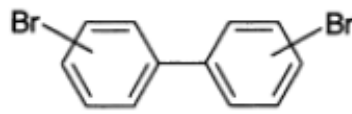
Efekty na plod: úbytek hmotnosti plodu, malformace končetin, vývojová toxicita + snížená činnost štítné žlázy

- **Zdroje** : spalování plastů s obsahem BFR -> vznik dioxinů
 - Izolace, kabely, papírové lamináty,
 - **Elektronika a elektronické součástky**
 - Detektory kouře, kancelářské přístroje, počítače, televizory, autodíly
 - Světla, pojistky, vypínače
 - Koberce, stany, imitace dřeva
 - Nátěrové hmoty

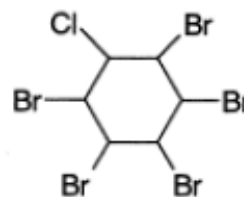
Bromované retardéry hoření (BFR)



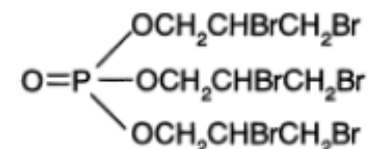
Tetrabromobisphenol A



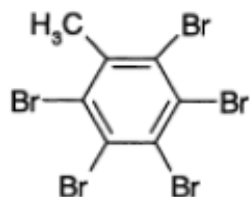
Polybrominated biphenyl



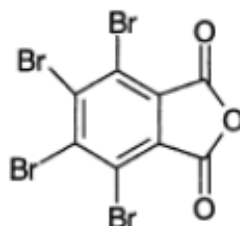
Pentabromochlorocyclohexane



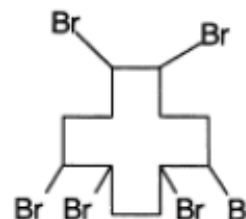
Tris(2,3-dibromopropyl)phosphate



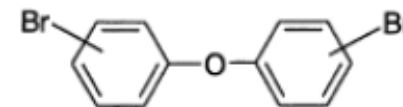
Pentabromotoluene



Tetrabromophthalic anhydride



Hexabromocyclododecane



Polybrominated diphenyl ether



Bromované retardéry hoření (BFR, Bromované difenylethery)

