

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

**Zdravotní a další rizika
polychlorovaných dibenzodioxinů**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Hradec Králové 2012

Kateřina Skřivánková

Prohlášení:

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 20. 4. 2012

.....
Kateřina Skřivánková

„Na tomto místě bych ráda poděkovala PharmDr. Marii Vopršalové, CSc., vedoucí diplomové práce za cenné rady, čas a vstřícný přístup v průběhu práce. Poděkování také patří mé rodině za jejich podporu během celého studia.“

Abstrakt v českém jazyce

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Skřivánková Kateřina

Školitel: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Název diplomové práce: Zdravotní a další rizika polychlorovaných dibenzodioxinů.

Diplomová práce je zaměřena na zdravotní rizika halogenovaných aromatických dibenzodioxinů. Vzhledem k tomu, že se jedná o látky, které nikdy nebyly záměrně průmyslově vyráběny, zdrojem toxikologických informací jsou epidemiologické analýzy a laboratorní studie na zvířatech. Diplomová práce dokumentuje toxikologické účinky na organismy a environmentální rizika těchto sloučenin, zvláště pak nejtoxičtějšího kongeneru 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxinu. Jedná se o rešeršní práci, získané údaje jsou souhrnem bibliografických záznamů na dané téma.

Abstrakt v anglickém jazyce

Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Pharmacology & Toxicology

Student: Skřivánková Kateřina

Supervisor: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Title of diploma thesis: Health and other risks of polychlorinated dibenzodioxins.

The thesis is focused on the health risks of halogen aromatic dibenzodioxins. In view of the fact that these substances have never been intently produced industrially, the resources of the toxic information are the epidemiological analysis and the laboratory animal studies. The thesis documents the toxicological effects on organisms and the environmental risks of these compounds, especially of the most toxic congener 2,3,7,8 tetrachlordibenzo-p-dioxin. The thesis is the search work, the data are formed of the summary of the bibliographic notes about this topic.

Obsah

1. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	1
2. ÚVOD A CÍL	4
3. POLYCHLOROVANÉ DIBENZO-P-DIOXINY	6
3.1 Fyzikálně-chemické vlastnosti	9
3.2 Zdroje znečištění.....	11
3.2.1 Antropogenní činnost	11
3.2.2 Vznik přírodní činností	12
3.3 Limity dibenzodioxinů	13
3.4 Průmyslové procesy.....	14
3.5 Transport a distribuce v životním prostředí.....	15
3.5.1 Vzduch	16
3.5.2 Voda	16
3.5.3 Půda.....	16
3.6 Degradace dibenzodioxinů	17
3.7 Neúmyslné úniky dibenzodioxinů, havárie	19
3.7.1 Havárie v italském Sevesu	20
3.7.2 Agent Orange	21
3.7.3 Úniky dibenzodioxinů v ČSR/ČR.....	23
3.8 Detekce	24
3.9 Mechanismus účinku	26
3.9.1 Mechanismus karcinogenity.....	28
3.10 Aryluhlovodíkový receptor (Ah-receptor).....	29
3.11 Endokrinní disruptory	30
3.12 Farmakokinetika	31
3.12.1 Absorpce	31
3.12.2 Distribuce	33
3.12.3 Metabolismus	34
3.12.4 Exkrece.....	36
3.12.5 Eliminační poločas	36
3.12.6 Vylučování dibenzodioxinů do mateřského mléka	36
3.13 Faktor toxické ekvivalence (TEF) a toxický ekvivalent (TEQ)	38
3.14 Tolerovaný denní příjem (TDI)	40
3.15 Studie dibenzodioxinů na laboratorních zvířatech	41
3.15.1 Letální účinky.....	42

3.15.2	Účinky na dýchací systém.....	43
3.15.3	Kardiovaskulární účinky	43
3.15.4	Gastrointestinální účinky	44
3.15.5	Hematologické účinky	44
3.15.6	Muskuloskeletální systém	44
3.15.7	Účinky na játra	44
3.15.8	Účinky na ledviny	45
3.15.9	Endokrinní účinky	46
3.15.10	Dermální efekty.....	47
3.15.11	Imunologické účinky.....	47
3.15.12	Neurologické účinky dibenzodioxinů u zvířat	48
3.15.13	Vliv na reprodukční systém	48
3.15.14	Karcinogenita	49
3.16	Vliv dibenzodioxinů na lidské zdraví.....	50
3.16.1	Karcinogenní účinky	50
3.16.2	Nekarcinogenní účinky - stručný přehled	52
3.16.3	Mortalita.....	53
3.16.4	Účinky na respirační systém	53
3.16.5	Působení dibenzodioxinů na kardiovaskulární systém	54
3.16.6	Vliv na gastrointestinální trakt.....	54
3.16.7	Vliv dibenzodioxinů na játra	54
3.16.8	Renální účinky	55
3.16.9	Endokrinní účinky	56
3.16.10	Dermální efekt.....	56
3.16.11	Vliv na oči	57
3.16.12	Imunologické účinky.....	57
3.16.13	Vliv na nervovou soustavu.....	58
3.16.14	Reprodukční toxicita	58
3.16.15	Vliv na výskyt vývojových vad.....	59
3.16.16	Genotoxicita	60
3.16.17	Medikamentózní léčba po perorální intoxikaci PCDD	60
4.	DISKUSE.....	61
5.	ZÁVĚR	63
6.	SEZNAM LITERATURY	65

1. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

2,4,5-T	2,4,5-trichloroctová kyselina
2,4-D	2,4-dichlorfenoxyoctová kyselina
ACOH	acetanylid-4-hydroxyláza
ADME	Absorpce, Distribuce, Metabolismus, Exkrece
AHH	Ah-hydroxyláza
AhR	aromatic hydrocarbon receptor - receptor pro dioxinově aktivní látky
ALT	alaninaminotransferáza
ARNT	Ah-receptor nuclear translocator, dimerizační partner AhR
AST	aspartátaminotransferáza
bHLH-PAS	bazický helix-loop-helix Per-Arnt-Sim, rodina proteinů
CYP1A1	cytochrom P450 1A1
CYP1A2	cytochrom P450 1A2
CYP1B1	cytochrom P450 1B1
DCDD	dichlordibenzo-p-dioxin
DD	dibenzo-p-dioxin
DDT	1,1,1-trichlor-2,2-bis(4-chlorfenyl)ethan
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DRE	dioxin-responsní element, specifický vazebný úsek v promotorech genů kontrolovaných AhR
ECEH	European Centre for Environment and Health
ED	endokrinní disruptor
EPA	Environmental Protection Agency
EROD	Ethoxyresorufin-O-deethylase activity
EU	Evropská unie
FDA	Food and Drug Administration
GC	gas chromatography
GGT=GMT	gama-glutamyltransferáza
HCN	Health Council of the Netherlands
HDL	high-density lipoprotein
HpCDD	heptachlordibenzo-p-dioxin
HRGC/HRMS	Tetra-through Octa-Chlorinated Dioxins and Furans by Isotope

Dilution High Resolution Gas Chromatography/High Resolution Mass Spectrometry

HSP	heat shock protein (protein teplotního šoku)
HxCDD	hexachlordibenzo-p-dioxin
IARC	International Agency for Research on Cancer
IPCS	International Programme on Chemical Safety
K_{ow}	rozdělovací koeficient mezi oktánem a vodou
LD₅₀	dosis lethalis 50
LDL	low density lipoprotein
LOAEL	nejnižší hodnota, u které byl sledován negativní účinek (lowest-observed-adverse-effect-level)
MCDD	monochlordibenzo-p-dioxin
MCF-7	buněčná linie odvozená z lidského prsního karcinomu
MFO	Mixed-Function Oxygenase
NK buňky	natural killer buňky
NOAEL	hodnota, při které nebyly pozorovány negativní účinky (no-observed-adverse-effect-level)
OCDD	octachlordibenzo-p-dioxin
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
PCB	polychlorované bifenyly
PCDD	polychlorované dibenzo-p-dioxiny
PCDF	polychlorované dibenzofurany
PeCDD	pentachlordibenzo-p-dioxin
PEPCK	phosphoenolpyruvát carboxykináza
PVC	polyvinylchlorid
T₃	trijodthyronin
T₄	tyroxin
TCDD	(2,3,7,8)-tetrachlordibenzo-p-dioxin
TCP	trichlorfenol
TDI	tolerovaná denní dávka (Tolerable Daily Intake)
TEF	faktor ekvivalentní toxicity
TEQ	toxický ekvivalent
TrCDD	trichlordibenzo-p-dioxin

TSH	thyroid stimulating hormone
UNEP	United Nations Environment Programme
UV	ultrafialové záření
VLDL	very-low-density lipoprotein
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)
XRE	xenobiotics response element, viz DRE

2. ÚVOD A CÍL

Polychlorované aromatické dibenzodioxiny (PCDD) jsou toxikologicky významnou skupinou látek, která ohrožuje nejen lidské zdraví, ale i zvířata a celé životní prostředí. I když je problematika dioxinů v informačních zdrojích často zmiňována, mnoho z nás si konkrétně nedokáže představit, jaká rizika s sebou tyto sloučeniny přinášejí.

Dibenzodioxiny patří spolu s dibenzofurany (PCDF) a polychlorovanými bifenyly (PCB) mezi nejznámější a nejvíce diskutované zástupce polycyklických aromatických halogenovaných uhlovodíků. V široké škále chlorovaných organických sloučenin jsou PCDD jedinečné tím, že nikdy nebyly záměrně vyráběny pro potřeby konečných komerčních produktů. Výjimku tvoří pouze malé měřítko pro použití v chemickém a toxikologickém výzkumu (www.atsdr.cdc.gov).

PCDD vznikají neúmyslně při různých nekontrolovatelných chemických reakcích zahrnujících použití chloru a při různých spalovacích procesech (EPA, 1990c). Zdroje těchto sloučenin se dají rozdělit na antropogenní a přírodní. Přírozené emise vznikají prostřednictvím činných sopek a lesních požárů. Zdroje tvořící se lidskou činností jsou však častější. PCDD se mohou uvolňovat jako nežádoucí vedlejší produkty při výrobě v různých průmyslových odvětvích. Velkým zdrojem těchto látek se stávají spalovací procesy rozličných materiálů. Mohou vznikat při spalování paliv v motorových vozidlech, výrobě papíru a celulózy, bělení papíru chlorem, při spalovacích procesech v železárnách, elektrárnách a dalších (www.atsdr.cdc.gov). Dříve se tyto látky hojně uvolňovaly při spalování odpadů. V současné době však většina těchto spaloven disponuje kvalitními spalovacími procesy a filtry (EPA, 1990c).

Degradace těchto sloučenin je velice pomalá, a proto dochází ke kumulaci v životním prostředí i v organismech. Obecně jsou tyto látky lipofilní, tj. nerozpustné ve vodě. Právě kumulace v organismech spočívá v afinitě k tukové složce. Polychlorované dibenzodioxiny přijímáme z ovzduší, vody nebo prostřednictvím potravy (www.atsdr.cdc.gov).

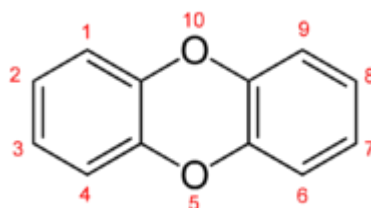
Při testech na laboratorních zvířatech byly prokázány četné nežádoucí účinky. Ty vyplývají z poškození imunitního systému, nervové soustavy, vývojové a reprodukční toxicity, genotoxicity, hepatotoxicity a karcinogeneze. Ze všech PCDD kongenerů je nejtoxičtější a nejvíce prostudovanou látkou 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) (www.atsdr.cdc.gov).

Získávání informací o negativním působení PCDD na zdraví člověka, zejména TCDD, je značně problematické. Data o účincích polychlorovaných dibenzodioxinů na lidský organismus se získávají od jedinců, kteří bydlí nebo pracují v prostředí s vyšší expozicí těchto sloučenin. Údaje pocházejí z epidemiologických studií o haváriích, profesním vystavení PCDD a ze studií o používání pesticidů kontaminovaných 2,3,7,8-TCDD. Několik faktorů komplikuje interpretaci výsledků týkajících se účinků na lidské zdraví. Jsou jimi neúplné informace o intoxikaci, souběžné expozici dalšími možnými sloučeninami a malý počet účastníků, což omezuje statistickou důvěryhodnost studie.

Cílem práce je podat vědecky podložené informace o obecné charakteristice, fyzikálních vlastnostech, migraci v životním prostředí a zejména o účincích PCDD látek na lidské zdraví. Studie na laboratorních zvířatech dokumentují nebezpečnost a rizika těchto sloučenin, zvláště pak nejtoxičtějšího kongeneru 2,3,7,8-TCDD.

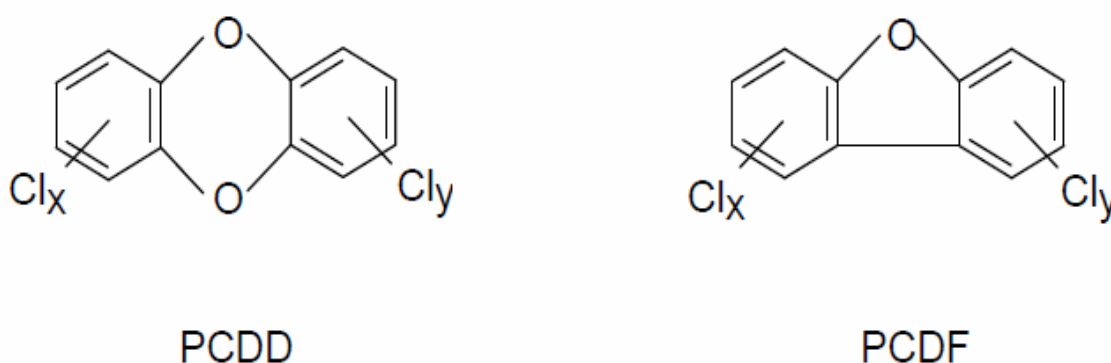
3. POLYCHLOROVANÉ DIBENZO-P-DIOXINY

Jako polychlorované dibenzo-p-dioxiny (PCDD) označujeme skupinu látek, která obsahuje některé velmi jedovaté a silné kongenery. Jedná se o planární aromatické halogenované sloučeniny, u kterých je na aromatické jádro navázaný halogen – chlor, náhradou za jeden nebo více atomů vodíku. Tyto sloučeniny nesou obecný název dioxiny. PCDD se vyznačují společnou strukturou. Na šestičlenný 1,4-dioxanový cyklus jsou přikondenzována dvě benzenová jádra (Obr. 1). Obě benzenová jádra jsou v případě PCDD spojena dvěma kyslíkovými atomy. Označení *p* v názvu dibenzo-p-dioxiny signalizuje polohu para, tedy umístění kyslíkových atomů v polohách 1 a 4 prostředního kruhu. Podobnou strukturu i fyzikálně-chemické vlastnosti mají polychlorované dibenzofurany (PCDF) (www.atsdr.cdc.gov). Obecná struktura PCDD a PCDF je uvedena na Obr. 2.



Obr. 1 Kondenzace benzenových jader na 1,4-dioxanový cyklus

Převzato z: <http://www.absoluteastronomy.com/topics/Dioxin>



Obr. 2 Strukturní vzorec PCDD a PCDF (x + y v rozmezí 1 - 8)

Převzato z: www.hzscr.cz/soubor/vyskocil-marek-vyuzitelnost-gc-ms-technik-k-chemicke-analyze-organickych-zplodin-horeni-polymernich-materialu-ostrava-vsbtuo-2010-64-s.aspx

Počet atomů chloru se pohybuje od jednoho do osmi. Znamená to, že chlorem může být nahrazeno až 8 vodíků. Důležitý je zde pojem kongener, což jsou dioxiny lišící se počtem atomů chloru v molekule. Jako izomery se nazývají sloučeniny se stejným empirickým vzorcem, ale rozdílnou chemickou strukturou. Kongenery se stejným počtem chloru se označují jako izomery. Pro polychlorované dibenzodioxiny je počet těchto kongenerů 75, pro PCDF je jich 135 (www.atsdr.cdc.gov). V Tab. 1 je přehledně uvedeno zastoupení všech izomerů.

Tab. 1 Zastoupení izomerů PCDD

Počet atomů chloru v molekule	Homolog	Zkratka	Počet izomerů PCDD	Počet izomerů PCDF
1	Monochlor-dioxin	MCDD, MCDF	2	4
2	Dichlor-dioxin	DCDD, DCDF	10	16
3	Trichlor-dioxin	TrCDD, TrCDF	14	28
4	Tetrachlor-dioxin	TCDD, TCDF	22	38
5	Pentachlor-dioxin	PCDD, PCDF	14	28
6	Hexachlor-dioxin	HxCDD, HxCDF	10	16
7	Heptachlor-dioxin	HpCDD, HpCDF	2	4
8	Oktachlor-dioxin	OCDD, OCDF	1	1
Celkově			75	135

Zdroj: www.hzscr.cz/soubor/vyskocil-marek-vyuzitelnost-gc-ms-technik-k-chemicke-analyze-organickych-zplodin-horeni-polymernich-materialu-ostava-vs-b-tuo-2010-64-s.aspx

Mezi dva nejtoxičtější dibenzodioxiny u savců patří 2,3,7,8-TCDD a 1,2,3,7,8-PeCDD (Busher, 1987; Poland a Knutson, 1982). Obecně platí, že více toxické se jeví 2,3,7,8-substituované tetra-, penta- a hexachlorované sloučeniny, (např. 2,3,7,8-TCDD, 1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,4,7,8-HxCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD a 1,2,3,7,8,9-HxCDD) (Poland a Knutson, 1982 ; Safe, 1986).

PCDD se obvykle vyskytují v životním prostředí současně s jinými organickými chemickými polutanty, příkladem mohou být chlorované dibenzofurany (PCDF). PCDD a PCDF jsou velmi perzistentní látky. Jejich přítomnost byla zjištěna v ovzduší, ve vodě, v půdě, v sedimentech, v živých organismech a v potravinách. PCDF zahrnují 135 kongenerů strukturálně příbuzných s PCDD. Díky blízké chemické struktuře a fyzikálně-chemickým vlastnostem vyvolávají u zvířat řadu podobných toxikologických a biochemických reakcí (www.atsdr.cdc.gov).

Polychlorované dibenzodioxiny se do životního prostředí uvolňují při spalovacích procesech (např. tuhého komunálního odpadu a zdravotnického odpadu), během používání a likvidace některých chemických látek (polychlorované bifenyly [PCB], chlorované benzeny, chlorované pesticidy a jiné) a dále při výrobě a recyklaci kovů (Busher, 1987; Czuczwa a Hites, 1986a; 1986b). Polychlorované dibenzodioxiny se také vyskytují například v cigaretovém kouři a ve výfukových plynech automobilů (www.atsdr.cdc.gov).

PCDD mohou vznikat jako kontaminanty při výrobě různých pesticidů. Při výrobě 2,4,5-trichlorfenolu (2,4,5-TCP) se jako vedlejší produkt tvoří nejtoxičtější kongener dioxinů 2,3,7,8-TCDD (Arthur a Frea, 1989).

Environmental Protection Agency (EPA) vyvinula postupy pro odhad rizika spojeného s expozicemi vůči působení směsí PCDD a PCDF v environmentálních matricích. Tento přístup je založen na přidělení faktoru toxické ekvivalence (TEF) 2,3,7,8-TCDD a z toho odvození faktoru pro PCDD/PCDF kongenery nebo homology ve složitých směsích (www.atsdr.cdc.gov).

Polychlorované dibenzodioxiny mohou být obsaženy v dešti a kontaminovat půdu a povodí. Krátkodobá expozice člověka vysokými koncentracemi dioxinů má za následek kožní léze. Příkladem je typické chlorakné a nerovnoměrné ztmavnutí kůže. Mezi další projevy akutního vystavení patří změny jaterních funkcí. Dlouhodobá intoxikace je spojena s poruchou imunitního systému, vyvíjejícího se nervového systému, endokrinního systému, reprodukčních funkcí a karcinogenitou (www.atsdr.cdc.gov).

Chronická expozice laboratorních zvířat má za následek několik druhů rakoviny (www.atsdr.cdc.gov). Světová zdravotnická organizace (WHO) a Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) hodnotila v roce 1997 karcinogenní účinky TCDD. Na základě vědeckého výzkumu na zvířatech a z lidských epidemiologických dat byl 2,3,7,8-TCDD klasifikován dle IARC jako známý lidský karcinogen. Vliv na genetický materiál se nepotvrdil (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/en). Vyvíjející se lidský zárodek je velmi citlivý k působení TCDD a dalších dioxinů. To je dáno rychle se rozvíjejícími orgánovými systémy v děloze matky (www.atsdr.cdc.gov).

PCDD byly detekovány v krvi, v tukové tkáni, v mateřském mléce a v dalších tkáňových vzorcích zvířecí a lidské populace. Z více než 90 % přijímáme dibenzodioxiny v kontaminovaném mase, mléčných výrobcích a rybách. Prokázalo se,

že PCDD pronikají do plodu přes placentu a že dochází k jejich hromadění v mateřském mléce (www.atsdr.cdc.gov).

Při výrobě herbicidu a defoliantu Agent Orange, který byl používán ve vietnamské válce americkými vojáky kvůli odlistění lesů, docházelo ke vzniku 2,3,7,8-TCDD jako znečišťující příměsi. Kontaminace původních obyvatel, vojáků, lesní fauny a flóry měla dalekosáhlé následky (Podoll et al., 1986).

Pokles dioxinů zaznamenáváme od počátku sedmdesátých let 20. století. Nicméně i v dnešní době jsou několikrát překročeny stanovené limity expozice (www.atsdr.cdc.gov).

3.1 Fyzikálně-chemické vlastnosti

PCDD jsou vysoce lipofilní látky. Prokázalo se, že prostřednictvím afinity k tukové složce dochází k jejich bioakumulaci v organismech. Kumulace byla potvrzena ve vodní a suchozemské biotě (www.atsdr.cdc.gov). Odhad poločasu rozpadu 2,3,7,8-TCDD na povrchu půdy se pohybuje v rozmezí 9 – 15 let, zatímco pod povrchem půdy od 25-ti do 100 let (Paustenbach et al., 1992).

