

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra analytické chemie

TOXICITA SLOUČENIN LANTHANOIDŮ

Diplomová práce

Studijní obor: Klinická a toxikologická analýza

Praha 2006

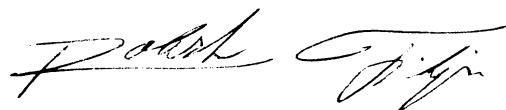
Robert Filipi

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně, pod vedením školitele RNDr. Karla Nesměráka, Ph.D., a konzultanta Doc. RNDr. Miloně Tichého, DrSc., a že jsem všechny použité prameny řádně citoval.

Jsem si vědom toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze, 4. května 2006.

Handwritten signature in black ink, appearing to read "Petr Tichý".

Obsah

	Seznam použitých zkratk a symbolů.....	5
1	Úvod, cíl práce.....	6
1.1	Cíl práce	7
2	Literární část	8
2.1	Lanthanoidy – obecná část	8
2.1.1	Výskyt lanthanoidů.....	8
2.1.2	Fyzikálně-chemická charakteristika lanthanoidů.....	9
2.1.3	Využití lanthanoidů	11
2.1.4	Biologické účinky lanthanoidů	12
2.1.4.1	Vstup lanthanoidů do organismu	12
2.1.4.2	Akumulace lanthanoidů v orgánech, orgánová a funkční toxicita	13
2.1.4.3	Vylučování lanthanoidů z organismu	15
2.1.4.4	Toxicita lanthanoidů	15
2.2	Lanthanoidy – systematická část	17
2.2.1	Lanthan a heptahydrát chloridu lanthanitého.....	17
2.2.2	Cer a heptahydrát chloridu ceritého.....	19
2.2.3	Praseodym a hexahydrát chloridu praseodymitého	22
2.2.4	Neodym a hexahydrát chloridu neodymitého	23
2.2.5	Samarium a hexahydrát chloridu samaritého.....	24
2.2.6	Europium a hexahydrát chloridu europitého	25
2.2.7	Gadolinium a hexahydrát chloridu gadolinitého.....	27
2.2.8	Terbium a hexahydrát chloridu terbitého.....	29
2.2.9	Dysprosium a hexahydrát chloridu dysprositého.....	30
2.2.10	Holmium a hexahydrát chloridu holmitého	31
2.2.11	Erbium a hexahydrát chloridu erbitého	32
2.2.12	Thulium a heptahydrát chloridu thulitého	33
2.2.13	Yterbium a hexahydrát chloridu ytterbitého	33

Obsah	4
2.2.14 Lutecium a hexahydrát chloridu lutecitého	35
2.3 Test akutní toxicity látek – stanovení účinné koncentrace pro zástavu pohybu <i>Tubifex tubifex</i>	36
2.4 Studium vztahů mezi strukturou a účinky látek.....	37
3 Experimentální část	38
3.1 Použité chemikálie.....	38
3.2 Metodika měření a zpracování dat.....	39
3.2.1 Příprava zásobních roztoků chloridů lanthanoidů.....	39
3.2.2 Testovaný objekt <i>Tubifex tubifex</i>	39
3.2.3 Stanovení EC ₅₀	40
4 Výsledky a diskuse	41
4.1 Naměřená data	41
4.2 Vyhodnocení – výpočet hodnot EC ₅₀	47
4.3 Diskuse	48
5 Závěr.....	50
Literatura	52

Seznam použitých zkratk a symbolů

a_i	vlastnost látky	
A	atomová hmotnost	g mol^{-1}
ALP	alaninaminotransferáza	
ASP	aspartátaminotransferáza	
BA	biologická aktivita	
DNA	deoxyribonukleová kyselina	
EC_{50}	efektivní koncentrace pro 50 % testovaných jedinců	mol dm^{-3}
IGC_{50}	koncentrace inhibující růst u 50 % testovaných jedinců	
i.p.	intraperitoneální aplikace	
i.v.	intravenosní aplikace	
k_1, k_2	konstanty lineární regrese	
LD_{50}	letální dávka pro 50 % testovaných jedinců	mg kg^{-1}
Ln	lanthanoid	
M	molární hmotnost	g mol^{-1}
p.o.	perorální aplikace	
r	poloměr	
RNA	ribonukleová kyselina	
s_x	směrodatná odchylka mediánu	
s.c.	subkutánní aplikace	
t_t	teplota tání	$^{\circ}\text{C}$
t_v	teplota varu	$^{\circ}\text{C}$
\tilde{x}	medián	
Z	atomové číslo	
ρ	hustota	g cm^{-3}

1 ÚVOD, CÍL PRÁCE

Řada patnácti prvků třetí vedlejší skupiny periodické soustavy prvků, od lanthanu po lutecium, je známa pod společným názvem lanthanoidy, a dohromady s ytriem a skandiem tvoří tzv. skupinu prvků vzácných zemin. Jejich výskyt v zemské kůře však není vůbec tak vzácný, jak by mohl napovídat jejich název, protože jejich zastoupení v zemské kůře je často stejné nebo i vyšší než zastoupení mnohých fyziologicky významných prvků jako jód, kobalt nebo selen.

Objevování jednotlivých prvků vzácných zemin trvalo od padesátých let 18. století až do začátku 20. století, navíc získávání čistých prvků popřípadě sloučenin bylo v té době velmi náročné. Z tohoto důvodu měly lanthanoidy význam spíše teoretický. S vývojem separačních postupů se staly tyto prvky v průběhu 20. století dobře dostupnými, což vedlo k objevení některých jejich výjimečných vlastností, které se projevují zejména ve spojení s jinými prvky nebo materiály. Proto jsou prvky vzácných zemin v posledních třiceti letech široce využívány v nejrůznějších průmyslových odvětvích, takže celosvětová roční spotřeba lanthanoidů činí kolem 30 000 tun. S tím však také vzniklo riziko možné expozice těmto prvkům pro mnoho zaměstnanců v průmyslu a pro všechny lidi, zvířata i rostliny především prostřednictvím průmyslových a tuhých komunálních odpadů.^{1,2}

Nicméně v současné době je ve srovnání s například těžkými kovy jen málo dostupných informací o jejich toxických účincích na živé organismy. Zpravidla se jedná o studie, které není možno snadno srovnávat, kvůli jejich rozdílným experimentálními podmínkám.

1.1 CÍL PRÁCE

Cílem této diplomové práce je rozšířit znalosti o především akutní toxicitě lanthanoidů.

První, literární, část práce je věnována shrnutí dostupných a relevantních informací o toxicitách především chloridů lanthanoidů (v případě nedostatku údajů o chloridech, alespoň o účincích trojmocných iontů lanthanoidů) na živé organismy.

Druhá, experimentální část práce přispívá k rozšíření znalostí o akutní toxicitě těchto prvků, za použití levného a rychlého alternativního testu akutní toxicity. Tímto testem je stanovení účinné koncentrace (EC_{50}) pro zástavu pohybu *Tubifex tubifex* (nitěnka větší).

Jako testované látky byly zvoleny chloridy jednotlivých lanthanoidů, čili prvky od lanthanu s atomovým číslem 57 až po lutecium s atomovým číslem 71 (s výjimkou radioaktivního promethia, které se v přírodě takřka nevyskytuje). Chloridy lanthanoidů byly zvoleny proto, že chloridy jsou nejčastějším anorganickým anionem v tělech živočichů, a lze je snadno připravit v čistém a definovaném stavu.

Cílem práce je rovněž hledání možné korelace mezi stanovenou akutní toxicitou a některým ze strukturních parametrů sloučenin pomocí metody QSAR a porovnání výsledků s dostupnými údaji a informacemi.

2 LITERÁRNÍ ČÁST

2.1 LANTHANOIDY – OBECNÁ ČÁST

2.1.1 Výskyt lanthanoidů

Lanthanoidy, s výjimkou nestabilního ^{147}Pm (poločas rozpadu 2,62 roky), který se ve stopových množstvích nachází v uranových rudách, nejsou v přírodě zastoupeny nijak vzácně. Nejhojněji se vyskytuje cer, kterého je asi 26krát více než kteréhokoli z ostatních lanthanoidů. Jeho množství v přírodě je pětkrát větší než množství olova a dokonce stokrát větší než kadmia. I nejvzácnější prvek z této skupiny – thulium, se v přírodě vyskytuje hojněji než jod. V přírodě se nikdy nevyskytují jako čisté prvky, ale pouze ve formě zřídka zastoupených minerálů, jako je například monazit (směsný fosforečnan lanthanu, thoria a lanthanoidů) a bastnezit (fluorid-uhličitan lanthanu a lanthanoidů), které mají zároveň největší průmyslový význam, nebo jako cerit, euxenit a další více než stovka minerálů tvořící příměsi dalších hornin a obsahující tyto kovy.

V současné době jsou nejvýznamnější naleziště bastnezitu v Sieře Nevadě v USA. Další naleziště tzv. monazitového písku jsou například v jižní Indii, jižní Africe, Brazílii, Austrálii a Malajsii. Největší zásoby lanthanoidů má však Čína, která bude schopna uspokojovat celosvětovou poptávku po těchto kovech dalších tisíc let.^{1,3}

2.1.2 Fyzikálně-chemická charakteristika lanthanoidů

Lanthanoidy jsou stříbro-bílé kovy, s atomovými čísly 51 až 71, které postupně doplňují elektrony v orbitalech 4f. Jsou poměrně měkké – jejich tvrdost se zvyšuje od ceru k luteciu. Vyskytují se v anorganické i organické formě a v závislosti na okolních podmínkách je jejich oxidační stav většinou roven +3. Cer, praseodym a terbium se mohou vyskytovat i v oxidačním stupni +4. Cer je často oxidován na stav +4 za účelem separace. Europium a yterbium mají také dva oxidační stavy a sice +2 a +3. Atomový poloměr prvků vzácných zemin se pohybuje v rozmezí od 174 pm (lutecium) do 205 pm (europium). Poloměry trojmocných iontů lanthanoidů se zmenšují z 139 pm (lanthan) do 85 pm (lutecium). Tento jev se nazývá lanthanoidová kontrakce.

Protože poloměr vápenatých iontů (99 pm) je velmi blízký poloměru těchto trojmocných iontů, mohou být lanthanoidy používány pro biochemické a fyziologické studie a tyto shodné poloměry mají také přímou souvislost s toxickými účinky lanthanoidů v živých organismech.

