

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**  
katedra Farmakologie a toxikologie

**Toxické látky v potravinách**

(diplomová práce)

Hradec Králové, 2006

Zina Loudová

Na tomto místě bych ráda poděkovala PharmDr. Marii Vopršalové, CSc. za odborné vedení při psaní diplomové práce a množství času, které mi věnovala během konzultací. Dále mé rodině za trpělivost a podporu během celého studia.

# Obsah

Seznam použitých zkratek .....	2
1. Úvod a cíl práce .....	4
2. Toxické látky v potravinách .....	5
2.1. Způsoby kontaminace potravin .....	5
2.2. Toxické látky zemědělské výroby .....	5
2.2.1. Pesticidy .....	5
2.2.1.1. Organochlorové sloučeniny .....	17
2.2.1.2. Organofosforové sloučeniny .....	18
2.2.1.3. Karbamáty .....	19
2.2.1.4. Pyrethroidy .....	20
2.2.1.5. Kumarinové deriváty .....	20
2.2.1.6. Sloučeniny arsenu .....	20
2.2.1.7. Deriváty kyseliny fenoxycetové .....	21
2.2.1.8. Bipyridylové sloučeniny .....	22
2.2.2. Veterinární léčiva .....	23
2.3. Toxické látky potravinářské výroby .....	24
2.3.1. Nitrososloučeniny .....	24
2.3.2. Hliník .....	25
2.4. Toxické látky mikrobiálního původu .....	26
2.4.1. Bakteriální toxiny .....	26
2.4.1.1. Toxiny Staphylococcus sp. ....	26
2.4.1.2. Toxiny Clostridium perfringens .....	27
2.4.1.3. Toxiny Clostridium botulinum .....	28
2.4.1.4. Toxiny Bacillus cereus .....	28
2.4.1.5. Toxiny Vibrio cholerae .....	29
2.4.1.6. Toxiny Salmonella sp. ....	30
2.4.1.7. Toxiny Shigella sp. ....	30
2.4.2. Mykotoxiny .....	31
2.4.2.1. Aflatoxiny .....	31
2.4.2.2. Sterigmatocystin .....	33
2.4.2.3. Ochratoxiny .....	33
2.4.2.4. Patulin .....	35
2.4.2.5. Cyklopiazonová kyselina .....	36
2.4.2.6. Fumonisin .....	37
2.4.2.7. Citrinin .....	38
2.4.2.8. Trichotheceny .....	38
2.4.2.9. Zearalenon .....	41
2.5. Toxické látky z jiných zdrojů .....	41
2.5.1. Rtuť .....	41
2.5.2. Olovo .....	42
2.5.3. Polychlorované dibenzo-p-dioxiny a dibenzofurany .....	44
2.5.4. Polychlorované bifenyly .....	47
2.5.5. Polycyklické aromatické uhlovodíky .....	49
3. Závěr .....	56
4. Literatura .....	57

# Seznam použitých zkratek

AH receptor	aryl-hydroxylázový receptor
AT	adenin – thymin
ATP	adenosintrifosfát
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CAS	Chemical abstract service
CNS	centrální nervový systém
CPE	<i>Clostridium perfringens</i> enterotoxin
CT	cholera toxin
DDT	dichlordifenyltrichloethan
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DON	deoxynivalenol
EGF	epidermal growth factor
FAO	Food and agriculture organisation of the United nations
GABA	$\gamma$ -aminomáselná kyselina
GC	guanin – cytosin
GIT	gastrointestinální trakt
HBL	hemolyzin BL
HCH	hexachlorcyklohexan
IUPAC	International union of pure and applied chemistry
LD <sub>50</sub>	letální dávka pro 50% jedinců
LOEL	lowest-observed effect level, nejnižší dávka vyvolávající účinek
MFO	mixed function oxidase
MRL	maximální reziduální limit
NAD	nikotinamidadenindinukleotid
NADPH	nikotinamidadenindinukleotidfosfát
NOEL	no-observed effect level, dávka nevyvolávající účinek
PAU	polycyklické aromatické uhlovodíky
PCB	polychlorované bifenyly
PCDD	polychlorované dibenzo- <i>p</i> -dioxiny
PCDF	polychlorované dibenzofurany
RNA	ribonukleová kyselina
SE	stafylokokový enterotoxin
SLT	shiga like toxin, toxin podobný shigatoxinu
TCDD	2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin
TEF	toxický ekvivalentní faktor
TGF- $\alpha$	transforming growth factor $\alpha$



# 1. Úvod a cíl práce

Pro život jakéhokoli organismu je nevyhnutný příjem energie a látek potřebných na růst a obnovu svých funkčních částí. Základními skupinami látek které tento cíl naplňují jsou sacharidy, lipidy, bílkoviny, voda, vitamíny a minerální látky. Živočichové si tyto látky zabezpečují potravou. Potraviny kromě již uvedených, nutričně hodnotných, prospěšných látek obsahují i látky indiferentní, balastní a také látky antinutriční a toxické.

I když se z absolutního hlediska toxické látky z potravinového řetězce vyloučit nedají, oproti minulosti se pravděpodobnost intoxikace potravou, navzdory stále přísnějším normám a kontrolám, stále zvyšuje. Je to způsobeno rozvojem zemědělství, průmyslu, dopravy a v neposlední řadě rozvojem samotných technologií zpracování potravin.

Cílem této práce je vyhledání a shrnutí nám dostupných informací o činitelích které způsobují akutní nebo chronické intoxikace po konzumaci potravin, shrnutí informací o způsobech kontaminace, o původě a výskytu toxických činitelů, o mechanismech účinku a případně o možnostech terapie.

Vzhledem k rozsáhlosti daného tématu bychom se chtěli zaměřit na oblasti, které jsou z toxikologického hlediska zajímavé nebo aktuální. Rádi bychom zpracovali dostupné materiály tak, aby případně mohli posloužit ke studiu problematiky i jiným studentům, kteří se zajímají o oblast toxikologie potravin.

## **2. Toxické látky v potravinách**

### **2.1. Způsoby kontaminace potravin**

Podle způsobu kontaminace potravin můžeme kontaminanty rozdělit na:

- látky požívané v zemědělství  
Sem patří zejména pesticidy a veterinární léčiva.
- látky používané v potravinářské výrobě  
Patří sem všechny kontaminanty, které se do potravin dostali během technologického zpracování surovin, polotovarů a potravin. Jde jak o látky přímo z výrobních zařízení tak výluhy z obalů, zbytky sanitačních prostředků. Také do této skupiny zařazujeme toxické látky, které vznikají kulinářským zpracováním například uzením, přímým ohřevem nad ohněm, nakládání masa do roztoku ochucovadel (dusitanů a dusičnanů)
- toxické látky vznikající působením mikroorganismů  
Kontaminanty vznikající působením mikroskopických vláknitých hub a bakterií.
- rezidua látek z jiných zdrojů  
Jde především o látky, které patří do skupiny globálních kontaminantů životního prostředí, nebo o látky, které kontaminovali potravinu náhodně.

### **2.2. Toxické látky zemědělské výroby**

#### **2.2.1. Pesticidy**

Již od starověku se používali různé metody ochrany potravin před škodlivými vlivy. Číňané chránili obilniny sodou a olivovým olejem, rostliny ochraňovali sloučeninami arsenu. Řekové a Římané používali sloučeniny síry. Později se začali proti hmyzím škůdcům používat sekundární metabolity vyšších rostlin: nikotin, anabasin, pyrethroidy,

rotenoidy, kvassinoidy atd. V polovině 19. století se začali používat arsenitan měďnatý a síran měďnatý. Začátkem 20. století byli zavedeny k ochraně osiva organické sloučeniny rtuti a v roce 1939 byl na trh zaveden insekticid DDT (1).

Podle definice FAO se jako pesticidy považují všechny sloučeniny, nebo jejich směsi určené k prevenci, ničení či kontrole škodlivých činitelů zahrnujících přenašeče lidských nebo zvířecích nemocí, nechtěné druhy rostlin nebo zvířat, které mohou způsobovat škody během produkce, zpracování, skladování, transportu nebo prodeje potravin, zemědělských komodit, dřeva, nebo produktů ze dřeva nebo živočišných krmiv, nebo sloučeniny aplikované zvířatům pro kontrolu ektoparazitů. Za pesticidy se také považují regulátory rostlinného růstu, defolianty, desikanty a látky aplikované na plodiny před nebo po sklizni (2).

*Tabulka 1: Přehled některých pesticidů a jejich cíl účinku*

<b>Pesticid</b>	<b>Cílový činitel</b>
aficid	mšice
akaricid	roztoci
fungicid	plísně, cizopasně houby
herbicid	plevelné rostliny
insekticid	hmyz
ixodicid	klišťata
larvicid	larvy a housenky
miticid	roztoc
moluskocid	měkkýši
nematocid	kroužkovité červy
rodenticid	hlodavci

Přítomnost pesticidů v potravinách je důsledkem cílené před sklizňové nebo po sklizňové aplikace. Zdrojem kontaminace mohou být i imise nebo dálkový atmosferický transport. Setkáváme se s nimi hlavně u potravin rostlinného původu, ale mohou být přítomné i v živočišných produktech v důsledku kontaminace krmiva, nebo aplikací pesticidů přímo na zvířata (3). Přehled některých pesticidů a jejich toxicity uvádí tabulky číslo 2 až 5.



Tabulka 2: Třída IA – extrémně nebezpečné aktivní substance pesticidů  
LD<sub>50</sub> pro myši perorálně, pokud není uvedeno jinak (4).

<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
aldikarb	116-06-3	karbamát	půdní insekticid	0,93
brodifakoum	56073-10-0	kumarinový derivát	rodenticid	0,3
bromadiolon	28772-56-7	kumarinový derivát	rodenticid	1,12
bromethalin	63333-35-7		rodenticid	2
difenakoum	56073-07-5	kumarinový derivát	rodenticid	1,8
difethialon	104653-34-1		rodenticid	0,56
diphacinon	82-66-6		rodenticid	2,3
disulfoton	298-04-4	organofosforová sloučenina	insekticid	2,6
EPN	2104-64-5	organofosforová sloučenina	insekticid	14
ethoprofos	13194-48-4	organofosforová sloučenina	půdní insekticid	26 dermálně
flokoumafen	90035-08-8	kumarinový derivát	rodenticid	0,25
fluoroacetát sodný	62-74-8		rodenticid	0,2
forat	298-02-2	organofosforová sloučenina	insekticid	2
fosfamidon	13171-21-6	organofosforová sloučenina	insekticid	7
hexachlorobenzen	118-74-1	organochlorová sloučenina	fungicid k ošetření osiva	10000 dermálně
chlorethoxyfos	54593-83-8	organofosforová sloučenina	insekticid	1,8
chlorid rtuťnatý	7487-94-7	sloučenina rtuti	půdní fungicid	1
chlormefos	24934-91-6	organofosforová sloučenina	insekticid	7
chlorophacinon	3691-35-8		rodenticid	3,1
kaptafol	2425-06-1		fungicid	5000
kyanid vápenatý	592-01-8		insekticid, fumigant	39
mevinfos	26718-65-0	organofosforová sloučenina	insekticid	4 dermálně
octan fenylrtuťnatý	62-38-4	sloučenina rtuti	fungicid k ošetření osiva	24
parathion	56-38-2	organofosforová sloučenina	insekticid	13
parathion-methyl	298-00-0	organofosforová sloučenina	insekticid	14

<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
sulfotep	3689-24-5	organofosforová sloučenina	insekticid	5
tebupirimfos	96182-53-5	organofosforová sloučenina	insekticid	1,3
terbufos	13071-79-9	organofosforová sloučenina	půdní insekticid	2

*Tabulka 3: Třída IB – velmi nebezpečné aktivní substance pesticidů  
LD<sub>50</sub> pro myši perorálně, pokud není uvedeno jinak (4).*

<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
2-propen-1-ol	107-18-6		herbicid	64
3-chlor-1,2-propandiol	96-24-2		rodenticid	112
akrolein	107-02-8		herbicid	29
arsenitan olovnatý	7784-40-9	sloučenina arsenu	larvicid	10
arsenitan sodný	7784-46-5	sloučenina arsenu	rodenticid	10
arsenitan vápenatý	7778-44-1	sloučenina arsenu	insekticid	20
azinfos-ethyl	2642-71-9	organofosforová sloučenina	insekticid	12
azinfos-methyl	86-50-0	organofosforová sloučenina	insekticid	16
blasticidin	2079-00-7		fungicid	16
butokarboxim	34681-10-2	karbamát	insekticid	158
butoxykarboxim	34681-23-7	karbamát	insekticid	288 dermálně
cypermethrin	52315-07-8	pyrethroid	insekticid	86
demeton-s-methyl	919-86-8	organofosforová sloučenina	insekticid	40
dichlorvos	62-73-7	organofosforová sloučenina	insekticid	56
dikrotofos	141-66-2	organofosforová sloučenina	insekticid	22
dinoterb	1420-07-1	nitrofenolový derivát	herbicid	25
DNOC	534-52-1	nitrofenolový derivát	půdní insekticid, herbicid	25
edifenfos	17109-49-8	organofosforová sloučenina	fungicid	150
ethiofencarb	29973-13-5	karbamát	insekticid	200
famfur	52-85-7	organofosforová sloučenina	insekticid	48
fenamifos	22224-92-6	organofosforová sloučenina	nematocid	15
flucythrínát	70124-77-5	pyrethroid	insekticid	67

<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
fluoroacetamid	640-19-7		rodenticid	13
formetanát	22259-30-9	karbamát	akaricid	21
fosfid zinečnatý	1314-84-7		rodenticid	45
furathiokarb	65907-30-4	karbamát	půdní insekticid	42
heptenofos	23560-59-0	organofosforová sloučenina	insekticid	96
chlorfeninfos	470-90-6	organofosforová sloučenina	insekticid	31
isoxathion	18854-04-8	organofosforová sloučenina	insekticid	112
kadusafos	95465-99-9	organofosforová sloučenina	nematocid, insekticid	37
karbofuran	1563-66-2	karbamát	insekticid	8
kumafos	56-72-4	organofosforová sloučenina	akaricid, miticid	7,1
kumatetralyl	5836-29-3	kumarinový derivát	rodenticid	16
kyanid sodný	143-33-9		rodenticid	6
mekarbam	2595-54-2	organofosforová sloučenina	insekticid	36
methamidofos	10265-92-6	organofosforová sloučenina	insekticid	30
methidathion	950-37-8	organofosforová sloučenina	insekticid	25
methiokarb	2032-65-7	karbamát	insekticid	20
methomyl	16752-77-5	karbamát	insekticid	17
monokrotofos	6923-22-4	organofosforová sloučenina	insekticid	14
nikotin	54-11-5			50 dermálně
omethoát	1113-02-6	organofosforová sloučenina	insekticid	50
oxamyl	23135-22-0	karbamát	insekticid	6
oxid rtuťnatý	21908-53-2	sloučenina rtuti	jiné použití	18
oxydemeton-methyl	301-12-2	organofosforová sloučenina	insekticid	65
pařížská zeleň	12002-03-8	sloučenina arsenu	larvicid	22
pentachlorfenol	87-86-5		insekticid, fungicid, herbicid	80 dermálně
propetamfos	31218-83-4	organofosforová sloučenina	insekticid	106
síran thálnatý	7446-18-6		rodenticid	11
strychnin	57-24-9		rodenticid	16

<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
tefluthrin	79538-32-2	pyrethroid	půdní insekticid	22
thiofanox	39196-18-4	karbamát	půdní insekticid	8
thiometon	640-15-3	organofosforová sloučenina	insekticid	120
triazofos	24017-47-8	organofosforová sloučenina	insekticid	82
vamidotion	2275-23-2	organofosforová sloučenina	insekticid	103
warfarin	81-81-2	kumarinový derivát	rodenticid	10

*Tabulka 4: Třída II – středně nebezpečné aktivní substance pesticidů LD<sub>50</sub> pro myši perorálně, pokud není uvedeno jinak (4).*