PCDD/PCDF představují v čistém stavu bezbarvé až bílé krystalické látky. Za normální teploty se jedná o látky tuhé, jen velmi málo těkavé. Rozpustnost ve vodě je velice nízká a se vzrůstajícím počtem atomů chloru ještě více klesá. Naopak afinita k tukové složce je vysoká. Dioxiny se dobře rozpouštějí v organických rozpouštědlech. Například ve chloroformu, benzenu, chlorbenzenu aj. Sloučeniny se vyznačují vysokou stabilitou vůči působení silných kyselin, oxidačních a redukčních činidel. Při vysokých teplotách jsou velice stálé. Degradace vlivem teploty nastává v rozmezí 600 – 1000 °C. Tepelný rozklad 2,3,7,8-TCDD se pohybuje okolo 750°C.

Tab. 2 uvádí základní fyzikální vlastnosti PCDD a PCDF látek (www.hzscr.cz/soubor/vyskocil-marek-vyuzitelnost-gc-ms-technik-k-chemicke-analyze-organickyh-zplodin-horeni-polymernich-materialu-ostrava-vs-b-tuo-2010-64-s.aspx).

Tab. 2 Vybrané fyzikální vlastnosti PCDD/PCDF

Typ látky	Rozpustnost [μg/l]	Teplota tání [°C]	Teplota varu [°C]	Tenze par při 25 °C [Pa]	Skupenství
PCDD	417 – 7,4.10 ⁻⁷	89 – 322	285 – 510	1,7.10 ⁻² – 1,1.10 ⁻¹⁰	pevná bezbarvá krystalická látka
PCDF	14,5 – 1,2.10 ⁻³	184 – 258	375 – 537	3,9.10 ⁻⁴ – 5.10 ⁻¹⁰	pevná bezbarvá krystalická látka

Zdroj: www.hzscr.cz/soubor/vyskocil-marek-vyuzitelnost-gc-ms-technik-k-chemicke-analyze-organickych-zplodin-horeni-polymernich-materialu-ostava-vs-b-tuo-2010-64-s.aspx

Tab. 3 přehledně znázorňuje základní fyzikálně-chemické vlastnosti pro vybrané kongenery PCDD, konkrétně molekulovou hmotnost, bod tání, teplotu varu, rozpustnost ve vodě (25/20 °C) a rozpouštědlo. Za povšimnutí stojí, že hodnoty se liší nejen počtem atomů chloru v molekule, ale i postavením chloru vůči sobě. Z tabulky vyplývá, že rozpustnost ve vodě klesá se vzrůstajícím počtem atomů chloru v molekule.

Tab. 3 Fyzikálně-chemické vlastnosti vybraných kongenerů

Charakteristika	MCDD	TrCDD	TCDD	HxCDD
Molekulová hmotnost	218,6	287,5	322	390,9
Bod tání	105,5 °C (1-) 89 °C (2-)	129 °C (1,2,4-) 153 – 163 °C (2,3,7-)	190 °C (2,3,7,8-) 219 °C (1,3,6,8-)	273 °C (1,2,3,4,7,8)
Bod varu	Nejsou data	374 °C	446,5 (2,3,7,8)	Nejsou data
Rozpustnost (25 °C H₂O)	0,417 mg/l (1-) 0,278 – 0,319 (2-)	0,00841 mg/l (1,2,4-) 4,75.10 ⁻³ mg/l (2,3,7-)	4,7.10 ⁻⁴ mg/l (1,2,3,4-) 3,2.10 ⁻⁴ (20 °C) (1,3,6,8-)	4,42.10 ⁻⁶ mg/l (20 °C) (1,2,3,4,7,8)
Organické rozpouštědlo	Nejsou data	Nejsou data	o-dichlorbenzen, benzen, chloroform,..	Nejsou data
Log K_{ow}	4,52 – 5,45 (1-, 2-)	6,86 – 7,45 (1,2,4)	7,02 (1,2,3,8-)	Nejsou data

Zdroj: www.atsdr.cdc.gov

3.2 Zdroje znečištění

3.2.1 Antropogenní činnost

Polychlorované dibenzodioxiny nemají žádné komerční využití a proto nejsou záměrně vyráběny. Mezi nejčastější zdroje rozšíření v životním prostředí patří již zmíněné antropogenní činnosti, zejména spalovací procesy a výroba jiných chemických látek. Jinak řečeno, PCDD vznikají jako vedlejší nežádoucí produkty při řadě lidských činností.

Nejvíce dibenzodioxinů se do atmosféry dostává ze spalování odpadu městského, nemocničního, odpadních kalů, spalování chlorem běleného papíru, z výfukových plynů automobilů, kouření, náhodného hoření a výroby PVC. Dále PCDD vznikají při bělení buničiny sloučeninami na bázi chloru, spalování uhlí, při chemickém průmyslu, metalurgii, produkci oceli, sekundární produkci hliníku, spalování ve velkých průmyslových topeništích, během výroby cementu a vápna, spalování odpadů v běžných domácnostech – plastové předměty, obaly, PVC, úmyslně založené požáry a uvolňování dibenzodioxinů ze sekundárních zdrojů – ze skládek a kontaminovaných ploch (www.atsdr.cdc.gov).

Od roku 1977 se začaly objevovat studie, které označují spalovny jako nejvýznamnější producenty PCDD/PCDF (Olie et al., 1977). V letech 1978 – 1982 bylo potvrzeno, že popílek z těchto zařízení obsahoval 0,2 µg PCDD/g a 0,1 µg PCDF/g (www.atsdr.cdc.gov).

PCDD/PCDF se uvolňují při teplotách okolo 200 – 400°C. Vlivem vysoké stability a odolnosti vůči působení vysokých teplot dochází k rozkladu PCDD v rozmezí 600 – 1000 °C. Zneškodnění všech dioxinů nastává při teplotách přesahujících 1000°C (www.hzscr.cz/soubor/vyskocil-marek-vyuzitelnost-gc-ms-technik-k-chemicke-analyze-organickyh-zplodin-horeni-polymernich-materialu-ostrava-vs-b-tuo-2010-64-s.aspx).

PVC je vysoce problematická látka. Během výroby polyvinylchloridu, spotřeby i likvidace vznikají nebezpečné škodlivé sloučeniny (nejen PCDD/PCDF). Chlor představuje základní surovinu pro výrobu PVC. Ten patří mezi jeden z nejpoužívanějších plastů na světě (www.atsdr.cdc.gov).

Během posledních deseti let jsou v USA průměrné koncentrace dioxinů v městském ovzduší okolo 2,3 pg/m³. Převažují zde zejména OCDD a HpCDD. 2,3,7,8-

TCDD patří mezi nejméně zastoupené kongenery (Smith et al., 1992). Koncentrace vybraných PCDD se pohybují v rozmezí: OCDD cca 0,44 – 3,16 pg/m³; HpCDD 0,21–4,4 pg/m³; HxCDD 0,6 – 0,63 pg/m³; PeCDD není téměř detekován - 0,1 pg/m³ a 2,3,7,8-TCDD <0,04 – 0,18 pg/m³ (Edgerton et al., 1989; Smith et al., 1992). Ačkoliv byl nejtoxičtější kongener TCDD zjištěn v některých městských oblastech, na venkově docházelo k jeho detekci zřídka (www.atsdr.cdc.gov).

Ve vodním prostředí byly dibenzodioxiny objeveny v organismech a ve vodním sedimentu. To není překvapivé vzhledem k jejich lipofilitě. Ve výsledku to znamená, že při konvenční úpravě vody by se PCDD neměly dostat ke konečným spotřebitelům (www.atsdr.cdc.gov). V národním studiu chemických reziduí obsažených v těle ryb, pořádané organizací EPA v letech 1986 – 1989, vědci objevili 4 PCDD kongenery, konkrétně 2,3,7,8-TCDD; 1,2,3,7,8-PeCDD; 1,2,3,6,7,8-HxCDD a 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD. Dioxiny byly zjištěny ve více než 50 % z 388 lokalit sledovaných zemí (EPA, 1992).

3.2.2 Vznik přírodní činností

Tvorba dibenzodioxinů touto cestou má podstatně menší vliv na celkovou koncentraci PCDD v životním prostředí. Zdrojem přírodního rozšíření jsou lesní požáry a sopečná činnost (www.atsdr.cdc.gov).

Zajímavé je, jakým způsobem bylo v minulých letech zdokumentováno rozšíření chloru vlivem lidské činnosti do životního prostředí. V dřevinách velmi starých stromů nelze obsah chloru téměř stanovit, naopak u současných dřevin je obsah chloru patrný. Celkově se množství chloru v dřevinách pohybuje v rozmezí 0,001 – 0,01 %, v kůře pak 0,01– 0,02 % (Crummett, 1982).

Jedna ze studií se zabývala množstvím emisí PCDD vznikajících při lesních požárech. Zjištěná koncentrace byla v rozmezí od 15 do 400 pg/m³ PCDD. Vzorky se odebíraly ve výšce deseti metrů a z letadla prolétávajícího dýmem (www.atsdr.cdc.gov). Odhaduje se, že hořící lesy a zemědělská půda tvoří v USA třetí nejčastější zdroj emisí PCDD (30 kg/rok). Spalování komunálního odpadu vyprodukuje 200 kg PCDD/rok a likvidace nemocničního odpadu 40 kg PCDD/rok (Thomas et al., 1995).

3.3 Limity dibenzodioxinů

Světová zdravotnická organizace (WHO) spolupracuje společně s Evropským centrem pro životní prostředí (ECEH). Jejich vzájemný program se zaměřuje na látky nebezpečné pro životní prostředí, konkrétně PCDD, PCDF a PCB. Zabývají se prevencí, hodnocením zdravotních rizik a v neposlední řadě se podílejí na snižování koncentrace těchto látek v biosféře. V historii se odehrálo již několik jednání hodnotících toxicitu kongenerů PCDD. V holandském Bilthovenu (prosinec 1990) byl stanoven přípustný denní příjem dioxinů TDI (tolerable daily intake). Ten činil 10 pg 2,3,7,8-TCDD/kg/den (http://www.env.go.jp/en/chemi/dioxins/tdi_report.pdf). Od té doby se objevily nové epidemiologické poznatky a koncem května 1998 ve švýcarské Ženevě za koordinace WHO-ECEH, IPCS (Mezinárodní program pro bezpečnou chemii), UNEP (Program životního prostředí OSN) a IARC (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny) došlo k přehodnocení přípustného denního příjmu (TDI). Stávající limit 10 pg TCDD/kg/den byl snížen na 1 – 4 pg/kg tělesné váhy/den. Tato hodnota je mezinárodně akceptována (WHO Consultation Geneva, 1998). I přesto se odhadovaný denní příjem dioxinů na průměrného člověka pohybuje v rozmezí 120 – 180 pg. Vlivem různého znečištění životního prostředí v určitých oblastech tento údaj značně kolísá (www.zdn.cz/clanek/p-ostgradualni-medicina/dioxiny-a-lidske-zdravi-166065).

Pro lidstvo představuje potrava nejčastější zdroj příjmu PCDD a PCDF, až z 90 %. Podle studií prováděných v průmyslových zemích je stanovená hodnota TDI pro dioxiny v Evropě a v Americe na úrovni 1 – 4 pg TEQ/kg/den, pro koplánární polychlorované bifenyly 2 – 6 pg TEQ/kg/den (WHO Consultation Geneva, 1998).

V zájmu ochrany veřejného zdraví je nezbytné udržet množství kontaminujících látek na toxikologicky přijatelné úrovni, proto vydala Komise Evropského společenství (ES) nařízení č. 1881/2006/ES ze dne 19. prosince 2006, kterým se stanoví maximální limity některých kontaminujících látek v potravinách (Tab. 4). Hodnoty byly stanoveny jako suma dioxinů PCDD/PCDF-TEQ. (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:364:0005:0024:CS:PDF>).

Emisní limity z průměrných hodnot součtového obsahu polychlorovaných dibenzodioxinů a dibenzofuranů jsou 0,1 ng TEQ/m³. Během odběru vzorku se měření stanovuje minimálně v časovém úseku šesti hodin a maximálně osmi hodin.

Obecný emisní limit (PCDD/F):

- 0,1 ng I-TEQ/m³ (Vyhláška č. 356/2002 Sb., příloha 1)
- 0,1 ng I-TEQ/m³ (Nařízení vlády č. 354/2002 Sb., kterým se stanoví emisní limity a další podmínky pro spalování odpadu)
(<http://www.szu.cz/tema/zivotni-prostredi/ochrana-ovzdusi>)

Tab. 4 Limity pro potraviny - Nařízení Komise (ES) 1881/2006, které stanovuje následující maximální limity PCDD/F v živočišných produktech; v mase a masných výrobcích (kromě používaných drobů) z těchto zvířat:

Zvíře	Suma dioxinů (PCDD/F-TEQ)	Produkty	Suma dioxinů (PCDD/F-TEQ)
Skot a ovce	3,0 pg/g tuku	Slepíčí vejce a produkty z nich vyrobené	3,0 pg/g tuku
Drůbež	2,0 pg/g tuku	Rostlinné oleje a tuky	0,75 pg/g tuku
Prasata	1,0 pg/g tuku	Směsné živočišné tuky	2,0 pg/g tuku
Syrové mléko a mléčné výrobky, včetně máselného tuku	3,0 pg/g tuku	Játra suchozemských zvířat a produkty z nich vyrobené	6,0 pg/g tuku

Modifikováno z:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:364:0005:0024:CS:PDF>

3.4 Průmyslové procesy

I přestože polychlorované dibenzodioxiny neslouží ke komerčnímu využití, hlavní zdroj PCDD představuje průmyslová výroba, a to zejména produkce 2,4,5-trichlorfenolu z 1,2,4,5-tetrachlorbenzenu. Tato reakce je silně exotermní, to znamená, že se při této substituční reakci uvolňuje velké množství tepla. Reakce probíhá okolo 180 °C. Nejsou-li během výroby zajištěny dostatečné podmínky (zejména chlazení), může docházet vlivem nekontrolovatelné teploty ke vzniku vyššího množství nežádoucího 2,3,7,8-TCDD (www.atsdr.cdc.gov).

Významné znečištění vzniká i při výrobě dalších herbicidů obsahující chlor, zejména herbicidů na základě chlorfenoxyoctové kyseliny, jejich solí a esterů (www.atsdr.cdc.gov; Opluštilová, 2004).

V historii nejvýznamnějším únikem 2,3,7,8-TCDD do životního prostředí se stal tzv. Agent Orange. Pod tímto názvem se skrývá označení pro směs 2,4,5-trichlorfenolu a 2,4-dichloroctové kyseliny v poměru 1:1. Tento herbicid používali američtí vojáci během války ve Vietnamu v letech 1962 – 1971. Spotřebovalo se téměř 50 miliónů kilogramů této látky. Agent Orange se aplikoval jako defoliant k odlesnění džungle v jihovýchodní Asii. Zasaženi byli vojáci, původní obyvatelé, veškerá fauna i flóra. Ještě nyní jsou patrné dopady na životní prostředí a zdraví lidí. Po této události se v defoliantu Agent Orange prokázala přítomnost 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxinu v množství 0,02 – 47 mg/g látky.

Dalším významným zdrojem PCDD se staly chlorfenoly používané do 50. let 20. století jako insekticidy, antiseptika, dezinfekční prostředky, konzervanty dřeva a fungicidy při výrobě papíru (www.atsdr.cdc.gov).

3.5 Transport a distribuce v životním prostředí

PCDD představují látky velmi nebezpečné pro životní prostředí. Dibenzodioxiny se mohou nacházet jak v plynné fázi, tak naadsorbované na povrchu malých částic, v zemině i vegetaci. V půdě jsou tyto složky velice stálé a vlivem jejich lipofility nedochází k vymývání vodou. K velkým rizikům patří spad těchto látek na rostliny, zejména krmné trávy, kdy pozřením zvířete, jenž je součástí potravního řetězce lidí, se PCDD dostávají do lidského organismu. Vlivem afinity k tukové složce se tyto sloučeniny distribuují do masa a mléka. Do ryb se dioxiny dostávají z usazenin v sedimentech.

Větretem mohou být dibenzodioxiny rozšířeny i na velmi dlouhé vzdálenosti. Jejich degradace UV zářením je pomalá, trvá několik let. Stopy dioxinů byly nalezeny až na Antarktidě, na místních živočiších. Proto představují dioxiny a dibenzofurany globální problém (www.atsdr.cdc.gov).

3.5.1 Vzduch

Mezi hlavní zdroje úniku PCDD do ovzduší patří antropogenní činnost ze spalovacích procesů, výroby a používání chemických látek kontaminovaných PCDD. Důkazy naznačují, že přírodní spalovací procesy (např. lesní požáry nebo sopečná činnost) mohou být též zdrojem PCDD, ale v daleko menší míře. EPA nedávno identifikovala 5 nejčastějších zdrojů kontaminace ovzduší prostřednictvím 2,3,7,8-TCDD. Procentuální podíl znečištění je: 68 % tvoří spalování komunálního odpadu; 12,3 % spalování lékařského odpadu; 8,9 % spalování nebezpečného odpadu; 3,5 % sekundární tavení hliníku a 3,0 % tvoří jiné biologické spalování. Těchto pět kategorií tvoří 95,9 % všech pevných emisí 2,3,7,8-TCDD v ovzduší (www.atsdr.cdc.gov).

3.5.2 Voda

Polychlorované dibenzodioxiny se do vody mohou dostat několika způsoby. Největším zdrojem kontaminace je průmyslové vypouštění odpadních vod, depozice částic vznikající ze spalování rozličných materiálů, smývání a odplavování používaných chlorovaných pesticidů a vyplavování chlorovaných odpadů. Migrace chemického odpadu s obsahem PCDD ze skládek vede ke kontaminaci povrchových a podzemních vod (www.atsdr.cdc.gov). PCDD a PCDF, konkrétně 2,3,7,8-TCDD a 2,3,7,8-TCDF, se také mohou nacházet v odpadních vodách a kalech z výroby buničiny a papírenského průmyslu. I když jsou dioxiny lipofilní a prakticky nerozpustné ve vodě, bylo zjištěno, že asi 90 % látky se adsorbuje na sediment a na organismy žijící v ní. Během provedených experimentů, ve kterých se posuzovala suspenze sazí a prachu z hořících PCB, se zjistilo, že rozvířená suspenze obsahovala až 100 ng/ml PCDD/PCDF. Jakmile se odebíral vzorek vody, v níž došlo k usazení sazí a prachu, nebyl zachycen téměř žádný PCDD/PCDF (Buser, 1987; Opluštilová, 2004).

3.5.3 Půda

V historii docházelo k znečištění půdy prostřednictvím aplikace a nakládání s kontaminovanými průmyslovými odpady a z atmosférického spadu částic a plynů s naadsorbovanými polychlorovanými dibenzodioxiny (Hutzinger et al., 1985).

V důsledku postřiku koňských arén, silnic a parkovišť byla roku 1970 zasažena rozsáhlá oblast Missouri směsí použitých olejů a chemického odpadu kontaminovaného

PCDD. Tento chemický odpad vznikající při výrobě 2,4,5-TCP se poté používal k výrobě hexachlorofenu. Několik tisíc litrů kontaminovaného odpadu bylo rozptýleno po značné části jihozápadní a východní Missouri (Tiernan et al., 1985).

Jeden z největších úniků PCDD do ovzduší byl zaznamenán nedaleko italského městečka Seveso, v továrně vyrábějící 2,4,5-T. Vlivem lidské chyby došlo k přehřátí a výbuchu chemičky. Půdní vzorky této průmyslové havárie byly měřeny ve třech oblastech. Zóna A tvořila nejvíce kontaminovanou oblast, zóna B středně kontaminovanou oblast a zóna R s nejnižší koncentrací 2,3,7,8-TCDD. Zaznamenaná průměrná půdní koncentrace PCDD v těchto třech oblastech činila $230 \mu\text{g}/\text{m}^2$ (maximálně $5477 \mu\text{g}/\text{m}^2$) v zóně A, $3 \mu\text{g}/\text{m}^2$ (maximálně $43,9 \mu\text{g}/\text{m}^2$) v zóně B a $0,9 \mu\text{g}/\text{m}^2$ (max. $9,7 \mu\text{g}/\text{m}^2$) v zóně R (Cerlisi et al., 1989; Mocarelli et al., 1991). Při experimentech prováděných s 2,3,7,8-TCDD se ukázalo, že největší množství této noxy se nachází v horních vrstvách půdy, do 15 centimetrů. K rozšíření dioxinů dochází mechanickým pohybem zeminy nebo při erozivních procesech, při kterých jsou částičky prachových zrn unášeny větrem a dešťovou vodou (www.atsdr.cdc.gov).

PCDD a PCDF se mohou z půdy také vypařovat. Tento děj nastává jen v nejsvrchnějších pěti milimetrech zeminy. Potvrzeno to bylo na vzorcích ze Sevesa (Josephson, 1983). K největšímu vypařování dochází v letních měsících a během prvního roku po zamoření (www.atsdr.cdc.gov).

3.6 Degradace dibenzodioxinů

Jak vyplývá z fyzikálně-chemických vlastností, jsou dioxiny velice stálé a stabilní sloučeniny. K jejich degradaci dochází vlivem UV záření za přítomnosti donoru vodíkového iontu. Donorem vodíkového iontu mohou být v přírodě například vosky na povrchu rostlin nebo organismy vytvářející na vodní hladině tzv. ochranné filmy. Degradace v půdě se odhaduje až na 100 let. Velmi záleží na typu půdy i na přítomnosti půdních mikroorganismů, dále také na pozici a počtu atomů chloru v molekule. Ve vodním prostředí postupuje UV záření pomaleji (www.atsdr.cdc.gov).

Fotolýza představuje hlavní cestu biodegradace PCDD ve vodných médiích (Hutzinger et al., 1985). Samotný proces je pomalý, nicméně k rychlejší degradaci dochází vlivem určitých podmínek (např. působením UV záření a přítomností organického vodíku jako donoru) (Crosby et al., 1973). Fotolytické chování PCDD v organickém médiu nemusí přesně odrážet fotolytické chování těchto látek

v přírodních vodách (Hutzinger et al., 1985). Obecně lze konstatovat, že degradace méně chlorovaných PCDD probíhá rychleji, nežli u dibenzodioxinů s vyšším stupněm chlorace. Atomy chloru v polohách 2,3,7,8 jsou více náchylné k fotolýze, než je tomu u poloh 1,4,6 a 9 (Crosby et al., 1973; Hutzinger et al., 1985).