Tabulka 5: Příklad emisí PBDEs (pg/m^3) při používání (zahřívání) televizorů

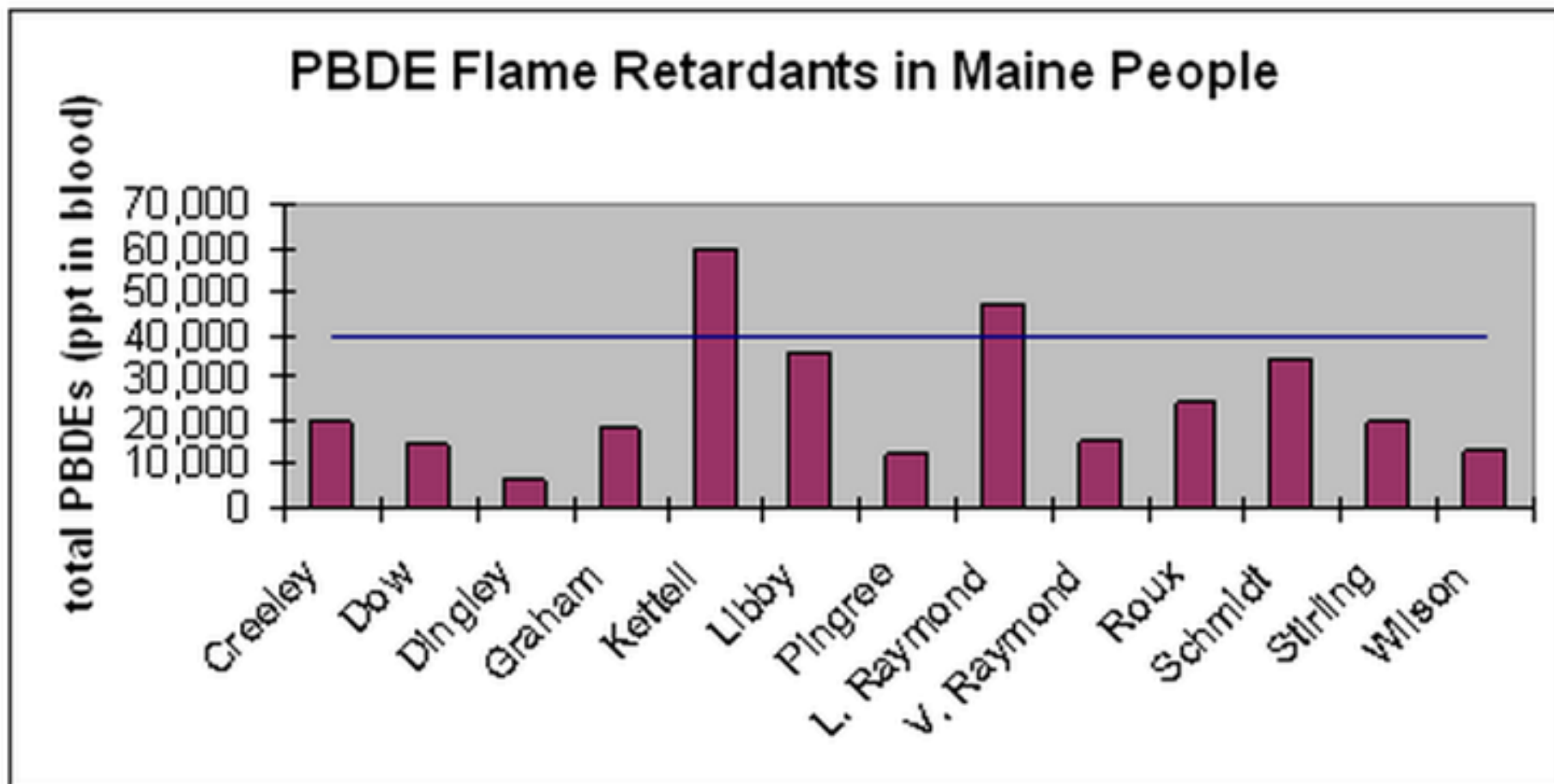
	nad televizí	centrum místnosti	okolní vzduch
tri-BDF	143	25	< 0,05
tetra-BDF	11	2,7	0,16
penta-BDF	0,5	0,5	< 0,5
hexa-BDF	< 0,1	< 0,1	< 0,05

Detekovány BFR: v sedimentech, čistírenských kalech, ptácích, ptačích vejcích, mořských savcích, sladkovodních a mořských rybách, suchozemských rostlinách, lidských tkáních, krvi a **mateřském mléce** ->

-> v posledním desetiletí, koncentrace některých kongenerů (zejména penta-BDE) v mateřském mléce se od začátku jejich používání prudce zvýšila -> **ohrožení kojenců ?**

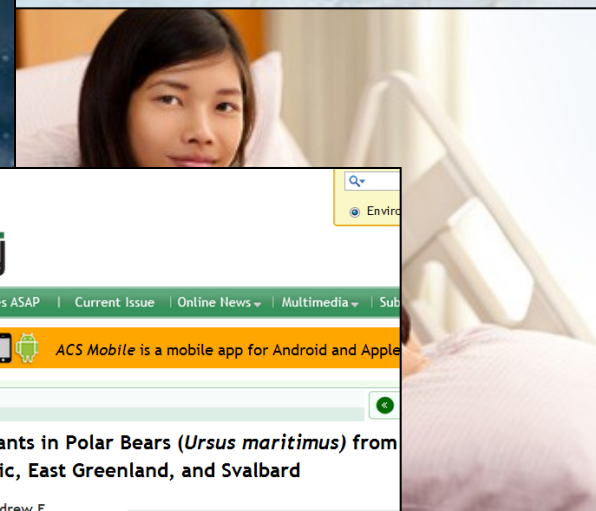
-> ARCRISK projekt – nález vysokých koncentrací BFR v arktických oblastech

PBDE levels, measured in blood serum, expressed on a lipid weight basis.
National median from McDonald (2005).