<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
2,4-D	94-75-7	derivát kyseliny fenoxycetové	herbicid	375
alanykarb	83130-01-2	karbamát	insekticid	330
anilofos	64249-01-0	organofosforová sloučenina	herbicid	472
azakonazol	60207-31-0		fungicid	308
azocyklocín	41083-11-8	organocínová sloučenina	akaricid	80
bendiokarb	22781-23-3	karbamát	insekticid	55
benfurakarb	82560-54-1	karbamát	insekticid	205
bensulid	741-58-2		herbicid	270
bifenthrin	82657-04-3	pyrethroid	insekticid	55
bilanafos	71048-99-2		herbicid	268
bioallethrin	584-79-2	pyrethroid	insekticid	700
bromoxynil	1689-84-5		herbicid	190
bromukonazol	116255-48-2		fungicid	365
bronopol	52-51-7		baktericid	254
butamifos	36335-67-8	organofosforová sloučenina	herbicid	630
butylamin	13952-84-6		fungicid	380
cyfenothrin	39515-40-7	pyrethroid	insekticid	318
cyfluthrin	68359-37-5	pyrethroid	insekticid	250
cyhalothrin	68085-85-8	pyrethroid	ixodicid	144
cypermethrin	52315-07-8	pyrethroid	insekticid	250
DDT	50-29-3	organochlorová sloučenina	insekticid	113
deltamethrin	52918-63-5	pyrethroid	insekticid	135

<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
diazinon	333-41-5	organofosforová sloučenina	insekticid	1000
difenzokvat	43222-48-6		herbucid	470
dikvat	2764-72-9	bipyridylový derivát	herbucid	231
dimethoát	60-51-5	organofosforová sloučenina	insekticid	150
dinobuton	973-21-7	nitrofenolový derivát	akaricid, fungicid	140
endosulfan	115-29-7	organochlorová sloučenina	insekticid	80
endothal sodný	125-67-9		herbucid	51
EPTC	759-94-4	thiokarbamát	herbucid	1652
esfenvalerat	66230-04-4	pyrethroid	insekticid	87
ethion	563-12-2	organofosforová sloučenina	insekticid	208
fenazachin	120928-09-8		akaricid	134
fenitrothion	122-14-5	organofosforová sloučenina	insekticid	503
fenobukarb	3766-81-2	karbamát	insekticid	620
fenpropathrin	64257-84-7	pyrethroid	insekticid	66
fenpropidin	67306-00-7		fungicid	1440
fenthion	55-38-9	organofosforová sloučenina	insekticid, larvicid	586 dermálně
fentoát	2597-03-7	organofosforová sloučenina	insekticid	400
fenvalerate	51630-58-1	pyrethroid	insekticid	450
fipronil	120068-37-3		insekticid	92
fluxofenim	88485-37-4		herbucid	670
fosalon	2310-17-0	organofosforová sloučenina	insekticid	120
fosmet	732-11-6	organofosforová sloučenina	insekticid, akaricid	113
foxim	14816-18-3	organofosforová sloučenina	insekticid	1975 dermálně
fuberidazol	3878-19-1		fungicid	336
guazatin	108173-90-6		fungicid k ošetření osiva	230
haloxyfop	69806-34-4		herbucid	393
HCH	608-73-1	organochlorová sloučenina	insekticid	100
hydroxid fencínu	76-87-9	organocínová sloučenina	fungicid	108
chloralosa	15879-93-3		rodenticid	400

<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
chlordan	57-74-9	organochlorová sloučenina	insekticid	460
chlorfenapyr	122453-73-0		insekticid, miticid	441
chlorfonium chlorid	115-78-6		regulátor rostlinného růstu	178
chlorid rtuťnatý	10112-91-1	sloučenina rtuti	fungicid	210
chlorpyrifos	2921-88-2	organofosforová sloučenina	insekticid	135
imazalil	35554-44-0		fungicid	320
imidakloprid	138261-41-3		insekticid	450
iminoktadin	13516-27-3		fungicid	300
ioxynil	1689-83-4		herbicid	110
ioxynil octanoát	3861-47-0		herbicid	390
isoprokarb	2631-40-5	karbamát	insekticid	403
karbaryl	63-25-2	karbamát	insekticid	300
karbosulfan	55285-14-8	karbamát	insekticid	250
kartap	15263-53-3		insekticid	325
klomazon	81777-89-1		herbicid	1369
kvinalfos	13593-03-8	organofosforová sloučenina	insekticid	62
kvizalofop-p-tefuryl	119738-06-6		herbicid	1012
kyanazin	21725-46-2	triazinový derivát	herbicid	288
kyanofos	2636-26-2	organofosforová sloučenina	insekticid	610
metaldehyd	108-62-3		moluskocid	227
metam sodný	137-42-8		půdní fungicid	285
methakrifos	62610-77-9	organofosforová sloučenina	insekticid	678
methasulfokarb	66952-49-6		fungicid	112
methyl isothiokyanát	556-61-6		půdní fungicid	72
metolkarb	1129-41-5	karbamát	insekticid	268
metribuzin	21087-64-9		herbicid	322
molinat	2212-67-1	thiokarbamát	herbicid	720
nabam	142-59-6		fungicid	395
naled	300-76-5	organofosforová sloučenina	insekticid	430
octan fencínu	900-95-8	organocínová sloučenina	fungicid	125
oxid měďnatý	1317-39-1	sloučenina mědi	fungicid	470

<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
parakvat	1910-42-5	bipyridyliový derivát	herbicid	150
pebulát	1114-71-2	thiokarbamát	herbicid	1120
permethrin	52645-53-1	pyrethroid	insekticid	500
piperofos	24151-93-7	organofosforová sloučenina	herbicid	324
pirimikarb	23103-98-2	karbamát	aficid	147
prallethrin	23031-36-9	pyrethroid	insekticid	460
profenofos	41198-08-7	organofosforová sloučenina	insekticid	358
propikonazol	60207-90-1		fungicid	1520
propoxur	114-26-1	karbamát	insekticid	95
prosulfokarb	52888-80-9	thiokarbamát	herbicid	1820
prothiofos	34643-46-4	organofosforová sloučenina	insekticid	925
pyraklofos	77458-01-6	organofosforová sloučenina	insekticid	237
pyrazofos	13457-18-6		fungicid	435
pyrethriny	8003-34-7		insekticid	500-1000
pyrokvilon	57369-32-1		fungicid	320
rotenon	83-79-4		insekticid	132-1500
síran měďnatý	7758-98-7	sloučenina mědi	fungicid	300
spiroxamin	118134-30-8		fungicid	500
TCA	76-03-9			400
terbumeton	33693-04-8	triazinový derivát	herbicid	483
tetraconazol	112281-77-3		fungicid	1031
thiaklopid			insekticid	444
thiobenkarb	28249-77-6	thiokarbamát	herbicid	1300
thiocyklam	31895-22-4		insekticid	310
thiodikarb	59669-26-0	karbamát	insekticid	66
tralomethrin	66841-25-6	pyrethroid	insekticid	85
triazamát	112143-82-5		aficid	50-100
tricyklazol	41814-78-2		fungicid	305
tridemorf	81412-43-3		fungicid	650
trichlorfon	52-68-6	organofosforová sloučenina	insekticid	250
xylylkarb	2425-10-7	karbamát	insekticid	380
$\alpha$ -cypermethrin	67375-30-8	pyrethroid	insekticid	79
$\beta$ -cyfluthrin	68359-37-5	pyrethroid	insekticid	450
$\gamma$ -HCH, lindan	58-89-9	organochlorová sloučenina	insekticid	88
$\lambda$ -cyhalothrin	2164-08-1	pyrethroid	insekticid	56

Tabulka 5: Třída III – nepatrně nebezpečné aktivní substance pesticidů  
*LD<sub>50</sub> pro myši perorálně, pokud není uvedeno jinak (4).*

<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
2,3,6-TBA	50-31-7		herbucid	1500
2,4-DB	94-82-6		herbucid	700
4-CPA	122-88-3	derivát kyseliny fenoxycetové	regulátor rostlinného růstu	850
acefát	30560-19-1	organofosforová sloučenina	insekticid	945
acetochlor	34256-82-1		herbucid	2950
acifluorfen	50594-66-6		herbucid	1370
alachlor	15972-60-8		herbucid	930
allethrin	584-79-2	pyrethroid	insekticid	685
ametryn	834-12-8	triazinový derivát	herbucid	1110
amitraz	33089-61-1		akaricid	800
azamethifos	35575-96-3	organofosforová sloučenina	insekticid	1010
bensultap	17606-31-4		insekticid	1100
bentazon	25057-89-0		herbucid	1100
butralin	33629-47-9		herbucid	1049
butoxydim	138164-12-2		herbucid	1635
cyhexacin	13121-70-5	organocínová sloučenina	akaricid	540
cykloát	1134-23-2	thiokarbamát	herbucid	>2000
cymoxanil	57966-95-7		fungicid	1196
cyprokonazol	94361-06-5		fungicid	1020
dazomet	533-74-4		půdní fungicid	640
diethyltoluamid	134-62-3		repelent	2000
difenamid	957-51-7		herbucid	970
difenokonazol	119446-68-3		fungicid	1453
dichlorbenzen	106-46-7		insekticid, fumigant	500-5000
dichlormid	37764-25-3		herbucid	2080
dichlorofen	97-23-4	organochlorová sloučenina	fungicid	1250
dichlorprop	7547-66-2		herbucid	800
dikamba	1918-00-9		herbucid	1707
diklofop	40483-25-2		herbucid	565
dikofol	115-32-2	organochlorová sloučenina	akaricid	690
dimepiperát	61432-55-1	thiokarbamát	herbucid	946



<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
dimethachlor	50563-36-5		herbicide	1600
dimethametryn	22936-75-0	triazinový derivát	herbicide	3000
dimethipin	55290-64-7		herbicide	1180
dinikonazol	83657-24-3		fungicide	639
dinokap	39300-45-3	nitrofenolový derivát	akaricide, fungicide	980
dithianon	3347-22-6		fungicide	640
dodin	2439-10-3		fungicide	1000
empenthrin	54406-48-3	pyrethroid	insekticide	>2280
esprokarb	85785-20-2	thiokarbamát	herbicide	>2000
etridiazol	2593-15-9		fungicide	2000
fenothiokarb	62850-32-2	karbamát	larvicide	1150
ferimzon	89269-64-7		fungicide	725
fluazifop-p-butyl	83066-88-0		herbicide	2451
flufenacet	142459-58-3		herbicide	600
fluchloralin	33245-39-5		herbicide	1550
fluoroglykofen	77501-60-1		herbicide	1500
flurprimidol	56425-91-3		regulátor rostlinného růstu	709
flusilazol	85509-19-9		fungicide	1110
flutriafol	76674-21-0		fungicide , fungicide k ošetření osiva	1140
fomesafen	72178-02-0	organochlorová sloučenina	herbicide	1250
furalaxyl	57646-30-7		fungicide	940
glufosinát	53369-07-6		herbicide	1625
hexazinon	51235-04-2		herbicide	1690
hydramethylnon	67485-29-4		insekticide	1200
hydroxid měďnatý	20427-59-2	sloučenina mědi	fungicide	1000
chinoklamin	2797-51-5		herbicide	1360
chinomethionát	2439-01-2		akaricide, fungicide	2500
chlorát sodný	7775-09-9		herbicide	1200
chlormekvat (chlorid)	999-81-5		regulátor rostlinného růstu	670
iprobenfos	26087-47-8		fungicide	600
isoprothiolan	50512-35-1		fungicide	1190
isoproturon	34123-59-6		herbicide	1800
isouron	55861-78-4		herbicide	630

<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
kvizalofop	76578-12-6		herbicide	1670
kyselina 2-naftyloxyoctová	120-23-0		regulátor rostlinného růstu	600
kyselina dimethylarsenová	75-60-5	sloučenina arsenu	herbicide	1350
kyselina chloroctová	79-11-8		herbicide	650
kyselina methylarsonová	124-58-3	sloučenina arsenu	herbicide	1800
malathion	121-75-5	organofosforová sloučenina	insekticide	2100
MCPA	94-74-6	derivát kyseliny fenoxyoctové	herbicide	700
MCPA-thioethyl	25319-90-8	derivát kyseliny fenoxyoctové	herbicide	790
MCPB	94-81-5		herbicide	680
mefluidid	53780-34-0		herbicide	1920
mekoprop	7085-19-0		herbicide	930
mekoprop-P	16484-77-8		herbicide	1050
mepikvat	15302-91-7		regulátor rostlinného růstu	1490
metalaxyl	57837-19-1		fungicide	670
metamitron	41394-05-2		herbicide	1183
metkonazol	125116-23-6		fungicide	660
metolachlor	51218-45-2		herbicide	2780
myklobutanil	88671-89-0		fungicide	1600
n-oktylbicyklohepten dikarboximid	113-48-4		synergista	2800
nitrapyrin	1929-82-4		půdní bakteriostat ikum	1072
nuarimol	63284-71-9		fungicide	1250
okthilinon	26530-20-1		fungicide	1470
oxadixyl	77732-09-3		fungicide	1860
oxidchlorid měďnatý	1332-40-7	sloučenina mědi	fungicide	1440
paklobutrazol	76738-62-0		regulátor rostlinného růstu	1300
pendimethalin	40487-42-1		herbicide	1050
pimaricin	7681-93-8		fungicide	2730
pirimifos-methyl	29232-93-7	organofosforová sloučenina	insekticide	2018
prochloraz	67747-09-5		fungicide	1600

<b>Název</b>	<b>Číslo registru CAS</b>	<b>Chemická skupina</b>	<b>Hlavní použití</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
propachlor	1918-16-7		herbicid	1500
propanil	709-98-8		herbicid	1400
propargit	2312-35-8		akaricid	2200
pyrazoxyfen	71561-11-0		herbicid	1644
pyridaben	96489-71-3		akaricid	820
pyridafenthion	119-12-0	organofosforová sloučenina	insekticid	769
pyridát	55512-33-9		herbicid	2000
pyrifenox	88283-41-4		fungicid	2900
resmethrin	10453-86-8	pyrethroid	insekticid	2000
sethoxydim	74051-80-2		herbicid	3200
simetryn	1014-70-6	triazinový derivát	herbicid	1830
sulfluramid	4151-50-2		insekticid	543
tebufenpyrad	119168-77-3		miticid	595
tebukonazol	107534-96-3		fungicid	1700
tebuthiuron	34014-18-1		herbicid	644
thiram	137-26-8		fungicid	560
tralkoxydim	87820-88-0		herbicid	934
tri-allát	2303-17-5	thiokarbamát	herbicid	2165
triadimefon	43121-43-3		fungicid	602
triadimenol	55219-65-3		fungicid k ošetření osiva	900
triflumizol	99387-89-0		fungicid	695
triklopyr	55335-06-3		herbicid	710
undekan-2-on	112-12-9		repelent pro psy a kočky	2500
unikonazol	83657-22-1		regulátor rostlinného růstu	1790
XMC	2655-14-3	karbamát	insekticid	542
ziram	137-30-4		fungicid	1400

### **2.2.1.1. Organochlorové sloučeniny**

Kdysi byla skupina organochlorových insekticidů důležitou skupinou používaných pesticidů. V současnosti ve většině zemí jejich používání není povoleno (5).

Chemicky je to velmi různorodá skupina látek, která se ještě dá rozdělit na 3 podskupiny. Sloučeniny odvozené od dichlordifenylethanu (DDT, dikofol), od chlorovaného cyklodienu (endosulfan, chlordan) a

chlorovaného benzenu nebo cyklohexanu (HCH, lindan).

Příznaky intoxikace se k jejich různorodosti také značně liší. Obecně lze konstatovat, že působí na nervový systém buď centrální nebo periferní.

Vstřebávají se plicemi, trávicím traktem nebo kůží. DDT se kůží vstřebává špatně. Vzhledem k jejich vysoké lipofilitě se v organismu distribuují a kumulují se v játrech, ledvinách, nervovém systému a hlavně v tukových tkáních. Eliminace je pomalá. DDT se eliminuje přibližně 1% z kumulovaného množství v organismu za den (6). Biotransformace probíhá dechlorací a oxidací. U DDT je konečným metabolitem bis(*p*-chlorfenyl) octová kyselina.

Na molekulární úrovni neuronů organochlorové sloučeniny typu DDT snižují transport  $K^+$  přes buněčnou membránu, interferují s aktivním transportem  $Na^+$  v průběhu repolarizace (zpomalují uzavírání sodíkového kanálu), inhibují  $Na^+/K^+$ -ATPázu a  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ -ATPázu a inhibují kalmodulinem regulovaný  $Ca^{2+}$  transport.

Sloučeniny typu chlorovaného cyklohexanu, benzenu a cyklohexanu účinkují víc v CNS než v periferním nervovém systému. Blokují uptake  $Cl^-$  do neuronů zprostředkovaný GABA receptorem, blokují  $Na^+/K^+$ -ATPázu a  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ -ATPázu (6).

Akutní intoxikace DDT se projevuje parestézií jazyka, rtů a obličeje, přecitlivělostí na vnější vjemy (světlo, zvuky), předrážděností, tremorem a křečemi. Chronická intoxikace vede k morfologickým změnám jater a reprodukčních orgánů.

Intoxikace cyklohexanu způsobují nejdříve křeče, které jsou následovány bolestmi hlavy, nevolností, závratěmi, motorickou hyperexcitabilitou a hyperreflexí.