Jedna ze studií zkoumala fotodegradaci 2,3,7,8-TCDD, 1,3,6,8-TCDD a 1,2,3,4-TCDD působením xenonové výbojky o různých vlnových délkách. Vlivem fotolýzy byla na izomerech TCDD pozorována reduktivní dechlorace. Po 200 minutách ozařování 2,3,7,8-TCDD xenonovou lampou docházelo ke vzniku 2,3,7-TrCDD, 2,7-DCDD, 2,8-DCDD, 2-MCDD a DD. Poločas fotodegradace 2,3,7,8-TCDD při maximální vlnové délce 252,6 nm a 318,6 nm činil 72,6 minut a 29,7 minut. Po 267 minutách ozařování xenonovou lampou tvořil 1,3,6,8-TCDD kongenery 1,3,6-TrCDD, 1,3-DCDD a 1,6-DCDD, 1-MCDD, 2-MCDD a DD, zatímco izomer 1,2,3,4-TCDD tvořil 1,2,3-TrCDD, 1,2,4-TrCDD, 1,2-DCDD, 1,3-DCDD, 1,4-DCDD, 2,3-DCDD, 1-MCDD, 2-MCDD a DD (Koshioka et al., 1989a; 1989b; www.atsdr.cdc.gov).

Degradace 2,3,7,8-TCDD v půdě představuje relativně pomalý proces v porovnání s fotolýzou ve vodném prostředí. 2,3,7,8-TCDD kontaminující půdu nebo pevný povrch se zdá být extrémně odolný vůči působení slunečního světla a rozkládá se velmi pomalu. Možností, jak urychlit rozsah fotolýzy, je přidávání organických rozpouštědel do půdy. Použitím směsi rozpouštědel z tetradekanu a 1-butanolu v kombinaci s expozicí TCDD za přístupu slunečního záření vyústilo v 61% – 85% fotodegradaci TCDD po šedesáti dnech (www.atsdr.cdc.gov).

Za zmínku stojí skutečnost, že při rozkladu OCDD (10 mg/kg) fotolytickou reakcí dochází ke vzniku méně chlorovaných PCDD, zejména 2,3,7,8-TCDD, 1,2,3,7,8-PeCDD a tří HxCDD. Fotolýza OCDD probíhá v půdě v průměrné hloubce 0,06 až 0,13 mm (Miller et al., 1989a). Přibližně 30 – 45 % exponovaného OCDD se rozložilo po pěti dnech ozařování. Po dalších deseti dnech už nebyly zaznamenány výraznější změny (www.atsdr.cdc.gov). K těmto reakcím dochází pouze v mělkém povrchu půdy. Přeměna OCDD na toxičtější TCDD, PeCDD a HxCDD homology je nízká (0,5 - 1 %) ve srovnání s fotodechlorací na HpCDD (67 %). Fotolýza může být významným zdrojem těchto toxických izomerů (Miller et al., 1989a).

3.7 Neúmyslné úniky dibenzodioxinů, havárie

Většina zemí sleduje hodnoty dibenzodioxinů v potravinách. Toto preventivní opatření vede k včasné detekci a zabránění kontaminace ve větším měřítku. Jedním z odhalených případů bylo zachycení zvýšeného množství dioxinů v mléce v Nizozemsku (rok 2004). Do krmných směsí pro zvířata se nedopatřením dostal kontaminovaný jíl používaný při jejich výrobě. Další incident v Nizozemsku byl zaznamenán v roce 2006. Opět došlo k objevení zvýšené koncentrace PCDD v krmivech. Identifikovaným zdrojem kontaminace se stal tuk používaný při výrobě krmných směsí (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/en).

V Belgii (1999) odhalili na několika farmách sníženou produkci slepičích vajec se slabší skořápkou. Objevila se i vyšší nemocnost slepic a kuřat. Podle získaných údajů obdržel závod na zpracování tuků a olejů, zvaný Verkest, 8 tun živočišného tuku kontaminovaného motorovým olejem. Tento tuk se použil na výrobu krmiv, která se dodávala na více než 2000 farem. Kvůli kontaminaci a následnému nebezpečí nařídila Evropská unie svým členům zlikvidovat kuřecí maso a vejce dovážená z podezřelých belgických farem. Později se zákaz rozšířil i na mléčné výrobky, hovězí a vepřové maso (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/en).

Další případ vyšel najevo v Německu v roce 1998, kdy kontroly zachytily vysoké koncentrace dioxinů v prodávaném mléce. Zdrojem PCDD se staly pelety z citrusové vlákniny, které se používaly jako krmivo. Tyto pelety se dovážely z Brazílie. Vyšetřování vedlo k zákazu dovozu všech citrusových dužin z Brazílie do zemí EU (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/en).

V roce 1985 v Kanadě byla vyšetřována kuřata, která měla v tukové tkáni polychlorované dibenzodioxiny, konkrétně hexa- (27 ng/kg), hepta- (52 ng/kg) a octa- (90 ng/kg) PCDD. Hladina více chlorovaných PCDF se shodovala. Oproti tomu méně chlorované PCDD a PCDF se nenalezly. Šetřením se zjistilo, že ke kontaminaci došlo prostřednictvím dřeva naimpregnovaného pentachlorfenolem a použitého na výstavbu drůbežárny (Opluštilová, 2004).

V České republice bylo koncem roku 2008 objeveno velké množství dioxinů v dováženém vepřovém mase a v dalších vepřových výrobcích. Překročený limit byl až 200 krát vyšší, než je stanovený bezpečný denní maximální příjem dioxinů. To samé se opakovalo i v roce 2011.

V historii se zaznamenalo i několik případů úmyslné lidské otravy dioxiny. Nejznámějším případem se stala událost v roce 2004, kdy byl ukrajinský prezident Viktor Juščenko otráven kontaminovaným jídlem. Jeho obličej poté po několik měsíců znetvořovalo chlorakné (Obr. 3)

(http://is.muni.cz/th/310103/lf_b/Endokrinni_disruptory.pdf).



Obr. 3 Vývoj chlorakné. Victor Juščenko před otravou (A), 3 měsíce po (B) a 3,5 roku otravě TCDD(C)

Převzato z: http://is.muni.cz/th/310103/lf_b/Endokrinni_disruptory.pdf

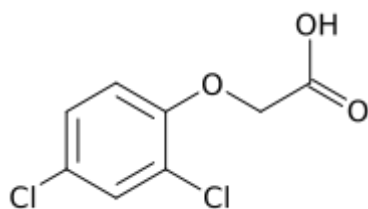
3.7.1 Havárie v italském Sevesu

V sobotu 10. července 1976 vybuchl chemický reaktor, v továrně Icmesa ve vesnici Meda, nedaleko města Seveso. V Sevesu žilo okolo 14 tisíc obyvatel. Vinou lidského pochybení došlo během výrobního procesu k přehřátí a horké jedovaté páry vytryskly do ovzduší. Továrna v té době patřila švýcarské firmě Givaudan, dceřinné společnosti farmaceutického velikána Hoffmann-La Roche. V chemičce se vyráběl TCP, který se používal jako herbicid likvidující dřevinaté plevely (např. ostružník). Škodliviny se rozšířily větrem a usadily se na polích, veškerých rostlinách, hospodářském dobytku a i na lidech z blízkého Sevesa. Dioxinový oblak byl dlouhý 6 kilometrů a 1 kilometr široký. V továrně pracovalo jen několik zaměstnanců. Ti nehodu rychle odstranili. Vedení firmy prohlásilo havárii za běžnou a nebyla vydána žádná výjimečná opatření. Asi po deseti dnech společnost oznámila, že unikly jedovaté páry, konkrétně 2,3,7,8-TCDD. To už se začaly u lidí objevovat první příznaky otravy. Do ovzduší se dostaly asi 2 kg dioxinů, které v okolí Sevesa zamořily téměř 2000 hektarů půdy. Na následky nehody onemocnělo téměř 200 dospělých lidí a všechny děti. Bezprostředně po havárii nedošlo k žádnému úmrtí. Odstraněním kontaminované zeminy vzniklo 150 tun odpadu. Dlouho se táhly spory o jeho likvidaci. Po šesti letech se jí nakonec ujala italská firma Mannesmann. Dekontaminace stála italskou vládu

32 miliónů dolarů. Odpad měl být zlikvidován v určeném francouzském skladu. Po letech bylo zjištěno, že místo odvozu odpadu do Paříže, se odpad volně uložil v budově bývalých jatek ve francouzské vesnici Angilcourt (www.atsdr.cdc.gov; Opluštilová, 2004).

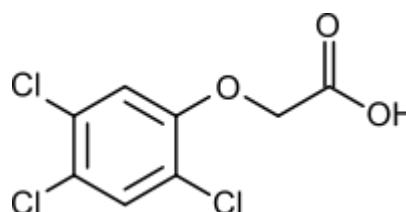
3.7.2 Agent Orange

Pod názvem Agent Orange se skrývá označení pro směs 2,4,5-trichlorfenolu a 2,4-dichloroocetové kyseliny v poměru 1:1 (Obr. 3, 4). Nejtoxičtější kongener PCDD 2,3,7,8-TCDD vzniká při výrobě 2,4,5-trichlorfenolu jako nežádoucí příměs. Každá chemická bojová látka se při dodávce označovala barevným pruhem. Tato směs měla na sudu oranžový pruh, proto se katastrofa pojmenovala jako tzv. Agent Orange.



Obr. 4 Strukturální vzorec 2,4-D

Převzato z: http://www.merck-chemicals.com/czech-republic/kyselina-2-4-dichlorofenoxyoctova/MDA_CHEM-820451/p_r5eb.s1LFiQAAAEWfuEfVhTl



Obr. 5 Strukturální vzorec 2,4,5-T

Převzato z: <http://www.agentorangecanada.com/245T.php>

Tato látka se používala jako herbicid a defoliant, tj. přípravek používající se z důvodu odlesnění vietnamské džungle během války v letech 1962 – 1971. Odstraněním flóry docházelo k usnadnění terénního průniku amerických vojáků. V jižním Vietnamu americké letecké síly rozprašovaly Agent Orange na lesy a zemědělskou půdu. Operace nesla krycí název Ranch Hand. Odhaduje se, že celkem vojáci použili okolo 70 tisíc tun defoliantu, který mohl obsahovat přibližně 150 kg dioxinu. Celosvětově největšími výrobci byly americké agrochemické firmy Monsanto a Dow Chemical (www.cancer.org/Cancer/CancerCauses/OtherCarcinogens/IntheWorkplace/agent-orange-and-cancer).

Jedna ze složek Agent Orange (2,4,5-T) se od roku 1965 vyráběla i v Československu, v chemičce Spolana Neratovice. Odtud se prodával 2,4,5-T

prostředníkovi, který dodával pesticid na americké letecké základny ve Vietnamu pro výrobu Agent Orange. Během krátké doby vážně onemocněly desítky zaměstnanců firmy Spolana Neratovice, kteří se podíleli na výrobě pesticidu. Výroba a provoz byly ukončeny v roce 1968 (<http://plebs.cz/politika/bojova-latka-agent-orange-mrzaci-i-po-50-ti-letech>).

Zasaženy byly nejen rostliny, ale i zvířata a lidé. V roce 1970 došlo k testování látky na laboratorních zvířatech. O rok poté se používání ve Vietnamu ukončilo. Po návratu vietnamských veteránů z války docházelo k hlášení mnoha onemocnění od kožních vyrážek, rakoviny, psychických příznaků, vrozených vad, poškození imunity a dalších nežádoucích projevů. Toto zjištění spustilo řadu vědeckých studií, kde se potvrdilo to, čeho se většina lidí obávala. Začaly probíhat velké hromadné žaloby, zejména v letech 1979. Americká vláda nakonec odškodnila vietnamské veterány a přerozdělila přes 200 miliónů dolarů (www.cancer.org/Cancer/CancerCauses/OtherCarcinogens/IntheWorkplace/agent-orange-and-cancer).

Provedené studie na amerických veteránech z vietnamské války poskytují nejvíce informací o škodlivém působení dioxinů na lidstvo, zvláště pak 2,3,7,8-TCDD. Při pokusech na laboratorních zvířatech se potvrdil vztah mezi častějším výskytem rakovinných onemocnění a expozicí 2,3,7,8-TCDD. Nejméně 3 studie vietnamských veteránů poukazují na možnou souvislost akutní myeloidní leukémie a intoxikace TCDD (www.atsdr.cdc.gov).

Herbicide tvořící defoliant Agent Orange jsou samy o sobě vysoce toxickými látkami, nicméně u laboratorních zvířat nedošlo k potvrzení zvýšené incidence případů rakoviny. Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) vyhodnocuje fenoxysterbicide, včetně 2,4-D a 2,4,5-T, jako pravděpodobné lidské karcinogeny.

Mezi další zdravotní problémy hlášené vietnamskými veterány byly chlorakné (vyrážka způsobená vysokou hladinou exponovaného chloru), amyloidóza, přechodné periferní neuropatie (projevující se zejména mravenčením a necitlivostí v rukách a nohách), Parkinsonova nemoc, pozdní kožní porfyrie, ICHS a diabetes mellitus 2. typu (www.cancer.org/Cancer/CancerCauses/OtherCarcinogens/IntheWorkplace/agent-orange-and-cancer).

Na Obr. 6, 7 a 8 jsou patrné následky působení herbicidu s názvem Agent Orange, konkrétně jeho nežádoucí příměsi 2,3,7,8-TCDD. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří chlorakné (Obr. 6). Vzhledem k tomu, že plod je velmi citlivý k působení chemických látek, docházelo v některých případech k vrozeným deformacím (Obr. 7,

Obr. 8). O nežádoucích účincích PCDD, zejména 2,3,7,8-TCDD, bude pojednáno později.



Obr. 6 Chlorakné

Převzato z: <http://plebs.cz/politika/bojovalatka-agent-orange-mrzaci-i-po-50-ti-letech>



Obr. 7 Vrozené deformace

Převzato z: <http://plebs.cz/politika/bojovalatka-agent-orange-mrzaci-i-po-50-ti-letech>



Obr. 8 Vrozené deformace

Převzato z: <http://plebs.cz/politika/bojovalatka-agent-orange-mrzaci-i-po-50-ti-letech>

3.7.3 Úniky dibenzodioxinů v ČSR/ČR

Zde je uveden výčet několika událostí pravděpodobného úniku polychlorovaných dibenzodioxinů na území ČSR/ČR mezi lety 1965 – 2009. PCDD se do ovzduší dostávají z chemického průmyslu, spaloven odpadů, letišť, ale také z běžných domácností, ve kterých dochází k hojnému spalování různých organických látek (PVC, kabely, plastové láhve).

- 1965 – 1968** Únik dioxinů při výrobě nebezpečného herbicidu 2,4,5-T (součást defoliantu Agent Orange) vyráběného v chemičce Spolana Neratovice. Poté, co onemocněla řada pracovníků, byl provoz uzavřen.
- 7. 3. 1997** Exploze a posléze požár ve spalovně nebezpečných odpadů Emseko Zlín, spalovna zcela lehla popelem. Důvodem se stalo nechtěné přimíchání výbušné látky ke zdravotnickému odpadu.
- 14. – 21. 5. 1998** Sedm dní hořel sklad Linde-Frigera v Berouně. Přítomnost PVC a dalších chlorovaných látek zapříčinily vznik PCDD. Tato domněnka se potvrdila pozdějšími rozbory popela.
- 30. – 31. 3. 2002** Rozsáhlý požár na skládce nebezpečných odpadů v Zákupech na Českolipsku.
- 21. 6. 2002** Požár upotřebených olejů, které vzplály od vysokozdvizného vozíku ve spalovně ELO HK (v Hradci Králové).
- 21. 11. 2002** Rozsáhlý požár výroby epoxidových pryskyřic ve Spolchemii v Ústí nad Labem. Provoz lehl popelem.
- 9. – 11. 3. 2006** Na skládce v Tušimicích hořely zbytky molitanových a jiných plastových dílů. Ty sloužily jako výplně autoopěrek.
- 7. – 8. 6. 2006** Opakovaný požár nelegálně navezených pneumatik ve vojenském prostoru Ralsko.
- 12., 22. 7. 2006** Na Mostecku, poblíž Litvínova, došlo k opakovanému požáru skládky odpadů společnosti Celio.
- 7. – 8. 5. 2009** Noční požár komunálního odpadu v areálu ostravské společnosti OZO (<http://arnika.org/havarie-a-pozary>).

3.8 Detekce

Detekci dioxinů a jim podobných látek se věnuje mimořádná pozornost. Nejvýznamnějšími PCDD/PCDF jsou 2,3,7,8-tetrachlorované substituované kongenery, přičemž rostoucí počet atomů chloru (od 4 do 8) obecně vede k poklesu toxicity. Dioxiny je možné stanovit plynovou chromatografií v kombinaci s hmotnostně spektrometrickou detekcí (GC-MS).

A) Plynová chromatografie

Jedná se o separační a zároveň analytickou metodu pro separaci a analýzu směsí látek, jejímž základem je rozdělování složek mezi mobilní a stacionární fázi.

B) Hmotnostní spektrometrie

Hmotnostní spektrometrie představuje fyzikálně-chemickou metodu pro určování hmotností atomů, molekul a jejich částí po jejich převedení na kladné nebo záporné ionty. Tato metoda má velmi dobrou vypovídající schopnost o struktuře analyzovaných látek.

Postupy a podmínky pro stanovení PCDD jsou obsažené v dokumentu o revidované metodě EPA 1613/B nebo jiné metodě se srovnatelnou účinností (<http://eagri.cz/public/web/mze/legislativa/pravni-predpisy-mze/tematicky-prehled/100048360.html>).

Detekce a screening dibenzodioxinů se řídí vyhláškou č. 211/2004 Sb., o metodách zkoušení a způsobu odběru a přípravy kontrolních vzorků přílohy 7. (Příloha 7: Příprava vzorků a požadavky na metody zkoušení použité pro stanovení množství dioxinů [dibenzo-1,4-dioxinů] a stanovení polychlorovaných bifenyľů s dioxinovým efektem v určitých potravinách) (<http://eagri.cz/public/web/mze/legislativa/pravni-predpisy-mze/tematicky-prehled/100048360.html>).

Pro stanovování sedmnácti nejvýznamnějších kongenerů PCDD a PCDF je k dispozici metoda EPA 1656: U. S. EPA 1656 HRGC/HRMS (Tetra-through Octa-Chlorinated Dioxins and Furans by Isotope Dilution High Resolution Gas Chromatography/High Resolution Mass Spectrometry).

Tato metoda navrhuje stanovení PCDD, PCDF i PCB metodou plynové chromatografie s velkým rozlišením a s hmotnostní spektrometrickou detekcí. Zkoušené látky se nejprve extrahují rozpouštědlem, následně se zahušťují a několikanásobně čistí.

Jelikož jsou postupy pro stanovení sloučenin PCDF a PCDD instrumentálně, pracově a finančně náročné, provádí jejich stanovování jen omezený počet laboratoří. (<http://www.irz.cz/node/173>).

3.9 Mechanismus účinku

Mechanismus toxického působení dibenzodioxinů a jim podobných sloučenin není zcela znám, nicméně existuje značné množství studií, zejména pro 2,3,7,8-TCDD (Okey et al., 1994; Poland a Knutson, 1982). PCDD, PCDF a koplánární polychlorované bifenyly mají podobnou chemickou strukturu a konstrukční uspořádání, proto se u nich předpokládá společný mechanismus účinku. Působení TCDD je spojováno s indukcí cytochromu P-450 asociovaného s aktivitou Ah-hydroxylázy (AHH). Specifičnost této enzymové indukce byla později spojována s aktivací jednoho receptoru, tzv. Ah-receptoru. Tento receptor vědci identifikovali v jaterních a extrahepatálních tkáních různých laboratorních zvířat, savčích buněčných kulturách, lidských orgánech a také u jiných živočišných druhů než savců (www.atsdr.cdc.gov; Okey et al., 1994). Při studiích se odhalila odlišná afinita kongenerů PCDD k Ah-receptoru. Příčinou může být rozdílná substituce chlorem. Látka s nejvyšší afinitou k Ah-receptoru je 2,3,7,8-TCDD. Přidáváním atomů chloru nebo změnou tetrasubstituovaných kongenerů v nelaterální substituenty dochází k nižší vaznosti na Ah-receptor (Mason et al., 1986). 2,3,7,8-TCDD a strukturálně příbuzné halogenované aromatické sloučeniny indukují, zejména v játrech, celou řadu mikrozomálních enzymů. Mezi nejvíce studované enzymy patří AHH a EROD (Ethoxyresorufin-O-deethylaza) (markery aktivity CYP1A1) (Safe, 1986). Jak již bylo uvedeno, 2,3,7,8-TCDD a strukturálně příbuzné látky vyvolávají aktivaci Ah-receptoru celou řadu biologických reakcí, včetně změn v metabolismu, tělesné hmotnosti, atrofii brzlíku, snížení obranyschopnosti imunitního systému, hepatotoxicitu, chlorakné a jiné kožní léze. Aktivace receptoru má také podíl na poruchách endokrinního a parakrinního systému, změnách v růstu a dělení buněk. Tyto účinky byly pozorovány jak u laboratorních zvířat, tak u člověka (www.atsdr.cdc.gov).

Aktivovaný receptor způsobí dvě hlavní změny. V první řadě dochází ke změně transkripce skupiny genů, které jsou vnímavé vůči působení dioxinů. V druhé řadě se okamžitě aktivují tyrozinové kinázy. Zvýšená transkripce některých genů vyvolává zvýšenou syntézu několika enzymů vázajících se k cytochromu P-450. Zejména jde o enzymové indukce CYP1A1, CYP1A2 a CYP1B1. Dalšími enzymy jsou glutathion S-transferáza a UDP-glukuronosyltransferáza. Jiní vědci se shodují na regulaci transkripce genů regulujících CYP1A1, CYP1A2 a glutathion S-transferázu, ale i regulaci transkripce aldehyd-3-dehydrogenázy. Podmínkou pro indukci CYP1A2 je

hepatický faktor. Z tohoto vyplývá, že k působení CYP1A2 nedochází v extrahepatálních tkáních (www.atsdr.cdc.gov). V provedených studiích s CYP1A1 bylo zjištěno, že jedinci s vyšší aktivitou tohoto enzymu mají častější karcinom plic (Rannung et al., 1995). Ah-receptor se vyznačuje značnou polymorfií. Díky tomu je expozice dioxiny poměrně interindividuální (www.atsdr.cdc.gov).