BFR v polárních oblastech (projekt Arcrisk)

- Transport látek na velkou vzdálenost od zdroje. -> ARCRISK projekt – nález vysokých koncentrací BFR v arktických oblastech



Polar Bears Face New Toxic Threat: Flame Retardants

January 09, 2006 | Marla Cone | Times Staff Writer

[Comments](#) 0 [Tweet](#) 2 [Share](#) [New](#)

Already imperiled by melting ice and a brew of toxic chemicals, polar bears throughout the Arctic, particularly in remote dens near the North Pole, face an additional threat as flame retardants originating largely in the United States are building up in their bodies, according to an international team of wildlife scientists.

Environmental
Science & Technology

[Browse the Journal](#) | [Articles ASAP](#) | [Current Issue](#) | [Online News](#) | [Multimedia](#) | [Sub](#)

[ACS Mobile](#) is a mobile app for Android and Apple

Article

Brominated Flame Retardants in Polar Bears (*Ursus maritimus*) from Alaska, the Canadian Arctic, East Greenland, and Svalbard

Derek C. G. Muir ^{††} Sean Backus J. Andrew F.

Bromované retardéry hoření (BFR) – pracovní prostředí



Tabulka 9. Hladiny vybraných BFR ve vzorcích prachu (ng/g). [59]

Látka	Obývací prostor			Ložnice			Domácí vysavač		
	n	Rozsah	Průměr [†]	n	Rozsah	Průměr [†]	n	Rozsah	Průměr [†]
DBDPE	16	<10–11070	138	14	<10–3420	153	7	<10–262	39,4
BTBPE	19	4,7–654	48,1	19	1,6–789	47,8	10	2,5–219	17,7
HBCD	16	<4,5–130200	354	14	<4,5–9710	144	7	21,0–35100	282