Stejně průměry a oxidační stavy dovolují volné vzájemné substituce lanthanoidů v různých krystalových mřížkách. Tyto substituce vysvětlují velké rozšíření v zemské kůře a častý výskyt prvků vzácných zemin v přítomnosti různých minerálů. Stabilita minerálů, v nichž jsou přítomny prvky vzácných zemin, v zemské kůře souvisí s elektronovou konfigurací, velikostí atomu příslušného prvku a strukturou minerálu. Minerály, ve kterých se prvky vzácných zemin vyskytují, jsou velmi stabilní vůči fyzikálním a chemickým vlivům, nesnadno se vyluhují a v zemské kůře jsou téměř „nepohyblivé“, což například souvisí i s jejich minimálním zastoupením v hydrosféře.

Lanthanoidy jsou silně elektropozitivní a reaktivní kovy a jejich reaktivita, s výjimkou yterbia, zjevně závisí na jejich velikosti. Europium, které má největší kovový poloměr, je z nich nejreaktivnější. Převážná část chemie lanthanoidů se

týká oxidačního stavu +3. Vzhledem k relativně velkému rozměru iontů lanthanoidů jsou jejich vazby převážně iontového charakteru. Nitráty, chloridy a sírany lanthanoidů jsou spíše rozpustné, zatímco uhličitany, fosforečnany a hydroxidy jsou spíše nerozpustné. Rozdíly v rozpustnostech se zdají být klíčové pro jejich metabolismus v biologických systémech. Obecně se zdá, že organová toxicita rozpustných solí lanthanoidů klesá se stoupajícím atomovým číslem, pravděpodobně díky větší rozpustnosti a iontové stabilitě těžších lanthanoidů.^{1, 2, 3}

Důležitější fyzikálně-chemické vlastnosti prvků, chloridů a iontů lanthanoidů jsou shrnuty v tab. 2.1 a tab. 2.2.

Tab.2.1 Některé fyzikálně-chemické vlastnosti kovových lanthanoidů

prvek	Z	A g mol ⁻¹	r pm	t _t °C	t _v °C	ρ g cm ⁻³
La	57	138,91	187	920	3469	6,174
Ce	58	140,12	182	795	3468	6,771
Pr	59	140,91	182	935	3127	6,782
Nd	60	144,24	182	1024	3027	7,004
Sm	62	150,40	180	1072	1900	7,536
Eu	63	151,96	205	826	1349	5,259
Gd	64	157,25	179	1312	3000	7,895
Tb	65	158,93	177	1356	2800	8,272
Dy	66	162,50	177	1407	2600	8,536
Ho	67	164,93	176	1461	2600	8,803
Er	68	167,26	175	1497	2900	9,051
Tm	69	168,93	174	1545	1727	9,332
Yb	70	173,04	194	824	1427	6,997
Lu	71	174,97	174	1652	3327	9,842

Tab. 2.2 Některé fyzikálně-chemické vlastnosti chloridů a trojmocných iontů lanthanoidů

sloučenina	M g mol ⁻¹	t_f °C	$r(\text{Ln}^{+3})$ pm
LaCl ₃ · 7H ₂ O	371,38	850	106
CeCl ₃ · 7H ₂ O	372,59	800	103
PrCl ₃ · 6H ₂ O	355,27	770	101
NdCl ₃ · 6H ₂ O	358,69	760	99
SmCl ₃ · 6H ₂ O	364,80	678	96
EuCl ₃ · 6H ₂ O	366,41	623	95
GdCl ₃ · 6H ₂ O	371,70	609	94
TbCl ₃ · 6H ₂ O	373,38	588	92
DyCl ₃ · 6H ₂ O	376,85	654	91
HoCl ₃ · 6H ₂ O	379,29	718	89
ErCl ₃ · 6H ₂ O	381,73	774	88
TmCl ₃ · 7H ₂ O	401,40	821	87
YbCl ₃ · 6H ₂ O	387,49	854	86
LuCl ₃ · 6H ₂ O	389,33	892	85

2.1.3 Využití lanthanoidů

Nové technologie, zavedené do metalurgických, optických a elektronických průmyslových odvětví v posledních dvaceti letech, zdůraznily význam řady sloučenin lanthanoidů se specifickými fyzikálně-chemickými vlastnostmi. V současnosti hutnictví využívá asi 37 % lanthanoidů a jejich sloučenin, zejména jako slitiny ceru a lanthanu, které jsou využívány k odstranění kyslíku a obohacení oceli. Okolo 33 % lanthanoidů se využívá jako katalyzátory a asi 29 % v hrnčířském průmyslu k barvení glazur. Čisté směsi lanthanoidů se využívají v elektronice a optoelektronice jako luminofory (oxidy lanthanu, gadolinia, europia a terbia), optická vlákna, sloučeniny s magnetickou pamětí

(např. gadolinium-gallium granát), permanentní magnety (slitiny samaria a neodymu) a supervodiče. Chlorid lanthanitý byl přidáván také do chemických hnojiv. Rozsáhlé využití lanthanoidů je v jaderné technice, protože například oxidy gadolinia a samaria intenzívně pohlcují neutrony. Nejnověji se také uplatňují v medicíně jako kontrastní agens pro magnetickou rezonanci, nebo luminiscenční chemosenzory pro diagnostiku.⁴

2.1.4 Biologické účinky lanthanoidů

Ve většině současných odborných publikací⁵ jsou lanthanoidy charakterizovány jako mírně toxické, popřípadě se uvádí, že o jejich toxicitě není mnoho známo a proto je doporučena jistá obezřetnost při manipulaci s nimi.

Důkladnou literární rešerší bylo vybráno několik biologických účinků společných pro všechny, nebo alespoň pro většinu chloridů lanthanoidů, které jsou zde uvedeny. Byl také kladen důraz na zaznamenání trendů ve smyslu zvyšování, resp. snižování toxicity a na zaznamenání významných rozdílů v působení solí jednotlivých prvků. Popsané účinky byly sledovány na potkanech a myších, výjimečně na králících.

2.1.4.1 Vstup lanthanoidů do organismu

Při běžné manipulaci s chemikáliemi všeho druhu přicházejí v úvahu tři hlavní cesty intoxikace. Postižená osoba si může potřísnit pokožku, popřípadě sliznici očí, nadýchat se výparů či prachových částic nebo chemikálii pozřít. Byla sledována i intravenózní aplikace, která je často využívána v experimentálním prostředí.

Absorpce solí lanthanoidů přes zdravou kůži se obecně udává jako nevýznamná. V případě aplikace chloridu lanthanoidu přímo do poraněné kůže byla pozorována epilace v místě poranění, které se pomaleji hojilo a nakonec

vytvořilo patrné zjizvení. V kontaktu se sliznicí oka se u pokusných zvířat projevil zánět spojivek a velmi silné dráždění.⁶

Dlouhodobá expozice prachu obsahujícímu lanthanoidy, nebo jejich sloučeniny je příčinou pneumokonióz.^{7, 8}

Intratracheální aplikace roztoků několika chloridů lanthanoidů se ukázala jako příčina pneumonitid a akutního zánětu plic. Byl pozorován například průnik neutrofilů (druh bílé krvinky) a uvolnění enzymů a proteinů do alveolárního prostoru.^{9, 10}

Podstatné, ale nepříliš prozkoumané je perorální podání. Některé prameny uvádí dráždivé účinky na sliznice trávicího traktu. Lanthanoidy v iontové formě jsou absorbovány zejména z tenkého střeva a ilea. Střevní resorpce je závislá na složení stravy.¹¹ Přibližně 70–80 % podané dávky pak zůstane po dlouhou dobu akumulováno v organismu (jsou uváděny až stovky dní). Hlavními orgány, kam se lanthanoidy distribuují a kde se akumulují, jsou játra, slezina, plíce a kosti, které jsou společné pro všechny prvky. Koncentrační poměr akumulovaných iontů v plicích a slezině byl však nalezen jiný v závislosti na prvku.¹² Obdobně poměrné zastoupení v orgánech může být v případě některých iontů lanthanoidů (zejména těžších lanthanoidů) závislé na dávce.¹³

2.1.4.2 Akumulace lanthanoidů v orgánech, orgánová a funkční toxicita

Podrobnější informace o akumulaci sledovaných látek a dalších účincích v jednotlivých orgánech uvádí několik prací^{3, 4, 5, 12}, avšak tyto výsledky byly většinou získány následně po intravenózní aplikaci různým druhům obratlovců. Do jaké míry jsou tyto závěry aplikovatelné na perorální podání, není příliš jasné. Shinohara et al.¹³ rozdělili dvanáct prvků vzácných zemin do tří skupin podle

distribučního poměru mezi plícemi a slezinou následujícím způsobem:

1. plíce > slezina: Eu, Gd, Tb, Dy a Y;
2. plíce = slezina: Nd, Sm, Ho a Er;
3. plíce < slezina: La, Ce a Yb.

Důvodem dlouhé depozice sloučenin lanthanoidů je proces, který pravděpodobně následuje po proniknutí aplikovaných solí do krevního řečiště. Iontové lanthanoidy se mohou částečně vázat na sérové proteiny a částečně se mohou přeměnit do formy koloidních částic (nerozpustné hydroxidy, fosfáty a uhličitany), které jsou následně pohlceny fagocytujícími buňkami a uloženy do měkkých tkání.^{12, 14}

U některých prvků, zejména u iontů středně těžkých lanthanoidů jako Eu a Gd, byla sledována silná pozitivní korelace mezi koncentrací prvku v orgánu a zvýšenou koncentrací vápníku v témž orgánu. V některých případech docházelo ke zvyšování koncentrace vápníku i v některých jiných orgánech, například v myších varlatech. Při vysokých dávkách těchto solí byly dokonce nalezeny zvápenatělé nekrózy. Nicméně je zajímavým zjištěním, že silně zvyšují koncentraci vápníku v orgánech pouze středně těžké ionty lanthanoidů, těžké (Er, Tm, Yb) jen omezeně a nezávisle na aplikované dávce, kdežto lehké (Ce, Pr) takřka vůbec nezvyšují koncentraci vápníku.^{3, 12, 15}

Soli lehkých, středně těžkých a těžkých lanthanoidů se liší také svým vlivem na jaterní tkáň. Jejich účinky na játra byly nejvíce zkoumány po intravenózním podání. Je zajímavé, že všechny sledované prvky vyvolávaly toxické účinky až po uplynutí určité doby latence, která se pohybovala minimálně v řádu několika hodin. Lehké ionty lanthanoidů byly uvedeny jako silně hepatotoxické a projevují se silnou žloutenkou, ztučněním jater a zvýšenými hladinami ASP, ALP, bilirubinu a celkových žlučových kyselin v séru. Středně těžké a těžké ionty lanthanoidů vyvolávaly spíše jen přechodný vzestup hladin ASP a ALP a některých dalších ukazatelů jaterního poškození.¹² Histopatologické změny jako jsou nekrózy, edémy, bytnění a hroucení cytoskeletonu jaterních buněk nebyly

pozorovány, ačkoli se jejich objevení dá očekávat při velmi vysokých dávkách aplikované soli.^{6, 16}