Polychlorované dibenzodioxiny tedy mají vliv na transkripci a translaci několika genů, včetně několika onkogenů, faktorů regulující růst, hormonů, receptorů a genů pro metabolismus některých léčiv. Novější výzkumy zaznamenaly účinky na některé enzymy a proteiny (kinázy) podílející se na procesech transdukce buněčného signálu, jakož i řízení buněčného cyklu (Birnbaum, 1994a). Výrazně zvýšené hladiny CYP1A1 mRNA byly pozorovány u laboratorních zvířat při nízké dávce 0,1 μg 2,3,7,8-TCDD/kg hmotnosti/den (www.atsdr.cdc.gov). Prostřednictvím Ah-receptoru dochází k částečnému ovlivnění procesu hyperkeratinizace, který probíhá cestou zrychlené diferenciaci buněk z bazálních vrstev epidermis (www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dioxiny-a-lidske-zdravi-166065).

Pohlavní ústrojí samců je vůči působení TCDD velmi citlivé. Mnoho z pozorovaných účinků bylo spojováno se schopností TCDD snižovat plazmatické koncentrace androgenů. Skutečnost, že se TCDD přenáší z matky na plod a novorozence během kojení, má velký vliv na mužský reprodukční systém. Testosteron a jeho metabolit dihydrotestosteron (DHT) jsou prenatálně a brzy po narození nezbytné pro rozvoj druhotných pohlavních orgánů a pro budoucí zahájení spermatogeneze. Vědci naznačují, že k demaskulinizaci a feminizaci sexuálního chování přispívá skutečnost, že perinatální expozice 2,3,7,8-TCDD narušuje sexuální diferenciaci centrálního nervového systému závisícího na přítomnosti androgenů během raného vývoje (www.atsdr.cdc.gov).

Mimo to je 2,3,7,8-TCDD schopen jak in vitro, tak in vivo blokovat některé estrogenní účinky (www.atsdr.cdc.gov). Estrogeny jsou nezbytné pro normální vývoj dělohy. Mechanismus antiestrogenních účinků se zdá být spíše v souvislosti s poklesem gonadální tkáně reagovat na estrogeny, nežli na zvýšený metabolismus estrogenů (DeVito et al., 1992). Avšak studie na buněčných kulturách MCF-7 (estrogen-citlivé buňky odvozené z lidského prsního adenokarcinomu, estrogen-responsive cells derived from a human breast adenocarcinoma) ukázaly, že antiestrogenní aktivita může být též příčinou zvýšeného metabolismu estrogenů prostřednictvím reakce noxy

s Ah-receptorem, anebo vede ke snížení počtu estrogenních receptorů v jádře (www.atsdr.cdc.gov).

3.9.1 Mechanismus karcinogenity

Karcinogenní mechanismus účinku TCDD není zcela objasněn, ale existuje značné množství důkazů o tom, že se nejedná o přímé poškození DNA. Četné studie neprokázaly mutagenní vlastnosti TCDD v Amesově testu (Wassom et al., 1978). Proto se předpokládá, že 2,3,7,8-TCDD může měnit schopnosti některých endogenních i exogenních látek, které poté poškozují DNA. V některých případech vedla zvýšená enzymová indukce k nárůstu tvorby DNA škodlivých metabolitů. Nedávná studie také naznačila, že indukce CYP1A1 může vést ke zvýšené tvorbě kyslíkových radikálů a následnému oxidačnímu poškození DNA, které způsobuje mutaci a vznik rakoviny. Role indukce CYP1A2 je méně prozkoumána. Při studiích in vitro i in vivo s TCDD vyšlo najevo, že 2,3,7,8-TCDD se zdá být poměrně silným induktorem řady onkogenů (www.atsdr.cdc.gov).

Další z možných příčin karcinogenního působení TCDD představuje případná role glukuronyltransferázy (UDPGT). UDP-glukuronyltransferáza charakterizuje skupinu izoenzymů katalyzujících konjugaci celé řady endogenních substrátů stejně jako různých xenobiotik ve většině tkání živočišného organismu. V jaterní buňce se UDP-glukuronyltransferáza nachází v endoplazmatickém retikulu. UDPGT se tedy podílí na metabolismu některých exogenních i endogenních látek. Vlivem reakce zprostředkované Ah-receptorem indukuje 2,3,7,8-TCDD syntézu alespoň jednoho izoenzymu UDPGT. Příkladem je účinek dlouhodobé stimulace štítné žlázy TSH (thyroid stimulating hormone). To se přičítá snížené hladině T₄ (tyroxinu) prostřednictvím konjugace s UDPGT. Snížené hladiny tyroxinu vyvolávají reakci zvýšené tvorby TSH. Tyto poznatky jsou potvrzené experimenty na hlodavcích, u kterých 2,3,7,8-TCDD vyvolal snížení hladiny T₄ v krvi a následné zvýšení TSH (www.atsdr.cdc.gov).

Karcinogenita souvisí se specifitou tkáně, neboť u potkanů 2,3,7,8-TCDD inicioval zvýšení nádorového onemocnění jater, ale naopak snížení výskytu nádorů prsních žláz, dělohy a hypofýzy (Kociba et al., 1978a). Jedna jediná dávka TCDD u potkanů snižovala vazebná místa jaterního estrogenního receptoru (ER) pro estrogény. Vysvětlení lze hledat i v možném zrychlení metabolismu estrogénů důsledkem UDPGT

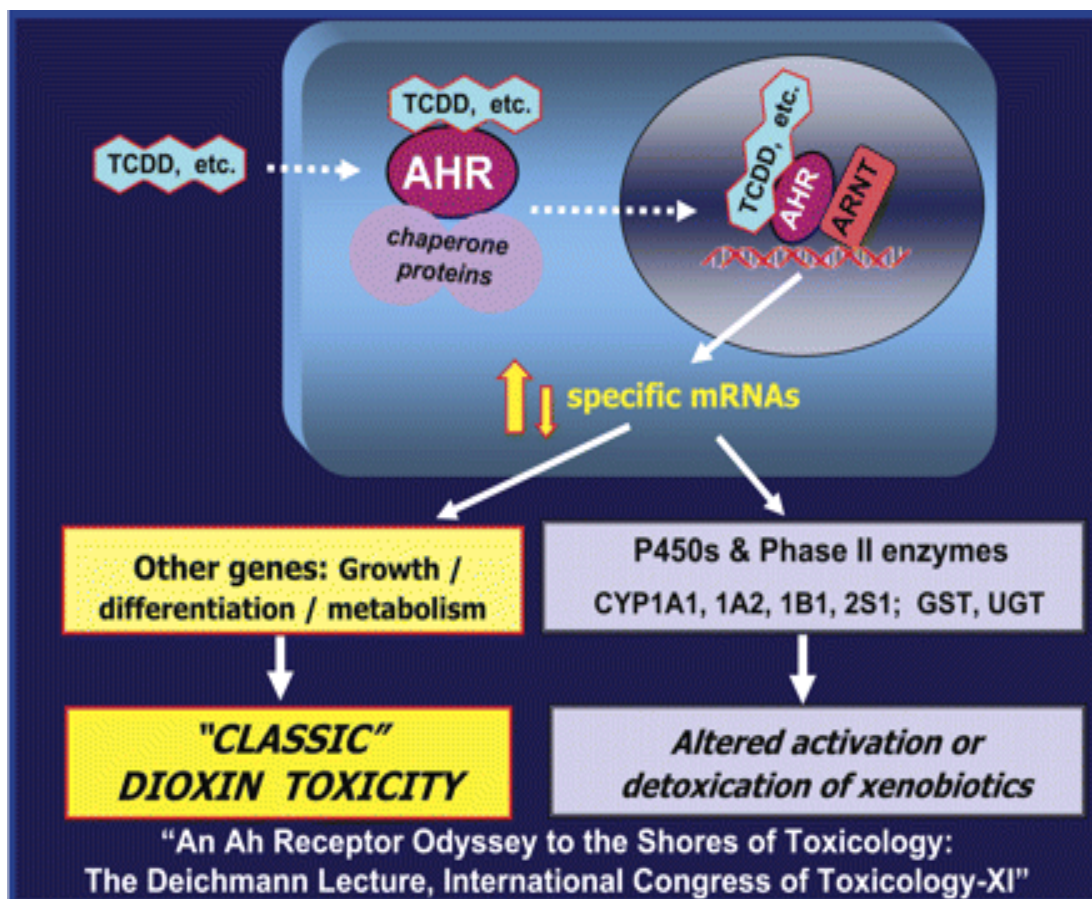
indukce (www.atsdr.cdc.gov). Zvýšený estrogenový metabolismus byl pozorován u MCF-7 buněk karcinomu prsu po přidání 2,3,7,8-TCDD (Gierthy et al., 1988).

3.10 Aryluhlovodíkový receptor (Ah-receptor)

Neobsazený Ah-receptor se nachází v cytoplazmě a existuje jako heterodimer v multiproteinovém komplexu, zejména se dvěma molekulami bílkovin: Hsp 90 (heat shock protein) (90kDa) a proteinem velikosti 43 kDa (Chen a Perdew, 1994). Hsp 90 se zdá být důležitý pro udržení správného konformačního postavení. Přesná role 43kDa proteinu není dosud známa. Vazbou ligandu na Ah-receptor se zahájí série dosud přesně nevysvětlitelných reakcí, které vedou k disociaci hsp90 a následné translokaci z cytoplazmy do jádra. Transport je umožňován prostřednictvím ARNT (Ah-receptor nuclear transport protein). Role ARNT jako translokátoru byla některými vědci zpochybňována (www.atsdr.cdc.gov). Panuje tvrzení, že ARNT spolupracuje s ligandem Ah-receptoru na tvorbě heterodimerického DNA-vázajícího proteinového komplexu, který se váže na DNA a aktivuje geny (Whitlock, 1993). Tento společný komplex se na DNA napojuje v místě zvaném dioxinový responzivní element (DRE), neboli xenobiotický responzivní element (XRE). Vazba heterodimeru AhR/ARNT na tyto elementy obvykle způsobuje transaktivaci řady AhR-regulovaných genů, jako např. genů pro CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 a dalších genů kódujících enzymy II. fáze biotransformace. Zajímavostí je, že doposud nebyl identifikován žádný endogenní ligand (www.atsdr.cdc.gov).

AhR náleží do rodiny transkripčních faktorů bazických *helix-loop-helix Per-Arnt-Sim (bHLH-PAS)*. AhR a ARNT (AhR jaderný translokátor) jsou proteiny, které patří do malé superrodiny bHLH transkripčních faktorů. Tato superrodina transkripčních faktorů se označuje jako PAS (Per-Arnt-Sim). Mimo exprese řady enzymů biotransformace může AhR také regulovat geny buněčného cyklu a apoptózy ve specifických buněčných modelech (www.atsdr.cdc.gov).

Na Obr. 9 je uvedeno zjednodušené schéma Ah-receptoru a jeho aktivace. Aktivace spočívá v interakci specifického ligandu (PCDD) s AhR.



Obr. 9 Aktivace Ah-receptoru

Převzato z: <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/98/1/5.full>

3.11 Endokrinní disruptory

Endokrinní disruptory (ED) představují exogenní látky, které přímo zasahují do činnosti endokrinního systému. Dochází k interakci a k ovlivnění vývoje a funkce endogenních hormonů. International Programme on Chemical Safety (IPCS) definuje endokrinní disruptory jako látky nebo směsi látek, které mají nežádoucí účinky na zdraví organismu, případně jeho potomstvo, vlivem změněné funkce endokrinního systému. ED působí jak prostřednictvím aktivace cytosolového Ah-receptoru, tak přes jaderné steroidní receptory. Ty jsou zodpovědné za endokrinní signalizaci steroidními hormony a dalšími lipofilními látkami. Obecně se jedná o sloučeniny obsažené v různých produktech průmyslové výroby. Příkladem mohou být plastové láhve, čisticí prostředky, zpomalovače hoření, hračky, jídlo, kosmetika, pesticidy aj. Mezi nejznámější ED patří dioxiny, PCB, DDT [1,1,1-trichlor-2,2-bis(4-chlorfenyl)ethan],

plastifikátory – př. bisfenol A, různé pesticidy, polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH), ftaláty, alkylfenoly, arsen, zearalenony (laktony kyseliny β -resorcylové, mykotoxiny produkované plísněmi rodu *Fusarium*, především *Fusarium graminearum*) a dále isoflavony ze skupiny fytoestrogenů (v potravinách zejména genistein, diarein, glycytein a biochanin A) aj. Výzkumy naznačují, že ED jsou rizikem především v prenatálním a časném postnatálním vývoji. Endokrinní disruptory mohou ovlivnit syntézu cytokinů, imunoglobulinů, buněčných mediátorů, dále také aktivaci buněk imunitního systému a jejich životaschopnost (http://is.muni.cz/th/310103/lf_b/Endokrinni_disruptory.pdf).

Endokrinní disruptory mají též účinky (anti)estrogenní, (anti)androgenní a/nebo ovlivňují funkci štítné žlázy. Předpokládá se, že TCDD a další agonisté působící přes Ah-receptor, včetně koplánárních PCB, vyvolávají antiestrogenní aktivitu. Tyto exogenní ligandy se mohou vázat i na androgenní receptor (AR). Tím může docházet k odchýlkám, které jsou spojeny s vývojem mužského reprodukčního systému (http://is.muni.cz/th/151178/prif_m/DP_final_version_hv1m4.pdf).

3.12 Farmakokinetika

Toxikokinetika dioxinů prozatím nebyla dostatečně zdokumentována. Podstatné ale je, že se zde uplatňují důležité mezidruhové rozdíly, které jsou dány rozdílnou afinitou k Ah-receptoru.

Příjem dibenzodioxinů do lidského a zvířecího organismu nastává třemi základními cestami: inhalačně, orálně nebo dermální cestou (www.atsdr.cdc.gov).

3.12.1 Absorpce

Mechanismus absorpce po inhalační a dermální expozici není znám. Studie na potkanech však naznačily, že transpulmonární absorpce 2,3,7,8-TCDD může být přinejmenším stejně účinná jako perorální absorpce. Prostup PCDD z prostředí střeva přes buněčné membrány je převážně omezen velikostí molekuly a jejich lipofilitou. Tyto parametry vykazují důležitost pro heptachlorované a oktachlorované kongenery. Ty jsou u savců méně absorbovány. Většina důkazů na laboratorních zvířatech naznačuje dobré vstřebávání 2,3,7,8-tetrahalogenovaných a pentahalogenovaných kongenerů. V kontrastu s tím se OCDD ze zažívacího traktu potkanů vstřebává hůře, na

druhou stranu dochází k jeho lepší absorpci při chronické expozici. Obecně platí, že absorpce závisí na vehikulu a specifickém kongeneru. Více chlorované kongenery se do krevního oběhu vstřebávají v menším množství, ale za to se vysoce kumulují v játrech (www.atsdr.cdc.gov).

3.12.1.1 Inhalační expozice

O absorpci polychlorovaných dibenzodioxinů inhalační cestou neexistuje mnoho kvantitativních údajů. Na základě poznatků z vědeckých experimentů lze předpokládat, že PCDD jsou inhalačně absorbovány.

Při pokusech na laboratorních zvířatech sledovali vědci biologickou dostupnost vdechovaných částic 2,3,7,8-TCDD do plic. První a sedmý den po aplikaci činily naměřené koncentrace v játrech 13,9 % a 11,9 % z celkové inhalované dávky. 28 dní po ukončení pokusu dosahovala koncentrace v játrech 5,2 % TCDD (www.atsdr.cdc.gov).

Rozsah absorpce inhalační cestou byl vyšší (až 95 % TCDD se absorbovalo do krevního oběhu), než při aplikování stejného množství TCDD perorálně nebo dermálně (Diliberto et al., 1996). Inhalace noxy tedy patří mezi významné cesty absorpce. Míra a rychlost vstřebávání do krevního oběhu závisí na vehikulu a stupni chlorace (www.atsdr.cdc.gov).

3.12.1.2 Perorální absorpce

Velikost absorpce po perorálním podání byla testována na lidském dobrovolníkovi. Z celkové jednorázové dávky se do krve vstřebalo více než 87 % radioaktivně značeného 2,3,7,8-TCDD (0,00114 µg TCDD/kg hmotnosti ve vehikulu z kukuřičného oleje). Další absorbování radioaktivně značeného 2,3,7,8-TCDD bylo sledováno zejména na hlodavcích (www.atsdr.cdc.gov). Olson et al. (1980b) stanovili u syrských křečků rozsah absorpce okolo 73,5 % (vehikulum z kukuřičného oleje). V podobné studii se TCDD podával v dávce 50 µg/kg potkanům kmene Sprague-Dawley. Absorpce činila nejméně 70 % (Piper et al., 1973).

Dioxiny jsou lépe absorbovány z nepolárních rozpouštědel. Nejlepší perorální dostupnost byla zjištěna ve vehikulu tvořeném směsí o-dichlorbenzenu a kukuřičného oleje v poměru 1:1 (www.atsdr.cdc.gov).

Absorpce 2,3,7,8-TCDD přes střevní lumen se s věkem zřejmě nemění. Prokázala to studie na potkaních samcích (stáří 13 týdnů, 13 a 26 měsíců), kdy se GIT absorpce studovala metodou střevní perfúzní techniky in situ (www.atsdr.cdc.gov).

Při použití aktivního uhlí jako vehikula nedocházelo téměř k žádnému vstřebávání 2,3,7,8-TCDD. Co se týče ostatních kongenerů, GIT absorpce OCDD je odhadována na méně než 10 % z celkového přijatého množství látky (www.atsdr.cdc.gov).

3.12.1.3 Dermální absorpce

Dermální prostupnost PCDD byla zkoumána na kůži ze zemřelého člověka s radioaktivně značeným 2,3,7,8-TCDD. Koncentrace dioxinu se pohybovala v rozmezí 6,5 – 65 ng TCDD/cm² kůže. Použita byla dvě vehikula: aceton a minerální oleje. Experimenty se prováděly na neporušené kůži a penetrace byla sledována po dobu 30, 100, 300 a 1000 minut. Výsledky ukázaly, že při použití acetonu jako nosiče docházelo ke zvýšenému pronikání 2,3,7,8-TCDD do *stratum corneum* a umožnilo hlubší penetraci. Při použití druhého vehikula si konkurovaly lipofilní složky *stratum corneum*, což zpomalilo pronikání. Odstraněním *stratum corneum* se zvýšilo vstřebávání TCDD do kůže (www.atsdr.cdc.gov).

Při pokusech na potkanech se dermálně aplikovalo 26 ng TCDD v 50% metanolu. Po 24 hodinách byla zjištěná koncentrace TCDD v játrech přibližně 15 % z celkové podané dávky (www.atsdr.cdc.gov). Při testech na potkanech kmene Fischer 344 byla objevena rozdílná dermální absorpce v souvislosti s rozdílným věkem, nejvyšší absorpci vědci pozorovali u nejmladších potkanů (třítýdenních) (Banks et al., 1990).

3.12.2 Distribuce

Tkáňová distribuce PCDD je specifická a záleží na typu kongeneru, na dávce a způsobu podání (Van den Berg et al., 1994).

Studie na laboratorních zvířatech dokumentují převážnou distribuci TCDD do jater a tukové tkáně (zhruba 90 % dioxinů) (Piper et al., 1973). Mnohem menší množství dioxinů odborníci našli ve svalech, varlately, plicích, žaludku a dalších orgánech. Játra, tuková tkáň a kůže představují hlavní deponiční místa u potkanů kmene Fischer 344 po jednorázové expozici OCDD. Ze všech kongenerů se v tkáních a tělních tekutinách nejvíce ukládají 2,3,7,8-substituované dibenzodioxiny (www.atsdr.cdc.gov).

Patterson Jr. (1989b) předpokládá, že většina 2,3,7,8-TCDD je v krvi vázána na sérové lipidy a lipoproteiny. Substituce chlorem hraje významnou roli v distribuci této noxy. Více chlorované kongenery mají vyšší vazebnou afinitu k plazmatickým bílkovinám. Při experimentech in vivo se zjistilo, že se zvyšujícím se počtem atomů chloru dochází k nižší vazbě na lipoproteiny v krvi. Příkladem je 75% navázání 2,3,7,8-TCDD na lipoproteiny ve srovnání se 45% afinitou OCDD (Patterson et al., 1989b). Vazba na jiné proteiny se naopak zvyšovala s počtem atomů chloru v molekule (20 % pro 2,3,7,8-TCDD oproti 50 % u OCDD) (www.atsdr.cdc.gov).

Do lidské krve byl aplikován 2,3,7,8-TCDD. 80 % této noxy se asociovalo s lipoproteiny, 15 % s proteiny a 5 % s ostatními buněčnými elementy. Z lipoproteinové frakce má TCDD nejvyšší afinitu k VLDL, poté LDL a nakonec HDL. Zvýšená radioaktivita značeného TCDD se v krvi detekovala pouze první dva dny po expozici. Ve stolici byla poté zjištěna ještě několik měsíců (www.atsdr.cdc.gov).