† – geometrický průměr

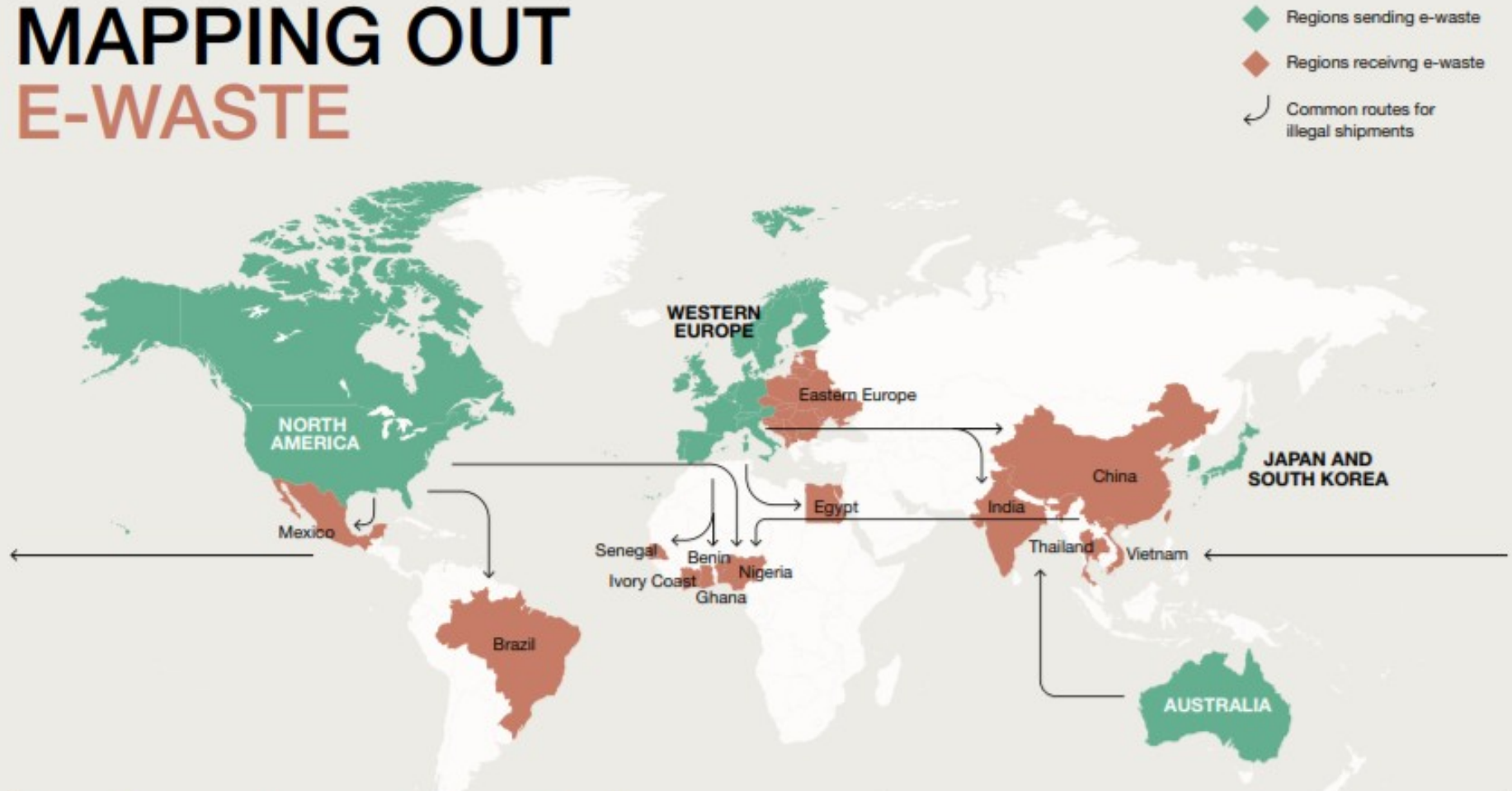
Tabulka 10. Koncentrace (pg/m³) PBDE a TBBPA ve vzduchu továren na recyklaci elektroniky [1].

kongener	BDE-47	BDE-99	BDE-153	BDE-183	BDE-209	TBBPA
stř. hodnota	1250	2600	–	–	36 500	29 900
stř. hodnota ^a	2,5	4,6	6,1	26	38	55

a – hodnoty v pmol/m³

eWASTE

MAPPING OUT E-WASTE



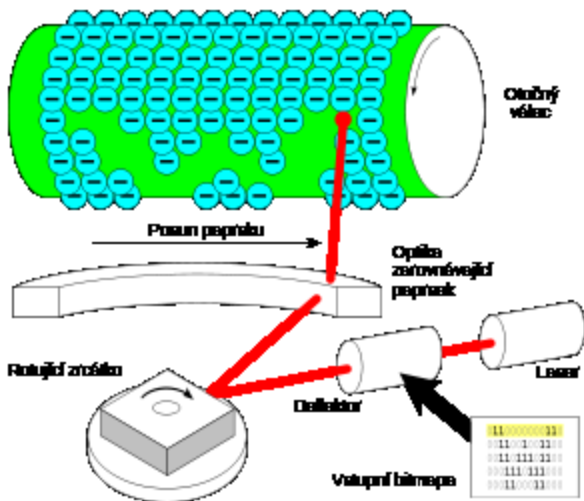
The top 5 highest and lowest e-waste generating nations E-Waste generated (kg per capita), 2016

28.3	26.3	25.9	23.9	23.4	0.4	0.5	0.6	0.6	0.8
Norway	Switzerland	Iceland	Denmark	United Kingdom	Niger	Ethiopia	Afghanistan	Uganda	Nepal