Specifická terapie není známa. Vedle obecně dekontaminační a podpůrné terapie se proti křečím používá diazepam (7) nebo fenobarbital (6).

#### **2.2.1.2. Organofosforové sloučeniny**

Jsou to estery kyseliny fosforečné, thiofosforečné, fosfonové nebo příbuzných kyselin. Používají se hlavně jako insekticidy a herbicidy. Na

rozdíl od organochlorových sloučenin se nekumulují ani v organismech ani v prostředí. Zato jejich akutní toxicita je mnohem vyšší.

Jednotlivé organofosforové sloučeniny se částečně liší v absorpci, distribuci a metabolizaci, ale mechanismus účinku je u všech stejný. Reagují s hydroxylovou skupinou serinu na aktivním místě acetylcholinesterázy, čímž způsobují její inaktivaci. Většina insekticidů reaguje s cholinesterázou za vzniku dimethylfosforylované nebo diethylfosforylované cholinesterázy (5). Za normálních podmínek je vazba tak pevná, že se organofosforečné sloučeniny považují za ireverzibilní inhibitory acetylcholinesterázy a toxické příznaky přetrvávají pokud není syntetizováno dostatečné množství nového enzymu, co trvá 20-30 dnů (6).

Příznaky intoxikace vyplývají z nahromadění acetylcholinu a s tím spojenou nadměrnou stimulací muskarinových receptorů parasympatického autonomního nervového systému (abdominální křeče, průjem, bronchokonstrikce, bradykardie, snížení krevního tlaku, atd.); stimulací a následnou blokadou nikotinových receptorů v gangliích a na nervovosvlaových ploténkách (tachykardie, hypertenze, svalová slabost, paralýza, atd.); a účinky na CNS (tremor, neklid, poruchy koncentrace a spánku, deprese respiračních center, atd.). V terapii intoxikací organofosforovými sloučeninami se podává atropin a reaktivátory acetylcholinesteráz: pralidoxim, trimedoxim, obidoxim a diacetylmonoxim (6, 7).

### **2.2.1.3. Karbamáty**

Jsou to estery kyseliny karbamidové. Pokud neobsahují kvartérní dusík rychle se vstřebávají plicemi a gastrointestinálním traktem. V organismu mohou být rozkládány nescifickými esterázami. Mechanismus účinku je stejný jako u organofosforových sloučenin s tím rozdílem že vazba karbaminoylové skupiny na cholinesterázu je méně stabilní, cholinesteráza se reaktivuje rychleji.

V terapii intoxikace karbamáty se reaktivátory cholinesteráz nepodávají. Specifické antidotum je atropin (5, 7).

#### **2.2.1.4. Pyrethroidy**

Pyrethroidy jsou syntetické deriváty pyrethrinu, jedné z insekticidně nejúčinnějších složek pyrethra. Pyrethrum je prášek ze sušených květů různých druhů rostliny *Chrysanthemum* (7).

Vstřebávají se perorálně, kůži se nevstřebávají. V organismu rychle podléhají biotransformaci nescifickými karboxylesterázami (6).

Na rozdíl od ryb a hmyzu, pro savce jsou málo toxické. Při kontaktu s kůží způsobují kontaktní dermatitidy. Při požití způsobují bolest v epigastriu, nevolnost a zvracení, bolesti hlavy, závratě, anorexii, rozostřené vidění, parestézii.

Terapie je symptomatická (6).

#### **2.2.1.5. Kumarinové deriváty**

Používají se jako rodenticidy. Jsou odvozeny od 4-hydroxykumarinu. V humánní medicíně se používá warfarin, který se dříve také používal jako rodenticid. Po vzniku rezistence krysa na warfarin v 50. letech minulého století se syntetizovali takzvané superwarfariny, které mají několikanásobně delší biologický poločas a s tím související prodlouženou délku účinku (6).

Vstřebávají se perorálně. Antagonizují účinek vitamínu K<sub>1</sub> v syntéze srážecích faktorů II, VII, IX a X. Intoxikace se projevuje krácivými stavy, které mohou končit letálně.

Jako antidotum se používá vitamin K<sub>1</sub> (7).

#### **2.2.1.6. Sloučeniny arsenu**

Sloučeniny arsenu se mohou vyskytovat v sloučeninách jako trojmocné nebo pětímocné. Jejich toxicita závisí od rozpustnosti ve vodě. Rozpustné sloučeniny jsou považovány za prudké jedy (7).

Absorpce rozpustných solí z gastrointestinálního traktu je téměř úplná. Metabolizují se na monomethyl a dimethyl sloučeniny. Eliminace probíhá renálně a částečně stolicí. Arsen se hromadí ve vlasech, nehtech, játrech a kostech. Přechází placentární bariérou (7). Biologický poločas anorganických sloučenin je přibližně 10 hodin a organických sloučenin přibližně 30 hodin (8).

Arsen se váže na SH skupiny proteinů a enzymových systémů, V mitochondriích arsen reaguje s dihydrolipoovou kyselinu, která je kofaktorem respirace zprostředkované NAD. Také v mitochondriích inhibuje sukcinyl dehydrogenázovou aktivitu a rozpojuje oxidativní fosforylaci, co má za následek stimulaci aktivity mitochondriální ATPázy (8). Arsen také poškozuje kapilární endotel a způsobuje fragilitu kapilár (7).

Akutní intoxikace anorganickými sloučeninami se projevuje prudkou gastroenteritidou (nausea, zvracení, krvavý vodnatý průjem) neurotoxicitou (nedostatečné prokrvení mozku zřejmě v důsledku poškození kapilár). V klinickém obraze intoxikace organickými sloučeninami převažují neurotoxické příznaky, hepatitida a agranulocytóza (7).

Chronická expozice anorganickým sloučeninám arsenu vede k jak k periferní, tak centrální neuropatii projevující se změnami sensorických funkcí, slabostí, parestézií. Periferní neuropatie zasahuje sensorické i motorické neurony a vede k demyelinizaci dlouhých nervových vláken. Zasažení jater se manifestuje cirhózou a zvýšením aktivity jaterních enzymů v krvi. Účinkem na periferní cévy vzniká cyanóza končetin (8).

Arsen při chronické intoxikaci se spojuje s rakovinu kůže, jater, ledvin, močového měchýře, nosohltanu. Kancerogenita trojmocných, pětimocných a organických sloučenin arsenu se nepodařila prokázat (8).

Některé studie prokázali že trojmocné i pětimocné sloučeniny arsenu způsobují chromosomové aberace v lymfocytech a kožních buňkách. U zvířat vysoké dávky arsenu mají teratogenní efekt, který se u lidí nepodařilo prokázat (8).

#### **2.2.1.7. Deriváty kyseliny fenoxyoctové**

Patří sem herbicidně účinná 2,4-dichlorfenoxyoctová kyselina (2,4-D) a již nepoužívaná 2,4,5-trichlorfenoxyoctová kyselina (2,4,5-T). Jejich n-butylestery ve směsi 50:50 se používali ve vietnamské válce pod názvem „Agent orange“ jako defolianty (6).

Vstřebávají se GITem a plicemi, méně kůží. Akutní intoxikace jsou

vzácné a v klinickém obraze převažuje svalová slabost, paralýza, svalová spasticita a myoglobinurie. Při chronické expozici se rozvíjí periferní neuropatie. Vážnější příznaky intoxikace jsou připisovány TCDD, který je přítomen jako nežádoucí příměs při výrobě (6, 7).

#### **2.2.1.8. Bipyridylioové sloučeniny**

Hlavními představiteli této skupiny jsou neselektivní kontaktní herbicidy parakvat a méně toxický dikvat. Parakvat je jeden z nejspecifičtějších známých pulmonálních toxických látek.

Parakvat je polární sloučenina a velmi špatně se absorbuje z GIT. Absorbuje se přibližně 5-10% požitého množství. Přítomnost emulzifikátorů absorpci výrazně zvyšuje. Prakticky se nemetabolizuje, ale střevní mikroflóra zvířat může metabolizovat až 30% požitého množství na neidentifikovatelné metabolity. Vylučuje se renálně v prakticky nezměněné formě. V organismu se deponuje v plicích, kde dosahuje mnohem vyšších koncentrací než v jiných tkáních. Poněkud vyšší koncentrace se nalézají také v ledvinách.

Parakvat je aktivně vychytáván alveolárními buňkami diaminovým/polyaminovým transportním systémem. Zde podléhá NADPH dependentní jednoelektronové redukci za vzniku superoxidového anionu  $O_2^-$ , který za pomoci superoxid dismutázy konvertuje na peroxid vodíku. Peroxid vodíku a superoxidový anion reaguje s nenasycenými lipidy v membránách. Vzniklé poškození membránových lipidů má za následek redukci funkční integrity buněk.

Akutní intoxikace po perorálním požití má za následek nekrózu a poleptání sliznice úst a GIT následovanou pulmonální fibrózou, edémem plic a intralveolární hemoragií. Kromě toho indukuje nekrózu jater, ledvin, myokardu a krvácivé stavy v celém těle.

Dikvat se po perorálním podání vstřebává z přibližně 6%. Vylučuje se v nezměněné formě ledvinami.

Mechanismus je stejný jakou parakvatu, ale dikvat nemá specifickou afinitu k plicní tkáni.

U zvířat byli cílovými orgány toxického účinku GIT, játra a ledviny. U popsaných několika intoxikací lidí dikvatem se pozorovali ulcerace



mukózních membrán, GIT příznaky, akutní renální selhání, poškození jater a dýchací potíže (6).

### **2.2.2. Veterinární léčiva**

Současná praxe v živočišném zemědělství vede k širokému používání veterinárních léčiv, které se nepoužívají jenom k terapii a profylaxi zvířat ale slouží také k naplňování ekonomických zájmů například k urychlování růstu. Rezidua veterinárních léčiv jsou člověkem konzumována v stopových množstvích, ale kontinuálně. Nehrozí akutní intoxikace ale mohou znamenat zdravotní riziko. Z hlediska kvality potravin se veterinární léčiva považují za cizorodé, kontaminující látky, jejichž přítomnost je nežádoucí, stejně jako např. mykotoxiny, herbicidy, PCB atd.

Pro jednotlivá veterinární léčiva jsou určeny hodnoty maximálních reziduálních limitů (MRL), reprezentujících mezinárodně všeobecně přijímanou hranici, která udává, jaká množství reziduí léčiv se mohou v potravinách živočišného původu vyskytovat (3).

Pro použití většiny veterinárních farmak se předepisují ochranné lhůty. Jsou to předem stanovené doby, které musí uplynout mezi ukončeným podáváním léčiv a porážkou zvířete nebo sběrem mléka a vajec, aby rezidua v těchto potravinách klesla na hladinu neohrožující zdraví konzumenta, tj. na hladinu  $\leq$  MRL. Stanovují se pro jednotlivou lékovou formu, druh zvířete a surovinu. Mezi nejčastěji požívané veterinární léčiva patří antibiotika a chemoterapeutika, anthelmintika a hormony.

Antibiotika a chemoterapeutika se používají k terapii infekčních nemocí ale také jako růstové faktory. Rezidua se mohou nacházet v mléku a vejcích. Kontinuální konzumací hrozí člověku hlavně vznik přecitlivělosti na dané antibiotikum nebo chemoterapeutikum a vznik rezistence u pro člověka patogenních druhů mikroorganismů (9).

Anthelmintika působí v GIT a do krevního oběhu se nedostávají, nebo jen zanedbatelných množstvích.

Pohlavní hormony se používají jako růstové faktory. Používají se

přírozně se vyskytující testosteron, estradiol a syntetický trenbolon, diethylstilbestrol a zeranol. Zatímco rezidua endogenních hormonů nepředstavují zdravotní riziko, syntetické deriváty zůstávají v těle zvířete dlouhou dobu. Navíc diethylstilbestrol má teratogenní a karcinogenní efekty (9).

Thyreostatika snižují bazální metabolismus, tím zvyšují nárůst svalové a tukové hmoty. Používá se thiouracyl a merkaptobenzimidazol. Deriváty thiourey, které jsou meziprodukty metabolismu mají karcinogenní účinky (9).

## **2.3. Toxické látky potravinářské výroby**

### **2.3.1. Nitrososloučeniny**

Nitrososloučeniny vznikají z různých organických sloučenin působením nitrosačních činidel. Do potravin se nitrosační činidla mohou dostávat během technologického zpracování jako potravinářská aditiva ve formě prekurzorů (dusitany, dusičnany), sušením potravin přímým ohřevem z kouře, který obsahuje oxidy dusíku a jako kontaminanty.

Nitrososloučeniny obsahují ve své molekule nitroskupinu  $-N=O$ . Nejrozšířenější jsou N-nitrososloučeniny, ale jsou známé O-, S- a C-nitrososloučeniny. N-nitrososloučeniny zahrnují N-nitrosaminy, které jsou odvozené od sekundárních aminů, a N-nitrosamidy odvozené od N-substituovaných amidů karboxylových kyselin.

Nitrosaminy vznikají nitrosací sekundárních aminů, které jsou přirozenými složkami potravin (aminokyseliny, aminocukry, některé vitaminy, lipidy, aromatické látky atd.). Figuruje jako nestálé meziprodukty při nitrosaci primárních a terciárních aminů a kvartérních amoniových solí. Nitrosamidy vznikají nitrosací N-substituovaných amidů, které v malém množství vznikají zahříváním karboxylových kyselin (z mastných kyselin a jejich esterů) s aminy.

Vyskytují se v uzených masech, uzených sýrech, sušeném mléce, rybách, pivě, některých destilátech, hlavně ve whisky. Koncentrace

nitrososloučenin v potravinách se dá regulovat změnou technologických postupů, přidáváním antioxidantů (kyselina askorbová, tokoferoly) a snižováním koncentrace přidávaných dusitanů (3).

Z gastrointestinálního traktu se vstřebávají rychle a jejich biologický poločas je přibližně 24 hodin. Některé nitrososloučeniny se vylučují renálně v nezměněné formě, ale většina podléhá metabolizaci (10). Nitrosaminy jsou metabolicky aktivovány hydroxylací  $\alpha$ -uhlíku (11).

Akutní toxicita nitrososloučenin nemá signifikantní toxikologický význam. Nejvýznamnější je jejich karcinogenita při chronickém podávání. Nitrosamidy jsou karcinogenní *de novo*, zatímco nitrosaminy až po metabolické aktivaci (11). Jejich biologická aktivita se vztahuje k jejich schopnosti alkylovat DNA na N7 pozici guaninu. Důsledkem je vznik rakoviny jater, GIT a jiných orgánů. U zvířat byla pozorována jejich teratogenita. Zatímco nitrosaminy jsou pro embryo teratogenní v koncentracích toxických pro mateřský organismus, nitrosamidy způsobují malformace už v koncentracích, které ještě nejsou pro mateřský organismus toxické (10).

### **2.3.2. Hliník**

Hliník je jeden z nejrozšířenějších prvků v prostředí. Jeho přítomnost potravě se zvyšuje používáním hliníkového nádobí a nářadí při zpracování a kulinářských úpravách. Hliníkové předměty se za přítomnosti kyslíku pokrývají oxidem, který je rozpustný v kyselém prostředí.

Absorpce ze střeva je závislá na pH přítomnosti komplexních ligandů, například karboxylových kyselin, které jsou absorbovatelné. V plazmě se 80-90% hliníku váže na transferin, transportní protein pro železo, pro který je receptor v buňkách mnoha tkání. Zbytek je ve formě nízkomolekulárních hydroxy sloučenin, malých komplexů s karboxylovými kyselinami, fosfátem a aminokyselinami. Z těchto malých sloučenin, se hliník pravděpodobně netransportuje intracelulárně. Nejvyšších koncentrací dosahuje v plicích a v kostech. Vylučuje se renálně.

Při experimentálních studiích na zvířatech má hliník toxické účinky na neurony CNS. Způsobuje akumulaci takzvaných neurofibrilárních klubíček v tělech, proximálních axonech a dendritech neuronů CNS. To je spojováno se ztrátou synaptických spojení a atrofií dendritů. Hliník mění metabolismus vápníku v některých orgánech včetně mozku a váže se na kalmodulin, což má také vliv na činnost mozku.

U lidí má hliník vliv na vznik demence u dlouhodobě dialyzovaných pacientů u kterých je riziko zvýšení koncentrace hliníku v těle. Dále se hliník dává do souvislosti se vznikem amyotrofické laterální demence a parkinsonské demence na ostrově Guam, kde se nacházejí vysoké koncentrace hliníku v prostředí a také se dává do souvislosti se vznikem Alzheimerovy nemoci (7, 8).