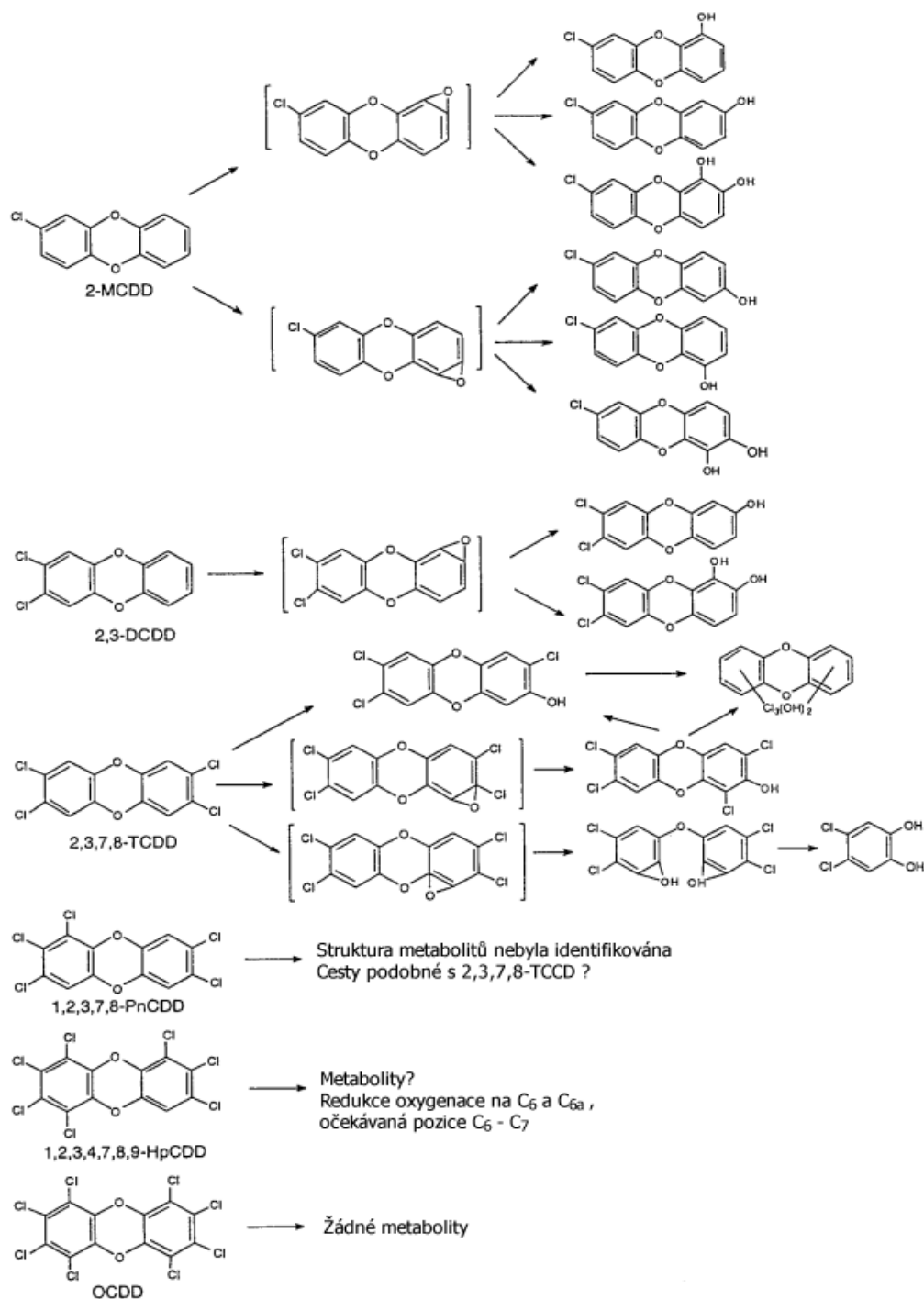
3.12.3 Metabolismus

O metabolických cestách dibenzodioxinů u lidí nemáme k dispozici mnoho údajů. Nicméně existují důkazy, že 2,3,7,8-TCDD je částečně vylučován stolicí ve formě metabolitů. Při studii metabolismu se zjistilo, že největší část těchto látek se zadržuje v játrech. V nich pak dochází k přeměně na polárnější metabolity, které mohou konjugovat s kyselinou glukuronovou a glutathionem. Z těla pak odchází jako glukuronidy (nebo sulfáty) stolicí či močí. PCDD jsou velmi pomalu metabolizovány mikrozomálním monooxygenásovým systémem. Metabolická transformace zahrnuje oxidaci a redukční dechloraci (www.atsdr.cdc.gov).

Studie na morčatech zdokumentovala, že pouze 28 % radioaktivně značeného TCDD bylo po 45 dnech ve formě metabolitů (Olson, 1986). Výsledky vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC) poukázaly na přítomnost nejméně pěti značených metabolitů 2,3,7,8-TCDD, ale jejich struktura nebyla stanovena (www.atsdr.cdc.gov).

Při studii in vitro izolovaných potkaních hepatocytů se identifikovaly metabolity 2,3,7,8-TCDD: 1-hydroxy-2,3,7,8-TCDD a 8-hydroxy-2,3,7-TrCDD. Jako hlavní metabolit 2,3,7,8-TCDD u psů byl zjištěn 2-hydroxy-1,3,7,8-TCDD. Nižší toxicita metabolitů TCDD naznačuje, že vlastní metabolismus je v podstatě detoxikačním mechanismem (www.atsdr.cdc.gov).

Studie u různých živočišných druhů prokázaly, že 2,3,7,8-TCDD se metabolizuje na monohydroxy-, dihydroxy- a monomethoxy- deriváty (Obr. 10). Velká část podané látky zůstává v nemetabolizované podobě v játrech. U psů a morčat byla toxicita těchto metabolitů stokrát menší, než je toxicita 2,3,7,8-TCDD (www.atsdr.cdc.gov).



Obr. 10 Schéma cesty biotransformace PCDD. Základní informace ze studií in vivo na savcích

Převzato z: www.atsdr.cdc.gov

3.12.4 Exkrece

Hlavní cestou exkrece polychlorovaných dibenzodioxinů jsou žlučové cesty a stolice, menší množství se dostává z organismu močí. Vylučování dibenzodioxinů stolicí je vysoké během prvních několika dní (1. - 6. den). Během těchto prvních dní bylo vyloučeno asi 12 % z podané dávky. Během dalších dní (7. - 125. den) se vyloučilo jen 3,5 % TCDD (www.atsdr.cdc.gov).

3.12.5 Eliminační poločas

Eliminační neboli biologický poločas 2,3,7,8-TCDD, zkoumaný na skupině 36 vietnamských veteránů, vědci stanovili na 7,1 let (www.atsdr.cdc.gov). V rozšířené studii 343 veteránů z Vietnamu byl biologický poločas TCDD odhadnut na 8,7 let (Michalek et al., 1996).

U syrských křečků se eliminační poločas 2,3,7,8-TCDD stanovil na 14,95 dne, u samců a samic potkanů kmene Sprague-Dawley byl tento poločas odhadnut na 12 a 14 dní (www.atsdr.cdc.gov), Piper et al. (1973) došli k výsledkům 17 dní. U morčat tento poločas činil 94 dnů (Olson, 1986). Naproti tomu byl eliminační poločas u opic, po dlouhodobém vystavení nízkým dávkám TCDD v krmivu, stanoven na 391 dní. Podobné závěry (asi 1 rok) vyvodili vědci u opic po jednorázové aplikaci TCDD. Podle většiny studií probíhá eliminační proces kinetikou prvního řádu (www.atsdr.cdc.gov).

3.12.6 Vylučování dibenzodioxinů do mateřského mléka

PCDD jsou vysoce lipofilní sloučeniny, které prostupují do mateřského mléka. Kojení u savců proto poskytuje efektivní mechanismus pro snížení tělesné zátěže této sloučeniny. Ve studii, které se účastnilo 193 německých žen, se hladiny PCDD v mateřském mléce pohybovaly v rozmezí 2,5 až 47 ng TEQ/kg mléčného tuku (v průměru 13 ng/kg) (Fürst et al., 1989b). Více než 50 % všech studovaných vzorků obsahovalo OCDD, který se detekoval v průměrné koncentraci 195 ng/kg mléčného tuku (v rozmezí 13 až 664 ng/kg). Ostatní kongenery v mateřském mléce klesaly se snižujícím se počtem atomů chloru. Průměrná koncentrace 2,3,7,8-TCDD v mléčném tuku je 2,9 ng/kg (v rozmezí <1 až 7,9 ng/kg). Novější analýza německé populace zahrnující 526 individuálních vzorků mléka zdokumentovala, že průměrná koncentrace

2,3,7,8-TCDD se pohybuje okolo 3,2 ng/kg tuku mléka. Obecně platí, že odebírané vzorky mléka z průmyslových zemí měly vyšší koncentraci dioxinů, než vzorky mléka získané z méně rozvinutých zemí (www.atsdr.cdc.gov).

Fürst et al. (1989b) studovali úroveň chlorovaných dibenzodioxinů nacházejících se v mateřském mléce prvorodičky. Koncentrace PCDD byla detekována o 20 – 30 % vyšší, než tomu bylo v mateřském mléce matky u druhorozeného dítěte. Dále bylo uvedeno, že nejvyšší vylučování polychlorovaných dibenzodioxinů nastalo během několika prvních týdnů po porodu. Nejprudší pokles se pozoroval u OCDD, jehož vylučováním došlo k snížení hladiny OCDD v mateřském mléce na polovinu mezi 1. a 5. týdnem kojení. Naopak žádný významný pokles celkových HxCDD nebyl detekován ani během prvního roku laktace. Koncentrace 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD v mléčném tuku ukázala jeho trvalý pozvolný roční pokles, nicméně jeho hladina zůstala poměrně vysoká. 2,3,7,8-TCDD představoval nejmenší podíl všech PCDD kongenerů. Jeho koncentrace v mléce pozvolna klesala v průběhu prvního roku laktace (www.atsdr.cdc.gov).

Tab. 5 popisuje stručný přehled absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece. (ADME je zkratka sestávající se z počátečních písmen jednotlivých slov Absorpce – Distribuce – Metabolismus – Exkrece).

Tab. 5 Stručný přehled ADME

ADME	Účinek
Absorpce	PCDD absorbovány do krevního oběhu přes zažívací trakt, kůži a plíce
Distribuce	Krev, játra, svaly, kůže a tuk; akumulace především v tuku a játrech
Metabolismus/Exkrece	Obtížná metabolizace, vylučování převážně stolicí, velké mezidruhové rozdíly v rychlosti vylučování
Přenos z matky na plod	Přenos z matky na plod, koncentrace PCDD nejsou u plodu vyšší než u matky, vylučování též mateřským mlékem

Zdroj: www.atsdr.cdc.gov

3.13 Faktor toxické ekvivalence (TEF) a toxický ekvivalent (TEQ)

V životním prostředí jsou lidé většinou vystaveni působení komplexní směsi polychlorovaných dibenzodioxinů a dalším aromatickým halogenovaným uhlovodíkům (PCDF, polychlorované bifenyly aj.). Pro mnohé z těchto látek existují omezené informace o jejich toxicitě. Proto se vyvinuly tzv. hodnoty TEF (faktor toxické ekvivalence), které byly hodnoceny na laboratorních zvířatech (Viluksela et al., 1998b). Hodnoty TEF zahrnují posouzení a porovnání účinků jednotlivých halogenovaných aromatických kongenerů. Klíčovým mechanismem pro posuzování toxického rizika se stalo společné působení přes Ah-receptor (Safe, 1990). Prostřednictvím TEF porovnáváme relativní toxicitu jednotlivých kongenerů vzhledem k toxicitě 2,3,7,8-TCDD, což by nejtoxičtějšího kongeneru PCDD. Nejvyšší toxicita TCDD představuje nejsilnější afinitu k Ah-receptoru. Hodnota TEF se pro 2,3,7,8-TCDD definuje číslem jedna a pro ostatní PCDD kongenery, PCDF a PCB platí, že je tento faktor menší než jedna, což odráží jejich nižší toxicitu. Hodnoty TEF byly navrženy organizací EPA (1989), nedávno revidované hodnoty předložila WHO (Tab. 6) (WHO 1998). Toxická síla směsi kongenerů (tj. TEQ) je součet součinů TEF pro každý kongener a jeho koncentraci ve směsi (www.atsdr.cdc.gov).

Toxický neboli dioxinový ekvivalent TEQ byl pro směsi určen jako suma koncentrací individuálních sloučenin odpovídající jejich individuálním faktorům ekvivalentní toxicity TEF_i. Vztah mezi jednotlivými PCDD a jejich směsí je popsán rovnicí, kde TCDD představuje referenční toxin (tj. TEF = 1):

$$\text{TEQ} = \sum [\text{PCDD}_i] \cdot \text{TEF}_i + \sum [\text{PCDF}_i] \cdot \text{TEF}_i + \sum [\text{PCB}_i] \cdot \text{TEF}_i$$

Relativní podíl TEQ pro PCDD, PCDF a PCB je vysoce variabilní. Aby byla sloučenině přiřazena nějaká TEF, musí splnit několik kritérií:

1. Vaznost na Ah-receptor
 2. Strukturální podobnost s PCDD a PCDF
 3. Prostřednictvím Ah-receptoru vyvolání biologických a biochemických reakcí
 4. Kumulaci v tkáních a životním prostředí a jejich perzistenci
- (www.atsdr.cdc.gov)

Stanovování hodnot TEF má několik nedostatků. Hlavním problémem je velmi málo údajů pro odhad TEF. Dostupné informace se získaly jen z experimentů in vitro nebo z akutní expozice in vivo.

Hodnota TEQ může být zkreslena skutečností, že lidská strava obsahuje také AhR agonisty. Příkladem jsou indol-3-karbinol a příbuzné sloučeniny v zelenině, polyaromatické uhlovodíky (PAH) a aromatické aminy vznikající při vaření. Tito přírodní agonisté AhR mohou u lidí vyvolat reakce, které se zdají být podobné působení dioxinů. Hodnocení pomocí TEF/TEQ nebere v úvahu pozadí přírodních dioxinů a je zaměřeno pouze na xenodioxiny (www.atsdr.cdc.gov).

Tab. 6 Faktory ekvivalentní toxicity stanovené WHO pro vyhodnocení rizika pro člověka na základě závěrů setkání WHO ve Stockholmu (Švédsko, 15. – 18. června 1997)

Kongener	Hodnota TEF	Kongener	Hodnota TEF
Dibenzo-p-dioxiny		Non-ortho PCB	
2,3,7,8-TCDD	1	PCB 77	0,0001
1,2,3,7,8-PeCDD	1	PCB 81	0,0001
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1	PCB 126	0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1	PCB 169	0,01
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0,01	Mono-ortho PCB	
OCDD	0,0001	PCB 105	0,0001
		PCB 114	0,0005
Dibenzofurany		PCB 118	0,0001
2,3,7,8-TCDF	0,1	PCB 123	0,0001
1,2,3,7,8-PeCDF	0,05	PCB 156	0,0005
2,3,4,7,8-PeCDF	0,5	PCB 157	0,0005
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1	PCB 167	0,00001
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1	PCB 189	0,0001
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1		
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,1		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01		
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,01		
OCDF	0,0001		

Zdroj: www.atsdr.cdc.gov

3.14 Tolerovaný denní příjem (TDI)

Tzv. Tolerable Daily Intake (TDI) je důležitý index pro stanovení hygienických opatření, která brání negativnímu působení dioxinů na lidské zdraví. V překladu tato zkratka vyjadřuje přijatelný denní příjem sloučenin (www.atsdr.cdc.gov).

Stanovení TDI pro dioxiny a příbuzné látky vyžaduje spolehlivé stanovení hodnot NOAEL (tj. dávky, při které ještě nebyl pozorován škodlivý účinek, z angl. no observed adverse effect level) nebo LOAEL (v překladu nejnížší hodnota, u které se pozoroval sledovaný negativní účinek, z ang. lowest observed adverse effect level) pro nejdůležitější negativní účinky, které pak mohou sloužit jako referenční bod pro všechny ostatní negativní účinky (www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dioxiny-a-lidske-zdravi-166065).

Při stanovování TDI na základě TEQ bylo nutno vyřešit otázku použití faktorů nejistoty, aby bylo možno:

- použít interval hodnot LOAEL místo jedné pevné hodnoty NOAEL
- brát v potaz mezidruhové rozdíly v citlivosti k působení TCDD
- zahrnout do výpočtů možné rozdíly v citlivosti uvnitř lidské populace
- zahrnout do výpočtů rozdíly v poločasech zadržování pro komplexní směsi látek

V lidské populaci existují rozdíly ve schopnosti vázat dioxiny prostřednictvím Ah-receptoru. Z několika studií vyplývá, že citlivost člověka vůči působení TCDD je v porovnání s jinými živočišnými druhy nižší.

Jelikož jsou důležité mezidruhové rozdíly v toxikokinetickém působení PCDD, stanovil se určitý faktor nejistoty, který zohledňuje rozdílnou citlivost mezi druhy. Většinou se při výpočtech TDI používá faktor nejistoty deset (www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dioxiny-a-lidske-zdravi-166065).

Aplikováním faktoru nejistoty 10 na interval hodnot LOAEL byl určen přijatelný denní příjem (TDI) vyjádřený jako interval 1 – 4 TEQ pg/kg hmotnosti/den pro dioxiny a příbuzné látky.

Je důležité si uvědomit, že TDI představuje přijatelný denní příjem pro celoživotní vystavení. Krátkodobé a občasné vystavení vyšším dávkám PCDD by nemělo způsobit negativní zdravotní následky za předpokladu, že hodnota průměrného příjmu není dlouhodobě překračována (www.atsdr.cdc.gov).

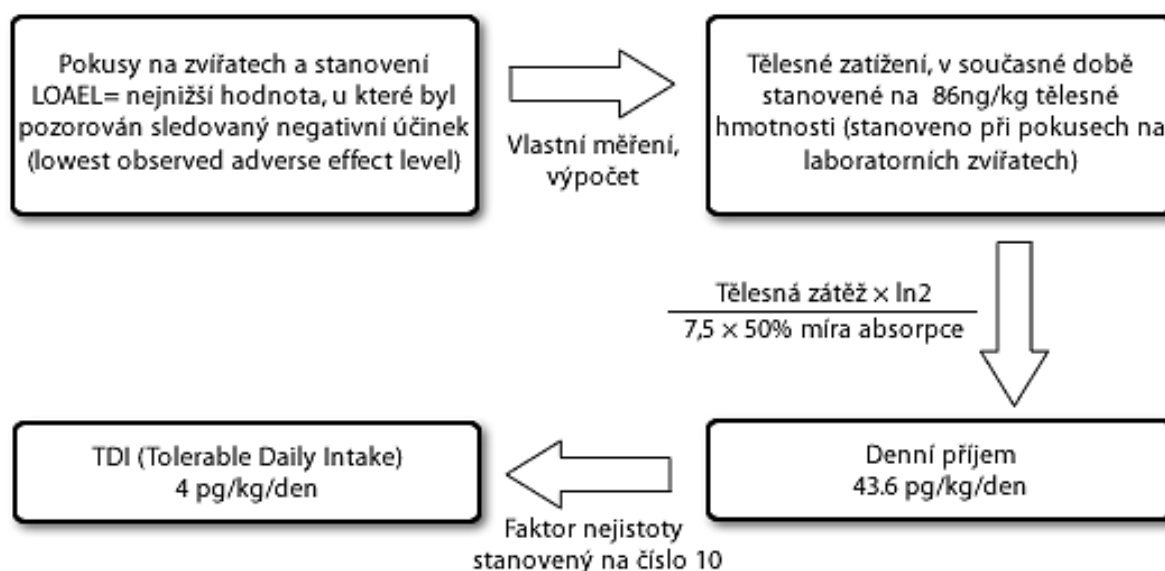
Stanovené hodnoty, při nichž nebyly hlášeny žádné toxické projevy:

- Evropské země: 2 – 6 pg TEQ/kg/den
- Japonsko: 2,6 pg TEQ/kg/den

(Obě hodnoty zahrnují koplanární PCB)

Při zasedání WHO (1998) byla určena hodnota TDI v rozmezí 1 – 4 pg TEQ/kg/den s tím, že prozatím jsou ony 4 pg TEQ/kg/den maximální přípustnou dávkou. Přičemž se uvádí, že konečným cílem by mělo být snížení na méně než 1 pg TEQ/kg/den (http://www.env.go.jp/en/chemi/dioxins/tdi_report.pdf).

Obr. 11 znázorňuje vztah pro výpočet horní hranice TDI (4 pg/kg/den).



Obr. 11 Stanovení TDI dioxinů pomocí tělesné zátěže

Modifikováno z: http://www.env.go.jp/en/chemi/dioxins/tdi_report.pdf

3.15 Studie dibenzodioxinů na laboratorních zvířatech

Při sledování účinků polychlorovaných dibenzodioxinů na živý organismus, zejména 2,3,7,8-TCDD, hraje roli několik důležitých faktorů. Jak již bylo řečeno, Ah-receptor může být značně polymorfní, a proto existují velké mezidruhové rozdíly. Výsledky experimentálních studií závisí na velikosti dávky, celkové době sledování, způsobu podání, druhu laboratorního zvířete, pohlaví a stáří. Podstatnou roli hraje i typ

vehikula, pomocí kterého je TCDD podáván do těla. I přes značnou mezidruhovou variabilitu existuje několik společných účinků TCDD souvisejících s akutní, subchronickou i chronickou intoxikací. Mezi toxické účinky 2,3,7,8-TCDD patří značný váhový úbytek, dehydratace, atrofie brzlíku, hypoplazie kostní dřeně, změna velikosti hepatocytů, krvácení do svalů a GITu, testikulární degenerace a fluorescence kostní dřeně i jater. Fluorescence je způsobena nahromaděním porfyrinů.

Při experimentech na laboratorních zvířatech se sledují účinky letální dávky, účinky na imunitní systém, nervovou soustavu, vývoj, reprodukci, genotoxicitu a karcinogenezi (www.atsdr.cdc.gov).

3.15.1 Letální účinky

LD₅₀ (Lethal Dose) představuje letální dávku, která usmrtí 50 % zvířat během určitého časového intervalu. Hodnoty LD₅₀ závisí na druhu kongeneru a použitém živočišném speciés. Tab. 7 uvádí hodnoty LD₅₀ u vybraných živočišných druhů. Nejcitlivějším živočišným druhem vůči působení 2,3,7,8-TCDD jsou morčata (www.atsdr.cdc.gov).

Tab. 7 Hodnota Lethal Dose (LD 50) 2,3,7,8-TCDD u vybraných živočišných species

Druh laboratorního zvířete	Aplikace	Dávka [μg/kg]	Druh laboratorního zvířete	Aplikace	Dávka [μg/kg]
Pes	p.o.	1,0	Potkan (samice)	p.o.	45,0
Potkan (Sprague-Dawley)	p.o.	43,0	Králík	drm.	275,0
Králík	p.o.	115,0	Křeček syrský	p.o.	1,16 - 5,05
Morče	p.o.	0,6	Morče (samice)	p.o. (kukuřičný olej)	2,5
Myš (samec)	p.o.	114,0	Myš (kmen C57BL, samec)	p.o.	146,0
Potkan (samec)	p.o.	22,0			

Zdroj: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+4151>

U všech živočišných druhů byl při studiu akutní toxicity patrný úbytek tělesné hmotnosti a tělesného tuku, stavy vyčerpání. Další zjevné toxické příznaky nebyly pozorovány. U opic se stala příčinou smrti pancytopenie (Kociba et al., 1978a).

Vědečtí pracovníci se zabývali příčinou smrti potkanů při akutní expozici 2,3,7,8-TCDD. Výsledky studií poukazovaly na pravděpodobnou jaterní nekrózu (www.atsdr.cdc.gov).

3.15.2 Účinky na dýchací systém

Jen několik studií sledovalo účinky polychlorovaných dibenzodioxinů na respirační systém. U opic (*makak rhesus*), které uhynuly po chronické expozici 2,3,7,8-TCDD, docházelo k silnému krvácení z nosu. Dále byla zaznamenána hyperplazie, metaplazie a krvácení bronchiálního epitelu. Aplikovaná dávka činila 0,011 µg TCDD/kg/den po dobu devíti měsíců (Allen et al., 1977).