Expozice jemným částicím z kopírek a tiskáren



Expozice jemným částicím z kopírek a tiskáren



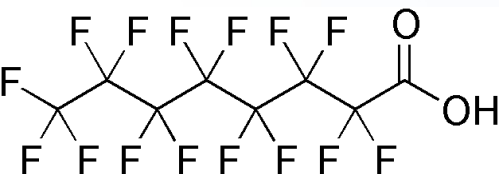
- > **komerční tiskárny** s tisíci výtisků denně
- Velice jemný prach z tonerů** (ultra fine particles) **<0.1 μm**
- Pozn: vzorkování částic PM10 (10 μm)
- > plicní onemocnění (Armbruster et al., 1996)., podráždění očí, bolesti hlavy..aj
- > obsahuje částice toneru s obsahem **Carbon Black** a **nitropyreny** – potencionální karcinogen (IARC 2B)
- > laserové tiskárny - produkce ozónu (až 130 μg/kopii)
- > přispívá do „Building-Related Symptoms: Also Known As Sick Building Syndrome“ ?

=snížená kvalita vzduchu v budovách

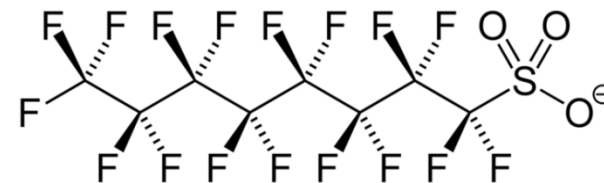


PFC = perfluorované látky





PFCs



- syntetické fluorované látky (včetně jejich oligomerů a polymerů)
- persistentní látky s bioakumulačním potenciálem
- od poloviny 90. let se výzkum zaměřuje na fluorované uhlovodíky s delším řetězcem – v průmyslových směsích C4 - C20

perfluoroalkylové kyseliny (PFOA)

solí perfluoroalkylsulfonových kyselin (PFOS)

perfluoroalkylsulfonové kyseliny

perfluoroalkylsulfoamidy

perfluoroalkyl alkoholy

→ producenti 3M, DuPont, Clariant, Daikan



Vlastnosti PFCs

- **chemicky inertní, vysoce tepelně stabilní**
- nepodléhají fotodegradaci, mikrobiální degradace pouze u perfluoroalkylsulfoamidů ⇒ PFOS
- snižují povrchové napětí
- **odpuzují vodu (hydrofóbní)**
- **odpuzují olej (oleofóbní)**
- nejsou lipofilní (v porovnání s ostatními POPs) ⇒ nekumulují se v tukových, ale v bílkovinových složkách tkání (játra)



- v r. 2009 byl v Ženevě **PFOS** (perfluoroktylsulfonan) zařazen do Stockholmské úmluvy o perzistentních znečišťujících látkách

Použití PFC



3M

- papírové talíře, tasky,
používání fluorovaných



linka od
ky na hr
žívaných



myslu pro lepší

kého media



draulických t

Toxikologické vlastnosti PFCs

- **živé organismy neumí většinu PFCs metabolizovat** (výjimkou je metabolizace vybraných perfluorovaných alkoholů na PFOS)
- pro sladkovodní organismy akutně netoxické, chronická toxicita LC₅₀ (PFOS) pro ryby ⇒ středně až vysoce toxický
- PFOS pro savce akutně netoxický (testy prováděny na potkanech), **chronická toxicita - hepatotoxický a smrtící efekt (potkan), křeče, změny v pankreatu (opice), immunosuprese**
- **epidemiologická studie : PFAS (PFOS a PFOA) jsou ve studiích s dětmi, adolescenty a dospělými asociovaný s potlačenou imunitou, nižšími reakcemi na očkování, zhoršenými reakcemi na onemocnění, zvýšeným rizikům k infekcím, a vyššímu riziku k autoimunitním chorobám, vyšší míra astmatu**