## **2.4. Toxické látky mikrobiálního původu**

### **2.4.1. Bakteriální toxiny**

Většina případů (60-90%) intoxikace jídlem je bakteriálního původu (9). Toxiny produkované bakteriemi vylučované mimo buňku mikroorganismu – exotoxiny můžeme rozdělit na enterotoxiny (toxický účinek na GIT), cytotoxiny (toxický účinek pro všechny buňky intoxikovaného organismu) a neurotoxiny (toxický účinek zasahuje přenos vzruchů nervové soustavy).

Otravy jídlem můžeme rozdělit na

- intoxikace potravinami, kde toxiny vznikají *in vitro* (*Staphylococcus*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*)
- intoxikace bakteriemi infikovanými potravinami, kde toxiny vznikají až *in vivo* (*Vibrio cholerae*, salmonelózy, *Shigella*)

Hlavní producenty toxinů které se mohou vyskytovat v jídle jsou *Staphylococcus sp.*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Bacillus cereus*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella sp.* a *Shigella sp.*

#### **2.4.1.1. Toxiny *Staphylococcus sp.***

*Staphylococcus aureus* je hlavním producentem stafylokokových enterotoxinů (SE), které se mohou vyskytovat v jídle. Jsou to proteiny,

kteře se označují SEA, SEB, SEC<sub>1</sub>, SEC<sub>2</sub>, SEC<sub>3</sub>, SED, SEE, SEG, SEH, SEI, SEJ. Kvůli jejich výraznému účinku na imunitní systém hostitele se někdy označují jako superantigeny. Kromě *S. aureus* mohou enterotoxiny produkovat také *S. intermedius* a *S. hyicus*.

Kontaminovanými potravinářskými produkty jsou hlavně mléko a mléčné výrobky a nejčastějšími způsoby kontaminace je mastitida krav a koz a přenos z lidských bezpříznakových nosičů. *Staphylococcus aureus* produkující enterotoxiny se nachází v nosohltanu až u 30% dospělé populace (12).

Po požití potravy kontaminované SE následuje v průběhu 1-4 hodin zvracení bez horeček, které může být doprovázeno nevolností a průjmem a odeznívá po 24-48 hodinách. Už při středně těžké intoxikaci se objevuje anorexie, která může trvat až 7 dní. Komplikací bývá dehydratace (12, 13).

SE vlivem na T-lymfocyty sliznice GIT vyvolávají uvolňování interleukinů, čímž způsobují lokální zánětlivou reakci. Tímto mechanismem se vysvětluje zvracení a průjem (12).

#### **2.4.1.2. Toxiny *Clostridium perfringens***

*C. perfringens* patří mezi běžně se vyskytující mikroorganismy střevní mikroflóry. To, že některé kmeny mohou způsobovat střevní onemocnění se vysvětluje zvýšenou virulencí těchto kmenů. *C. perfringens* může produkovat více než 14 rozdílných proteinových toxinů. Hlavní toxiny jsou:  $\alpha$ -toxin,  $\beta$ -toxin,  $\epsilon$ -toxin,  $\iota$ -toxin a termolabilní enterotoxin (CPE). Alimentární intoxikace způsobuje jen enterotoxin. Projevuje se jako akutní průjem a nauzea. Stačí běžná rehydratační léčba, prognóza je dobrá.

CPE je cytotoxický enterotoxin, který se váže na specifické proteinové receptory na povrchu citlivých savčích buněk. Tyto receptory jsou přítomny v membráně jen některých buněk. Jejich fyziologická funkce není známa. Vazbou na receptor se zvýší permeabilita buněčné membrány pro malé molekuly (<200 Da) jako jsou kationty, anionty a aminokyseliny, čímž způsobí jejich smrt (14, 15).

### 2.4.1.3. Toxiny *Clostridium botulinum*

*Clostridium botulinum* je producentem 7 antigeně odlišných neurotoxinů označovaných jako botulotoxin A až G. Botulotoxiny C a D jsou toxické jenom pro zvířata. Vznikají v anaerobním prostředí nedostatečně konzervovaných pokrmech. Botulotoxiny jsou termolabilní proteiny s molekulovou hmotností kolem 150 kDa. Molekula se skládá z lehkého a těžkého řetězce, které jsou spojeny disulfidickým můstkem. Nositelem toxického účinku je lehký řetězec (14, 16).

Po absorpci z horní části tenkého střeva a distribucí přes lymfatický systém, botulotoxin blokuje uvolňování acetylcholinu v periferních synapsích. Klinicky se botulismus projeví nejprve paralýzou očních svalů, poté závratěmi suchostí v ústech, svalovou slabostí, poruchami polykání a řeči, zvracením, bolestmi břicha. Smrt nastává paralýzou dýchacího svalstva.

Botulotoxin A je nejsilnějším známým bakteriálním toxinem. Jeho LD<sub>50</sub> se odhaduje na 1 ng/kg (14).

*Tabulka 6: LD<sub>50</sub> vybraných bakteriálních toxinů, mykotoxinů a chemických látek pro laboratorní myši (intraperitoneálně) (17).*

<b>Látka</b>	<b>LD<sub>50</sub> (μg/kg)</b>
Botulotoxin A	0,001
Shigatoxin	0,002
Tetanospasmin	0,002
Abrin	0,04
Difterický toxin	0,10
Toxiny <i>Clostridium perfringens</i>	0,1-5,0
Ricin	3,0
VX	15,0
Soman	64,0
Sarin	100,0
T-2 toxin	1210,0

### 2.4.1.4. Toxiny *Bacillus cereus*

Po více než 50 letech od prvního popsání intoxikace jídlem kontaminovaného *Bacillus cereus* je mechanismus jeho virulence stále nedostatečně prozkoumán. Pravděpodobně je to způsobeno tím, že B.

*cereus* produkuje velmi širokou škálu takzvaných virulentních faktorů. Rozlišuje se průjmová a emetická intoxikace jídlem způsobená *B. cereus*. Za příznaky průjmové intoxikace je odpovědná skupina HBL toxinů (hemolysin BL) a za zvracení je odpovědný cyklický polypeptidový toxin cereulid.

Příznaky průjmové intoxikace se objevují za 8-16 hodin po konzumaci kontaminovaného jídla. Jsou to břišní bolesti, průjem, bolestivé nutkání na stolicí, někdy nausea. Trvají 12-14 hodin a odeznívají za 24-48 hodin. Jsou podobné intoxikaci *Clostridium perfringens*. Intoxikace může být způsobena širokou paletou potravin jako různé druhy masa, ryby, polévky, omáčky a různé druhy koření. Koření je velmi často zdrojem kontaminace jídla.

Příznaky emetické intoxikace jsou velmi podobné intoxikaci toxiny *Staphylococcus aureus*. Nastupují za 1-5 hodin po konzumaci a jsou to zvracení nausea a malátnost. V asi 30% případů se objevuje průjem několik hodin po zvracení. Příznaky odeznívají po 6-24 hodinách. Zdrojem je hovězí maso, drůbež, vanilkové řezy, pasterizovaná smetana, mléčný puding, těstoviny ale v 95% případů je to vařená rýže (18).

#### **2.4.1.5. Toxiny *Vibrio cholerae***

*V. cholerae* produkuje vysoce enterotoxický cholera toxin (CT). CT je složený z jedné A podjednotky a pěti B podjednotek. Biologická aktivita je závislá na vazbě pentameru B podjednotek na G<sub>M1</sub> glykolipid povrchových membrán eukaryotických buněk. Tento komplex aktivuje adenylátcyklázu co vede k zvýšení cytosolového cAMP, tím způsobí sníženou absorpci sodíkových iontů a zvýšenou exkreci chloridových iontů. Změna toku elektrolytů způsobuje rychlý influx vody do lumenu střeva.

Kontaminované může být jakékoliv jídlo a voda. Po požití, *V. cholerae* kolonizuje tenké střevo a začne produkovat CT. Infekce se projevuje silnými vodnatými průjmy, které rychle vedou k dehydrataci a k smrti. Už 5 µg CT dokáže vyprodukovat 1-6 litrů průjmové stolice.

V terapii je nutné nejdříve zabezpečit rehydrataci a doplnění elektrolytů a pak antibiotickou léčbou eradikovat *V. cholerae*.

Antibiotiky první volby jsou tetracykliny, při rezistenci se může použít ciprofloxacin (19).

#### **2.4.1.6. Toxiny *Salmonella* sp.**

Pomocí různých sérologických a biochemických markerů lze rozeznat více než 2000 organismů rodu *Salmonella*. Přes velký počet sérovarů, je jen 5 hlavních původců lidských infekcí a to *S. enteritidis*, *typhimurium*, *heildeberg*, *newport* a *hadar* (20).

Produkují 3 typy toxinů: termolabilní enterotoxin, termostabilní cytotoxin a termostabilní endotoxin. Enterotoxin je odpovědný za vodnatý průjem s mechanismem podobným toxinu *Vibrio cholerae*. Cytotoxin se nachází na vnější membráně salmonel a inhibuje proteosyntézu eukaryotických buněk. Na sliznici GIT může vést k ulceracím a pseudomembranózní enterokolitidě. Endotoxin je lipoprotein, který je taky ukotven na vnější membráně salmonel u lidí je to silný pyrogen, který způsobuje leukopenii později leukocytolýzu, endotoxinový šok a smrt (21).

Při terapii infekcí salmonel nejsou klinicky úspěšná všechna antibiotika, na které jsou salmonely citlivé *in vitro*. V některých krajinách se používá chloramfenikol. V našich oblastech jsou dobré klinické zkušenosti s trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilin nebo ciprofloxacin (21, 22).

#### **2.4.1.7. Toxiny *Shigella* sp.**

Bakterie *Shigella dysenteriae* produkuje toxický protein shigatoxin. *Shigella sonnei*, *S. flexneri* a *S. boydii* produkují shigatoxinu podobné toxiny SLT (shiga like toxin). Vlastnosti shigatoxinu byly popsány cca před 100 lety a je to druhá nejtoxičtější látka přírodního původu, hned za botulotoxinem A. Je koagulován teplem a rozkládá se oxidačními látkami (peroxidem vodíku nebo manganistanem draselným). Skládá se ze dvou řetězců A a B. Řetězec A inhibuje v buňkách proteosyntézu, čím způsobí smrt postižených buněk, a řetězec B který je v toxinu zastoupen jako pentamer zprostředkovává vazbu na povrch cílové buňky (14, 23).

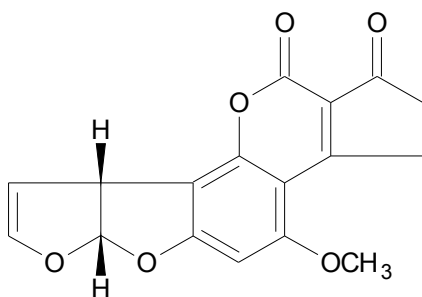


## 2.4.2. Mykotoxiny

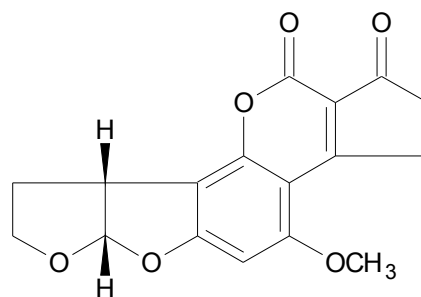
Mykotoxiny jsou sekundární metabolity různých druhů mikroskopických vláknitých hub, které v nízkých koncentracích vykazují toxické účinky na obratlovce a jiné skupiny zvířat (24). V současné době je známo přibližně 350 druhů toxinogenních plísní a více než 300 identifikovaných mykotoxinů. Jen přibližně 20 těchto sloučenin se vyskytuje v potravinách ve vyšších hladinách, které jsou spojovány se zdravotními riziky. Některé druhy toxinogenních plísní produkují mykotoxiny jen za určitých podmínek (3).

Mezi hlavní producenty mykotoxinů jsou rody *Aspergillus*, *Penicillium* a *Fusarium*. Méně významnými producenty mykotoxinů jsou rody *Claviceps*, *Alternaria*, *Chaetomium*, *Monascus* nebo *Sordaria*.

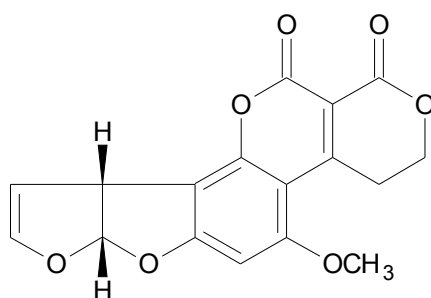
### 2.4.2.1. Aflatoxiny



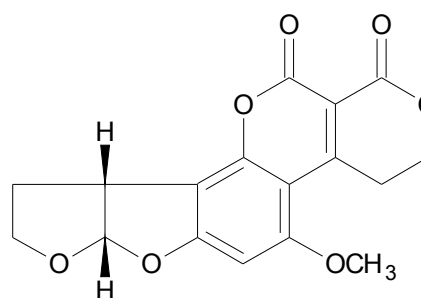
Obrázek 1: Aflatoxin B<sub>1</sub>



Obrázek 2: Aflatoxin B<sub>2</sub>



Obrázek 3: Aflatoxin G<sub>1</sub>



Obrázek 4: Aflatoxin G<sub>2</sub>

Jsou to difuranokumarinové deriváty. Čtyři hlavní aflatoxiny se označují B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> a G<sub>2</sub> podle barvy fluorescence pod UV světlem (B = blue, G = green) a jejich relativní mobility na tenkovrstvé chromatografii. Další, označované M, P, Q vznikají metabolizací hlavních aflatoxinů. Jsou produkovány *Aspergillus flavus*, *A.*

*parasiticus*, *A. bombicis*, *A. ochraceoroseus*, *A. nomius*, *A. pseudotamari*.

Můžou se vyskytovat v celé řadě potravin buď kontaminovaných přímo (rostlinné potraviny, např. obiloviny, fíky, olejnatá semena, všechny druhy ořechů, tabák) nebo sekundárně (hlavně mléko) jako součást potravinového řetězce.

Nemoci způsobené požitím aflatoxinů se souhrnně označují jako aflatoxikosa. Akutní aflatoxikosa je charakterizována zvracením, bolestmi v oblasti břicha, edémem plic, infiltrací tuku do jater a nekrózou jater. U dětí akutní aflatoxikosa má příznaky podobné Reyeovu syndromu tj. zvracením, křečemi, kómatem, edémem mozku a infiltrací tuku do jater, ledvin a srdce (25). Důsledkem chronické aflatoxikosa je karcinom jater a u zvířat byli zjištěny karcinomy tlustého střeva, ledvin, tumory centrálního a periferního nervového systému, imunosuprese, snížení spermatogenese a patologické změny fyziologie ovarii (26).

Aflatoxin B<sub>1</sub> je nejúčinnější známý přírodní karcinogen (27) a nachází se v nejvyšších koncentracích ze všech aflatoxinů.

Aflatoxiny se po perorálním podání se úplně vstřebávají z duodena tenkého střeva. Biotransformace začíná probíhat už v buňkách gastrointestinálního traktu ale je to jen nepatrný zlomek biotransformace v játrech. Jak jsme popsali níže, některé biotransformační procesy redukuje toxicitu aflatoxinů a jiné ji aktivují. Aflatoxiny a jejich metabolity se vylučují biliárně, renálně a vylučují s také do mateřského mléka (28).

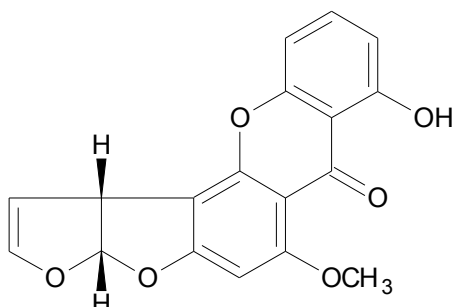
Epoxidací aflatoxinu B<sub>1</sub> cytochromem P450 vznikající 8,9-epoxid se kovalentně váže na pozici N7 guaninu v DNA, čímž způsobuje GC → AT mutace (29). Akutní toxicita je zprostředkována 8,9-epoxidem a z něj vznikajícím alfotoxin B<sub>1</sub>-8,9-dihydrodiolem a jejich vazbou na amino skupiny proteinů (30).

Riziko karcinomu jater spojeno s konzumací potravin kontaminovaných aflatoxiny se několikanásobně zvyšuje v kombinaci s virem hepatitidy typu B a C (31).

Vzhledem k různé mezidruhové i individuální vnímavosti

testovaných zvířat je těžké stanovit hodnotu akutní toxicity u lidí. Na základě hromadné intoxikace aflatoxinem v Indii z roku 1974 byla vypočítána akutní smrtelná dávka na 10 až 20 mg aflatoxinů (32).