3.15.3 Kardiovaskulární účinky

Účinky na kardiovaskulární systém byly zjištěny po akutní, subchronické i chronické intoxikaci 2,3,7,8-TCDD. Mezi nejčastější toxické příznaky patří změny hmotnosti srdce, patofyziologické defekty a degenerativní změny. Tyto změny jsou pozorovány při expozici blízké letální dávce (www.atsdr.cdc.gov).

V experimentální studii se sledoval vliv vystupňovaných dávek 2,3,7,8-TCDD (6,25; 25 a 100 µg/kg) na srdce a jeho srdeční funkci. Vědci prováděli pokusy na dospělých samcích potkana kmene Sprague-Dawley. K usmrcení došlo jeden týden po aplikaci TCDD. Při pitvě se potvrdilo snížení tělesné hmotnosti a hmotnosti srdeční komory, avšak nebyl zaznamenán žádný vliv této noxy na aktivitu enzymů podílejících se na energetickém metabolismu myokardu. Nejvyšší dávky sloučeniny ovlivňovaly mechanickou činnost srdce. Při dávce 100 µg 2,3,7,8-TCDD/kg se sledovala rostoucí chronotropní citlivost pravé síně vůči působení katecholaminů. Aplikace 40 µg TCDD/kg/den po tři dny způsobila u potkanů zpomalení srdeční činnosti, snížení krevního tlaku a zvýšení aktivity peroxidázy v myokardu (www.atsdr.cdc.gov). U opic, které zemřely po aplikaci 0,011µg TCDD/kg/den, bylo patrné krvácení v epikardu, myokardu a endokardu (Allen et al., 1977).

3.15.4 Gastrointestinální účinky

V experimentálních studiích se pozoroval vliv TCDD na tvorbu vředů v zažívacím traktu (test na norcích po jednorázové perorální dávce 5 µg/kg 2,3,7,8-TCDD). Při nižších dávkách k tvorbě vředů nedocházelo. U potkanů kmene Sprague-Dawley docházelo při aplikování 100 µg TCDD/kg hmotnosti až k desetinásobnému zvýšení gastrinu v séru. Epiteliální hyperplazie žaludku byla sledována u opic *makak rhesus* po jedné perorální dávce 70 µg TCDD/kg (www.atsdr.cdc.gov; McConnell et al., 1978b).

3.15.5 Hematologické účinky

Při podávání 10 µg 2,3,7,8-TCDD/kg/den došlo u potkanů po čtrnácti dnech ke zvýšení počtu erytrocytů, hemoglobinu a hematokritu. Dále vzrostl celkový počet leukocytů, neutrofilů a snížilo se množství krevních destiček. Mírná anémie se vyvinula u opic *makak rhesus* po perorální dávce 70 µg TCDD/kg (www.atsdr.cdc.gov).

3.15.6 Muskuloskeletální systém

Tento systém není hlavním cílovým místem toxicity PCDD. Pouze jedna studie uvedla krvácení do pohybového systému u vážně oslabených opic exponovaných 0,011 µg 2,3,7,8-TCDD/kg/den (Allen et al., 1977). Žádné muskuloskeletální účinky nebyly pozorovány u potkanů kmene Sprague-Dawley vystavených 0,1 µg TCDD/kg/den po dobu 2 let (Kociba et al., 1978a).

3.15.7 Účinky na játra

Negativní vliv polychlorovaných dibenzodioxinů na játra se projevuje při akutních, subchronických i chronických expozicích. Nejčastěji dochází ke změnám metabolismu, biochemických markerů a zvyšování hmotnosti jater. Indukce cytochromu P-450 (např. CYP1A1) vede k ovlivnění metabolismu/toxicity xenobiotik a jiných endogenních látek. Další patologie zahrnují zvýšení jaterních enzymů ALT (alaninaminotransferáza) a AST (aspartátaminotransferáza). Histologické změny a jejich závažnost značně závisí na druhu laboratorního zvířete a aplikované dávce (www.atsdr.cdc.gov).

Při studii chronické toxicity byly v průběhu histologického vyšetření u potkanů pozorovány zvětšené hepatocyty a degenerace buněk v centrilobulárním regionu jater. U bezsrstých myší kmene A2G hr/+ se objevila jaterní nekróza při aplikaci 75 µg TCDD/kg/den. Další nekrotické změny na játrech se též projevíly u morčat, která byla vystavena působení 0,1 µg 2,3,7,8-TCDD/kg/den po dobu 42 dní. Bez rozdílu živočišného druhu docházelo k hypertrofii, steatóze, degeneraci buněk a tvorbě hyalinních tělísek v játrech (www.atsdr.cdc.gov). Biliární epiteliální hyperplazie vznikala u opic vystavených dávce 0,011 µg TCDD/kg/den po dobu 9 měsíců (Allen et al., 1977).

Přidružené symptomy intoxikace se u potkaních samic projevovaly výrazným snížením sérové koncentrace ALT. Naopak u samců docházelo ke zvýšení TAG (triacylglyceridů) v krvi (www.atsdr.cdc.gov). Albro et al. (1979) zjistili zvýšené hladiny triglyceridů po neletální expozici 2,3,7,8-TCDD. V dávce letální nebo jí blízké byly sledovány zvýšené hladiny cholesterolu a volných mastných kyselin. Při dalších testech toxicity TCDD se u potkanů snižovalo ukládání retinolu v játrech, které převládalo u mladších potkanů s nižší hmotností (Thunberg et al., 1980).

Mezi další významné reakce patří indukce jaterního enzymu etoxyresorufin-O-deethylazy (tzv. EROD), jenž má spojitost s aktivací genů pro CYP1A1. Dále dochází k snížení jaterní fosfoenolpyruvát-karboxykinázy (PEPCK), klíčového enzymu podílejícího se na glukoneogenezi. Snížená hladina tohoto enzymu byla pozorována u samic potkanů kmene Long Evans čtyři dny po podávání perorální dávky TCDD v rozmezí 5,3 – 60 µg/kg. Při hodnocení výsledků studií se autoři shodli na změnách biochemických pochodů v játrech, konkrétně na inhibici glukoneogeneze a redukci PEPCK aktivity (www.atsdr.cdc.gov).

Během dalších experimentů na zvířatech se sledovala subchronická a chronická toxicita ostatních typů kongenerů PCDD. Při působení směsi HxCDD byla zaznamenána mírná hepatotoxicita (www.atsdr.cdc.gov). U HpCDD kongenerů k hepatotoxicitě nedocházelo, ale zpozorovalo se snížení aktivity jaterní PEPCK (Viluksela et al., 1998b).

3.15.8 Účinky na ledviny

Účinky na ledviny byly popisovány u laboratorních zvířat vystavených vyšším dávkám 2,3,7,8-TCDD. U potkanů kmene Sprague-Dawley docházelo k dilataci tubulů

a prostorů Bowmanova vaku. Histologické vyšetření odhalilo patrný nárůst hmotnosti ledvin (www.atsdr.cdc.gov).

Dávka 70 µg 2,3,7,8-TCDD/kg vyvolala u opic *makak rhesus* epiteliální hyperplazii v ledvinové pánvičce (www.atsdr.cdc.gov). Podobné nálezy dokumentovala studie chronické toxicity při aplikování 0,011 µg 2,3,7,8-TCDD/kg/den (www.atsdr.cdc.gov; Allen et al., 1977).

Studie jiných kongenerů neodhalily vliv polychlorovaných dibenzodioxinů na ledviny laboratorních zvířat. Při dlouhodobé expozici 0,34 µg/kg/den a 0,7 µg/kg/den směsi 1,2,3,7,8,9-HxCDD a 1,2,3,6,7,8-HxCDD nedošlo u myší a potkanů k žádnému renálnímu poškození (www.atsdr.cdc.gov).

3.15.9 Endokrinní účinky

Velmi pečlivě byl studován vliv 2,3,7,8-TCDD na funkci štítné žlázy. Příkladem je studie, při které se potkaním samcům podával spolu s krmivem 2,3,7,8-TCDD v hodnotě 25 µg/kg hmotnosti/den. Během měření došlo k výraznému snížení hladiny T₄ (tyroxin) a zvýšení T₃ (trijodtyronin) 9 dní po aplikaci. Pokles T₄ se přisuzuje zrychlenému vylučování T₄-glukuronidů. To je přičítáno zvýšené indukci UDP-glukuronyltransferázy (UDPGT). K nárůstu hladiny T₃ docházelo zvýšenou stimulací TSH (Thyroid-Stimulating Hormone) (www.atsdr.cdc.gov; Potter et al., 1986a).

Hermansky et al. (1988) vykazali 65% pokles sérové hladiny T₄ a zároveň zaznamenali 9% nárůst T₃ v séru (Viluksela et al., 1998b; www.atsdr.cdc.gov). Potter et al. (1986) zpozorovali vliv 2,3,7,8-TCDD na zvýšení hmotnosti štítné žlázy, ale nebyly potvrzeny žádné histologické změny.

Při studii chronické toxicity se u potkanů kmene Sprague-Dawley nezpozoroval nárůst neoplastických lézí štítné žlázy, příštítných tělísek, nadledvin a hypofýzy (Kociba et al., 1978a).

Týden po jednorázovém podání 50 µg/kg TCDD potkanům kmene Sprague-Dawley byla zaznamenána snížená činnost 21- α -hydroxylázy. Touto inhibicí dochází k bloku v syntéze kortikosteronu a tím k následnému zvýšení hladiny 11- β -hydroxyprogesteronu (Mebus a Piper, 1986).

Mezi další pozorované účinky TCDD patřilo významné zvýšení adrenokortikotropního hormonu (ACTH). K tomu docházelo po čtrnáctidenním

podávání 50 µg 2,3,7,8-TCDD/kg/den. Na základě experimentů vědci předpokládají vliv TCDD na sekreci, případně syntézu ACTH v adenohipofýze (www.atsdr.cdc.gov).

Celkově vzato je jedním z nejvíce patrných účinků TCDD na endokrinní systém pokles koncentrace T₄. Změny v hladinách T₃ byly méně prokazatelné (www.atsdr.cdc.gov).

3.15.10 Dermální efekty

Účinky dioxinů na kůži jsou patrné zejména u hlodavců a opic. Kožní léze, velmi podobné chlorakné u lidí, byly pozorovány nejen po jednorázovém podání, ale i během opakované aplikace. Mezi další výrazné změny zaznamenané u opic *makak rhesus* patří otoky a záněty očních víček, ztráta nehtů a ochlupení. Ty byly sledovány při akutní jednorázové expozici 70 µg/kg 2,3,7,8-TCDD (McConnell et al., 1978b). Vypadávání ochlupení je důsledkem dlaždicové metaplazie a keratinizace mazových žláz a vlasových folikulů. Periorbitální edém byl pozorovaný i po delší expozici nižšími dávkami TCDD (Allen et al., 1977).

U ostatních kongenerů PCDD se neprojevovaly výraznější kožní projevy. Nicméně jedna ze studií u potkanů kmene Sprague-Dawley, léčených ekvivalentním množstvím 2,6 – 3,8 µg 1,2,3,7,8-PeCDD/kg/den a 10,3 – 15,4 µg 1,2,3,4,7,8-HxCDD/kg/den po dobu 13 týdnů, zdokumentovala vypadávání chlupů a tvorbu vředů, konkrétně v uších, nosu, krku, na ocasu a končetinách (Viluksela et al., 1998b).

3.15.11 Imunologické účinky

Imunitní systém představuje jedno z cílových míst působení polychlorovaných dibenzodioxinů. Během pokusů na laboratorních zvířatech byla pozorována jednorázová dávka nutná k vyvolání atrofie thymu. U potkanů kmene Sprague-Dawley toto jednorázové množství činilo 26 µg TCDD/kg a 0,8 µg TCDD/kg u morčat kmene Hartley.

Imunotoxicita dioxinů se nejvíce projevuje na T-lymfocytech. Deplece lymfocytů vede k supresi T-buněčné imunity. B-lymfocyty jsou také ovlivňovány působením PCDD, nicméně k potlačení humorální imunity jsou zapotřebí vyšší dávky této noxy. (www.atsdr.cdc.gov).

Sníženou odolnost vůči infekčnímu agens potvrzovala zvýšená úmrtnost myší kmene B6C3F1, infikovaných *Streptococcus pneumoniae*, při současné expozici 2,3,7,8-TCDD (14 dní) (White et al., 1986). Stejný závěr potvrdila studie myší infikovaných virem chřipky typu A. K potlačení protilátkové odpovědi došlo 14 dní po podávání 0,1 µg 2,3,7,8-TCDD/kg/den (www.atsdr.cdc.gov).

Také další kongenery PCDD ovlivňují imunitní systém. Pokles hmotnosti brzlíku zaznamenali vědci u potkaních samců kmene Sprague-Dawley po aplikaci 4-110 µg/kg/den 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD (Viluksela et al., 1998b). Potlačení protilátkové odpovědi bylo hlášeno u myší B6C3F1 dva týdny po expozici 0,1 µg 2,7-DCDD/kg/den, ale ne po intoxikaci 10 µg/kg/den OCDD (www.atsdr.cdc.gov).

Obecně lze konstatovat podstatný vliv PCDD na imunitní systém laboratorních zvířat. Novorození a mladí jedinci jsou mnohem náchylnější a citlivější k účinkům polychlorovaných dibenzodioxinů (www.atsdr.cdc.gov).

3.15.12 Neurologické účinky dibenzodioxinů u zvířat

Sledování účinků PCDD na centrální nervový systém (CNS) je složité. Snížená motorická aktivita byla popisována u potkanů kmene Sprague-Dawley po jednorázové aplikaci 5 µg 2,3,7,8-TCDD/kg.

Další ze studií se zabývala toxicitou dioxinů na vývoj plodu březích potkaních samic. Do krmné směsi jim byly přidávány 2 µg TCDD/kg/den. Koncem březosti byly samice usmrceny a provedena pitva. Tento pokus nevedl k objevu žádných významných histologických změn v mozku, vývoje páteře a ostatních nervů. I přes několik studií popisující vliv dioxinů na motoriku zvířat není neurologický systém důkladněji prozkoumán (www.atsdr.cdc.gov).

3.15.13 Vliv na reprodukční systém

Při studiu chronické toxicity PCDD se na laboratorních zvířatech prokázaly účinky těchto sloučenin na reprodukční systém. Mezi nejčastěji pozorované důsledky intoxikace TCDD patřila snížená plodnost, nižší hmotnost gonád, snížené hladiny androgenů, změny v říji a ovulačním cyklu. Ke zvýšené potratovosti docházelo u březích opic po jednorázovém podání 1 µg TCDD/kg (www.atsdr.cdc.gov).

Polychlorované dibenzodioxiny mají také vliv na hladinu několika hormonů. Po aplikaci 2,3,7,8-TCDD vědci pozorovali výrazné zvýšení LH (luteinizační hormon) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH). Hladina prolaktinu se nezměnila (Li et al., 1995a).

Vliv TCDD se zaznamenal i u samců laboratorních zvířat. Při aplikaci dávky 4,5 µg TCDD/kg potkaním samcům kmene Sprague-Dawley docházelo ke snižování hmotnosti semenných váčků a snižování hladiny androgenů v krvi. V jiné studii byl sledován zánět nadvarlete a tvorba granulomů. Oproti kontrolní skupině se u potkanů projevilo výrazné snížení hmotnosti reprodukčních orgánů a snížení hladiny testosteronu a dihydrotestosteronu v krvi (jednorázová aplikace 12,5 µg 2,3,7,8-TCDD/kg) (www.atsdr.cdc.gov).

3.15.14 Karcinogenita

Testy na laboratorních zvířatech prokázaly karcinogenní účinky PCDD, zejména pak 2,3,7,8-TCDD. Při studiu chronické toxicity se aplikoval TCDD potkanům kmene Osborne-Mendel. Sledován byl výrazný nárůst výskytu folikulárního adenomu štítné žlázy a nádorového onemocnění jater. Expozice 0,00014 µg TCDD/kg/den vedla u samců kmene Sprague-Dawley k nárůstu v počtu nádorových ložisek. Mezi nalezené druhy nádorů patřily karcinomy ušního kanálku, lymfatické leukémie, karcinomy ledvin, adenokarcinomy, kožní angiosarkomy a adenomy Leydigových buněk (www.atsdr.cdc.gov). Aplikace 0,1 µg TCDD/kg/den vyvolala u potkanů hepatocelulární karcinom, karcinom plic a karcinom tvrdého patra a jazyka (Kociba et al., 1978a).

Experimenty s ostatními kongenery ukázaly, že chronická expozice směsí 1,2,3,6,7,8-HxCDD a 1,2,3,7,8,9-HxCDD vedla u potkaních samic kmene Osborne-Mendel k indukci hepatocelulárního karcinomu a adenomu uzlin. HxCDD je přibližně z 1/20 silný karcinogen jater jako 2,3,7,8-TCDD. Z dalších kongenerů PCDD máme k dispozici studie chronické toxicity 2,7-DCDD. Tento kongener způsoboval leukémii, hemangiomy a zvýšení incidence hepatocelulárního adenomu u myši kmene B6C3F1 (www.atsdr.cdc.gov).

Na závěr lze konstatovat, že testované kongenery 2,3,7,8-TCDD a směs HxCDD vykazují karcinogenní účinky.

3.16 Vliv dibenzodioxinů na lidské zdraví

Účinky polychlorovaných dibenzodioxinů na lidské zdraví jsou společným cílem mnoha epidemiologických studií. Mezi nejtoxičtější a nejvíce prostudovanou látku se řadí 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD). Ostatní PCDD kongenery nejsou tolik prozkoumány (www.atsdr.cdc.gov).

Získávání informací o působení polychlorovaných dibenzodioxinů na zdraví člověka, zejména 2,3,7,8-TCDD, je značně komplikované. Data o působení PCDD na lidský organismus byla získána od jedinců, kteří bydlí nebo pracují v prostředí s vyšší expozicí PCDD a z průmyslových havárií. Několik faktorů komplikuje interpretaci údajů týkajících se účinků na lidské zdraví. Mezi ně patří neúplné informace o expozici, souběžné intoxikaci dalšími možnými sloučeninami a malý počet účastníků, což omezuje statistickou důvěryhodnost studie.

Některé z novějších studií získávají poznatky o zpětné expozici PCDD měřením hladin krevních lipidů obsahujících tyto noxy. V mnoha z těchto studií byly naměřeny sérové koncentrace 2,3,7,8-TCDD i několik let po ukončení expozice. PCDD představují velmi perzistentní lipofilní sloučeniny, které jsou odolné vůči biodegradaci a mají velký potenciál k bioakumulaci (www.atsdr.cdc.gov). Chemický rozbor krve nebo tukové tkáně umožňuje zjistit velikost rozsahu kumulativní expozice PCDD v minulosti. S předpokladem kinetiky prvního řádu 2,3,7,8-TCDD a s biologickým poločasem 7–12 let je možné provést extrapolaci a odhalit koncentraci TCDD v době působení primárního zdroje (Michalek et al., 1996). Hlavní cestou expozice pro populaci je perorální příjem nízkého množství látky z kontaminovaného jídla (včetně mléka) (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.1 Karcinogenní účinky

Mezinárodní organizace pro výzkum rakoviny (IARC) zařazuje dioxiny mezi pravděpodobné lidské karcinogeny a 2,3,7,8-TCDD mezi potvrzené karcinogeny.

U PCDD se předpokládá negenotoxický mechanismus karcinogenity. Podkladem pro tyto informace se staly četné studie u profesně exponované populace, která pracovala ve výrobě a aplikaci herbicidů (na bázi fenoxykyselin a chlorfenolů). Další sledovanou skupinou byli vietnamští veteráni vystavení působení Agent Orange a lidé

obývající oblast Sevesa, kde došlo k průmyslové havárii s únikem dioxinů. Hlavním kritériem předpokládané kontaminace dioxiny se stalo chlorakné (www.atsdr.cdc.gov).

Saracci et al. (1991) zkoumali mortalitu pracovníků klasifikovaných v mezinárodním rejstříku zaměstnanců, kteří byli vystaveni působení fenoxyherbicidů a jejich kontaminantů. Registr se skládá z 18 390 pracovníků (16 863 mužů a 1 527 žen) rozdělených do 20 kohort z 10 zemí. Na základě informací získaných z dotazníků a z pracovních záznamů byli pracovníci rozděleni jako: a) vystaveni působení dioxinů (13 482 pracovníků), b) pravděpodobně vystaveni PCDD (416), c) neznámé expozice (541) nebo d) neexponovaných zaměstnanců (3951). U 4 z 20 kohort činila minimální pracovní expozice potřebná pro zařazení do registru 1 až 12 měsíců. Studie se hodnotila 17 let. Zvýšené riziko úmrtí na rakovinné onemocnění vzrostlo u exponovaných osob a osob pravděpodobně exponovaných (Saracci et al., 1991).

Další ze studií pozorovala vznik rakovinotvorných onemocnění u jedinců zaměstnaných v německém chemickém závodě, který se zabýval produkcí trichlorfenolu. Výroba těchto látek byla přerušena v letech 1954 – 1957 po vypuknutí chlorakné. Studie se zúčastnilo 1 583 pracovníků (1 184 mužů, 399 žen). Ti v závodě pracovali nejméně po dobu tří měsíců. Sledování probíhalo po roce 1989. Členové kohorty byli klasifikováni dle velikosti expozice – vysoká ($n = 496$), střední ($n = 901$) nebo nízká ($n = 186$). Průměrná koncentrace TCDD v krvi se pohybovala u nejvýše exponované skupiny okolo 296 ng/kg tělesné hmotnosti, v porovnání s 83 ng/kg u osob se střední a nízkou expozicí. U některých jedinců docházelo k potvrzení zvýšené úmrtnosti na všechny druhy rakoviny a to zejména u mužů s vysokou hodnotou expozice a v podskupině dvaceti let zaměstnání (www.atsdr.cdc.gov). U vysoce exponovaných jedinců byla objevena zvýšená incidence nádorových onemocnění měkkých tkání (Saracci et al., 1991).