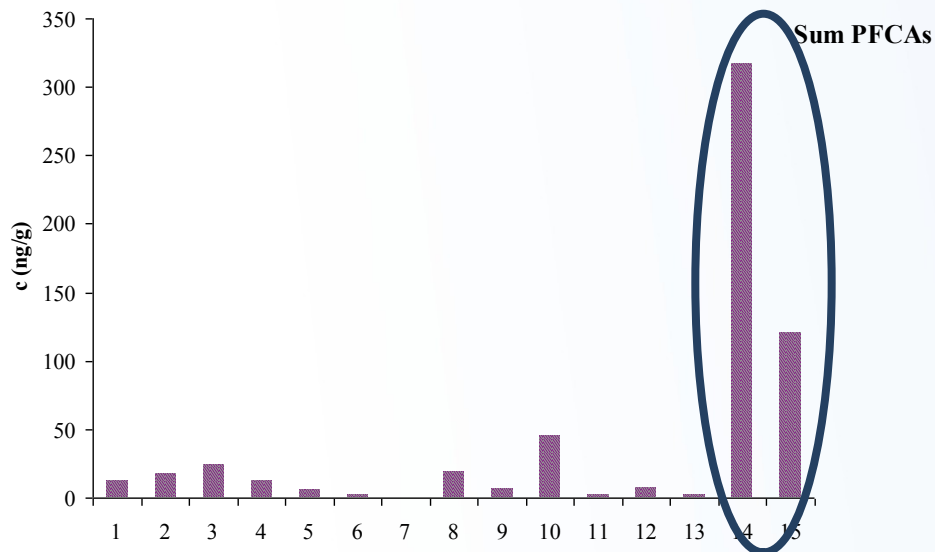
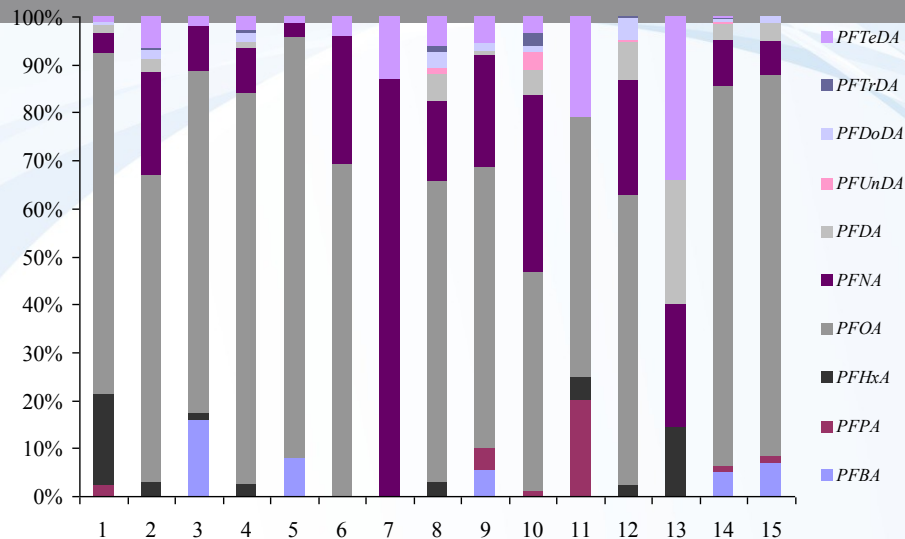
Nejnověji: Hladiny PFAS (PFBA), koreluje se závažností nemoci **Covid-19**. (Grandjean (2020), Severity of COVID-19 at elevated exposure to perfluorinated alkylates, *(pre-print)*)

Výskyt PFCs v prostředí

- emitovány nejčastěji do prostředí přímo v místě jejich výroby, v místech používání (domácnosti), na skládkách odpadů
 - zemědělská půda po aplikaci odpadního kalu
 - průsaky ze skládek - sorpce na sediment a organickou matici
- netěkavé látky (PFOS, PFOA) - povrchově aktivní - vazba na povrch částic a transport s prachem na delší vzdálenosti
- těkavé látky (perfluorované alkoholy) emitovány do vzduchu a deponovány mokrou depozicí
- nalezeny ve všech maticích:
 - voda, sníh, led
 - sediment, půda, prachové částice
 - vzduch, vzdušná prašnost
 - biota, člověk