Účinky na slezinu nejsou příliš známé, nejčastěji se uvádí vznik nekrotických ložiskových krvácení v důsledku vysokých koncentrací akumulovaného iontu lanthanoidu a vápníku.¹⁷

Společnou vlastností, zejména pro lehčí ionty (La, Ce, Pr), je jejich schopnost nahrazovat vápenaté ionty v různých biomolekulách, což se projevuje inhibičními účinky fyziologických procesů, které jsou závislé na kalciumu (srážení krve, nervové a svalové funkce, aj.) Tato schopnost je umožněna takřka stejnými poloměry vápenatého iontu a trojmocných iontů lanthanoidů.^{3, 4}

U solí lanthanoidů, které byly zatím sledovány, nebyly pozorovány karcinogenní účinky.¹⁸

2.1.4.3 Vylučování lanthanoidů z organismu

Vylučování iontů lanthanoidů z těla se děje převážně prostřednictvím exkrece do žluče a následně do stolice. Exkrecí do moči je vyloučena jen malá část z celkové aplikované dávky.³

2.1.4.4 Toxicita lanthanoidů

Je nutno poznamenat, že výše uvedené účinky chloridů lanthanoidů se týkají právě jen chloridů a snad by mohly být částečně vztaženy i na dusičnany. Veškerá tělní distribuce, retence, metabolismus i exkrece totiž primárně závisí na stabilitě iontů lanthanoidů v krvi. V případě nerozpustných hydroxidů, fosfátů a uhličitanů není možno samozřejmě počítat s účinkem iontových forem. Podobně osud chelátů lanthanoidů, které nacházejí uplatnění například v medicíně bude zcela jiný, než osud solí. Chaláty budou naopak velmi rychle vyloučeny především exkrecí do moče.¹⁹

V tab. 2.1 jsou uvedeny letální dávky LD₅₀ některých chloridů lanthanoidů pro různé obratlovce, tak jak byly získány z dostupných materiálů. Za zmínku stojí hodnota 2 mg kg⁻¹ subkutánně podané dávky PrCl₃, která je velmi podezřele nízká ve srovnání s LaCl₃, který byl podáván také subkutánně a jehož LD₅₀ je, podle literárních údajů, více než tisíckrát větší.

Tab. 2.3 Hodnoty letálních dávek LD₅₀ (udáno v miligramech na kilogram hmotnosti pokusného živočicha) pro některé chloridy lanthanoidů na pokusných živočiších a při různých způsobech aplikace (i.p. – intraperitoneálně, p.o. – perorálně, s.c. – subkutánně, i.v. – intravenózně).

sloučenina	způsob aplikace	pokusný živočich	LD ₅₀ mg kg ⁻¹	cit.
LaCl ₃	i.p.	potkan	106	20
LaCl ₃	p.o.	potkan	4180	20
LaCl ₃	s.c.	myš	2420	20
LaCl ₃	i.v.	králík	148	20
CeCl ₃	i.v.	potkan	10	21
PrCl ₃	s.c.	myš	2	20
EuCl ₃	i.p.	myš	550	22
EuCl ₃	p.o.	myš	5000	22
GdCl ₃	i.p.	myš	378	20
DyCl ₃	i.p.	myš	585	23
DyCl ₃	p.o.	myš	7650	23
HoCl ₃	i.p.	myš	560	23
HoCl ₃	p.o.	myš	7200	23
ErCl ₃	i.p.	myš	535	23
ErCl ₃	p.o.	myš	6200	23

2.2 LANTHANOIDY – SYSTEMATICKÁ ČÁST

V této kapitole jsou charakterizovány jednotlivé prvky skupiny lanthanoidů, s výjimkou promethia. Hlavní důraz je kladen na shrnutí podstatných biologických účinků a toxikologických účinků, které byly shromážděny literární rešerší. Byly vybrány především informace týkající se toxikologických účinků chloridů jednotlivých trojmocných lanthanoidů a to z následujících důvodů:

1. chloridy jsou nejčastějším anorganickým anionem v tělech živočichů,
2. chloridy lanthanoidů lze snadno připravit v čistém a definovaném stavu,
3. chloridy lanthanoidů jsou poměrně dobře rozpustné za fyziologického pH.

V případě obecného nedostatku toxikologických informací pro konkrétní chlorid byla uvedena alespoň dostupná informace o daném trojmocném kationu, bez ohledu na anion. Jako doplňující údaje jsou zmíněny základní vlastnosti jednotlivých lanthanoidů a příklady jejich průmyslového či jiného využití.

2.2.1 Lanthan a heptahydát chloridu lanthanitého

Vlastnosti. Lanthan je stříbro-bílý, kujný, tažný kov, dostatečně měkký na krájení nožem. Je velmi reaktivním prvkem, na vzduchu se velmi rychle oxiduje. Se studenou vodou reaguje pomalu, zatímco s horkou vodou velmi rychle. Kovový lanthan přímo reaguje s elementárním uhlíkem, dusíkem, borem, selenem, křemíkem, fosforem, sírou a s halogeny.

Využití. Sloučeniny lanthanu jsou využívány zejména v obloukových lampách, používaných ve filmovém průmyslu pro studiové osvětlení a projekci. Toto využití spotřebuje kolem 25 % sloučenin lanthanoidů, které jsou vyrobeny. Oxid lanthanitý La_2O_3 zlepšuje odolnost skla vůči zásaditým látkám a je využíván při výrobě speciálních optických skel. Příkladově malého množství lanthanu může být využit k výrobě tvárné litiny, supravodičů, nebo křesacích kamínků do zapalovačů. Další uplatnění nachází jako katalyzátor, v keramickém průmyslu,

nebo výrobě baterií. Zájem se dále se mimo jiné zaměřuje na vývoj pórovitých slitin obsahujících lanthan, které jsou schopné pojmout až 400krát větší objem vodíku, než mají samy. Proces je reverzibilní, přičemž absorpce vodíku je doprovázena uvolněním tepelné energie.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Biologického efektu chloridu lanthanitého byl studován opakovaným orálním podáním sloučeniny oběma pohlavím potkana kmene Wistar. Bylo zjištěno, že ionty lanthanu se kumulují v játrech, ledvinách, slezině a stehenní kosti. Akumulace lanthanitých iontů byla nejvyšší v játrech, zároveň byly vyšší koncentrace nalezeny v játrech samic než sameců. Dalším účinkem, závislým na pohlaví zvířete, byl pozorovaný pokles aktivity sérové cholinesterázy v játrech pouze u samic. Aktivita sérových transamináz vzrůstala u obou pohlaví při vysokých dávkách, což naznačuje hepatotoxicitu, ačkoli žádné histopatologické změny v jaterní tkáni nebyly pozorovány. Navíc se chlorid lanthanitý ukázal jako dráždivý vůči žaludeční sliznici.¹⁶

Akumulaci lanthanitých iontů v měkkých tkáních také potvrzuje studie, která navíc zmiňuje jako cílový orgán akumulace plíce²⁶ a zubní sklovinu potkanů a křečků²⁷, kterým byl podán prostřednictvím krmiva nebo pitné vody dusičnan lanthanitý. Výsledkem je také zjištění, že ionty lanthanu byly absorbovány zejména z ilea a tenkého střeva.

Účinky inhalace, nebo intratracheální aplikace roztoků potkanům, se zabývaly studie, z jejichž závěru plyne zjištění, že lanthanité kationty (i kationty jiných solí lanthanoidů) se akumulují v alveolárních a tkáňových makrofázích a stěnách alveol.^{9, 28} Obecně řečeno jsou intratracheální aplikace roztoků příčinou pneumonitid a akutních zánětů plic, které se projevují například průnikem neutrofilů a uvolňováním enzymů a proteinů do alveolárního prostoru. Byl také určen biologický poločas takto aplikovaného lanthanu v plicích potkanů na 244 dní.⁹ Jako součást prachu v průmyslovém ovzduší se lanthan podílel na vzniku pneumokonióz u dělníků.^{8, 29}

Velice významný je účinek iontů lanthanu, stejně jako iontů několika dalších prvků této skupiny, kterým je vytěsňování vápenatých iontů z různých

biomolekul. Trojmocný lanthan inhibuje podle citované práce³⁰ kontraktibilitu svalů ilea morčat a potkaních chámovodů³¹, indukovanou draselnými ionty, nebo noradrenalinem. Jak bylo poukázáno, inhibuje také uvolňování chemických mediátorů, jako je katecholamin z nadledvinek a histamin z fagocytujících buněk.³² Toto uvolňování je závislé též na vápenatých iontech. S inhibičním efektem lanthanitých iontů na vazbu vápenatých iontů v mozkové membráně může souviset i značný pokles v aktivitách nervové Ca^{+2} -ATPázy, Mg^{+2} -ATPázy a cholinesterázy u kuřat po intraperitoneální injekci chloridu lanthanitého.³³

Bylo zjištěno, že lanthanité ionty se váží na sérový protein globulin a DNA.³⁴ Inhibice přeměny prothrombin–trombin nebo krevních koagulačních faktorů, může být odpovědná za antikoagulační účinek těchto iontů.³⁵

Po aplikaci chloridů lanthanoidů, bylo pozorováno v mnohých orgánech zvyšování koncentrace vápníku. V případě lanthanu byl tento účinek pozorován po intravenózním podání na myších varlatech.³⁶

Následně, po intravenózní injekci chloridu lanthanitého kuřatům, vzrostla peroxidace lipidů a obsah glutathionu a antioxidačních enzymů v ledvinové kůře poklesl.³⁷

Intraperitoneální injekce chloridu lanthanitého zvýšila pravděpodobnost samovolného potratu a snížila průměrnou početnost vrhu u těhotných myší.³⁸

U králíků držených na atherogenní dietě, podávání nižších dávek chloridu lanthanitého významně snižovalo vzestupy aterosklerotických parametrů jako je obsah cholesterolu, kolagenu, elastinu a vápníku v aortě a zároveň vzrůstala exkrece hydroxyprolinu do moče.³⁹

2.2.2 Cer a heptahydrát chloridu ceritého

Vlastnosti. Cer je šedý a lesklý kov. Je kujný a velmi ochotně se oxiduje při pokojové teplotě, zejména při vlhkém vzduchu. Společně s europiem je cer nejreaktivnější z kovů vzácných zemin. Pomalu se rozkládá ve studené vodě a naopak velmi rychle v horké vodě. Silně reaguje se zásaditými roztoky a se

zředěnými i koncentrovanými kyselinami. Jemně naškrábaný čistý cer je možno snadno zapálit. Sloučeniny ceru se vyskytují ve dvou oxidačních stavech: ceričité soli jsou oranžově červené, nebo nažloutlé, kdežto cerité soli jsou obvykle bezbarvé.