#### 2.4.2.2. Sterigmatocystin

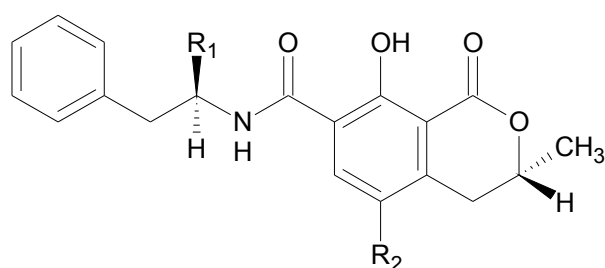


Obrázek 5: Sterigmatocystin

Sterigmatocystin je prekursor v biosyntéze aflatoxinů a u různých druhů mikroskopických vláknitých hub je konečným produktem biosyntézy. Jeho produkce byla prokázána u *Aspergillus versicolor*, *A. nidulans*, *A. rugulosus*, *A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. chevalieri*, *A. ruber*, *A. amstelodami*, *A. aurantobrunneus*, *A. quadrilineatus*, *A. sydowii*, *A. ustus*, *Penicillium griseofulvum*, *P. commune*, *P. camemberti*.

Má stejné mutagenní a karcinogenní účinky jako aflatoxiny (3).

#### 2.4.2.3. Ochratoxiny



Obrázek 6: Ochratoxiny

$R_1$	$R_2$	Triviální název
COOH	Cl	Ochratoxin A
COOH	H	Ochratoxin B
COOHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Ochratoxin C

Chemicky jsou to deriváty dihydroisokumarinu. Byli objeveny jako metabolity *Aspergillus ochraceus*, po kterém nesou jméno a produkují je

také *A. alliaceus*, *A. auricomus*, *A. carbonarius*, *A. glaucus*, *A. melleus*, *A. niger var. niger*, *A. niger var. awamori*, *A. sulphureus*, *A. sclerotiorum*, *A. ostianus*, *A. petrakii*, *Penicillium purpurescens*, *P. verrucosum*, *P. palitans*, *P. commune*, *P. variable*, *P. chrysogenum*. Nejvýznamnějším je ochratoxin A.

Ochratoxin A byl nalezen v ječmeni, ovse, rýži, pšenici, kávových zrnech a jiných rostlinných produktech. Je předpoklad, že se může nacházet také v některých vínech, speciálně těch, kterých hrozny byli napadeny *Aspergillus carbonarius* (24). Byl nalezen také v krvi, mléku a jiných živočišných produktech a také v lidském mléku. Často bývá nalézán ve vepřovém mase určeném ke konzumaci.

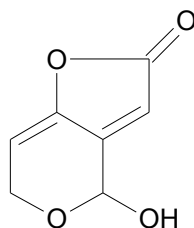
Ochratoxin A má nefrotoxické účinky u všech testovaných živočišných druhů a s největší pravděpodobností také u lidí, kteří mají nejdelší biologický poločas eliminace ze všech zkoušených druhů. Dále má hepatotoxické, imunosupresivní a potenciálně teratogenní a kancerogenní účinky (33).

Ochratoxin A zasahuje v buňkové fyziologii primárně enzymy zodpovědné za metabolismus fenylalaninu, hlavně kompetitivně inhibuje enzym fenylalanin-tRNA<sup>PHE</sup> syntazu. Dále inhibuje produkci mitochondriální ATP (34) a stimuluje peroxidaci lipidů (35).

*Tabulka 7: Hodnoty LOEL a NOEL pro nefrotoxicitu a kancerogenitu ochratoxinu A (33).*

<b>Živočišný druh</b>	<b>Účinek</b>	<b>Délka studie</b>	<b>LOEL (<math>\mu\text{g/kg/den}</math>)</b>	<b>NOEL (<math>\mu\text{g/kg/den}</math>)</b>
myš (samec)	tumory ledvin	2 roky	4400	130
krysa (samec)	karyomegalie buněk proximálních tubulů	90 dnů	15	bez projevů
	tumory ledvin	2 roky	70	21
prase	zhoršené renální funkce	90 dnů	8	bez projevů
	progresivní nefropatie	2 roky	40	8

#### 2.4.2.4. Patulin



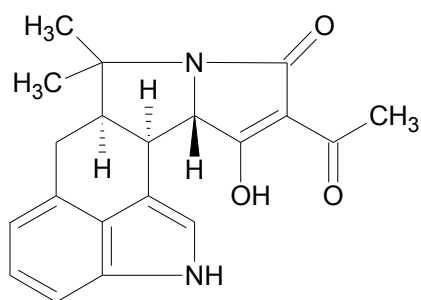
Obrázek 7: Patulin

Patulin, chemicky 4-hydroxy-4H-furo[3,2c]pyran-2(6H)-on, je produkován *Aspergillus clavatus*, *A. terreus*, *Penicillium griseofulvum*, *P. roqueforti*, *P. expansum*. Některé jsou běžnými patogeny některých druhů ovoce, třešní, hrušek a hlavně jablek. Často je přítomen v ovocných džusech. Kvašením se rozkládá, takže je prakticky nepřítomen ve vínech (3).

Ze začátku byl testován jako potenciální léčivo pro svoji antibakteriální, antivirovou a antiprotozoální účinnost. Později se zjistila jeho jak rostlinná tak živočišná toxicita. Eliminace u krysu probíhá močí a stolicí, jen asi 2% patulinu nebo jeho metabolitů zůstávají v organismu přítomny i po 7 dnech a to hlavně v erythrocytech. Má silnou afinitu k sulfhydrylovým skupinám, čímž se vysvětluje jeho inhibiční účinek na řadu enzymů. V studiích akutní toxicity způsoboval gastrointestinální hyperemii, krvácení a ulcerace. Nebyla zjištěna reprodukční a teratogenní toxicita u myši a krysu. Je to látka s imunosupresivními účinky a je genotoxická pro buňky savců (36).

LD<sub>50</sub> se u myši pohybuje v rozmezí od 4 do 48 mg/kg/den u krysu od 4,59 do 118 mg/kg/den a u křečků od 10 do 31,5 mg/kg/den (36). Dávky se liší podle cesty aplikace a pohlaví zvířete.

#### 2.4.2.5. Cyklopiazonová kyselina

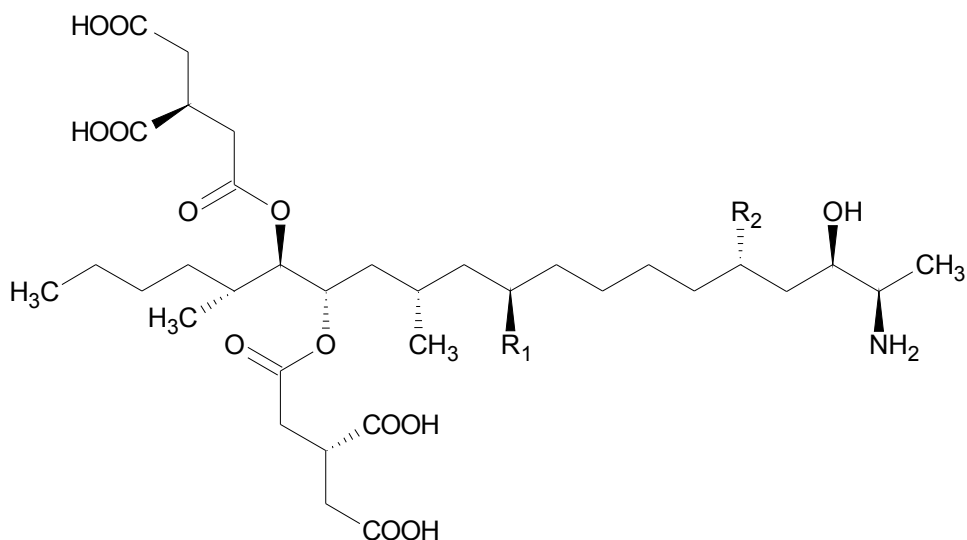


Obrázek 8: Cyklopiazonová kyselina

Jejími producenty jsou *Aspergillus flavus*, *A. oryzae*, *A. tamarü*, *A. versicolor*, *Penicillium aurantiogriseum*, *P. camembertii*, *P. chrysogenum*, *P. commune*, *P. griseofulvum*, *P. verrucosum*, *P. viridicatum*. Přítomnost cyklopiazonové kyseliny byla prokázána v kukuřici, slunečnicových semenech, arašídech i v sýrech zrajících s bílou plísní na povrchu (3).

Je specifickým inhibítozem kalcium-závislé ATPázy a indukuje změny v iontových transportních mechanismech buněčných membrán (24).

### 2.4.2.6. Fumonisin



Obrázek 9: Fumonisin B

<b>R1</b>	<b>R2</b>	<b>Triviální název</b>
OH	OH	fumonisin B <sub>1</sub>
H	OH	fumonisin B <sub>2</sub>
OH	H	fumonisin B <sub>3</sub>
H	H	fumonisin B <sub>4</sub>

Jsou to vesměs velmi polární diestery propan-1,2,3-trikarboxylové kyseliny s pentahydroxydimethyleikosanem. Je jich známo víc než 10. Nejvýznamnější jsou fumonisin B, z nich se v potravinách nejčastěji vyskytuje fumonisin B<sub>1</sub>. Jsou produkovány *Fusarium moniliformae*, *F. proliferatum*, *F. nygamai*.

Fumonisin se nacházejí hlavně v kukuřici, kde hlavní producent fumonisinů *Fusarium moniliforme* je přítomen téměř ve všech vzorcích i když to neznamena kontaminaci vzorku toxinem.

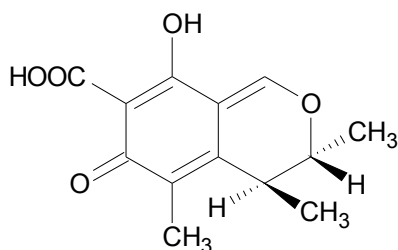
Fumonisin způsobují leukoencephalomalacii u koní a králíků, edém plic a hydrothorax u prasat a má hepatotoxické a kancerogenní účinky na játra a způsobuje apoptózu jaterních buněk krys. U lidí se spojuje se vznikem ezofagyalního nádorového bujení (37).

Fumonisin se špatně resorbují z trávicího traktu, jsou rychle distribuovány a eliminovány. Cílovými orgány jsou játra a ledviny. Byli zjištěné nepatrné množství v uteru a placentě, ale v plodech gravidních myši a králíků se nenašli. Na molekulární úrovni působí fumonisin

dvěma způsoby. První je narušení metabolismu sfingolipidů inhibicí ceramid syntetázy. Druhým je narušení metabolismu masných kyselin a glycerolfosfolipidů. Jejich kancerogenní účinek je připisován narušení metabolismu lipidů, narušení struktur buněčných membrán a narušení transportních signálních cest kde jsou mediátory lipidy (38).

Nemají genotoxické účinky, ani nebyli nalezeny adukty s DNA, embryotoxické jsou sekundárně vzhledem k toxicitě pro matku (38).

#### 2.4.2.7. Citrinin



Obrázek 10: Citrinin

Citrinin je isochroménový derivát objevený před 2. světovou válkou. Je sekundárním metabolitem hub: *Aspergillus carneus*, *A. terreus*, *Penicillium citrinum*, *P. expansum*, *P. verrucosum*, *Monascus ruber*, *M. purpureus*. Substrátem pro růst hub produkujících citrinin může být pšenice, oves, žito, kukuřice, rýže, byl prokázán ve vegetariánských potravinách přibarvovaných pigmenty hub druhu *Monascus*.

U všech testovaných druhů zvířat citrinin účinkuje jako nefrotoxin. Citrinin a ochratoxin A účinkují synergicky v potlačení RNA syntézy v ledvinách (24). LD<sub>50</sub> je pro kachny 57 mg/kg, pro slepice 95 mg/kg a pro králíky 134 mg/kg (24).

#### 2.4.2.8. Trichotheceny

Jsou to tricyklické seskviterpeny, které mají epoxyskupinu v poloze C-12 a C-13 a podle (Velíšek 1999)(3) a podle (Hrdina et al, 2004)(39) by měli všechny přírodní mít dvojitou vazbu mezi C9 a C10, čemu odporuje toxin bakcharin a isobakcharin, které mají na C9 a C10 také epoxyskupinu (40). Z chemického hlediska je pro nás asi nejvhodnější členění podle (Velíšek 1999)(3):

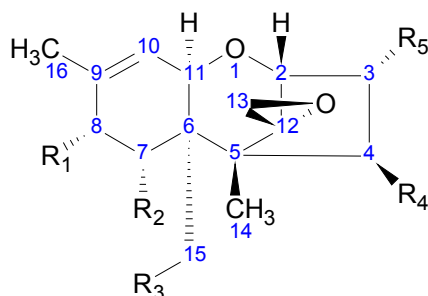
typ A: na C-8 nemá oxoskupinu,



typ B: na C-8 má oxoskupinu,

typ C: v poloze C-7 a C-8 nebo C-8 a C-9 má další epoxyskupinu

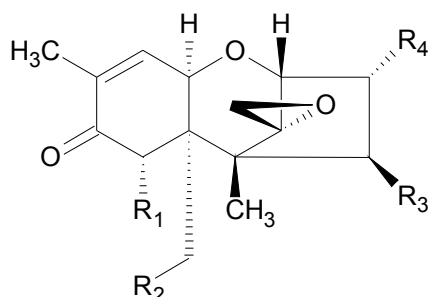
typ D: mezi C-4 a C-15 obsahuje makrocyklický kruh.



Obrázek 11: Trichotheceny typu A a C (krotocin)

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	Triviální název
H	H	H	OCOCH <sub>3</sub>	H	trichodermin
H	H	OCOCH <sub>3</sub>	OH	OH	monoacetoxyscirpenol
H	H	OCOCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	OH	diacetoxyscirpenol
OH	H	OCOCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	OH	neosolaniol
OCOCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	OCOCH <sub>3</sub>	OH	OH	HT-2 toxin
OCOCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	OCOCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	OH	T-2 toxin
C7-O-C8*		H	OCOCH=CHCH <sub>3</sub> (cis)	H	krotocin

\* v pozici  $R_1$  a  $R_2$  je na uhlících C7 a C8 epoxidový kruh



Obrázek 12: Trichotheceny typu B

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	Triviální název
OH	OH	H	OH	deoxynivalenol
OH	OH	OH	OH	nivalenol
OH	OH	OH	OCOCH <sub>3</sub>	fusarenon-X

Jsou produkovány houbami rodů *Fusarium*, *Dendrochium*, *Myrothecium*, *Trichothecium*, *Stachybotrys*, *Cephalosporinum*, *Verticimonosporium*, *Phomopsis*, *Trichoderma*. Akutní intoxikace trichotheceny způsobuje zvracení, průjem, podráždění kůže, krvácení, nervovou podrážděnost, potraty, smrt. Všechny trichotheceny jsou silnými inhibitory proteosyntézy, jejich potence závisí od strukturálních substituentů. Inhibiční účinek na syntézu proteinů je dán C12-C13

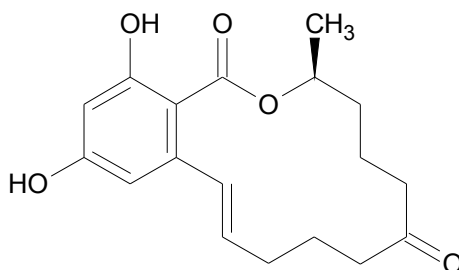
epoxyskupinou a nenasycenou vazbou na C9-C10. Vážou se na S60 podjednotku ribozomů eukaryotických buněk a inhibují peptidyltransferázu. V potravinách a v krmivech se vyskytují hlavně deoxynivalenol a T-2 toxin (41).

Deoxynivalenol (DON, vomitoxin) je jeden z nejběžněji se vyskytujících mykotoxinů v obilovinách, hlavně v pšenici, ječmenu, ovsi, žitě, kukuřici, méně často v rýži. Z nejčastěji se vyskytujících trichothečenů je nejslabší. V akutním stádiu má dva hlavní účinky: zvracení a anorexii. Oba účinky jsou spjaty s jeho zvýšenou centrální serotoninergní aktivitou. Jednotlivá dávka také ničí rychle se dělicí buňky jako například v gastrointestinálním traktu. Toxicita v přírodě se vyskytujícího deoxynivalenolu je vyšší než čistého, předpokládá se, že je to způsobeno kontaminací materiálu jinými mykotoxiny. LD<sub>50</sub> je u myši pro perorální podání 46-78 mg/kg/den pro intraperitoneální 43-77 mg/kg/den, u slepic pro perorální podání 140 mg/kg/den a u kachen pro subkutánní podání 27 mg/kg/den (41).