Domácí prach - PFCAs



★ nejvyšší koncentrace v bytech,
kde byl vzorkován usazený prach

Ionizující záření, radioaktivita





Rozdělení ionizujícího záření:

- rentgenové záření (fotony, X-radiation, X-ray)
- záření α (proud heliových jader ${}_{24}\text{He}$)
- záření β (proud elektronů nebo pozitronů)
- záření γ (fotony)
- neutronové záření (proud neutronů, někdy označované n-ray)

Přírodní zdroje : kosmické záření, sluneční záření, přírodní radioizotopy

Použití: Zařízení pro scintilační a stopovací diagnostické metody, terapeutická zařízení - cesiové a kobaltové gama ozařovače, Leksellův gama-nůž, radiofarmaka a tracery, radiační terapie,



Značení organických látek tritiem H3

Immunoanalýza RIA



Ionizující záření, radioaktivita



- **negativní účinky na člověka a ostatní živé organismy**
- **Nejcitivější** jsou buňky ve **stádiu dělení** (kostní dřeň, gonády, střevní epitel). Naopak **rezistentní** jsou **pomalu nebo vůbec se nedělící tkáně** (myokard, nervové buňky)..
- **přímé působení** = vyražení elektronů z jejich orbitalů a tvorbu kladně nabitých kationtů. Ionizované části molekul se stávají vysoce reaktivními a vedou **k řadě chemických reakcí** –např. **změnám genetické informace** (reakce radikálů s DNA způsobuje porušení fosfodiesterových vazeb a tím zprůtrhání jejího řetězce). **ale taky ke změnám struktury bílkovin a enzymů.**
- **Nepřímé působení** = **radiolýzou vody** za vzniku reaktivních radikálů, které jsou vysoce aktivní a transformují tak množství organických látek v buňkách

Biologické účinky ionizujícího záření

Nestochastické účinky- účinky po ozáření celého těla

- pozorovatelné po krátké době po ozáření
- současně poškozeno mnoho buněk

- **Akutní nemoc z ozáření** (radiační syndrom)
- **Poškození kůže, vnitřní vředy**
- **Poškození plodu** – i při nízké dávce
- **Poruchy plodnosti** – přechodná aspermie, ženy méně vnímavé
- **Zákal oční čočky**

Stochastické účinky – chronické ozařování určité tkáně malými dávkami

- poškození se projeví za delší dobu a jen u některých jedinců

- **Vznik nádorových onemocnění, leukémie, genetické poškození další generace**

Biologické účinky ionizujícího záření

Hormeze – stimulující účinky malých dávek záření.

- Např.** - zvýšená fixace dusíku baktériemi pod vlivem solí uranu
- urychlení klíčení semen
 - odnožování a růst rostlin, dřívější květenství a dozrávání
-
- Prodloužení života myší, které byly vystaveny celý život dávce 1 mGy.
 - U lidí – léčebné účinky radioaktivních koupelí



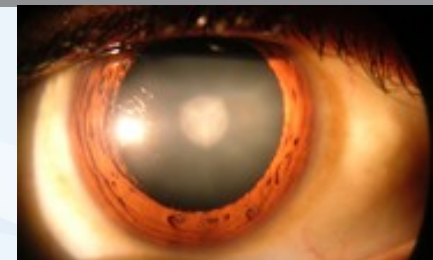
Ionizující záření, Nemoc z ozáření (Akutní radiační syndrom)