Využití. Cer je součástí mischmetallu (směsi obsahující asi 50 % ceru, 25 % lanthanu a 25 % ostatních lehčích lanthanoidů), který je široce využíván ve výrobě pyroforních slitin nebo škrtačích kamínků do zapalovačů. Oxid ceritý je důležitou součástí žhnoucích plynových punčošek, objevuje se jako uhlovodíkový katalyzátor v samočisticích pecích, jako součást stěn kuchyňských pecí, je používán k leštění skla. Síran ceričitý je široce využíván jako volumetrické oxidační činidlo v kvantitativní analýze. Dále se cer používá do obloukových lamp, zejména pro filmový průmysl. Také nalézá uplatnění jako důležitý katalyzátor při rafinaci ropy a v hutnickém a jaderném průmyslu.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Ze závěrů několika prací vyplývá, že nezávisle na způsobu aplikace chloridu ceritého a jiných solí ceru, se jeho ionty ukládají primárně v játrech a kostech studovaných zvířat. Jako další orgán byla v menší míře postižena slezina vzestupem cévní permeability a případně i krevní a lymfatický systém myši po intravenózním podání chloridu, nebo citrátu ceritého.^{17, 40} Plíce jsou významně postiženy jen v případech inhalace prachů obsahujících cer a ostatní lanthanoidy.⁴¹ Cer je v tomto případě prokázaným původcem bronchitid, pneumonitid a granulomatičtých postižení.^{9, 42} Cerité ionty se distribuují do zmíněných orgánů nezávisle na dávce, tedy s libovolnou dávkou soli je jeho procentuální zastoupení v jednotlivých orgánech stejné, což většinou neplatí v případě těžších lanthanoidů. Stejně tak akumulované cerité ionty nijak neovlivňují hladinu vápníku ve studovaných orgánech.¹²

Absorpce chloridu ceritého přes neporušenou pokožku je nevýznamná (cca 4 %), v porovnání s 89 % chloridu cesného, nebo 79 % chloridu kobaltnatého, které se vstřebaly za stejných podmínek z holé kůže morčete.⁴³

Orální aplikace citrátu ceritého se ukázala jako příčina ložiskového krvácení, nekróz sliznice a průniku neutrofilů do žaludku a dvanáctníku u testovaných myší.¹⁷

Zdaleka nejvíce studií se však zabývá biologickým účinkem na primární orgán depozice trojmocného ceru – na játra. Cer se společně s praseodymem uvádí jako nejvíce hepatotoxický prvek ze skupiny prvků vzácných zemin. Nejvýraznější toxický účinek na potkaní játra byl patrný přibližně třetí den po intravenózní aplikaci a projevoval se ztrátou hmotnosti, silnou žloutenkou, ztučnělými játry a zvýšením hladin aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy, bilirubinu a celkových žlučových kyselin v séru.¹² Další zdroj uvádí navíc vzestup hladin metallothioneinu a glutathionu v myších jaterních buňkách, po orálním podání, pravděpodobně jako reakci na oxidativní stres způsobený cerem. Zmiňuje také snížení hladiny lipoperoxidu v jaterní tkáni, snížení aktivity superoxid dismutázy a zvýšení hladiny lipoperoxidu v plazmě.⁴⁴

Jiná podrobná studie uvádí, že primárním cílem chloridu ceritého v potkaních játrech je endoplazmatické retikulum, protože po intravenózní aplikaci došlo k roztažení, rozkladu a degranulaci hrubého endoplazmatického retikula a rozšíření hladkého endoplazmatického retikula.⁴⁵

Bylo také zaznamenáno postižení prostorového vnímání a pohybu u myší, kterým byl intravenózně aplikován citrát ceritý v častých dávkách.⁴⁶ Také jednorázová subkutánní injekce citrátu ceritého během březosti, nebo období laktace, významně snižovala hmotnost myších potomků.⁴⁷

Cerité ionty jsou schopny nahrazovat vápenaté ionty v biomolekulách, bez nutné náhrady jejich funkcí. Zatímco inhibiční účinky na fyziologické procesy závislé na vápenatých iontech (jako srážení krve, stejně jako nervové a svalové funkce) jsou dobře známé, jejich souvislost s farmakologickými vlastnostmi ceru není moc jasná. V minulosti byl oxalát ceritý používán jako antiemetikum, speciálně při těhotenských nevolnostech a kinetózách, ačkoli mechanismus jeho účinku nebyl nikdy objasněn. V současnosti je dusičnan ceritý dostupný jako součást mastí, pro lokální ošetření rozsáhlých popálenin. Udává se, že cer je

potenciálně antiseptickým lékem proti Gram-negativním bakteriím a mykózám, navíc pomáhá také předejít otravě krve a systémové zánětlivé odpovědi na pyrogenní látky.⁴⁸

2.2.3 Praseodym a hexahydrát chloridu praseodymitého

Vlastnosti. Praseodym je měkký, stříbřitý, kujný a tvárný kov. Proti vzdušné vlhkosti je o něco více odolnější než europium, lanthan, cer, nebo neodým, ale vytváří se na něm povlak zeleného oxidu. Jako ostatní kovy vzácných zemin, by měl být uchováván v minerálním oleji, nebo zatavený do plastu.

Využití. Praseodym se uplatňuje jako součást mischmetallu (cca 5 %, srv. kap. 2.2.2). Oxid praseodymitý je, stejně jako oxidy ostatních prvků vzácných zemin, využíván zejména pro výrobu obloukových lamp pro filmový průmysl. Soli praseodymu se používají k barvení skel a glazur, protože jako součást takovýchto materiálů produkují výrazně čistou žlutou barvu. Jako složka didymiového skla, se také používá k výrobě svářečských brýlí. V malém množství je součástí některých magnetů.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Z citované studie¹² vyplývá, že intravenózně aplikovaný chlorid praseodymitý vede k největší depozici iontů v játrech, kostech a slezině, v tomto pořadí.

Naprostá většina dostupných studií se týká vlivu iontů praseodymu na jaterní tkáň myši, nebo potkanů. Účinky jeho iontů praseodymu na játra jsou téměř stejné a v některých případech se jeví ještě toxicitější než ionty ceru. Po intravenózní aplikaci chloridu praseodymitého potkanům, se projevila zpožděná, ale velmi silná hepatotoxicita, ztráta hmotnosti, silná žloutenka, ztučnělá játra a zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy, bilirubinu a celkových žlučových kyselin v séru pozorovaných zvířat.¹²

Mechanismus rozvoje ztučnělých jater zatím není zcela jasný, ale mohl by být částečně prisuzován inhibici transkripce a translace, protože proteinová část lipoproteinů nemůže být dále syntetizována.⁴⁹

Ve srovnání s jinými prvky vzácných zemin je eliminace praseodymu z jater o něco pomalejší. Není však známo, zdali zpožděná jaterní eliminace praseodymu vyvolává hepatotoxicitu, nebo toxický účinek praseodymu vyvolává zpoždění jaterní eliminace. Dalším toxickým efektem je zvyšování koncentrace vápníku zejména v játrech a slezině.¹²

Jiné zdroje uvádějí například pokles koncentrace sérových lipoproteinů následně po intravenózní aplikaci dusičnanu praseodymitého potkanům, pravděpodobně v důsledku poklesu jaterní sekrece těchto lipoproteinů.⁵⁰ Stejně tak intravenózně podaný dusičnan snižoval aktivitu RNA polymerázy I a RNA polymerázy II v játrech potkanů.^{51, 52} Jelikož je poloměr trojmocného praseodymu stejný jako poloměr vápenatého iontu, dají se předpokládat i další biologické účinky, plynoucí z nahrazování vápenatých iontů v biomolekulách.

2.2.4 Neodym a hexahydrát chloridu neodymitého

Vlastnosti. Neodym je stříbřitě lesklý kov. Patří mezi reaktivnější prvky lanthanoidů. Na vzduchu rychle ztrácí lesk a vytváří oxid, který se odlupuje a vystavuje tak další kov oxidaci. Proto by měl být kovový neodym uchováván v minerálním oleji, nebo zataven do plastu. Neodym se vyskytuje ve dvou alotropických formách, dvojitě hexagonální a kubické, do které se přetváří při 863 °C.

Využití. Jako složka didymia se využívá k barvení skel svářečských brýlí. Neodym barví skla v širokém rozpětí jemných odstínů fialové přes vínově červené po šedivé odstíny. Světlo prošlé takovými skly, vykazuje neobvykle ostré absorpční pásy. Proto jsou tato skla využívána ke kalibraci spektrálních zařízení. Skla obsahující neodym mohou být využívána při výrobě laserů k produkci spojitého (koherentního) světelného paprsku. Dále je neodym využíván při výrobě magnetů, nebo škrtačích kamínků do zapalovačů a jeho soli nachází uplatnění při barvení glazury.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Různé způsoby aplikace solí neodymu vedou k jeho akumulaci v játrech, slezině a kostech. Jelikož patří neodym mezi lehké lanthanoidy, bude pravděpodobně působení jeho iontů na jaterní tkáň velmi podobné působení iontů praseodymu a ceru, přestože žádná studie, zabývající se účinky trojmocného neodymu na játra nebyla nalezena. Neodymité ionty jsou prokázaným původcem bronchitid, pneumonitid a granulomatických postižení. Rovněž prach obsahující neodym a jiné lanthanoidy je příčinou pneumokonióz.⁸

53

Stejně jako v případě praseodymu, způsobuje intravenózně podaný dusičnan neodymitý pokles aktivit RNA polymerázy I a II v játrech potkana.^{51, 52}

Poloměr neodymitého iontu je velmi podobný poloměru vápenatého iontu. Jeho schopnost vázat se do míst pro vápník byla potvrzena například vazbou na kalmodulin.⁵⁴

Neodymité ionty mají také antikoagulační účinek, který plyne pravděpodobně z inhibice přeměny prothrombin-thrombin, nebo z inhibice koagulačních faktorů.³⁵

Zvýšená akumulace vápníku v některých orgánech v důsledku aplikace solí neodymu a dalších lanthanoidů, byla potvrzena studií, zabývající se účinkem těchto kovů na potkaní varlata po intravenózním podání.³⁶

2.2.5 Samarium a hexahdrát chloridu samaritého

Vlastnosti. Samarium je stříbřitě lesklý kov, který je poměrně stabilní. Vyskytuje se ve třech krystalových modifikacích, do kterých se přetváří při 734 °C a při 922 °C. Kovový se na vzduchu vznítí při 150 °C. Jako sulfid má vynikající stabilitu při vysokých teplotách a dobré termoelektrické vlastnosti až do 1100 °C.