Velké studie se zaměřily na výskyt rakovinných onemocnění u amerických veteránů z války ve Vietnamu. Omezením těchto studií je, že ne všichni vietnamští veteráni byli vystaveni účinkům herbicidu Agent Orange (www.atsdr.cdc.gov). Wolfe et al. (1985) se zaměřili na pracovníky leteckých sil Ranch Hand. Vzhledem ke kontrolní skupině se nepozorovaly žádné významné změny ve výskytu systémových malignit. Výrazný nárůst rakoviny kůže se připisuje vystavení přímým slunečním paprskům (www.atsdr.cdc.gov).

Výskyt benigních nádorů, především lipomů, byl nejvyšší u veteránů s vysokými hladinami dioxinů. Nebyl objeven žádný vztah mezi expozicí TCDD a zvýšeným

výskytem Hodgkinova lymfomu, non-Hodgkinova lymfomu a sarkomu měkkých tkání, i když statistická věrohodnost studií je omezena malým počtem účastníků se jedinců (www.atsdr.cdc.gov).

Dostupné epidemiologické údaje naznačují, že 2,3,7,8-TCDD může být karcinogenní. Statisticky významné zvýšení rizika rakovinného onemocnění bylo nalezeno u vysoce exponovaných osob s delším časovým odstupem od intoxikace. Důkazy pro některé specifické druhy rakoviny jsou slabší, ale získaná data naznačují možný vztah mezi sarkomem měkkých tkání, non-Hodgkinovým lymfomem a rakovinou dýchacích cest. Je třeba zdůraznit, že některé lidské studie neposkytují dostatečné údaje o expozici TCDD a možné souběžné expozici jinými noxami (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.2 Nekarcinogenní účinky - stručný přehled

- Hepatotoxicita a metabolické změny:
 - Porfýrie, hypercholesterolémie, hyperlipidémie, snížení glukózové tolerance (možný vznik DM II. typu?), zvýšení jaterních enzymů (ALT, AST)
- Endokrinní disrupce:
 - Alterace funkce štítné žlázy, ovlivnění glukózového metabolismu
- Kožní změny:
 - Chlorakné, hyperkeratóza, změny na nehtech
- Imunotoxicita:
 - Alterace lymfocytů, zvýšení incidence infekčních onemocnění
- Neurotoxická:
 - U profesně exponovaných - polyneuropatie a encefalopatie, psychologické změny (deprese, kognitivní poruchy)
- Vliv na reprodukci:
 - Pravděpodobnost vzniku endokrinní nerovnováhy
- Kardiovaskulární změny:
 - Nejednoznačné, vzestup úmrtí na srdeční selhání v Sevesu může souviset i s psychosociálními účinky po havárii (www.atsdr.cdc.gov)

V Tab. 8 je zaznamenán stručný přehled vybraných tělních systémů a jejich patologické změny.

Tab. 8 Přehled nejdůležitějších postižených systémů

Systém	Patologické změny
Kardiovaskulární systém	Ateroskleróza, infarkt myokardu
Nervový systém	Neuropatie, bolest hlavy, vertigo, tremor, ztráta libida, změny na EMG, psychické změny
Trávicí ústrojí	Nauzea, vomitus, hepatopatie, pankreatitida
Vylučovací systém	Hnědavé zbarvení moči, hemoragická cystitida
Kožní systém	Chlorakné, porphyria cutanea tarda
Endokrinní systém	Diabetes mellitus, antiestrogenový a tyreostimulační účinek
Metabolismus	Hypertriglyceridémie, hypercholesterolémie

Zdroj: www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dioxiny-a-lidske-zdravi-166065

3.16.3 Mortalita

Řada epidemiologických studií se zabývala zvýšenou mortalitou profesně nebo ekologicky exponované skupiny lidí. Žádná ze studií zkoumající účinky TCDD nebo jiných PCDD kongenerů nezaznamenala případy náhlé smrti z akutního expozičního vystavení. Ani 10 let po nehodě v Sevesu nebylo potvrzeno riziko zvýšené úmrtnosti (Bertazzi et al., 1989a).

3.16.4 Účinky na respirační systém

Neexistuje dostatek údajů o účincích PCDD na respirační systém. Při průmyslové havárii v Německu (1953) došlo k masivní akutní intoxikaci zaměstnanců dioxiny. Několik dní po expozici lékaři zaznamenali případy onemocnění bronchitidou a laryngitidou. Po jedenácti měsících byl pozorován hemoragický zánět pohrudnice (Goldman, 1973).

V roce 1987, při studii amerických veteránů z vietnamské války, se nenalezl žádný významný vztah mezi účinky 2,3,7,8-TCDD a incidencí astmatu, bronchitidy, zánětu pohrudnice, zápalu plic nebo tuberkulózy. Při akutní expozici PCDD dochází k podráždění horních dýchacích cest, avšak důkazy z mnoha kohortových studií

naznačují, že respirační systém není cílovým orgánem toxického působení 2,3,7,8-TCDD (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.5 Působení dibenzodioxinů na kardiovaskulární systém

Většina získaných informací nenaznačuje vliv dibenzodioxinů na kardiovaskulární systém. Při vyšetřování pracovníků exponovaných v západní Virginii nebyla zjištěna zvýšená incidence hypertenze, ischemické choroby srdeční, abnormálních nálezů EKG, ani aterosklerotických změn cév či zvýšení krevního tlaku (Suskind a Hertzberg, 1984).

Naopak v roce 1979 se v průřezové studii sledovalo 226 pracovníků exponovaných TCDD mezi lety 1948-1969 během výroby 2,4,5-T. 52 % z těchto jedinců trpělo na chlorakné v průměrné době 26 let. U osob s chlorakné byl hlášen zvýšený výskyt anginy pectoris a infarktu myokardu (www.atsdr.cdc.gov).

Při hodnocení studií se nenašly průkazné důkazy o nežádoucích účincích PCDD na kardiovaskulární systém. Výsledky potvrzující účinky na KVS nemusí být relevantní, neboť nelze vyloučit horší zdravotní stav obyvatel před intoxikací (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.6 Vliv na gastrointestinální trakt

Žádná z provedených studií neprokázala riziko gastrointestinálních onemocnění, včetně vředové choroby a gastritidy (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.7 Vliv dibenzodioxinů na játra

Negativní účinky působení polychlorovaných dibenzodioxinů na játra jsou patrné z několika studií. U pracovníků syntetizujících nebo pracujících s 2,3,7,8-TCDD v laboratoři se vyvinulo chlorakné. U všech těchto osob došlo v průběhu dvou let ke zvýšení hladiny cholesterolu v krvi, což by mohlo mít spojitost s účinkem TCDD na metabolismus lipidů (www.atsdr.cdc.gov).

Další ze studií se týkala pracovníků hospitalizovaných v letech 1968-1969 v pražské nemocnici. Tito pacienti trpěli chronickou intoxikací 2,3,7,8-TCDD z expozice ze závodu na výrobu 2,4,5-T (Spolana Neratovice). U všech přítomných pracovníků se zaznamenalo chlorakné a neurologické příznaky. U 56 % pacientů se zpozorovala hypercholesterolemie, u 42 % hyperfosfolipidémie, u 8 % pacientů byl zaznamenán diabetes mellitus a u 9 % osob porušená glukózová tolerance. Hodnoty

gama globulinů se zvýšily u 42 % pacientů. U 21 % osob se diagnostikovala uroporfyrie. Jaterní biopsie odhalila mírnou fibrózu a aktivované Kupfferovy buňky. Deset let po expozici došlo k ustálení většiny biochemických změn, jen hladina cholesterolu zůstávala vysoká (Pazderova-Vejlupkova et al., 1981).

Přechodné změny jaterních testů byly nahlášeny i u pracovníků vystavených působení 2,3,7,8-TCDD po průmyslové havárii ve Velké Británii (květen 1973). Ve skupině 18- ti jedinců vzrostly hladiny cholesterolu a TAG v krvi, účinky na gama-glutamyltransferázu (GMT), alaninaminotransferázu (ALT) a kreatinin se nepotvrdily (Jennings et al., 1988).

Po nehodě v italském Sevesu byla u dětí provedena šestiletá studie, která sledovala změny laboratorních parametrů. Mezi sledované hodnoty patřily hladiny ALT, AST, GMT, alkalické fosfatázy, hodnoty cholesterolu a triglyceridů v krvi. Studie se zahájila v červnu roku 1977 a údaje se sbíraly jednou ročně. Sledovány byly děti ve věku 6 – 10 let bydlící v zóně A (69), B (528) a R (874). Chlorakné bylo procentuálně zastoupeno ve všech skupinách a to v poměru A (19 %), B (4,6 %), R (0,7 %). K mírnému zvýšení GMT a ALT došlo u nejvíce exponované skupiny dětí ve srovnání s kontrolní skupinou. K normálu se hodnoty vrátily do tří let od prvního kontaktu s noxou (Mocarelli et al., 1991).

Epidemiologické studie vietnamských veteránů nenalezly významnou souvislost mezi onemocněním jater a intoxikací 2,3,7,8-TCDD. Biochemické vyšetření ale prokázalo určitý vliv na metabolismus lipidů. Změny se projeví zejména v hladině cholesterolu a HDL (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.8 Renální účinky

Studie naznačují, že ledviny nejsou cílovým orgánem působení 2,3,7,8-TCDD (www.atsdr.cdc.gov). U chronicky exponované skupiny obyvatel byl v Missouri popisován vznik mikroskopické hematurie, močových dysfunkcí a leukocytourie. Nicméně výsledky vyšetření neodhalily přímé účinky na ledviny (Hoffman et al., 1986). U vietnamských veteránů se nezjistily žádné tyto negativní účinky (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.9 Endokrinní účinky

Účinky PCDD na endokrinní systém se hodnotily u vietnamských veteránů účastnících se operace Ranch Hand. Zjištěn byl silný pozitivní vztah mezi expozicí TCDD, poruchou glukózové tolerance a zvýšeným rizikem cukrovky. Dále se sledovaly změny ve funkci štítné žlázy. U těchto jedinců došlo k poklesu T_4 a zvýšené produkci TSH. Nicméně rozdíly v hladinách hormonů nebyly považovány za fyziologicky významné (www.atsdr.cdc.gov).

Další ze studií hodnotila účinky TCDD ve skupině osmnácti pracovníků, kteří se v minulosti zabývali výrobou 2,4,5-T. Sedmnáct let po expozici se sledovaly parametry T_4 , T_3 a TSH. Bez dalších podrobností autoři uvedli, že žádný ze zkoumaných subjektů neměl biochemické známky dysfunkce štítné žlázy (Jennings et al., 1988). Jiná studie naopak prokázala významný nárůst výskytu onemocnění štítné žlázy v porovnání s referenční skupinou. Studie se týkala zaměstnanců pracujících v chemičce pod zkráceným názvem BASF. V roce 1953 došlo k poškození kotle s chemikáliemi. Při havárii uniklo malé množství dioxinů do ovzduší. Účinky TCDD na endokrinní systém se hodnotily 35 let (Zober et al. 1994).

Dostupné důkazy z epidemiologických studií naznačují, že expozice vysokými koncentracemi PCDD může vyvolat dlouhodobé změny v metabolismu glukózy a změny ve funkci štítné žlázy (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.10 Dermální efekt

Nejpozorovanějším nežádoucím účinkem při expozici 2,3,7,8-TCDD je chlorakné (Kimbrough et al., 1977). Chlorakné se vyznačuje folikulární hyperkeratózou. Mohou být přítomny cysty a puchýřky. Nejvíce se vyskytuje na obličeji a krku, ale může vést až k horní části paží, zad, hrudníku, břicha, vnější straně stehen a genitálu (www.atsdr.cdc.gov). V mírných případech příznaky vymizí do několika měsíců. V těžších případech může být chlorakné přítomné až po dobu 30 let. Jizvení vyplývá z procesu hojení (www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dioxiny-a-lidske-zdravi-166065).

V roce 1949 došlo k havárii v továrně Nitro v západní Virginii. Chemička sloužila k výrobě trichlorfenolu. Tento incident vedl u postižených pracovníků k vývoji těžkého chlorakné. Později se zjistilo, že 111 z těchto pracovníků trpělo mírnější formou

chlorakné i v době před havárií. Průřezové studie pracovníků v roce 1979 ukázaly, že u 52 % jedinců trvalo toto onemocnění 26 let a u 29 % osob po dobu 30 let. Nástup chlorakné po expozici může být okamžitý nebo opožděný (www.atsdr.cdc.gov). K dalším kožním projevům patří hyperpigmentace a hirsutismus (Suskind a Hertzberg, 1984). Typická je fotosenzitivita a bolestivost (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.11 Vliv na oči

U pracujících jedinců zabývajících se výrobou 2,4,5-T bylo popisováno podráždění očí související s expozicí TCDD (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.12 Imunologické účinky

U vysoce exponovaných pracovníků dibenzodioxiny byl zjištěn zvýšený výskyt infekčních a parazitárních onemocnění. Nárůst infekčních onemocnění byl významný u osob s těžkým výskytem chlorakné (www.atsdr.cdc.gov). Jedna z kohort zaznamenala zvýšený výskyt infekcí horních cest dýchacích (Zober et al. 1994). U většiny z těchto epidemiologických studií se našly potenciální změny v populaci lymfocytů (www.atsdr.cdc.gov).

I když výsledky těchto studií naznačují vztah mezi expozicí PCDD a zvýšeným rizikem infekčního onemocnění, autoři berou na vědomí, že možné odchylky mohou být odrazem rozdílů v lékařské péči (www.atsdr.cdc.gov).

Jennings et al. (1988) zkoumali imunologické parametry ve skupině osmnácti pracovníků 17 let po pracovní expozici během výroby 2,4,5-T v Coalite v Anglii. Skupina patnácti neexponovaných jedinců sloužila jako kontrola. U exponované skupiny bylo zaznamenáno zvýšené množství NK buněk (Natural Killer cell), vyšší koncentrace antinukleárních protilátek a imunitních komplexů. Ostatní parametry zahrnující B-buňky, T-lymfocyty (T-pomocné buňky, T-supresorové buňky) a sérové hladiny imunoglobulinů se nelišily mezi exponovanou a kontrolní skupinou.

Po incidentu v italském Sevesu se sledoval imunitní stav dětí vystavených působení 2,3,7,8-TCDD. Vybraná skupina se skládala ze 44 dětí, 20 z nich trpělo na chlorakné. Výsledky testů nepotvrdily žádné abnormality imunoglobulinů v séru nebo změny v lymfoproliferativních reakcích (Mocarelli et al., 1991). Ani při studii

vietnamských veteránů se nenašla žádná korelace mezi klinicky významnými imunologickými změnami a hladinou TCDD v séru (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.13 Vliv na nervovou soustavu

Postižení centrální nervové soustavy (CNS) se obvykle popisuje jako neuropatie s poškozením jemné motoriky. Dochází ke křečím, stresu, únavě, ospalosti či naopak nespavosti, zvýšenému pocení, nechutenství, bolesti hlavy, bolesti svalů a slabosti dolních končetin. Významné je také porušení kognitivních funkcí, kdy dochází k poruchám paměti, podrážděnosti a neklidu. U mužů se snižuje sexuální libido (Peper et al., 1993). Neurologické příznaky přetrvávaly u osob až po dobu 10 let (www.atsdr.cdc.gov).

Podobné příznaky se objevily i u jedinců pracujících v továrně na výrobu trichlorfenolu v Československu. Po dobu deseti let se sledovalo 55 z 80-ti postižených pracovníků. Polyneuropatie a encefalopatie byla nalezena u 23 zaměstnanců chemičky. Velká část pacientů trpěla periferní neuropatií dolních končetin. Encefalopatie se vyvinula u starších osob (50 let a výše) (Pazderova-Vejlupkova et al., 1981). U některých pacientů docházelo ke vzniku epilepsie a hydrocefalu (www.atsdr.cdc.gov). Podobné neurologické příznaky jako periferní neuropatie, smyslové poruchy, sklon k ortostatické hypotenzii a potíže se čtením byly hlášeny u pracovníků vystavených vlivu 2,3,7,8-TCDD při průmyslové havárii v Německu (1953) (Goldman, 1973).

Celkové důkazy z kazuistik a z epidemiologických studií ukázaly, že krátce po expozici PCDD dochází k příznakům centrální i periferní neuropatie. Tyto symptomy mohou trvat i několik let. Nicméně hodnocení jednotlivců (5 až 37 let po posledním kontaktu s noxou) neodhalilo žádné dlouhodobé abnormality (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.14 Reprodukční toxicita

Řada studií ověřovala souvislost mezi expozicí 2,3,7,8-TCDD a reprodukční toxicitou. Nicméně nedostatek vhodných expozičních údajů limituje tyto informace.

Epidemiologické studie vietnamských veteránů zapojených v operaci Ranch Hand objevily významné vztahy mezi snížením velikosti varlat a sérovou koncentrací TCDD.

Přesto se nezjistily nižší hladiny testosteronu v séru. V roce 1992 došlo k přezkoumání této domněnky pomocí ultrazvukové metody. Nepotvrdilo se tvrzení, že změna velikosti varlat souvisí s expozicí PCDD (www.atsdr.cdc.gov).

U vietnamských veteránů se neobjevily žádné změny v procentuálním zastoupení spermií, tvarové abnormality a odchylky v hladině testosteronu v krvi. Další studie se zabývaly počtem spontánních potratů po expozici dioxiny. Opět se nepotvrdily žádné statisticky významné události (www.atsdr.cdc.gov).

Naopak několik studií uvádí změny v poměru pohlaví narozených dívek a chlapců, jejichž rodiče byli vystaveni vysokým dávkám PCDD. Po havárii v italském Sevesu vědci pozorovali pokles narozených chlapců oproti dívkám. Narodilo se 48 žen na 26 mužů (období 1977 – 1984). V letech 1985 – 1994 se nezjistila podobná změna v poměru pohlaví narozených dětí (64 žen, 60 mužů) (Mocarelli et al., 1991).

3.16.15 Vliv na výskyt vývojových vad

U obyvatel žijících v oblasti italského Sevesa byl zpozorován výrazný nárůst výskytu vrozených vad ve srovnání z dob před havárií. Autoři však naznačují, že tento nárůst nemusí nutně korespondovat s expozicí 2,3,7,8-TCDD, jelikož podobný výskyt vrozených vad tou dobou hlásily i jiné evropské země.

Studie obyvatel v Northlandu na Novém Zélandu neobjevila žádné statisticky významné změny v celkovém počtu vrozených vad dětí narozených v letech 1973 - 1976 po leteckém postřiku 2,4,5-T (www.atsdr.cdc.gov). K podobnému závěru došli i Stockbauer et al. (1988), kteří studovali kohortu v Missouri.

V Arkansasu byl zkoumán vztah mezi používáním 2,4,5-T a následným výskytem obličejových vad u dětí. Zde došlo k zasažení obyvatel během postřiku rýže. Občané byli rozděleni do oblastí s vysokou, střední a nízkou potenciální expozicí. Skupiny se určily na základě sazby a aplikace chemikálie. Ve všech třech pásmech intoxikace se v průběhu času u dětí zvýšil nárůst obličejových rozštěpů (www.atsdr.cdc.gov).

Několik studií sledovalo potomky vietnamských veteránů vystavených 2,3,7,8-TCDD. Jedna z kohort zpracovává údaje o 7133 dětech narozených s vrozenými vadami, které jsou registrované v městě Atlanta. Některé děti se narodily s výskytem určitých vývojových vad, příkladem jsou rozštěpy páteře, rozštěpy horního patra, vrozené nádory a deformace končetin. Největší nárůst vývojových vad se zaznamenal u nervové soustavy, kardiovaskulárního systému, pohlavních orgánů a močových cest.

Z malformací byl nejčastěji zjištěn defekt komorového septa a tzv. *talipes* (z latinského talus – kost hlezenní, lat. pes, pedis – noha). Jedná se o vrozené chybné postavení nohy v kloubu (Erickson et al., 1984).

Nicméně výsledky těchto studií musí být interpretovány s opatrností, protože není žádná přímá dokumentace o expozici 2,3,7,8-TCDD. Výsledky většiny studií jsou neprůkazné. Důvodem je nedostatek expozičních dat a malá velikost zkoumaného souboru (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.16 Genotoxicita

Údaje o genotoxických účincích polychlorovaných dibenzodioxinů nejsou průkazné. Statisticky významný nárůst buněk s chromozomální aberací našli vědci v tkáních plodu po umělém přerušení těhotenství s pravděpodobnou expozicí 2,3,7,8-TCDD. V dalších studiích byly výsledky cytogenetické analýzy mateřských tkání srovnatelné s kontrolní skupinou. Po nehodě v Sevesu se u sedmnácti léčených jedinců s chlorakné neodhalila zvýšená frekvence chromozomálních aberací. Vlivem nedostatku dat a malého výběrového souboru s rozporuplnými výsledky není vyvozen závěr o případné genotoxicitě 2,3,7,8-TCDD (www.atsdr.cdc.gov).

3.16.17 Medikamentózní léčba po perorální intoxikaci PCDD

Léčba intoxikace PCDD je problematická. Jedním z opatření je zabránit absorpci a vyvolat zvracení. Doporučuje se i aplikace adsorpčního uhlí (až 100g), které naváže škodliviny na svůj povrch. K potlačení zánětlivých procesů v těle dochází podáváním kortikosteroidů. Léčba chlorakné probíhá symptomaticky, podobně jako léčba acne vulgaris. Lze jej léčit antibiotiky nebo aplikovat kyselinu retinovou 0,05 – 0,3% (www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dioxiny-a-lidske-zdravi-166065)

4. DISKUSE

Polychlorované dibenzodioxiny jsou nebezpečné a toxikologicky významné látky, které ohrožují životní prostředí a lidské zdraví. Svými vlastnostmi, a to především velmi pomalým rozkladem, afinitou k tukové složce a následnou schopností bioakumulace, představují globální problém. I přestože tyto sloučeniny nebyly nikdy záměrně vyráběny, jsou rozšířeny v celém ekosystému. O tom svědčí i fakt, že tyto noxy se našly až na Antarktidě. Je tedy velmi zajímavé, jak mohlo dojít k tak velkému rozšíření těchto sloučenin.

Jak již bylo v této práci zmíněno, PCDD vznikají zejména jako vedlejší nežádoucí produkty při řadě lidských činností (při spalování městského odpadu, spalování chlorem běleného papíru, z výfukových plynů, metalurgie aj.). V dnešní době disponuje řada spaloven kvalitními spalovacími procesy a filtry a proto se jejich podíl na kontaminaci životního prostředí může regulovat a přísně kontrolovat. To ale neplatí o každodenním spalování různého odpadu v běžných domácnostech (plastových láhví, obalů od potravin, gumových předmětů, syntetického textilu a dalších). Proto je důležité společnost informovat a seznámit ji s případnými riziky a nebezpečnými účinky, které tyto látky na lidské zdraví mají.