T-2 toxin se vyskytuje také v obilovinách, hlavně v pšenici, kukuřici, ovsi, ječmenu, rýži pak ve fazolových a sojových bobech. Rychle se metabolizuje v tenkém střevě pomocí střevní mikroflóry. T-2 toxin je deacylován na HT-2 a otevírá se epoxidový kruh na C12-C13, HT-2 se dále metabolizuje v játrech. Při inhalačním podání je toxicita T-2 toxinu 10 krát vyšší. Akutní intoxikace se projevuje kožními záněty, zvracením, zničením hematopoetických tkání, nekrosami v ústní dutině, krvácením z nosu, úst a pochvy, snížená imunitní odpověď na běžně se vyskytující agens. U lidí se tyto symptomy označují jako alimentární toxická aleukie. Imunitní systém je primárním postiženým cílem, mění se počty leukocytů, objevuje se pozdní hypersensitivita, snížená tvorba protilátek. Byli zjištěné snížené ale také zvýšené počty leukocytů v závislosti od dávky a od doby po expozici T-2 toxinem. Při podání T-2 v čase infekce se rezistence na některé bakterie snižuje ale při podání před propuknutím infekce se rezistence zvyšuje. Dále byl zjištěn snížený přírůstek váhy u rostoucích zvířat a s tím spojena snížena hmotnost některých orgánů. U myších samců účinkem T-2 toxinu vznikají

adenomy plic a jater. Je genotoxický, embryotoxicita se nepotvrdila. LD<sub>50</sub> se hodně liší v závislosti od rodu a druhu zvířat, od cesty podání (42).

#### 2.4.2.9. Zearalenon



Obrázek 13: Zearalenon

Je to sekundární metabolit některých hub rodu *Fusarium* např. *F. crookwellense*, *F. culmorum*, *F. graminearum*, *F. poae*, *F. semitectum*, *F. sporotrichioides*. Vyskytuje se v ječmenu, pšenici, kukuřici, ovsi, čiroku. Má velmi nízkou toxicitu. Jeho LD<sub>50</sub> po perorálním podání se pohybuje řádově v několika tisíci miligramech na kilogram živé hmotnosti a den. Zato má velmi vysokou biologickou aktivitu u savců. Jeho molekula se podobá 17- $\beta$ -estradiolu a má i jeho účinnost při vazbě na estrogenové receptory savčích buněk. Někdy se označuje jako nesteroidní estrogen, nebo mykoestrogen. Rychle se metabolizuje v tkáni tenkého střeva prasat a předpokládá se, že i u člověka. Biliární exkrece s enterohepatálním oběhem je dominantní u myši a krys, zatímco u králíků převládá renální exkrece. Nebyla zjištěna genotoxicita a adenomy jater a tumory mozkového podvěsku jsou spíš připisovány jeho estrogení aktivitě (43).

## 2.5. Toxické látky z jiných zdrojů

### 2.5.1. Rtuť

Toxické účinky sloučenin rtuti závisí od jejich rozpustnosti ve vodě nebo v lipidech. Intoxikace příjmem potravy je odvozena od organických derivátů; od dimethylrtuti a jejich chloridů a fosforečnanů a fenylrtuti a jejich chloridů a acetátů (9). Jsou lipofilní, vysoce toxické a hromadí se v erythrocytech a centrálním nervovém systému. Používají se jako

fungicidy a k ošetřování semen. Viz kapitola 2.2.1.Pesticidy.

Sloučeniny methylrtuti jsou také syntetizovány mikroorganismy v sedimentu na dně jezer a řek z anorganických sloučenin (7, 9).

Organické sloučeniny rtuti se z trávicího traktu absorbují z více než 90%. Po vstřebání se distribuují pomocí vazby na erythrocyty hlavně do centrálního nervového systému a ledvin. Vylučují se stolicí a jen asi 10% močí. Organické sloučeniny snadno procházejí placentární bariérou. Koncentrace alkyl sloučenin rtuti u plodu je dvakrát větší než koncentrace v tkáních matky a koncentrace v erythrocytech plodu je o 30% vyšší než koncentrace v erythrocytech matky (8). Na molekulární úrovni je toxicita rtuti podmíněna reakcí  $Hg^{2+}$  iontů s SH skupinami enzymových systémů.

Manifestací intoxikace organickými sloučeninami rtuti jsou neurotoxické efekty a toxicita na plod u těhotných žen. Postižený je hlavně mozek, zadní kořeny míšni, mozeček, dochází také k degenerativním změnám periferního nervového systému. Projevy jsou parestézie, ataxie, neurasténie, strata zraku a sluchu a nakonec koma a smrt.

Matkám, které byly vytaveny během těhotenství methylrtuti se narodily děti, u nichž se rozvinula psychomotorická retardace, což se vysvětluje vazbou na SH skupiny DNA a RNA (7, 8).

### **2.5.2. Olovo**

Kontaminace potravin olovem je způsobena průmyslem a hlavně emisemi z automobilů jezdícími na olovnatý benzín. Tetraethylolovo se spálí na  $PbO$ ,  $PbCl_2$  a jiné anorganické sloučeniny. Hlavní část olovnatých emisí se nachází v pásmu širokém 30m kolem silnic. Ve vzdálenosti 100m od silnice s hustou dopravou je obsah sloučenin olova v rostlinách 20 násobně nižší, než obsah v rostlinách v těsné blízkosti silnice (9).

Po požití potravin obsahujících olovo se absorbuje asi 10% u dospělých a 40% u dětí. Transportuje se erythrocyty vázáno na hemoglobin nebo erythrocytární membránu nejdříve do měkkých tkání a

poté se redistribuuje do kostí, kde se deponuje. Z kostí se pak může zpětně uvolňovat do krve při osteoporóze nebo těhotenství a laktaci. V CNS se olovo ve zvýšených koncentracích nachází v šedé hmotě. Přečází placentární bariérou a koncentrace v plodu jsou o málo nižší nebo srovnatelné koncentracím v tkáních matky. Vylučuje se renálně (7, 8)

Akutní intoxikace jsou vzácné a projevují se neurotoxicitou a hemolýzou s následným poškozením ledvin v důsledku hemoglobinurie. Při chronické intoxikaci olovem je postiženo několik orgánových systémů. U dětí je nejcitlivějším orgánem CNS, u dospělých je postižen periferní nervový systém, ledviny, vzniká hypertenze a anémie, dále je postižen GIT a reprodukční orgány.

Postižení CNS vzniká poškozením kapilár, jejich zvýšenou propustností pro tekutiny a následný edém mozku spojený s úbytkem neuronů. Vyléčení často zanechává trvalé následky ve formě epilepsie, mentální retardace, oční neuropatii a slepotu. U dětí vystavených zvýšeným koncentracím olova je ohrožen jejich mentální vývoj.

Neurotoxicita se vysvětluje interferencí olova s mechanismy synaptického uvolňování mediátorů. Olovo nahrazuje vápník a zinek v iontově závislých procesech, Aktivuje proteinkinázu C, nahrazuje vápník v kalmomodulin-dependetních reakcích, inhibuje membránovou  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázu a interferuje s uvolňováním kalcia z mitochondrií.

Olovem indukovaná anémie má dvě hlavní příčiny. Snížená životnost erytrocytů způsobená mechanickou křehkostí jejich membrán a ztížená syntéza hemu. Biochemická příčina křehkosti membrán erytrocytů není dobře známa a předpokládá se, že je spojena s inhibicí  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázy. Olovo zasahuje do syntézy hemu inhibicí dehydratasy  $\delta$ -aminolevulonové kyseliny, koproporfinogenoxydasy a ferochelatózy – enzymu odpovědnému za inkorporaci železa do porfyrinu.

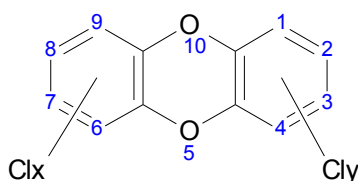
Renální nefropatie je jedním z nejdéle známých symptomů intoxikace olovem. Projevuje se funkčními a morfologickými změnami buněk proximálních tubulů. Funkční změny jsou způsobené snížením energeticky závislého transportu. Manifestuje se to aminoacidurií,

glykosurií, redukcí vylučování kyseliny močové a změnami koncentrace iontů v moči. Morfologicky vznikají v buňkách mikroskopicky pozorovatelné inkluzní tělíska. Nefropatie způsobená olovem je reverzibilní. Léčba chelatačními látkami olovu vytavených zvířat vede k rychlému zvýšení koncentrace olova v moči a obnově funkčních a morfologických vlastností proximálních tubulů.

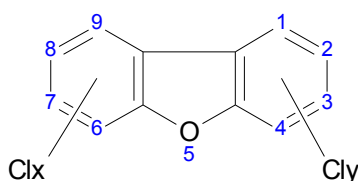
Olovo zvyšuje krevní tlak změnami citlivosti hladkého svalu cév na vazomotorní látky, indukuje jejich kontraktilitu změnami vápníkem aktivovaných regulačních systémů a snížením  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázové aktivity. Po střední expozici olovem se zvyšuje aktivita reninu v plasmě, po chronické expozici je aktivita normální až nízká.

Olovo má u některých druhů zvířat karcinogenní účinky, které se nepodařilo prokázat u lidí (7, 8).

### 2.5.3. Polychlorované dibenzo-*p*-dioxiny a dibenzofurany



Obrázek 14: Polychlorované dibenzo-*p*-dioxiny



Obrázek 15: Polychlorované dibenzofurany

Jsou to téměř planární tricyklické sloučeniny s velmi podobnými chemickými vlastnostmi. Teoreticky lze odvodit 75 polychlorovaných dibenzo-*p*-dioxinů (PCDD) a 135 polychlorovaných dibenzofuranů (PCDF). Jsou další skupinou globálních kontaminantů životního prostředí. Na rozdíl od PCB nemají PCDD a PCDF žádné praktické využití a cíleně se ve větších množstvích nevyrábějí. Vznikají jako vedlejší produkty při různých chemických syntézách, spalování za přítomnosti organických nebo anorganických sloučenin chloru,

fotochemickými reakcemi emisí v atmosféře a můžou vznikat působením mikrobiálních peroxidas na substráty obsahující emise s obsahem organochlorových sloučenin. K expozici člověka PCDD a PCDF dochází hlavně příjmem z potravy. Obecně jsou hlavním zdrojem potravin s vyšším obsahem tuku např. hovězí maso, mléko, kuřecí maso, vejce aj.

Jsou to značně lipofilní sloučeniny s vysokým biokumulačním potenciálem. Eliminace je velmi pomalá. Některé kongenery jsou extrémně toxické a jejich výskyt v životním prostředí je značným rizikem pro člověka i jiné živé organismy. Přehled nejtoxičtějších kongenerů i s přibližným biologickým poločasem udává tabulka č. 8.

*Tabulka 8: Eliminace vybraných PCDD a PCDF z lidské tukové tkáně (3, 44).*

<b>Kongener</b>	<b>Číslo kongeneru dle IUPAC</b>	<b>TEF</b>	<b>Poločas eliminace (roky)</b>
2,3,7,8-tetraCDD	48	1	5,8-9,6
1,2,3,7,8-pentaCDD	54	1	8,6-15,7
1,2,3,4,7,8-hexaCDD	66	0,1	8,4-19,0
1,2,3,6,7,8-hexaCDD	67	0,1	3,5- >70
1,2,3,7,8,9-hexaCDD	70	0,1	4,9-8,5
1,2,3,4,6,7,8-heptaCDD	73	0,01	3,2-6,6
1,2,3,4,6,7,8,9-oktaCDD	75	0,0001	5,6-6,7
2,3,7,8-tetraCDF	83	0,1	0,4
1,2,3,7,8-pentaCDF	94	0,05	0,9
2,3,4,7,8-pentaCDF	114	0,5	4,7-19,6
1,2,3,4,7,8-hexaCDF	118	0,1	2,9-6,2
1,2,3,6,7,8-hexaCDF	121	0,1	3,5-6,2
1,2,3,7,8,9-hexaCDF	124	0,1	3,8-5,9
2,3,4,6,7,8-hexaCDF	130	0,1	2,4-5,8
1,2,3,4,6,7,8-heptaCDF	131	0,01	2,6-6,5
1,2,3,4,7,8,9-heptaCDF	134	0,01	3,2
1,2,3,4,6,7,8,9-oktaCDF	135	0,0001	<0,2

Předpokládá se že v řadě perzistentních organochlorových sloučenin, tedy PCB, PCDD a PCDF je stejný mechanismus účinku. Pro zjednodušení porovnávání toxicity jednotlivých kongenerů byla zavedena hodnota toxického ekvivalentního faktoru (TEF). Hodnota

toxicity 1 byla přiřazena podle 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxinu (TCDD), který je jedním z netoxičtějších a nejdéle zkoumaných sloučenin v téhle řadě. Ostatním se hodnota TEF přiřazuje relativně, vzhledem k TCDD. Na molekulární úrovni se TCDD po difuzi do buňky váže na aryl-hydroxylázový receptor (Ah receptor), který je uchovávan v inaktivním stavu. Receptorový komplex TCDD-Ah je přemístěn do jádra, kde indukuje expresi proteinových enzymů cytochromu P450 (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 1B1), TGF- $\alpha$  (transforming growth factor) což je ligand EGF (epidermal growth factor). EGF je membránový receptor, který reguluje buněčnou proliferaci. Tímto mechanismem se předpokládá vznik nádorového bujení účinkem TCDD. TCDD indukuje UDP-glukuronosyl transferázu (UGT1), čímž se zrychluje metabolická eliminace thyroideálních hormonů, dále indukuje metabolickou eliminaci estrogenů.

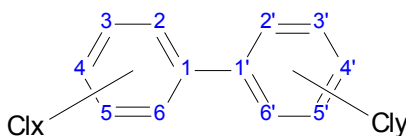
Tyto sloučeniny se snadno absorbují z tenkého střeva. Při perorálním podání TCDD laboratorním zvířatům je absorpce 50-90%. Tyto výsledky jsou porovnatelné s známým, téměř kompletním vstřebáváním PCB, PCDD a PCDF u kojenců z mateřského mléka matek. Po absorpci přecházejí ve formě chylomikronů do plazmy a hromadí se hlavně v játrech a v tukových tkáních. Částečně se zůstávají vázány na sérové proteiny. U hlodavců se vylučují jako hydroxylované a pak konjugované metabolity žlučí a méně močí. U lidí se vylučují stolicí hlavně v nemetabolizované formě.

Toxikologické a biochemické účinky nezávisí od denní dávky ale od koncentrace v cílovém orgánu, což se obtížně zjišťuje. Akutní toxicita TCDD a příbuzných PCDD a PCDF substituovaných v polohách C2, C3, C7, C8 se u laboratorních zvířat velmi liší. Například u morčat je LD<sub>50</sub> 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$  perorálně a u křečků je to víc než 5000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ . Je to pravděpodobně dáno rozdílem ve funkčnosti Ah receptoru, metabolickou kapacitou, distribucí a množstvím tělesného tuku. Intoxikace TCDD se projevuje inhibicí glukoneogenese, sníženým příjmem potravy, sníženou tělesnou hmotností, atrofií thymu, u lidí vzniká tzv chlorakné a jiné kožní léze. TCDD je klasifikován jako lidský



karcinogen (44, 45).

#### 2.5.4. Polychlorované bifenyly



Obrázek 16: Polychlorované bifenyly

Polychlorované bifenyly (dále jen PCB) jsou látky sumárního vzorce  $C_{12}H_{10-(x+y)}Cl_{x+y}$  ( $x$  = počet atomů chloru v kruhu 1,  $y$  = počet atomů chloru v kruhu 2). Teoreticky lze od základního bifenyly odvodit 209 chemických látek tzv. kongenerů.

Pro svou ekonomickou nenáročnost výroby a výhodné fyzikálně-chemické vlastnosti našly směsi PCB použití např. jako teplonosná média, plastifikátory v barvách a lacích, hydraulické kapaliny, dielektrika v transformátorech apod.

Přibližně do konce 70. let 20. století bylo na PCB pohlíženo jako na biologicky inaktivní látky, proto se manipulací s nimi a používání nevěnovala dostatečná pozornost a docházelo k značnému průniku PCB do životního prostředí.

V současnosti jsou PCB přítomné ve všech složkách životního prostředí a to v koncentracích závisících od fyzikálně-chemických vlastností jednotlivých kongenerů a od potravinového řetězce jednotlivých organismů. PCB jsou značně lipofilní, největších koncentrací dosahují ve sladkovodních sedimentech, v oceánech a v organismech žijících v těchto prostředích. Hlavním zdrojem expozice člověka je potrava (až 95% příjmu PCB). Příjem potravinami rostlinného původu je mnohem menší než potravinami živočišnými s hlavně rybami, masnými a mléčnými výrobky. Koncentrace v potravinách roste s rostoucím obsahem tuků.