Využití. Samarium je stejně jako další prvky vzácných zemin využíván pro výrobu škrtačích kamínků do zapalovačů a obloukových lamp pro filmový průmysl. Slitina s kobaltem je využívána k výrobě nových materiálů pro permanentní magnety, které mají vysokou odolnost vůči demagnetizaci. Oxid

samaritý je součástí optických skel absorbujících infračervené záření. Jako aditivum krystalu fluoridu vápenátého nachází uplatnění při výrobě laserů. Oxid samaritý rovněž vykazuje katalytické vlastnosti při dehydrataci a dehydrogenaci ethanolu. Využívá se také jako pohlcovač neutronů v jaderných reaktorech nebo při výrobě kondenzátorů.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. O biologických účincích samaria zatím není mnoho známo, podle citované studie na myších však po intravenózním a perorálním podání solí samaria dochází k ukládání kationtů v játrech, kostech, slezině a plicích. Samarium patří mezi lanthanoidy, jejichž ionty se ukládají v plicích přibližně ve stejném množství jako ve slezině. Lehčí prvky se v plicích ukládaly jen minimálně. Podle této studie se také samarium vylučovalo z těla pomaleji, než těžší prvky.¹³

Vzhledem k faktu, že bylo samarium nalezeno v plicích pracovníků vystavených prašnému prostředí s obsahem kovů vzácných zemin, spoluúčastní se na vzniku pneumokonióz.⁷

Bylo také uvedeno, že samarium způsobuje pokles aktivity RNA polymerázy II.^{51, 52}

Více konkrétních informací o biologických účincích samaria a jeho iontů nebylo nalezeno; obecné účinky trojmocných lanthanoidů na živé organismy budou však s největší pravděpodobností odpovídat i účinkům trojmocného samaria.

2.2.6 Europium a hexahydrát chloridu europitého

Vlastnosti. Podobně jako ostatní kovy vzácných zemin, s výjimkou lanthanu, je europium samozápalné na vzduchu přibližně při 150 °C až 180 °C. Europium je asi tak tvrdé a kujné jako olovo. Je společně s cerem nejreaktivnějším prvkem vzácných zemin a na vzduchu se rychle oxiduje. Reakcí s vodou se podobá vápníku.

Využití. Nejznámější využití europia je při výrobě televizních obrazovek, kde ve formě oxidu europitého působí jako aktivátor červeného luminoforu. Plasty s přídavkem europia nacházejí uplatnění při výrobě laserů. Izotopy europia jsou dobrými pohlcovači neutronů a proto je intenzivně studováno jejich využití při kontrole jaderného štěpení.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Bylo zjištěno, že po intravenózní nebo perorální aplikaci chloridu europitého potkanům, docházelo ke kumulaci kationtů v játrech, kostech, plicích, slezině a ledvinách. V tomto případě byla při vysokých aplikovaných dávkách koncentrace v plicích vyšší, než koncentrace ve slezině.¹³ Nejvyšší koncentrace byla, jako u jiných lanthanoidů, nalezena v játrech, ve kterých byla dosažena maximální koncentrace od osmé hodiny do dvou dnů po podání, potom pozvolna klesala.¹²

Několik zdrojů popisuje silnou pozitivní korelaci mezi kumulací europitých iontů a kumulací vápníku v játrech, slezině a plicích při vysokých, intravenózně aplikovaných dávkách potkanům.^{12, 15}

Společně s ostatními lanthanoidy je europium původcem pneumokoniózy, je-li součástí prachu v ovzduší.

Bylo také potvrzeno vytěsňování vápenatých iontů z biomolekul. Tonus a kontraktibilita králičího ilea, jako odpověď na acetylcholin nebo nikotin, klesaly v závislosti na dávce chloridu europitého.²² Rovněž docházelo k obsazování míst pro vápenaté ionty na molekule kalmodulinu.⁵⁴

Ve studii, která se zabývala účinky perorálně podaného chloridu europitého potkanům, byly zjištěny dráždivé účinky na sliznici trávicího ústrojí. Jako hyperkeratóza žaludku a vnikání eosinocytů do žaludeční sliznice. Mimoto byl zaznamenán pokles tělesné hmotnosti v důsledku snížené spotřeby potravy u sledovaných potkanů.⁵⁵

2.2.7 Gadolinium a hexahydrát chloridu gadolinitého

Vlastnosti. Gadolinium je stříbro-bílý, lesklý kov, který je kujný a tažný. Na suchém vzduchu je gadolinium poměrně stabilní, ale na vlhkém vzduchu rychle ztrácí lesk a pomalu se pokrývá vrstvou oxidu, která se samovolně odlupuje a odkrývá tak další kov oxidací. Pomalu reaguje s vodou a rozpouští se ve zředěných kyselinách. Gadolinium má největší účinný průřez pro záchyt tepelných neutronů ze všech známých prvků (49 000 barnů).

Využití. Sloučeniny gadolinia jsou využívány jako luminofoxy v barevných televizorech. Kovové, má neobvyklé supravodivé vlastnosti. Pouze jedno procento gadolinia zlepšuje zpracovatelnost a odolnost železa, chromu a příbuzných slitin vůči vysokým teplotám a oxidaci. Gadolinium ethyl sulfát má extrémně nízké hlukové charakteristiky a může být využito v zesilovačích nebo tlapačích. Kovové gadolinium má také feromagnetické vlastnosti. Gadolinium je unikátní pro svůj vysoký magnetický přechod a pro výjimečnou Curieovu teplotu, která se pohybuje právě na úrovni pokojové teploty. Tyto vlastnosti vybízejí k využití tohoto kovu v magnetických komponentách, které by mohly být citlivé na teplo a chlad.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Gadolinium je v poslední době studováno zejména kvůli stále více používaným organickým chelátům, které se uplatňují jako kontrastní agens pro lékařské zobrazovací metody. Takovéto cheláty zpravidla nejsou zadržovány v orgánech a jsou rychle vyloučeny močí. Ačkoli nepříznivé fyziologické reakce pacientů na tyto agens s ionty gadolinia jsou neobvyklé, je známo, že soli gadolinia mohou ovlivňovat některé fyziologické procesy.

Bylo uvedeno, že po intravenózním podání chloridu gadolinitého potkanům, dochází k ukládání trojmocného gadolinia zejména do jater a sleziny. V těchto orgánech se ukládá asi 72 % podané dávky.⁵⁶ Stejně jako v případě ostatních

lanthanoidů se bude nepochybně malá část kationtů podané soli gadolinia ukládat také v kostech a ve slezině.¹²

Intratracheální aplikace roztoku chloridu gadolinitého se ukázala jako příčina pneumonitid a akutního zánětu plic u sledovaných potkanů a myší.¹⁰

Studie, která sledovala účinky intravenózně podaného chloridu gadolinitého na myších, popisuje poškození jater, které bylo závislé na podané dávce. V jaterní tkáni byla pozorována minerální embolie v kapilárách, akumulace minerálů ve fagocytujících buňkách a nekrózy jaterních buněk. Také bylo pozorováno ukládání vápníku ve slezině.⁵⁷

Ta samá studie také popisuje vzestup koncentrací transamináz (alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy) pouze u samic, kterým byla podána vysoká dávka, dále pak vzestup laktátdehydrogenázy, cholesterolu a globulinu u obou pohlaví. Stejně účinky byly pozorovány na potkanech, u kterých se navíc projevilo ukládání vápníku v žaludeční sliznici.⁵⁷

Dostí studovanou vlastností gadolinitých je jeho schopnost nahrazovat vápenaté ionty v biomolekulách. Tato vlastnost je negativní, pokud se jedná o vazby na životně důležité molekuly. Chlorid gadolinitý je ale experimentálně široce využíván jako inhibitor napětově řízených iontových kanálů a fyziologických odpovědí tkání na mechanickou stimulaci. Je také používán jako selektivní inhibitor makrofágů.⁵⁸

Významným inhibičním účinkem trojmocného gadolinia je omezení funkce Kupfferových buněk inhibicí iontových kanálů kompeticí s vápenatými ionty. Gadolinité ionty tak mohou chránit játra před řadou škodlivin, které potřebují biotransformaci k vyvolání toxického účinku (např. 1,2-dichlorbenzen a tetrachlormethan), stejně jako před sloučeninami, které ji nepotřebují (např. chlorid kademnatý a síran berylnatý). Je předpoklad, že mechanismus této ochrany spočívá v potlačení sekrece zánětlivých cytotoxických produktů Kupfferových buněk.^{4, 59} Zároveň tato studie⁵⁹ došla k závěru, že kromě inhibičních efektů na Kupfferovy buňky, chlorid gadolinitý produkuje i jiné

efekty, které mohou měnit citlivost hepatocytů vůči toxicitě zapříčiněné určitými chemikáliemi.

Bylo také zjištěno, že gadolinium ve formě dusičnanu společně s několika dalšími lanthanoidy způsobuje vzestup aktivity RNA polymerázy II.^{51, 52}

2.2.8 Terbium a hexahydrát chloridu terbitého

Vlastnosti. Terbium je stříbro-šedý kov. Je kujné, tažné a dostatečně měkké na krájení nožem. Existuje ve dvou krystalových modifikacích s teplotou přeměny 1289 °C. Je známo 21 izotopů s atomovými hmotnostmi od 145 do 165. Terbium je na vzduchu poměrně stabilní. Oxid terbia má jasně hnědou barvu.