akutní nemoc z ozáření

hematologická forma
gastrointestinální forma
kardiovaskulární forma

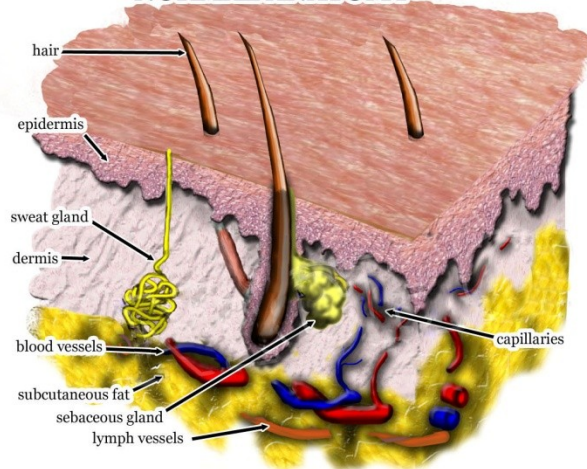
akutní lokalizované postižení

erytematózní dermatitida
deskvamativní dermatitida
nekrotická dermatitida
potlačení krvetvorby
katarakta (neboli šedý zákal)

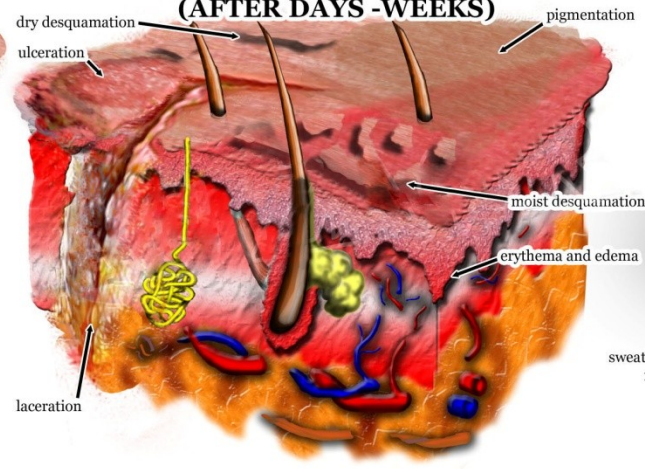


COMMON EFFECTS OF IONIZING RADIATION ON THE SKIN

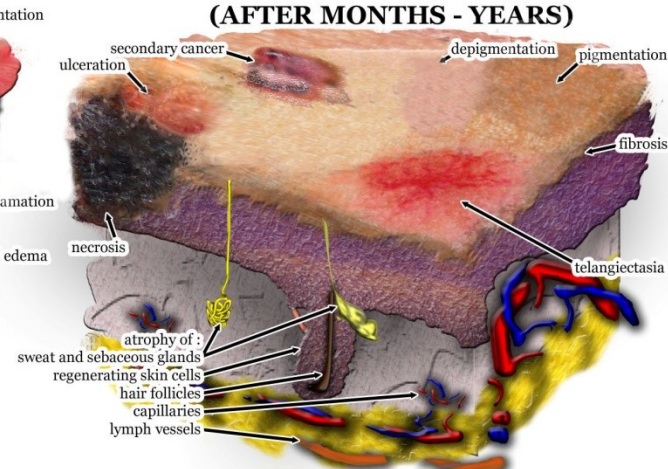
NORMAL ANATOMY



ACUTE EFFECTS (AFTER DAYS - WEEKS)



CHRONIC EFFECTS (AFTER MONTHS - YEARS)



Hiroshima museum - Architekt Jan Letzel



Radioterapie

- Potlačování růstu nádorů – ovlivňování rychle se rostoucích buněk
- **Vnější** ozařování – gama zářiče, ^{60}Co , **teleterapie**
- **Vnitřní** ozařování – **brachyterapie**, zdroj záření v pacientovi. Zářič se zavádí přirozenými dutinami do těla pacienta (močový měchýř, plíce)
 - léčba chronických kloubních onemocnění (^{169}Er , ^{90}Y)
- **endoterapie** – např. léčba štítné žlázy ($\text{Na } ^{131}\text{I}$), radioaktivní izotop jódu
- **radioimunoterapie** – vazba nuklidu na protilátku



Děkuji za pozornost.

MUNI | RECETOX