Bylo zjištěno, že biodegradace probíhá také u některých bakterií rodů *Alcaligenes*, *Pseudomonas*, *Nocardia*. Rychlost degradace klesá se stoupajícím počtem atomu chloru. U člověka jsou detoxikovány tzv. oxidasou se smíšenou funkcí (MFO – Mixed function oxidase).

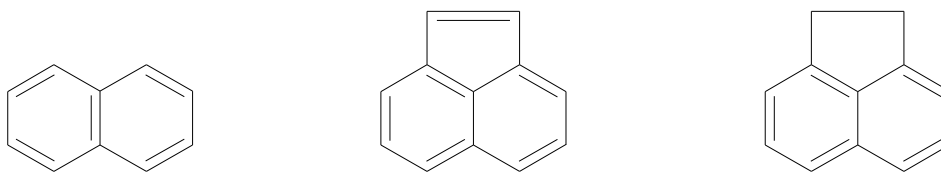
Jednotlivé kongenery mohou být prekurzory reaktivních i stabilních metabolitů. Degradace probíhá vytvořením arenoxidů, nebo radikálů, které se spontánně nebo enzymaticky rozpadají na příslušné hydroxyderiváty, nebo konjugují s glutathionem. Některé reaktivní meziprodukty metabolismu PCB se mohou kovalentně vázat na buněčné makromolekuly (proteiny, RNA, DNA). Hydroxylované metabolity se vylučují ve formě konjugátů.

*Tabulka 9: TEF vybraných PCB (44).*

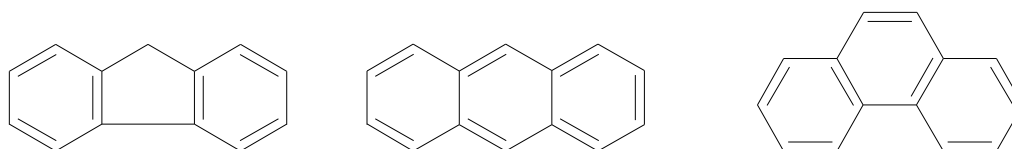
<b>Kongener</b>	<b>Číslo kongeneru dle IUPAC</b>	<b>TEF</b>
3,3',4,4'-tetraCB	77	0,0001
3,4,4',5-tetraCB	81	0,0001
3,3',4,4',5-pentaCB	126	0,1
3,3',4,4',5,5'-hexaCB	169	0,01
2,3,3',4,4'-pentaCB	105	0,0001
2,3,4,4',5-pentaCB	114	0,0005
2,3',4,4',5-pentaCB	118	0,0001
2,3',4,4',5'-pentaCB	123	0,0001
2,3,3',4,4',5-hexaCB	156	0,0005
2,3,3',4,4',5'-hexaCB	157	0,0005
2,3',4,4',5,5'-hexaCB	167	0,00001
2,3,3',4,4',5,5'-heptaCB	189	0,00001

Toxikologické studie potvrdili relativně nízkou akutní toxicitu směsí PCB. U některých testovaných živočichů se LD<sub>50</sub> pohybovala řádově v gramech na kilogram tělesné hmotnosti. Zda PCB představují karcinogenní riziko pro člověka se jednoznačně potvrdit nepodařilo. Jsou zde studie dokazující, že PCB zvyšují genotoxicitu a mutagenitu některých xenobiotik, ale také studie ve kterých byl jednoznačně prokázán inhibiční účinek na celou řadu karcinogenů např. na aflatoxin B<sub>1</sub> (3).

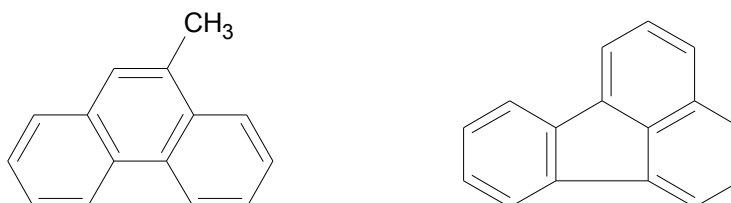
## 2.5.5. Polycyklické aromatické uhlovodíky



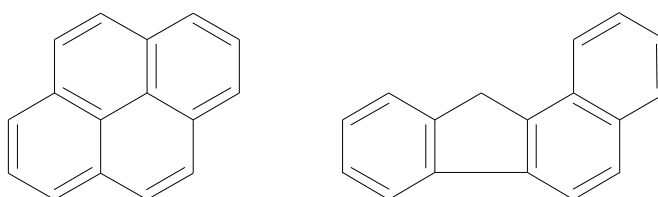
Obrázek 17: Naftalen Obrázek 18: Acenaftylen Obrázek 19: Acenaften



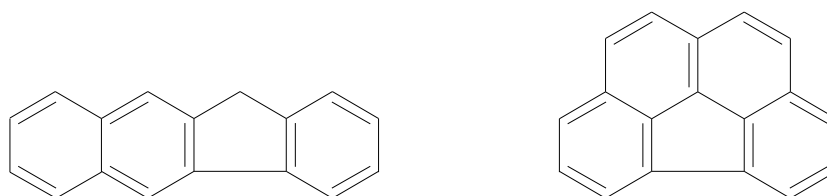
Obrázek 20: Fluoren Obrázek 21: Anthracen Obrázek 22: Fenanthren



Obrázek 23: 1-methylfenanthren Obrázek 24: Fluoranthen



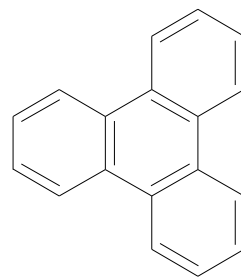
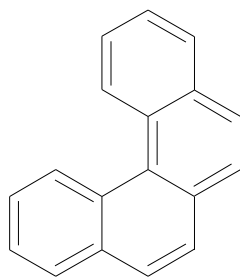
Obrázek 25: Pyren Obrázek 26: Benzo[a]fluoren



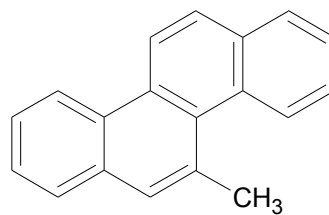
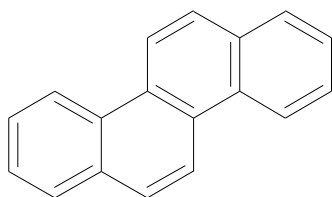
Obrázek 27: Benzo[b]fluoren Obrázek 28: Benzo[ghi]fluoranthen



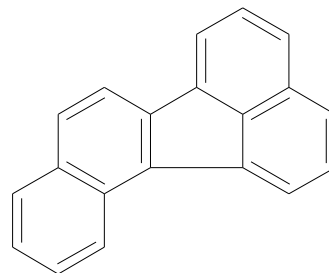
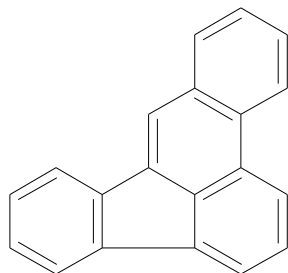
Obrázek 29: Cyklopenta[cd]pyren Obrázek 30: Benzo[a]anthracen



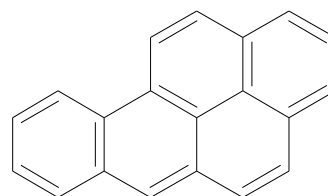
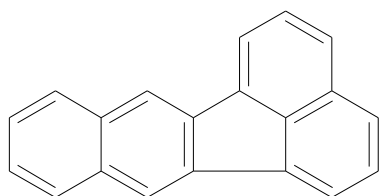
Obrázek 31: Benzo[c]fenanthren Obrázek 32: Trifenylen



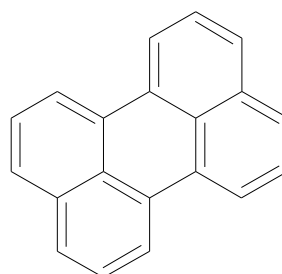
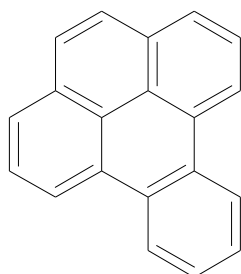
Obrázek 33: Chrysen Obrázek 34: 5-methylchrysen



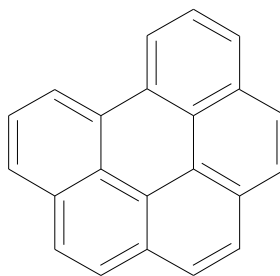
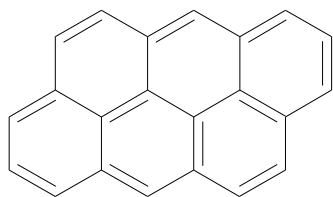
Obrázek 35: Benzo[b]fluoranthen Obrázek 36: Benzo[j]fluoranthen



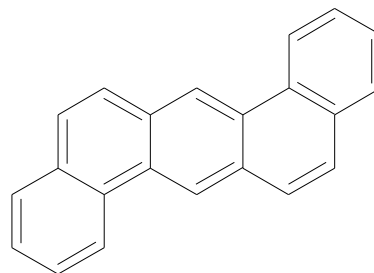
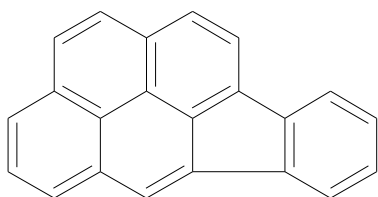
Obrázek 37: Benzo[k]fluoranthen Obrázek 38: Benzo[a]pyren



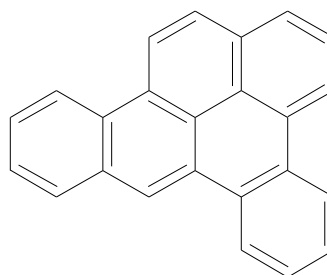
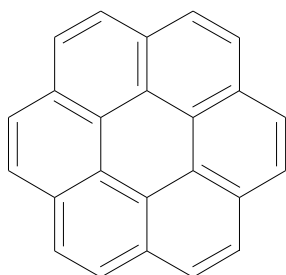
Obrázek 39: Benzo[e]pyren Obrázek 40: Perylen



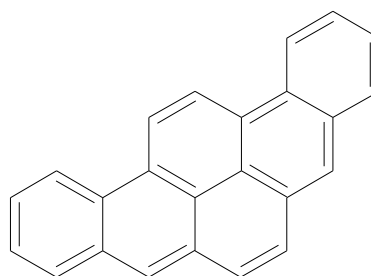
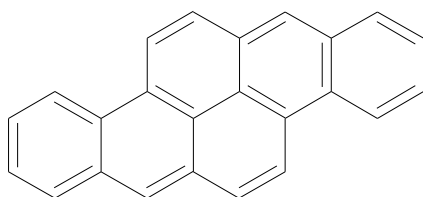
Obrázek 41: Anthracen Obrázek 42: Benzo[ghi]perylen



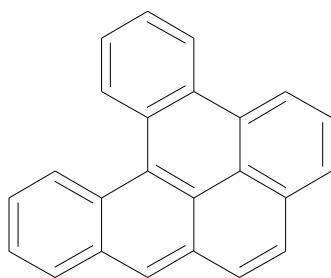
Obrázek 43: Indeno[1,2,3-cd]pyren Obrázek 44: Dibenzo[a,h]anthracen



Obrázek 45: Koronen Obrázek 46: Dibenzo[a,e]pyren



Obrázek 47: Dibenzo[a,h]pyren Obrázek 48: Dibenzo[a,i]pyren



Obrázek 49: Dibenzo[a,l]pyren

Polycyklické aromatické uhlovodíky (dále jen PAU) jsou další, počtem sloučenin velmi rozsáhlou, skupinou všudepřítomných kontaminantů životního prostředí. Obecním označením PAU se rozumí organické sloučeniny, které obsahují dva a více spojených aromatických kruhů tvořených jenom uhlíkovými a vodíkovými atomy. V menší míře vznikají při některých průmyslových syntézách. Jednou z nejvýznamnějších cest vzniku PAU je spalování organické hmoty. Vznikají při koksování uhlí, při produkci hliníku a železa v slévárnách, vytápění rodinných domů dřevem a uhlím (při topení dřevem jsou emise 25-1000 krát vyšší než při topení uhlím)(46), při požárech lesních porostů, spalování motorových pohonných hmot a provozem uhelných elektráren. Nezanedbatelným zdrojem je také tabákový kouř.

Z primárních emisních zdrojů se PAU šíří vzduchem do všech částí ekosystému. Ve vzduchu je až 75% PAU adsorbováno na částice s průměrem menším než 1  $\mu\text{m}$ , tj. na vdechovatelnou část pevných částic v atmosféře. Z atmosféry je část emitovaného množství zachyceno rostlinami, část se dostává do půdy a do vodních ploch a nezanedbatelná část je chemicky transformována. Ve vodním prostředí se PAU, vzhledem k jejich velké hydrofobnosti, deponují hlavně v sedimentech. Z rostlin a z menší části také z vody se dostávají také do organismů zvířat. Ze všech PAU byla doposud věnována nejvyšší pozornost vysoce rizikovému a běžně se vyskytujícímu karcinogenu benzo[a]pyrenu. Při testech na přítomnost PAU ve vzorcích se považuje přítomnost benzo[a]pyrénu za dostačující důkaz přítomnosti i ostatních PAU.

U člověka dochází k absorpci PAU přes respirační systém

vdechováním vzduchu, ve kterém jsou páry těkavých PAU, nebo vdechováním částic na kterých jsou adsorbovány; přes gastrointestinální systém konzumací kontaminované potravy nebo vody a přes kůži. Větším zdrojem PAU pro člověka jsou rostlinné, než živočišné potraviny a to hlavně deponací ze vzduchu. V menší míře se pak deponují do rostlin z půdy a vody. Některé způsoby technologického zpracování potravin také vedou k značnému nárůstu PAU, například uzením, grilováním, pečením na roštu a v některých případech také pražením a sušením, pokud se potraviny dostali do kontaktu se zplodinami hoření. V organismu se PAU distribuují do všech orgánů ale vyšších koncentrací dosahují v tkáních bohatých na tuky.

Na rozdíl od perzistentních organochlorových sloučenin jako DDT, PCB, PCDD a PCDF jsou metabolizovány rychle. Podílejí se na tom enzymy cytochromu P450 a to podtypy CYP1A, CYP1B kterých transkripce je regulována Ah receptorem, dále CYP2B, CYP2C a CYP3A. Ah receptor jako transkripční faktor může být aktivován vícero ligandy například samotnými PAU nebo TCDD. Takže PAU regulují svůj vlastní metabolismus indukcí enzymů CYP1A a CYP1B. Nejdříve jsou PAU metabolizovány na příslušný epoxid z kterého samovolně nebo enzymaticky vznikají deriváty s jednou až čtyřmi hydroxyskupinami, které jsou následně konjugovány s kyselinou glukuronovou, sírovou nebo s glutathionem. Konjugáty se vylučují renálně a biliárně. Při exkreci do trávicího traktu mohou být konjugáty hydrolyzovány bakteriemi střevní mikroflóry a reabsorbovány.

Jednotlivé dávky polycyklických aromatických uhlovodíků mají u zvířat mírnou až nízkou toxicitu s  $LD_{50}$  větší než 100 mg/kg po intravenózní nebo intraperitoneální aplikaci a  $LD_{50}$  větší než 500 mg/kg po perorální aplikaci. Například  $LD_{50}$  naftalenu pro intravenózní a perorální aplikaci myším se pohybuje v rozmezí 100-500 mg/kg, pro perorální aplikaci krysím je to hodnota 2700 mg/kg. Z početných náhodných požití naftalenu u lidí byla vypočtena letální dávka 5000-15000 mg pro dospělého a 2000 mg požitých v průběhu dvou dní u dětí.

Jednotlivé vysoké dávky naftalenu indukovali nekrosu bronchiolů u

myši, krysy a křečků. Krátkodobé toxikologické studie ukázaly myelotoxické účinky benzo[*a*]pyrenu, změny hemolymfatických tkání účinkem dibenzo[*ah*]anthracenu, anémie účinkem naftalenu.

Na laboratorních zvířatech byly zjištěné embryotoxické účinky benzo[*a*]anthracenu, benzo[*a*]pyrenu, dibenzo[*ah*]anthracenu a naftalenu.