Využití. Oxid terbitý je někdy využíván jako aktivátor zeleného luminoforu při výrobě televizních obrazovek. Společně s oxidem zirkonia může být využíván jako krystalický stabilizátor palivových článků, které pracují za zvýšených teplot. Nalézá také uplatnění při výrobě magnetických a optických materiálů. Terbium je obecně málo využívaným prvkem.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Jako ionty ostatních lanthanoidů se terbité ionty kumulují v játrech, plicích, slezině a kostech. Terbium patří do skupiny prvků, které se akumulují v plicích více než ve slezině.¹³ Studie, která zkoumala biologické účinky chloridu terbitého po intraperitoneálním podání myším však uvedla, že nejvyšší koncentrace terbitých iontů, po tomto způsobu aplikace, se vyskytovaly ve slinivce břišní, semenných váčcích, slezině, játrech a varlatech. V orgánech s velkým množstvím akumulovaných kationtů terbia byly pozorovány vzrůstající hladiny vápníku, v závislosti na podané dávce. V plicích byly změny v koncentraci vápníku nevýznamné.⁶⁰ Také intravenózní aplikace chloridu terbitého potkanům, způsobovala ložiskové nekrózy s ukládáním vápníku, což bylo potvrzeno například studií, která sledovala zvyšování koncentrace vápníku ve varlatech potkanů.^{36, 61}

V případě, že je terbium součástí prachu v průmyslovém ovzduší, účastní se vzniku pneumokonióz.⁷

Trojmocné terbium je schopno díky svému iontovému poloměru nahrazovat vápenaté ionty v biomolekulách, což vyplývá například ze studie, která sledovala vazbu terbia na povrch lidských krevních destiček.⁶²

Také bylo zveřejněno zjištění, že terbité ionty a některé další ionty těžších lanthanoidů, mají vysokou afinitu k nádorovým buňkám. Zajímavé je, že v případě terbia byly jeho ionty pohlcovány nádorovými buňkami v závislosti na teplotě.⁶³

2.2.9 Dysprosium a hexahydrát chloridu dysprositého

Vlastnosti. Dysprosium je kovově stříbrný, lesklý kov. Je dostatečně měkké na krájení nožem. Na vzduchu, při pokojové teplotě, je poměrně stabilní, ale ochotně reaguje se zředěnými a koncentrovanými kyselinami za současného uvolňování vodíku.

Využití. Ačkoli dysprosium nenašlo zatím mnoho uplatnění, jeho účinný průřez pro absorpci tepelných neutronů a vysoká teplota tání vybízí k využití při kontrole jaderného štěpení. Dále se uplatňuje při výrobě speciálních nerezových ocelí a magnetů. Dysprosium v kombinaci s vanadem a jinými prvky vzácných zemin se využívá při výrobě optických materiálů pro laserová zařízení.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Stejně, jako v případě ostatních lanthanoidů se také trojmocné ionty dysprosia akumulují během několika hodin po podání v játrech, slezině, plicích a kostech různých druhů studovaných zvířat.^{12, 15}

Byla popsána silná pozitivní korelace mezi koncentrací dysprositých iontů a zvýšenou koncentrací vápníku v měkkých orgánech. U iontů těchto středně těžkých lanthanoidů je schopnost zvyšovat koncentraci vápníku v orgánech obzvláště výrazná.¹²

Farmakologický a toxikologický výzkum neprokázal žádné změny v růstu, krevních hodnotách, nebo důkazy o histopatologickém poškození jater po perorálním podání tří jednorázových dávek chloridu dysprositého v průběhu dvanácti dnů různým druhům pokusných zvířat.⁶

Aplikace soli na oční sliznici králíků měla za následek přechodný zánět spojivek a hnisání. Nebyly pozorovány žádné účinky na zdravou kůži králíků, ale na záměrně odřenou kůži bylo patrné rozsáhlé zjizvení s epilací v okolí rány.^{6, 23}

Tonus a kontraktibilita králičího ilea, jako odpověď na acetylcholin nebo nikotin, klesaly v závislosti na dávce chloridu dysprositého, což potvrzuje schopnost dysprositých iontů vytěsňovat vápenaté ionty z důležitých biomolekul.²³

2.2.10 Holmium a hexahydrát chloridu holmitého

Vlastnosti. Holmium je stříbrný, lesklý kov. Je měkké, kujné a na suchém vzduchu při pokojové teplotě poměrně stabilní, ale za zvýšené teploty a vlhkém vzduchu se velmi rychle oxiduje.

Využití. Tento prvek zatím nenalezl mnoho uplatnění. V kombinaci s ytriem tvoří vysoce magnetické směsi. Díky svému velkému účinnému průřezu, který holmiu umožňuje pohlcovat tepelné neutrony, se nabízí možnost využití při kontrole jaderného štěpení. V minimálním množství se také využívá jako aditivum speciálních skel, nebo při výrobě laserů.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Z toxikologického hlediska bylo holmium zatím poměrně málo prozkoumané. Pravděpodobně se budou jeho trojmocné ionty, stejně jako ionty ostatních lanthanoidů, kumulovat v měkkých orgánech a kostech.

Při dlouhodobé expozici prachu s obsahem holmia je zde riziko vzniku plicní embolie.²⁵

Perorální podávání tří jednorázových dávek chloridu holmitého v průběhu dvanácti dnů nijak neovlivňovalo růst, krevní hodnoty, ani nebylo pozorováno histopatologické poškození jater u různých druhů pokusných zvířat.⁶

Aplikace roztoku chloridu holmitého na oční sliznici králíků měla za následek silné dráždění a přechodný zánět spojivek. Zdravá pokožka nebyla chloridem holmitým nijak postižena, ale po aplikaci roztoku na poraněnou králičí pokožku se projevila epilace v místě poranění a patrné zjizvení.⁶

Intravenózním podáním chloridu holmitého potkanům, byly vyvolané nekrózy jater s ložiskovým ukládáním vápníku.⁶¹

Schopnost holmia nahrazovat vápenaté ionty v biomolekulách potvrdila studie, která zaznamenala pokles tonusu a kontraktibility králičího ilea, jako odpovědi na acetylcholin nebo nikotin, v závislosti na podané dávce chloridu holmitého.²³

2.2.11 Erbium a hexahydrát chloridu erbitého

Vlastnosti. Erbium je stříbrný, lesklý kov. Je kujné a poměrně měkké. Stejně jako v případě ostatních lanthanoidů jsou jeho vlastnosti velmi závislé na obsahu nečistot. Kovové erbium je na vzduchu poměrně stabilní a neoxiduje se zdaleka tak rychle jako některé jiné lanthanoidy. V přírodě se erbium vyskytuje jako směs šesti izotopů, které jsou všechny stabilní.

Využití. Erbium nachází uplatnění v metalurgii a jaderných zařízeních. Oxid erbia se využívá jako barvivo skel a glazur, protože poskytuje jasnou růžovou barvu. Může být také využíváno při výrobě katalyzátorů, speciálních lamp nebo televizorů. Obecně řečeno, je erbium jen málo využíváno.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Trojmocné erbium se pravděpodobně kumuluje v měkkých orgánech (játra, slezina, plíce) a kostech.

Nebyly pozorovány žádné změny v růstu, krevních hodnotách nebo důkazy o histopatologickém poškození jater po perorální aplikaci chloridu erbitého ve třech jednorázových dávkách různým druhům pokusných zvířat v průběhu dvanácti dnů.⁶

V kontaktu s oční sliznicí způsoboval roztok chloridu erbitého silné dráždění a zánět spojivek u pozorovaných králíků. U králíků nebyly pozorovány žádné účinky roztoku soli na zdravou kůži, ale aplikace roztoku na poraněnou kůži vedla k epilaci v okolí zranění a k patrnému zjizvení rány.⁶

Schopnost vytěsňovat vápenaté ionty z buněk nebo biomolekul byla studována na králičím ileu, u kterého klesal tonus a kontraktibilita v závislosti na dávce

chloridu erbitého.²³ Jiná studie se zabývala vazbou erbitých iontů do míst pro vápenaté ionty na molekule kalmodulinu.⁵⁴

Bylo také uvedeno, že dusičnan erbitý způsobuje například vzestup aktivity RNA polymerázy II.⁶⁴

2.2.12 Thulium a heptahydrát chloridu thulitého

Vlastnosti. Thulium je stříbro-šedý lesklý kov. Je kujné, tažné a dostatečně měkké na krájení nožem. Na suchém vzduchu je poměrně stabilní, na vlhkém rychle ztrácí lesk. Při zvýšených teplotách shoří za vzniku sesquioxidu. S vodou reaguje z vzniku hydroxidu a rozpouští se v minerálních kyselinách.

Využití. Izotop ^{169}Tm ozařovaný v jaderném reaktoru může být využit jako mobilní zdroj radiace produkující Rentgenové záření. Izotop ^{169}Tm se dále uplatňuje při výrobě keramicko-magnetických materiálů zvaných ferrity, které se používají v mikrovláknových zařízeních. Nejčastěji je součástí laserů a fluorescenčních materiálů. Izotop ^{171}Tm je potenciálně využitelný jako zdroj energie. Obecně řečeno je thulium jen málo využívaným prvkem.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Z dostupných zdrojů byl potvrzen pouze antagonismus iontů thulia vůči vápenatým iontům, který byl dokázán inhibicí kontraktibility hladkého svalstva ilea morčat, nebo inhibicí kontraktibility potkaních chámovodů.^{30, 31}

Bylo také uvedeno, že thulité ionty mají vysokou afinitu k nádorovým buňkám.⁶⁵

Obecné biologické účinky trojmocných lanthanoidů budou velmi pravděpodobně (s možnými drobnými rozdíly) aplikovatelné i na ionty thulia.

2.2.13 Yterbium a hexahydrát chloridu yterbitého

Vlastnosti. Yterbium je stříbrný lesklý kov. Je měkké, kujné a tažné. Přestože je poměrně stabilní, mělo by být uchováváno v nádobách bez přístupu vzduchu a

vzdušné vlhkosti. Yterbium ochotně reaguje s koncentrovanými i zředěnými minerálními kyselinami a o něco pomaleji s vodou. Yterbium se vyskytuje ve třech alotropických formách s teplotami transformace $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $795\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Využití. Kovové yterbium je možné využít ke zjemnění zrn, zvýšení pevnosti a houževnatosti a ke zlepšení dalších mechanických vlastností nerezové oceli. Izotop yterbia může být využit jako mobilní zdroj Rentgenového záření. Potenciálním oborem využití je výroba laserů. Díky svému velmi řídkému výskytu a vysoké výrobní ceně čistého kovu, nemá v současné době yterbium žádné významné komerční využití.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Ionty yterbia se akumulují v játrech, slezině, plicích a morku kostí testovaných zvířat (myši, potkani). Se zvyšující se akumulovanou dávkou, se distribuční poměr nijak nemění, oproti některým jiným prvkům.^{13, 15}

Oproti iontům lehčích lanthanoidů nebyla nalezena významnější závislost mezi koncentrací yterbitých iontů a koncentrací vápenatých iontů v orgánech akumulace.^{12, 15} I když podle studie testující účinky tohoto kationtu na varlata myši určitý vzestup koncentrací vápníku byl pozorován.³⁶

Jako součást prachu především v pracovním ovzduší, je yterbium potenciálním původcem pneumokonióz.⁷

Hepatotoxicita chloridu yterbitého nebyla pozorována, ačkoli přechodný vzestup sérových transamináz byl pozorován po intravenózní aplikaci potkanům.¹² Nutno však poznamenat, že podle jiného zdroje,⁶¹ intravenózní aplikace této soli způsobovala u potkanů ložiskové nekrózy jater s mírným ukládáním vápníku.