Informace o polychlorovaných dibenzodioxinech získáváme z řady epidemiologických studií a studií na laboratorních zvířatech. Experimenty na laboratorních zvířatech přinášejí mnoho poznatků o účincích a toxikokinetice těchto sloučenin. Sleduje se doba expozice, aplikované množství látky, nosné vehikulum, stáří a druh laboratorních zvířat. Hlavní problém těchto pokusů představuje vysoká variabilita, která je daná různou afinitou ligandu k Ah-receptoru u každého živočišného species. Proto jsou výsledky studií často nejednotné.

Co se týče informací o účincích těchto sloučenin na lidské zdraví, jsou informace ještě více rozporuplné a často kontroverzní. Většina dat, která byla doposud získána, se týkala jedinců, kteří bydleli nebo pracovali v prostředí s vyšší expozicí PCDD. Zejména jde o osoby, které byly vystaveny vlivu TCDD po různých haváriích. Nejvíce údajů je od obyvatel žijících poblíž města Seveso z dob po havárii a vietnamských veteránů z období roku 1962-1971. Negativum těchto epidemiologických studií je, že nelze zpětně dohledat rozsah expozice PCDD, dobu působení, možnost souběžného vystavení i jiným chemickým sloučeninám a zdravotní stav populace před nehodou.

Zdravotní stav osob před incidentem je velmi důležitý a může často zkreslit výsledky studií. Dalším omezujícím faktorem se stávají většinou malé skupiny účastníků.

Většina studií amerických veteránů z vietnamské války nepotvrzuje karcinogenitu a další nežádoucí účinky TCDD, k výsledkům se staví opatrně a proto se můžeme domnívat, že nejspíše nechtějí přiznat svoji vinu na jedné ze světově největší dioxinové kauze.

Ať jsou účinky na lidské zdraví jakékoliv, do budoucnosti je důležité před problémem nezavírat oči, informovat veřejnost a hlavně zavést taková preventivní opatření, která by napomáhala zamezit rozšíření těchto látek do životního prostředí.

5. ZÁVĚR

Cílem této práce bylo seznámit čtenáře s problematikou polychlorovaných dibenzodioxinů, ukázat možná rizika a dopady na lidské zdraví. Přestože nejsou tyto sloučeniny záměrně vyráběny, často dochází k tvorbě dioxinů jako vedlejších produktů průmyslové výroby. Většina zdrojů polychlorovaných dibenzodioxinů tedy vzniká lidskou činností, nicméně určitý podíl na rozšíření této noxy do životního prostředí mají i lesní požáry a výbuchy sopek.

PCDD představují lipofilní sloučeniny s vysokou afinitou k tukové tkáni. Jejich degradace je velice pomalá, a proto dochází ke kumulaci v životním prostředí. Polychlorované dibenzodioxiny se dostávají do lidského těla prostřednictvím potravy a ovzduší. Světová zdravotnická organizace (WHO) udává, že potrava tvoří zdroj příjmu PCDD až z 90 % (WHO - Toxic equivalents factor, 1998). Nejčastěji bývají tyto sloučeniny objeveny v mléčných výrobcích, vejcích, rybách, kuřecím a vepřovém mase.

Poločas odbourávání není pevně stanoven, záleží na věku, pohlaví, velikosti dávky a tělesné konstituci (www.atsdr.cdc.gov). Při zasedání WHO byla určena hodnota tolerovaného denního příjmu dioxinů (TDI) v rozmezí 1 – 4 pg TEQ/kg/den s tím, že ony 4 pg TEQ/kg/den jsou maximální přípustnou dávkou. Konečným cílem WHO je snížení těchto hodnot na méně než 1 pg TEQ/kg/den (WHO – Toxic equivalent factors, 1998).

Dibenzodioxiny působí na lidský a zvířecí organismus prostřednictvím Ah-receptoru (AhR). Látka s nejvyšší afinitou k AhR je 2,3,7,8-TCDD. 2,3,7,8-TCDD tedy představuje ze všech kongenerů PCDD nejtoxičtější a nejvíce prostudovanou látku. Aktivovaný receptor způsobí změny v transkripci určité skupiny genů, což vyvolá zvýšenou syntézu několika enzymů vázajících se k cytochromu P-450. Zejména jde o enzymové indukce CYP1A1, CYP1A2 a CYP1B1.

Nejčastějším následkem účinku polychlorovaných dibenzodioxinů je chlorakné. Při chlorakné dochází k podráždění, okluzi a zánětlivé reakci kůže. Terapie tohoto onemocnění spočívá v prvotní eliminaci noxy a lokální terapii. Známky chlorakné obvykle odezní s odstupem několika měsíců, v těžších případech intoxikace může onemocnění trvat až desítky let (www.atsdr.cdc.gov).

Při testech na laboratorních zvířatech bylo potvrzeno, že tyto látky způsobují poškození imunitního systému, alteraci nervové soustavy, endokrinního systému, reprodukčních funkcí a hepatotoxicitu. Hepatotoxicita se projevuje zejména v oblasti

změn metabolismu, biochemických markerů a zvýšení hmotnosti jater. Mezinárodní organizace pro výzkum rakoviny (IARC) zařazuje dioxiny mezi pravděpodobné lidské karcinogeny a 2,3,7,8-TCDD mezi potvrzené lidské karcinogeny (www.zdn.cz/clanek/p-ostgradualni-medicina/dioxiny-a-lidske-zdravi-166065). U PCDD se předpokládá negenotoxický mechanismus karcinogenity (www.atsdr.cdc.gov).

Data o působení PCDD na lidský organismus jsou většinou nejednoznačná a interpretace údajů může být zkreslena neúplnými informacemi o expozici, malým počtem účastníků studií, možné souběžné intoxikaci dalšími noxami a zdravotním stavem obyvatel před havárií nebo jiným incidentem.

6. SEZNAM LITERATURY

- 1) *Absolute Astronomy – Dioxin* [online]. [cit. 2012-03-04]. Dostupné z: <<http://www.absoluteastronomy.com/topics/Dioxin>>.
- 2) *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) - Toxicological profile for Chlorinated Dibenzo-p-dioxins (CDDs)* [online]. Poslední revize: 03.2011 [cit. 2012-01-20]. Dostupné z: <<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp104.pdf>>
- 3) *Agent Orange and Cancer* [online]. Poslední revize 06.2010 [cit. 2011-11-25]. Dostupné z: <<http://www.cancer.org/Cancer/CancerCauses/OtherCarcinogens/InTheWorkplace/agent-orange-and-cancer>>.
- 4) *Agent Orange association of Canada Inc. - The Spraying of 2,4,5-T on CFB Gagetown and Surrounding Communities* [online]. [cit. 2011-12-16]. Dostupné z: <<http://www.agentorangecanada.com/245T.php>>.
- 5) Albro PW, Lister MI, Cahe K, et al. A radioimmunoassay for chlorinated dibenzo-p-dioxins. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;50:137-146.
- 6) Allen JR, Barsotti DA, Van Miller JP, et al. Morphological changes in monkeys consuming a diet containing low levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Food Cosmet Toxicol* 1977;15:401-410.
- 7) *Arnika - Havárie a požáry* [online]. [cit. 2012-01-16]. Dostupné z: <<http://arnika.org/havarie-a-pozary>>.
- 8) Arthur MR, Frea JL. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin: Aspects of its important properties and its potential biodegradation in soils. *J Environ Qual* 1989;18:1-11.
- 9) Banks YB, Brewster DW, Birnbaum LS. Age-related changes in dermal absorption of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran. *Fund Appl Toxicol* 1990;15:163-173.
- 10) Bertazzi PA, Zocchetti C, Pesatori AC, et al. Mortality in an area contaminated by TCDD following an industrial incident. *Med Lav* 1989a;80:316-329.
- 11) Birnbaum LS. The mechanism of dioxin toxicity: Relationship to risk assessment. *Environ Health Perspect* 1994a;102:157-167.
- 12) Buser HR. Brominated and brominated/chlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans: Potential environmental contaminants. *Chemosphere* 1987;16:713-732.

- 13) Cerlisi S, DiDomenico A, Ratti S. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) persistence in the Seveso (Milan, Italy) soil. *Toxicol Environ Safe* 1989;18:149-164.
- 14) Crosby DG, Moilanen KW, Wong AS. Environmental generation and degradation of dibenzodioxins and dibenzofurans. *Environ Health Perspect* 1973;5:259-266.
- 15) Crummett WB. Environmental chlorinated dioxins from combustion - the trace chemistries of fire hypothesis. *Pergamon Ser Environ Sci* 1982;5:253-263.
- 16) Czuczwa JM, Hites RA. Airborne dioxins and dibenzofurans: Sources and fates. *Environ Sci Technol* 1986a;20:195-200.
- 17) Czuczwa JM, Hites RA. Sources and fates of PCDD and PCDF. *Chemosphere* 1986b;15:1417-1420.
- 18) DeVito MJ, Thomas T, Martin E, et al. Antiestrogenic action of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: Tissue specific regulation of estrogen receptor in CD1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;113(2):284-292.
- 19) Diliberto JJ, Jackson JA, Birnbaum LS. Comparison of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) disposition following pulmonary, oral, dermal and parenteral exposures to rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;138:158-168.
- 20) *eAGRI - Příprava vzorků a požadavky na metody zkoušení použité pro stanovení množství dioxinů (dibenzo-1,4-dioxinů) a stanovení polychlorovaných* [online]. [cit. 2012-01-18] Dostupné z: <<http://eagri.cz/public/web/mze/legislativa/pravni-predpisy-mze/tematicky-prehled/100048360.html>>.
- 21) Edgerton SA, Czuczwa JM, Rench JD, et al. Ambient air concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in Ohio: Sources and health risk assessment. *Chemosphere* 1989;18:1713-1730.
- 22) *Environmental Health Committee of the Central Environment Council - Report on Tolerable Daily Intake (TDI) of Dioxins and Related Compounds (Japan)* [online]. Poslední revize 08.2000 [cit. 2011-11-02]. Dostupné z: <http://www.env.go.jp/en/chemi/dioxins/tdi_report.pdf>.
- 23) EPA. Dibenzopara-dioxins/dibenzofurans in bleached wood pulp and paper product referral for action. U. S. Environmental Protection Agency. 55 Federal Register 1990c;248:53047-53049.
- 24) EPA. National Study of Chemical Residues in Fish . Volume 1. Office of Science and Technology, Washington D.C. EPA 1992;823-R-92-008a.

- 25) Erickson JD, Mulinare J, McClain PW, et al. Vietnam veterans' risks for fathering babies with birth defects. *JAMA* 1984;252:903-912.
- 26) Fürst P, Krüger C, Meemken HA, et al. PCDD and PCDF levels in human milk - dependence on the period of lactation. *Chemosphere* 1989b;18:439-444.
- 27) Gierthy JF, Lincoln DW, Kampick SJ, et al. Enhancement of 2- and 16-estradiol hydroxylation in MCF-7 human breast cancer cells by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochem Biophys Res Communi* 1988;157:515-520.
- 28) Goldman PJ. Severest acute chloracne. A mass poisoning by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Hautarzt* 1973;24:149-152.
- 29) Hermansky SJ, Holczlaw TL, Murray WJ, et al. Biochemical and functional effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the heart of female rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988;95:175-184.
- 30) Erickson JD, Mulinare J, McClain PW, et al. Health effects of long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *JAMA* 1986;255(15):2031-2038.
- 31) Hulinková P. *Modulace dioxinového, estrogenního a androgenního receptoru nekoplanárnými PCB* [online]. Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity. Ústav Biochemie, 2009. [cit. 2011-11-26]. Dostupné z: <http://is.muni.cz/th/151178/prif_m/DP_final_version_hv1m4.pdf>.
- 32) Hutzinger O, Blumich MJ, Berg M, et al. Sources and fate of PCDDs and PCDFs: An overview. *Chemosphere* 1985;14:581-600.
- 33) Chen HS, Perdew G. Subunit composition of the heteromeric cytosolic aryl hydrocarbon receptor complex. *J Biol Chem* 1994;269:27554-27558.
- 34) Jennings AM, Wild G, Ward JD, et al. Immunological abnormalities 17 years after accidental exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Br J Ind Med* 1988;45:701-704.
- 35) Josephson J. Chlorinated dioxins and furans in the environment. *Environ Sci Technol* 1983;17:124A-128A.
- 36) Kimbrough RD, Carter CD, Liddle JA, et al. Epidemiology and pathology of a tetrachlorodibenzodioxin poisoning episode. *Arch Environ Health* 1977:77-85.
- 37) Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE, et al. Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978a ;46:279-303.

- 38) *Komise Evropského společenství – Nařízení Komise (ES) č. 1881/2006* [online]. [cit. 2012-01-04]. Dostupné z: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:364:0005:0024:CS:PDF>>
- 39) Koshioka M, Yamada T, Kanazawa J, et al. Photodegradation products of tetrachlorodibenzo-p-dioxins under xenon lamp irradiation. *J Pesticide Sci* 1989a;14:175-179.
- 40) Koshioka M, Yamada T, Kanazawa J, et al. Photolysis of tetrachlorodibenzo-p-dioxins. *Chemosphere* 1989b;19:681-684.
- 41) Li X, Johnson DC, Rozman KK. Reproductive effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in female rats: Ovulation, hormonal regulation, and possible mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995a;133:321-327.
- 42) Mason G, Farrell K, Keys B, et al. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins: Quantitative in vitro and in vivo structure-activity relationships. *Toxicology* 1986;41:21-31.
- 43) McConnell EE, Moore JA, Haseman JK, et al. The comparative toxicity of chlorinated dibenzo-p-dioxins in mice and guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978b;44:335-356.
- 44) Mebus CA, Piper WN. Decreased rat adrenal 21-hydroxylase activity associated with decreased adrenal microsomal cytochrome P-450 after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochem Pharmacol* 1986;35:4359-4262.
- 45) *Merck-Chemicals - Kyselina 2,4-dichlorfenoxyoctová* [online]. [cit. 2012-01-08]. Dostupné z: <http://www.merck-chemicals.com/czech-republic/kyselina-2-4-dichlorfenoxyoctova/MDA_CHEM-820451/p_r5eb.s1LFiQAAAEWfuEfVhTI>.
- 46) Michalek JE, Pirkle JL, Caudill SP, et al. Pharmacokinetics of TCDD in veterans of Operation Ranch Hand: 10-year follow-up. *J Toxicol Environ Health* 1996;47:209-220.
- 47) Miller GC, Herbert VR, Miille MJ, et al. Photolysis of octachlorodibenzo-p-dioxin on soils: Production of 2,3,7,8-TCDD. *Chemosphere* 1989a;18:1265-1274.
- 48) *Ministerstvo životního prostředí České Republiky - Polychlorované p-dibenzodioxiny a dibenzofurany* [online]. [cit. 2012-01-04]. Dostupné z: <<http://www.irz.cz/node/173>>.
- 49) Mocarelli P, Needham LL, Marocchi A, et al. Serum concentrations of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and test results from selected residents of Seveso, Italy. *J Toxicol Environ Health* 1991;32:357-366.

- 50) Okey AB, Riddick DS, Harper PA. The Ah receptor: Mediator of the toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds. *Toxicol Lett* 1994;70(1):1-22.
- 51) Okey AB. *An Aryl Hydrocarbon Receptor Odyssey to the Shores of Toxicology : The Deichmann Lecture, International Congress of Toxicology-XI* [online]. Poslední revize 04.2007 [cit. 2011-11-25]. Dostupné z: <<http://toxsci.oxfordjournals.org/content/98/1/5.full>>.
- 52) Olie K, Vermeulen PL, Hutzinger O. Chlorodibenzo-p-dioxins and chlorodibenzofurans are trace compounds in fly ash and flue gas of some municipal incinerators in the Netherlands. *Chemosphere* 1977;8:455-459.
- 53) Olson JR, Gasiewicz TA, Neal RA, et al. Tissue distribution excretion, and metabolism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the Golden Syrian Hamster. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980b;56:78-85.
- 54) Olson JR. Metabolism and disposition of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;85:263-273.
- 55) Opluštilová Petra. Toxikologicky významné aromatické halogenované uhlovodíky. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 2004: 67 s.
- 56) Patterson DG Jr, Fürst P, Alexander LR, et al. Analysis of human serum for PCDDs/PCDFs: A comparison of three extraction procedures. *Chemosphere* 1989b;19:89-96.
- 57) Paustenbach DJ, Wenning RJ, Lau V, et al. Recent developments on the hazards posed by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in soil: Implications for setting risk-based cleanup levels at residential and industrial sites. *J Toxicol Environ Health* 1992;36(2):103-150.
- 58) Pazderova-Vejlupkova J, Nemcova M, Pickova J, et al. The development and prognosis of chronic intoxication by tetrachlorodibenzo-p-dioxin in men. *Arch Environ Health* 1981;36:5-11.
- 59) Peper, M., Klett, M., Frenzel-Beyme, R., Heller, WD. Neuropsychological effects of chronic exposure to environmental dioxins and furans. *Environ Res* 1993;60:124-135.
- 60) Piper WN, Rose RQ, Gehring PJ. Excretion and tissue distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Environ Health Perspect* 1973;5:241-244.

- 61) Podoll RT, Jaber HM, Mill T. Tetrachlorodibenzodioxin: Rates of volatilization and photolysis in the environment. *Environ Sci Technol* 1986;20:490-492.
- 62) Poland A, Knutson JC. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: Examination of the mechanism of toxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1982;22:517-554.
- 63) Potter CL, Menahan LA, Peterson RE. Relationship of alterations in energy metabolism to hypophagia in rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1986a;6:89-97.
- 64) Radek J. Plebs. *Agent Orange mrzačí i po 50 letech* [online]. Poslední revize 08.2011 [cit. 2011-12-20]. Dostupné z: <<http://plebs.cz/politika/bojova-latka-agent-orange-mrzaci-i-po-50-ti-letech>>.
- 65) Rannung A, Alexandrie AK, Persson I. Genetic polymorphism of cytochromes P450 1A1, 2D6 AND 2E1 - regulation and toxicological significance. *J Occup Environ Med* 1995;37:25-36.
- 66) Safe S. Comparative toxicology and mechanism of action of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986;26:371-399.
- 67) Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: Environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors. *Toxicology* 1990;21:51-88.
- 68) Saracci R, Kogevinas M, Bertazzi PA, et al. Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet* 1991;338:1027-1032.
- 69) Slíva J. Univerzita Karlova v Praze, 3. LF, Ústav farmakologie. *Dioxiny a lidské zdraví* [online]. Poslední revize 04.2005 [cit. 2011-11-15]. Dostupné z: <<http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dioxiny-a-lidske-zdravi-166065>>.
- 70) Smith RM, O'Keefe P, Aldous K, et al. Measurement of PCDFs and PCDDs in air samples and lake sediments at several locations in upstate New York. *Chemosphere* 1992;25:95-98.
- 71) *Státní zdravotní ústav – Ochrana ovzduší* [online]. [cit. 2012-03-12]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/zivotni-prostredi/ochrana-ovzdusi>

- 72) Stockbauer JW, Hoffman RE, Schramm WF, et al. Reproductive outcomes of mothers with potential exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Am J Epidemiol* 1988;128:410-419.
- 73) Suskind RR, Hertzberg VS. Human health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants. *J Am Med Assoc* 1984;251:2372-2380
- 74) Šerý F. *Endokrinní disruptory* [online]. Lékařská fakulta Masarykovy univerzity. Ústav preventivního lékařství, 2011 [cit. 2012-01-06]. Dostupné z: <http://is.muni.cz/th/310103/lf_b/Endokrinni_disruptory.pdf>.
- 75) Thomas VM, Spiro TG. An estimation of dioxin emissions in the United States. *Toxicol Environ Chem* 1995;50:1-37.
- 76) Thunberg T, Ahlborg UG, Johnsson H. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the hepatic storage of retinol in rats with different dietary supplies of vitamin A (retinol). *Arch Toxicol* 1980;45:273-285.
- 77) Tiernan TO, Taylor ML, Garrett JH, et al. Sources and fate of polychlorinated dibenzodioxins, dibenzofurans and related compounds in human environments. *Environ Health Perspect* 1985;59:145-158.
- 78) *TOXNET - 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin* [online]. Poslední revize 06.2004 [cit. 2012-04-11]. Dostupné z: <<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+4151>>.
- 79) Van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld ATC, et al. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, and PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1998;106(12):775-792.
- 80) Van den Berg M, De Jongh J, Poiger H, et al. The toxicokinetics and metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) and their relevance to toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1994;24:1-74.
- 81) Viluksela M, Stahl BU, Birnbaum LS, et al. Subchronic/chronic toxicity of a mixture of four chlorinated dibenzo-p-dioxins in rats. II. Biochemical effects. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998b;151:70-78.
- 82) Vyskočil M. *Využitelnost GC-MS technik k chemické analýze organických zplodin hoření polymerních materiálů* [online]. Fakulta bezpečnostního inženýrství Vysoké školy báňské – Technická univerzita Ostrava. Katedra požární ochrany, 2010 [cit. 2011-11-26]. Dostupné z: <<http://www.hzscr.cz/soubor/vyskocil-marek-vyuzitelnost-gc-ms-technik-k-chemicke-analyze-organickyh-zplodin-horeni-polymernich-materialu-ostrava-vsbtuo-2010-64-s.aspx>>.

- 83) Wassom JS, Huff JE, Loprieno N. A review of the genetic toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins. *Mutat Res* 1978;47:141-160.
- 84) White KL Jr, Lysy HH, McCay JA, et al. Modulation of serum complement levels following exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;84:209-219.
- 85) Whitlock JP Jr. Mechanistic aspects of dioxin action. *Chem Res Toxicol* 1993;6:754-763.
- 86) WHO. Consultation Geneva, Switzerland Executive summary assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI). 1998
- 87) WHO. WHO toxic equivalent factors (TEFs) for dioxin-like compounds for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1998;106(12):775-792.
- 88) WHO - *Dioxins and their effects on human health* [online]. Poslední revize 05.2011 [cit. 2011-11-12]. Dostupné z: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/en>>.
- 89) Wolfe WH, Lathrop GD, Albanese RA, et al. An epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides and associated dioxins. *Chemosphere* 1985;14:707-716.
- 90) Zober A, Ott MG, Messerer P. Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident. *Occup Environ Med* 1994;51:479-486.