Molekulární mechanismus karcinogenního účinku spočívá v tom, že dihydrodiol epoxidy které jsou meziprodukty metabolické eliminace PAU se kovalentně vážou na DNA. Například u benzo[*a*]pyrenu se jeho metabolity vážou na pozici C8 a N7 guaninu a na N7 adeninu (46).

*Tabulka 10: Shrnutí výsledků testů 33 PAU na genotoxicitu a karcinogenitu (46)*

*+ pozitivní, - negativní, ? není jednoznačné, () výsledky odvozené z malé databáze*

<b>Sloučenina</b>	<b>Genotoxicita</b>	<b>Karcinogenita</b>
1-methylfenanthren	+	(-)
5-methylchrysen	+	+
Acenaften	(?)	(?)
Acenaftylen	(?)	žádné studie
Anthanthren	(+)	+
Anthracen	-	-
Benzo[ <i>a</i> ]anthracen	+	+
Benzo[ <i>a</i> ]fluoren	(?)	(?)
Benzo[ <i>a</i> ]pyren	+	+
Benzo[ <i>b</i> ]fluoranthren	+	+
Benzo[ <i>b</i> ]fluoren	(?)	(?)
Benzo[ <i>c</i> ]fenanthren	(+)	+
Benzo[ <i>e</i> ]pyren	+	?
Benzo[ <i>ghi</i> ]fluoranthren	(+)	(-)
Benzo[ <i>ghi</i> ]perylene	+	-
Benzo[ <i>j</i> ]fluoranthren	+	+
Benzo[ <i>k</i> ]fluoranthren	+	+
Cyklopenta[ <i>cd</i> ]pyren	+	+
Dibenzo[ <i>a,h</i> ]anthracen	+	+
Dibenzo[ <i>a,e</i> ]pyren	+	+
Dibenzo[ <i>a,h</i> ]pyren	(+)	+
Dibenzo[ <i>a,i</i> ]pyren	+	+
Dibenzo[ <i>a,l</i> ]pyren	(+)	+
Fenanthren	(?)	(?)



<b><i>Sloučenina</i></b>	<b><i>Genotoxicita</i></b>	<b><i>Karcinogenita</i></b>
Fluoranthen	+	(+)
Fluoren	-	-
Chrysen	+	+
Indeno[1,2,3- <i>cd</i> ]pyren	+	+
Koronen	(+)	(?)
Naftalen	-	(?)
Perylen	+	(-)
Pyren	(?)	(?)
Trifenylen	+	(-)

### 3. Závěr

V současném pohledu na tuto problematiku je důležité sledovat kvantitativní zastoupení látek s již známými toxickými účinky. V neposlední řadě je nevyhnutelné testovat toxicitu u látek nově syntetizovaných, abychom se vyhnuli známým chybám z minulosti jako to bylo třeba v případě DDT, polychlorovaných bifenylyů a dibenzo-*p*-dioxinů.

Na základě publikovaných vědeckých prací v této oblasti vydávají mezinárodní organizace (WHO, FAO) svá doporučení na limity toxických látek v potravinách, kterými by se jednotlivé státy měli řídit, aby neohrožovali zdraví obyvatel.

Správnými postupy při výrobě a skladování potravin, dodržováním hygienických zásad, aktualizací a doplňováním norem v oblasti potravinářství a přísnou státní kontrolou se dá předcházet většině alimentárních intoxikací.

V naší práci se nám podařilo shrnout způsoby kterými se dostávají toxické látky do potravin, popsat biologické vlastnosti a mechanismus účinku na molekulární úrovni toxinů mikrobiálního původu a globálních kontaminantů životního prostředí.

Nepodařilo se nám v dostupných literárních zdrojích najít ucelenější přehled o toxických účincích všech chemických skupin herbicidů. Také se nám nepodařilo najít zdroje, které by se podrobněji zabývali alimentárními intoxikacemi způsobenými veterinárními léčivy.

## 4. Literatura

1. MELICHAR, B., ČELADNÍK, M., HARTL, J., CHOCHOLOUŠOVÁ, J., KŇAŽKO, L., NOVÁČEK, L., PALÁT, K., SOVA, J., VANŽURA, J.: *Chemická léčiva*. 3. vyd. Praha: Avicenum, 1987, 992 s.
2. FOOD AND AGRICULTURE ORGANISATION OF THE UNITED NATIONS: *International code of conduct on the distribution and use of pesticides*. Rome: Food and agriculture organisation of the United nations, 2003, 36 s. ISBN 92-5-104914-9.
3. VELÍŠEK, J.: *Chemie potravin* 3. 1. vyd. Tábor: Osis, 1999, s. 204-307. ISBN 80-902391-5-3.
4. WORLD HEALTH ORGANISATION: *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification: 2004*. Geneva: World health organisation, 2005, 56 s. ISBN 92-4-154663-8.
5. MARRS, T.C.: *Toxicology of pesticides*. Ve BALLANTYNE, B., MARRS, T., TURNER, P.: *General and applied toxicology*. New York: Stockton press, 1993, s.1329-1341. ISBN 1-56159-107-6.
6. ECOBICHON, D.J.: *Toxic effects of pesticides*. Ve KLAASSEN, C.D., AMDUR, M.O., DOULL, J.: *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*. 5. vyd., New York: McGraw-Hill, 1996, s. 643-689. ISBN 0-07-113927-3.
7. VOPRŠALOVÁ, M., ŽÁČKOVÁ, P.: *Základy toxikologie pro farmaceuty*. Praha: Karolinum, 1996, 231 s. ISBN 80-7184-282-6.
8. GOYER, R.A.: *Toxic effects of metals*. Ve KLAASSEN, C.D., AMDUR, M.O., DOULL, J.: *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*. 5. vyd., New York: McGraw-Hill, 1996, s. 691-736. ISBN 0-07-113927-3.
9. BELITZ, H.-D., GROSH, W.: *Food chemistry*. 2. vyd. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1999, s. 440-469. ISBN 3-540-64692-2.
10. BULUSU, K.R., COOMES, T.J., KROES, R., LJINSKY, W., MIRVISH, S.S., NIKONOROW, M., PETROVA-VERGIEVA, T., PREUSSMANN, R.,

- SCHMIDT, P., SYMON, K., TRUHAUT, R.: *Nitrates, nitrites and N-nitroso compounds (Environmental health criteria 5)*. Geneva: World health organisation, 1978, [cit. 2005-11-19]. Dostupné online z World wide web: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc005.htm>>.
- 11.KOTSONIS, F.N., BURDOCK, G.A., FLAMM, W.G.: *Food toxicology*. Ve KLAASSEN, C.D., AMDUR, M.O., DOULL, J.: *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*. 5. vyd., New York: McGraw-Hill, 1996, s. 909-949. ISBN 0-07-113927-3.
- 12.JETT, M., IONIN, B., DAS, R., NEILL, R.: *The staphylococcal enterotoxins*. Ve SUSSMAN, M.: *Molecular medical microbiology*. San Diego: Academic press, 2002, s. 1089-1116. ISBN 0-12-677530-3.
- 13.BERGDOLL, M.S.: *Mechanisms of action, diagnostic and rapid methods of analysis of Staphylococcus aureus enterotoxins*. Ve POHLAND, A.E., DOWELL JR., V.R., RICHARD, J.L.: *Microbial toxins in food and feeds*. New York: Plenum press, 1990, s. 45-56. ISBN 0-306-43716-3.
- 14.HRDINA, V., HRDINA, R., JAHODÁŘ, L., MARTINEC, Z., MĚRKA, V.: *Přírodní toxiny a jedny*. Praha: Galén/Karolinum, 2004, s. 147-159. ISBN 80-7262-256-0.
- 15.ROOD, J.I., McCLANE, B.A.: *Clostridium perfringens: enterotoxaemic diseases*. Ve SUSSMAN, M.: *Molecular medical microbiology*. San Diego: Academic press, 2002, s. 1117-1139. ISBN 0-12-677530-3.
- 16.CHADDOCK, J.A., MELLING, J.: *Clostridium botulinum and associated neurotoxins*. Ve SUSSMAN, M.: *Molecular medical microbiology*. San Diego: Academic press, 2002, s. 1141-1152. ISBN 0-12-677530-3.
- 17.EITZEN, E., PAVLIN, J., CIESLAK, T., CHRISTOPHER, G., CULPEPPER, R.: *Medical management of biological casualties handbook*. 3. vyd. Fort Detrick Frederick: U. S. Army medical research institute of infectious diseases, 1998, [cit. 2005-11-01]. Dostupné online z World wide web: <<http://www.nbc-med.org/SiteContent/MedRef/OnlineRef/FieldManuals/medman/Handbook.htm>>.

- 18.BEECHER, D.J.: *The Bacillus cereus group*. Ve SUSSMAN, M.: *Molecular medical microbiology*. San Diego: Academic press, 2002, s. 1161-1190. ISBN 0-12-677530-3.
- 19.OKEKE, I.N., EARDLEY, J., BAILEY, C.C., KAPER, J.B.: *Vibrio cholerae*. Ve SUSSMAN, M.: *Molecular medical microbiology*. San Diego: Academic press, 2002, s. 1191-1236. ISBN 0-12-677530-3.
- 20.KEUSCH, G.T.: *Systemic gastro-intestinal infections: A clinical overview*. Ve SUSSMAN, M.: *Molecular medical microbiology*. San Diego: Academic press, 2002, s. 1357-1363. ISBN 0-12-677530-3.
- 21.HU, L., KOPECKO, D.: *Salmonella typhi and paratyphi*. Ve SUSSMAN, M.: *Molecular medical microbiology*. San Diego: Academic press, 2002, s. 1365-1391. ISBN 0-12-677530-3.
- 22.SIMON, C., STILLE, W.: *Antibiotika v současné lékařské praxi*. Praha: Grada publishing, 1998, s. 485-510. ISBN 80-7169-268-9.
- 23.KEUSCH, G.T.: *Shigella*. Ve SUSSMAN, M.: *Molecular medical microbiology*. San Diego: Academic press, 2002, s. 1279-1291. ISBN 0-12-677530-3.
- 24.BENNET, J.W., KLICH, M.: Mycotoxins. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2003, roč. 16, č. 3, s. 497-516.
- 25.CULLEN, J.M., NEWBERNE, P.M.: *Acute hepatotoxicity of aflatoxins*. Ve EATON, D.L., GROOPMAN, J.D.: *The toxicology of aflatoxins*. San Diego: Academic press, 1994, s. 3-26. ISBN 0-12-228255-8.
- 26.COULOMBE JR., R.A.: *Nonhepatic disposition and effects of Aflatoxin B<sub>1</sub>*. Ve EATON, D.L., GROOPMAN, J.D.: *The toxicology of aflatoxins*. San Diego: Academic press, 1994, s. 89-101. ISBN 0-12-228255-8.
- 27.SQUIRE, R.A.: Ranking animal carcinogens: a proposed regulatory approach. *Science*, 1981, č. 214, s. 877-880. Převzato z (Bennet a Klich 2003).
- 28.HSIEH, D.P.H., WONG, J.J.: *Pharmacokinetics and excretion of aflatoxins*. Ve EATON, D.L., GROOPMAN, J.D.: *The toxicology of aflatoxins*. San Diego: Academic press, 1994, s. 73-88. ISBN 0-12-228255-8.
- 29.LOECHLER, E.L.: *Mechanisms by which aflatoxins and other bulky*

- carcinogens induce mutations*. Ve EATON, D.L., GROOPMAN, J.D.: *The toxicology of aflatoxins*. San Diego: Academic press, 1994, s. 149-178. ISBN 0-12-228255-8.
- 30.EATON, D.L., RAMSDELL, H.S., NEAL, G.E.: *Biotransformation of aflatoxins*. Ve EATON, D.L., GROOPMAN, J.D.: *The toxicology of aflatoxins*. San Diego: Academic press, 1994, s. 45-72. ISBN 0-12-228255-8.
- 31.HENRY, S.H., BOSCH, F.X., BOWERS, J.C.: *Aflatoxin, hepatitis and worldwide liver cancer risks*. Ve DeVRIES, J.W., TRUCKSESS, M.W., JACKSON, L.S.: *Mycotoxins and food safety*. New York: Kluwer academic/Plenum publishers, 2002, s. 229-233. ISBN 0-306-46780-1.
- 32.PITT,, J.I.: Toxigenic funghi: which are important? *Med. Mycol.*, 2000, č. 38, s. 17-22. Převzato z (Bennet a Klich 2003).
- 33.WALKER, R.: *Risk assessment of ochratoxin: current views of the European scientific committee on food, the JECFA and the codex committee on food additives and contaminants*. Ve DeVRIES, J.W., TRUCKSESS, M.W., JACKSON, L.S.: *Mycotoxins and food safety*. New York: Kluwer academic/Plenum publishers, 2002, s. 249-255. ISBN 0-306-46780-1.
- 34.BENFORD, D., BOYLE, C., DEKANT, W., FUCHS, R., GAYLOR, D.W., HARD, G., MCGREGOR, D.B., PITT, J.I., PLESTINA, R., SHEPHARD, G., SOLFRIZZO, M., VERGER, P.J.P., WALKER, R.: *Ochratoxin A*. JECFA 47, 2001, [cit. 2005-11-19]. Dostupné z World wide web: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je04.htm>.
- 35.RAHIMTULA, A.D., BÉREZIAT, J.C., BUSSACCHINI-GRIOT, V., BARTSCH, H.: Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. *Biochem. Pharmacol.*, 1988, č. 37, s. 4469–4477. Převzato z (Bennet a Klich 2003).
- 36.WOUTERS, M.F.A., SPEIJERS, G.J.A.: *Patulin*. WHO food additives series 35, 1995, [cit. 2005-11-19]. Dostupné online z World wide web: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je16.htm>.
- 37.PERAICA, M., RADIĆ, B., LUCIĆ, A., PAVLOVIĆ, M.: Toxic effects of

- mycotoxins in humans. *Bull. World Health Organ.*, 1999, č. 77, s. 754-766.
38. BOLGER, M., COKER, R.D., DiNOVI, M., GAYLOR, D., GELDERBLOM, W., OLSEN, M., PASTER, N., RILEY, R.T., SHEPHARD, G., SPEIJERS, G.J.A.: *Fumonisin*. 2001, JECFA 47, [cit. 2005-11-19]. Dostupné online z World wide web: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je03.htm>.
39. HRDINA, V., HRDINA, R., JAHODÁŘ, L., MARTINEC, Z., MĚRKA, V.: *Přírodní toxiny a jedny*. Praha: Galén/Karolinum, 2004, s. 114. ISBN 80-7262-256-0.
40. TAMM, CH., TORI, M.: *Trichothecenes*. Ve BETINA, V.: *Mycotoxins – production, isolation, separation and purification*. Amsterdam: Elsevier science publishers, 1984, s. 131-182. ISBN 0-444-42289-7.
41. CANADY, R.A., COKER R.D., EGAN, S.K., KRŠKA, R., KUIPER-GODDMAN, T., OLSEN, M., PESTKA, J., RESNIK, S., SCHLATTER, J.: *Deoxynivalenol*. 2001, JECFA 47, [cit. 2005-11-19]. Dostupné online z World wide web: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je05.htm>.
42. CANADY, R.A., COKER R.D., EGAN, S.K., KRŠKA, R., OLSEN, M., RESNIK, S., SCHLATTER, J.: *T-2 and HT-2 toxins*. 2001, JECFA 47, [cit. 2005-11-19]. Dostupné online z World wide web: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je06.htm>.
43. ERIKSEN, G.S., PENNINGTON, J., SCHLATTER, J., ALEXANDER, J., THUVANDER, A.: *Zearalenon*. 2000, WHO food additives series 44, [cit. 2005-11-19]. Dostupné online z World wide web: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec14.htm>.
44. CANADY, R., CRUMP, K., FEELEY, M., FREIJER, M., KOGEVINAS, M., MALISCH, R., VERGER, P., WILSON, J., ZEILMAKER, M.: *Safety evaluation of certain food additives and contaminants: Polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dioxofurans, and coplanar polychlorinated biphenyls*. 2002, WHO food additives series 48, [cit. 2005-11-19]. Dostupné online z World wide web: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je20.htm>.

45. WORLD HEALTH ORGANISATION: *Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and dibenzofurans (Environmental health criteria 88)*. Geneva: World health organisation, 1989, 409 s. ISBN 92-4-154288-8.
46. HERTEL, R., F., ROSNER, G., KIELHORN, J., MENICHINI, E., GROVER, P. L., BLOK, J., MULLER, P., SCHOENY, R., MUMFORD, T. L.: *Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons (Environmental health criteria 202)*. Geneva: World health organisation, 1998, 883 s. ISBN 92-4-157202-7.