Také bylo uvedeno, že yterbité ionty mají vysokou afinitu k nádorovým buňkám.⁶⁶

2.2.14 Lutecium a hexahydrát chloridu lutecitého

Vlastnosti. Lutecium je stříbřitě-bílý kov, který je relativně stabilní na vzduchu. Je nejtvrdější a nejtěžší ze všech lanthanoidů.

Využití. Velmi vysoká cena tohoto prvku (75 tis USD za 1 kilogram) je důvodem minimálního průmyslového využívání. Nicméně stabilní lutecium by mohlo najít uplatnění jako katalyzátor při krakování, alkylacích, hydrogenacích a polymerizacích.^{24, 25}

Biologické účinky a toxicita. Lutecité ionty se akumulují v játrech, slezině, plicích a morku kostí testovaných myší a potkanů. Koncentrační poměr se s dávkou podané soli nemění, což není pravidlem u některých lehčích prvků této skupiny.^{13, 15}

Je-li lutecium součástí inhalovaného prachu především v průmyslovém ovzduší, účastní se vzniku pneumokoniózy.⁷

Vzestup koncentrace vápníku v orgánech s akumulovanými ionty lutecia je minimální ve srovnání s ionty středně těžkých lanthanoidů.¹² Nicméně významný vzestup vápníku byl pozorován při studiu biologického účinku solí lutecia na myší varlata.³⁶

Po intravenózním podání chloridu lutecitého potkanům nebyla pozorována hepatotoxicita, ačkoli přechodný vzestup sérových transamináz byl pozorován.¹²

Vazbou lutecitých iontů do vysoce afinitních míst pro vazbu vápenatých iontů na molekule kalmodulinu byla potvrzena schopnost trojmocného lutecia nahrazovat tyto ionty v biomolekulách.⁵⁴

2.3 TEST AKUTNÍ TOXICITY LÁTEK – STANOVENÍ ÚČINNÉ KONCENTRACE PRO ZÁSTAVU POHYBU *TUBIFEX TUBIFEX*

Společně se stále se zvětšujícím počtem a množstvím chemikálií, které se dostávají do životního prostředí a bezprostředního kontaktu s živými organismy, vzrůstají přirozeně také požadavky na informace o toxických účincích těchto látek. Nicméně vzhledem k tak velkému množství látek, které přichází nově každým rokem do průmyslových výrob, není jednoduché získat byť základní informace o jejich akutní toxicitě. Klasické metody zjišťování akutních a chronických účinků stále více naráží na současný trend omezování pokusů na obratlovcích, a navíc jsou tyto metody zdoluhavé a náročné na množství zvířat. Proto dochází čím dál více k vývoji a uplatňování různých alternativních metod, které by měly co nejvíce nahradit stávající testy na zvířatech a zároveň by byly dostatečně spolehlivé, rychlé a levné.

Těmto požadavkům odpovídají stále populárnější testy *in silico* (odhady výpočtem na počítači) mezi které patří momentálně nejpropracovanější analýza QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationships, kvantitativní vztahy mezi chemickou strukturou a biologickou účinností; srv. kap. 2.4) a potom rychlé testy *in vitro*, nebo *in vivo* na nižších organismech.

Mezi posledně jmenované patří také testy akutní toxicity stanovením účinné koncentrace (EC_{50}) pro zástavu pohybu nitěnek. Nitěnka větší (*Tubifex tubifex*) náleží do kmenu kroužkoců (*Annelida*), třídy maloštětinatců (*Oligochaeta*). Nitěnky jsou používány jako objekt pro test toxicity odpadních vod i pro stanovení akutní toxicity jednotlivých chemikálií a chemických přípravků. Vzhledem k tomu, že již byla široce prokázána těsná korelace mezi letální dávkou (LD_{50}) stanovenou na hlodavcích a účinnou koncentrací (EC_{50}) zástavy pohybu nitěnek, jsou testy akutní toxicity považovány za adekvátní náhradu testů akutní toxicity na hlodavcích.^{67, 68}

2.4 STUDIUM VZTAHŮ MEZI STRUKTUROU A ÚČINKY LÁTEK

Studiem vztahů mezi strukturou chemických látek a jejich biologickými účinky se zabývá tzv. QSAR analýza (quantitative structure-activity relationship), která hledá kvantitativní popis závislosti biologické (farmakologické, toxikologické, nebo ekologické) účinnosti na struktuře chemické sloučeniny. Znalost těchto vztahů mimo jiné také umožňuje předpověď biologických účinků příbuzných a podobných sloučenin (oblast predikční toxikologie).

Kvantitativní popis QSAR vztahů se obvykle vyskytuje ve formě lineární rovnice

$$BA = k_1 a + k_2 \quad (2.1)$$

kde BA je biologická aktivita (např. $\log ED_{50}$, $\log LC_{50}$), a_i značí vlastnost látky (např. molární hmotnost, rozdělovací koeficient oktanol-voda aj.) a k_1 , k_2 jsou konstanty vyplývající ze statistické analýzy.

Vlastností, které mohou popisovat analyzovanou látku může být několik. Zejména pokud se jedná o stanovování biologické aktivity organických sloučenin, což je naprostá většina případů, jsou rozhodující tři druhy vlastností, kterými jsou hydrofobnost, reaktivita a sterické faktory. Pak mají QSAR rovnice podobu víceparametrové, nebo i nelineární regresní analýzy.^{69, 70, 71, 72, 73}

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 POUŽITÉ CHEMIKÁLIE

Studované lanthanoidy byly k dispozici ve formě následujících sloučenin:

chlorid lanthanitý (LaCl_3), čistý (Lachema),
chlorid ceritý heptahydrát ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), 99,9% (Aldrich),
chlorid praseodymitý hexahydrát ($\text{PrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), 99,9% (Aldrich),
chlorid neodymitý hexahydrát ($\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), 99,9% (Aldrich),
chlorid samaritý hexahydrát ($\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), 99,99% (Aldrich),
chlorid europitý hexahydrát ($\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), 99,9% (Aldrich),
chlorid gadolinitý hexahydrát ($\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), 99% (Sigma),
chlorid terbitý hexahydrát ($\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), 99,9% (Aldrich),
oxid dysprosity (Dy_2O_3), 97% (Sojuzchimexport),
chlorid holmitý (HoCl_3), 99,9% (Lachema),
oxid erbitý (Er_2O_3), 99,9% (Sojuzchimexport),
oxid thulitý (Tm_2O_3), 99% (Sojuzchimexport),
chlorid yterbitý hexahydrát ($\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), 99,9% (Aldrich),
chlorid lutecitý hexahydrát ($\text{LuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), 99,9% (Aldrich).

Ostatní použité chemikálie byly: bromid draselný (KBr), tech. (Lachema), chlorid manganatý dihydrát ($\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), extra pure (Merck) a kyselina chlorovodíková 35% (HCl), p.a. (Lachema). Byla používána deionizovaná voda připravená na Milli-Q Water Purification System (Millipore, USA).

3.2 METODIKA MĚŘENÍ A ZPRACOVÁNÍ DAT

3.2.1 Příprava zásobních roztoků chloridů lanthanoidů

Protože některé testované lanthanoidy byly k dispozici ve formě oxidů nebo bezvodých chloridů, bylo nutné převést všechny látky na chloridy s vázanými šesti nebo sedmi molekulami vody.

V případě oxidů bylo vypočítané a odvážené množství příslušného oxidu lanthanoidu převedeno na chlorid působením 10% kyseliny chlorovodíkové a získaný chlorid byl dvakrát překrytalizován přerušovanou krystalizací z destilované vody. Získané krystaly byly umístěny na 24 hodin do exsikátoru nad vlhký bromid draselný.

V případě bezvodých chloridů lanthanoidů bylo vypočítané a odvážené množství dvakrát překrytalizováno přerušovanou krystalizací z destilované vody. Získané krystaly byly umístěny na 24 hodin do exsikátoru nad vlhký bromid draselný.

Ze získaných hydratovaných chloridů lanthanoidů byly připraveny zásobní roztoky o koncentraci $0,2 \text{ mol dm}^{-3}$. V případě špatné rozpustnosti byl roztok mírně okyselen kyselinou chlorovodíkovou, avšak pouze do té míry, aby výsledné pH roztoku bylo větší než 4,5.

Ze zásobního roztoku byla do 25 ml kádinek připravena škála roztoků o snižujících se koncentracích. Počáteční koncentrace základního roztoku byla předběžnými stanoveními určena na $0,12 \text{ mol dm}^{-3}$, z něhož byly postupným ředěním připraveny další roztoky o nižších koncentracích.⁶⁷

3.2.2 Testovaný objekt *Tubifex tubifex*

Pokusný objekt, nitěnka větší, byl získán koupí v prodejně akvaristiky.⁶⁷

3.2.3 Stanovení EC₅₀

Ze základního roztoku byl napipetován 1 ml testovaného roztoku do Petriho misky průměru 40 mm. Šest nitěnek *Tubifex tubifex* střední velikosti bylo opatrně osušeno na filtračním papíře a přeneseno do roztoku v Petriho misce. Po třech minutách expozice, byl vizuálně zjištěn a zaznamenán počet nehybných jedinců. Všechny šest exponovaných nitěnek bylo následně přeneseno do Petriho misky s pitnou vodou a po jedné minutě, byl zjištěn a zaznamenán počet nehybných jedinců.

Výpočet efektivní koncentrace EC₅₀ způsobující zástavu pohybu padesáti procent jedinců *Tubifex tubifex* byl proveden podle vztahu

$$\log EC_{50} = \log D_a + \log R (f + 1) \quad (3.1)$$

kde D_a je nejnižší koncentrace ze čtyř potřebných pro výpočet, R je poměr mezi dvěma následujícími koncentracemi (vyšší koncentrace lomenu nižší je vždy větší než 1) a f tabelovaná konstanta pro různé kombinace odčítaných výsledků (počet nehybných jedinců po třeminutové expozici v roztoku zkoumané látky a jednodominutové lázni pitné vody).⁷⁴

Každé stanovení bylo opakováno třikrát, výsledné hodnoty EC₅₀ představují mediány těchto tří stanovení, doplněné o směrodatnou odchylku. Souběžně se stanovením toxicity studovaných chloridů lanthanoidů, probíhalo stanovení akutní toxicity pro referenční látku chlorid manganatý.⁶⁷

4 VÝSLEDKY A DISKUSE

4.1 NAMĚŘENÁ DATA

Byly naměřeny akutní toxicity chloridů lanthanoidů. Naměřená data jsou uvedena v tab. 4.1.

Tab. 4.1 Naměřená data pro stanovení EC_{50} chloridů lanthanoidů metodou zástavy pohybu nitěnky *Tubifex tubifex* (první číslo před zlomkovou čarou vyjadřuje počet nehybných jedinců po třiminutové expozici v roztoku příslušného chloridu, číslo za zlomkovou čarou počet přeživších jedinců po minutové lázni v pitné vodě).

a) heptahydrát chloridu lanthanitého $LaCl_3 \cdot 7H_2O$

c mol dm ⁻³	stanovení		
	I	II	III
0,1200	6/6	6/6	6/6
0,1091	6/6	6/6	6/6
0,0992	6/6	6/6	4/4
0,0902	5/5	5/5	4/4
0,0820	1/1	2/2	2/1
0,0745	0/0	0/0	0/0

c mol dm ⁻³	stanovení		
	I	II	III
0,1000	6/6	6/6	6/6
0,0909	6/6	6/6	6/6
0,0826	5/5	5/5	6/6
0,0751	5/5	5/4	5/5
0,0683	3/2	5/5	5/5
0,0621	2/2	1/1	1/1
0,0564	0/0	0/0	0/0

Tabulka 4.1 pokračuje na další straně.

Pokračování tabulky 4.1 z předchozí strany.

b) heptahydrát chloridu ceritého $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

c mol dm^{-3}	stanovení			c mol dm^{-3}	stanovení			c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III		I	II	III		I	II	III
0,0950	6/6	6/6	6/6	0,1100	6/6	6/6	6/6	0,1100	6/6	6/6	6/6
0,0864	5/5	4/4	6/6	0,1000	5/5	6/5	6/6	0,1000	5/5	3/3	4/4
0,0785	2/2	2/1	3/3	0,0909	5/5	4/4	5/4	0,0909	2/2	4/4	4/4
0,0714	3/3	1/1	3/3	0,0826	4/4	2/2	1/1	0,0826	4/4	1/1	2/2
0,0649	0/0	0/0	0/0	0,0751	0/0	0/0	0/0	0,0751	0/0	0/0	0/0

c) hexahydrát chloridu praseodymitého $\text{PrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

c mol dm^{-3}	stanovení			c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III		I	II	III
0,1200	6/6	6/6	6/6	0,1000	6/6	6/6	6/6
0,1091	6/6	6/6	6/6	0,0909	6/6	5/5	6/6
0,0992	6/6	6/6	6/6	0,0826	6/6	5/3	6/6
0,0902	6/6	6/6	6/6	0,0751	3/3	2/1	3/3
0,0820	5/5	5/5	6/6	0,0683	1/1	0/0	1/0
0,0745	5/4	2/2	3/3	0,0621	0/0	0/0	0/0
0,0677	0/0	0/0	0/0				

d) hexahydrát chloridu neodymitého $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

c mol dm^{-3}	stanovení			c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III		I	II	III
0,1000	6/6	6/6	6/6	0,0947	6/6	6/6	6/6
0,0909	6/6	5/5	6/6	0,0861	6/6	6/6	6/6
0,0826	3/3	5/6	5/4	0,0783	6/6	6/6	6/6
0,0751	2/2	3/3	0/0	0,0711	6/6	5/5	6/6
0,0683	0/0	1/1	0/0	0,0647	5/5	2/2	3/3
0,0621	0/0	0/0	0/0	0,0588	0/0	0/0	0/0

Tabulka 4.1 pokračuje na další straně.

Pokračování tabulky 4.1 z předchozí strany.

e) hexahydrát chloridu samaritého $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,0880	6/6	6/6	6/6
0,0800	6/6	5/5	5/5
0,0727	3/3	3/2	5/5
0,0661	2/1	1/0	3/3
0,0601	0/0	2/1	1/1
0,0546	0/0	0/0	0/0

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,0900	6/6	6/6	6/6
0,0818	6/6	6/6	6/6
0,0744	5/5	4/4	5/4
0,0676	4/4	4/4	5/5
0,0615	0/0	0/0	0/0

f) hexahydrát chloridu europitého $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,0900	6/6	6/6	6/6
0,0818	6/6	6/6	5/5
0,0744	3/3	4/4	5/4
0,0676	3/3	3/3	3/3
0,0615	2/2	1/1	1/1
0,0559	0/0	0/0	0/0

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,1000	6/6	6/6	6/6
0,0909	6/6	6/6	6/6
0,0826	5/5	5/5	4/4
0,0751	1/1	2/1	2/2
0,0683	0/0	0/0	0/0

g) hexahydrát chloridu gadolinitého $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,0950	6/6	6/6	6/6
0,0864	6/6	6/6	6/6
0,0785	5/5	5/5	5/5
0,0714	2/2	4/4	4/4
0,0649	2/2	3/3	1/1
0,0590	0/0	0/0	0/0

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,1000	6/6	6/6	6/6
0,0909	5/5	5/4	6/6
0,0826	4/4	4/4	4/4
0,0751	3/3	2/2	4/3
0,0683	0/0	0/0	0/0

Tabulka 4.1 pokračuje na další straně.

Pokračování tabulky 4.1 z předchozí strany.

h) hexahydrát chloridu terbitého $TbCl_3 \cdot 6H_2O$

c mol dm ⁻³	stanovení		
	I	II	III
0,1000	6/6	6/6	6/6
0,0909	6/6	6/6	6/6
0,0826	5/4	4/4	6/6
0,0751	3/3	3/3	4/4
0,0683	2/2	4/4	1/1
0,0621	1/1	1/1	0/0
0,0564	0/0	0/0	0/0

c mol dm ⁻³	stanovení		
	I	II	III
0,1000	6/6	6/6	6/6
0,0909	6/6	4/4	5/5
0,0826	3/3	4/4	5/5
0,0751	1/1	0/0	2/2
0,0683	0/0	0/0	0/0

c mol dm ⁻³	stanovení		
	I	II	III
0,1100	6/6	6/6	6/6
0,1000	5/5	5/5	5/5
0,0909	6/6	4/3	4/4
0,0826	4/4	2/2	2/2
0,0751	1/1	0/0	1/1
0,0683	0/0	0/0	0/0

i) hexahydrát chloridu dysprositého $DyCl_3 \cdot 6H_2O$

c mol dm ⁻³	stanovení		
	I	II	III
0,1000	6/6	6/6	6/6
0,0909	5/5	5/5	3/3
0,0826	3/3	4/4	3/3
0,0751	2/1	1/1	1/1
0,0683	0/0	0/0	0/0

c mol dm ⁻³	stanovení		
	I	II	III
0,1000	6/6	6/6	6/6
0,0909	5/5	5/5	6/6
0,0826	2/1	5/5	3/0
0,0751	4/4	3/2	2/0
0,0683	1/0	1/1	1/1
0,0621	0/0	0/0	0/0

c mol dm ⁻³	stanovení		
	I	II	III
0,1100	6/6	6/6	6/6
0,1000	6/6	5/5	4/4
0,0909	3/3	2/2	3/3
0,0826	2/2	3/3	3/3
0,0751	1/1	1/1	1/0
0,0683	0/0	0/0	0/0

j) hexahydrát chloridu holmitého $PrCl_3 \cdot 6H_2O$

c mol dm ⁻³	stanovení		
	I	II	III
0,1188	6/6	6/6	6/6
0,1080	6/6	6/5	5/5
0,0982	6/6	6/6	6/6
0,0893	5/5	4/3	4/4
0,0811	1/1	3/2	1/1
0,0738	0/0	0/0	0/0

c mol dm ⁻³	stanovení		
	I	II	III
0,0750	6/6	6/6	6/6
0,0682	6/6	6/6	6/6
0,0620	5/4	6/5	5/4
0,0563	0/0	2/2	1/1
0,0512	0/0	0/0	0/0

Tabulka 4.1 pokračuje na další straně.

Pokračování tabulky 4.1 z předchozí strany.

k) hexahydrát chloridu erbitého $\text{PrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,1000	6/6	6/6	6/6
0,0909	6/5	6/5	5/5
0,0826	3/3	5/5	5/5
0,0751	1/1	4/4	4/4
0,0683	1/0	3/2	2/1
0,0621	0/0	0/0	0/0

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,1100	6/6	6/6	6/6
0,1000	6/6	5/5	4/3
0,0909	4/3	6/6	4/4
0,0826	1/1	4/4	1/1
0,0751	2/1	1/1	0/0
0,0683	0/0	0/0	0/0

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,1100	6/6	6/6	6/6
0,1000	6/6	5/5	5/5
0,0909	6/6	5/5	4/4
0,0826	3/3	3/3	3/2
0,0751	1/1	1/1	1/1
0,0683	0/0	0/0	0/0

l) heptahydrát chloridu thulitého $\text{TmCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,1200	6/6	6/6	6/6
0,1091	6/6	6/6	6/6
0,0992	6/6	6/6	6/6
0,0902	4/4	5/4	3/3
0,0820	4/4	4/3	2/2
0,0745	2/2	0/0	1/1
0,0677	0/0	0/0	0/0

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,1100	6/6	6/6	6/6
0,1000	5/5	6/5	5/5
0,0909	5/5	4/4	4/4
0,0826	3/3	3/2	4/4
0,0751	3/2	2/2	0/0
0,0683	0/0	0/0	0/0

m) hexahydrát chloridu yterbitého $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,1091	6/6	6/6	6/6
0,0992	5/5	5/5	5/5
0,0902	5/5	3/3	4/4
0,0820	2/2	2/2	2/2
0,0745	2/2	2/0	2/2
0,0677	0/0	0/0	0/0

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,0992	6/6	6/6	6/6
0,0902	4/4	5/5	6/6
0,0820	6/6	4/4	3/3
0,0745	2/2	3/3	5/5
0,0677	0/0	1/1	1/1
0,0616	0/0	0/0	0/0

Tabulka 4.1 pokračuje na další straně.

Pokračování tabulky 4.1 z předchozí strany.

n) hexahydrát chloridu lutecitého $\text{LuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,1000	6/6	6/6	6/6
0,0909	6/6	6/6	5/5
0,0826	5/5	5/5	6/6
0,0751	5/5	5/5	5/5
0,0683	3/3	3/3	1/1
0,0621	2/2	3/3	2/2
0,0564	0/0	0/0	0/0

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,1100	6/6	6/6	6/6
0,1000	4/4	5/5	6/6
0,0909	4/4	4/4	3/3
0,0826	2/2	2/2	2/2
0,0751	0/0	0/0	0/0

c mol dm^{-3}	stanovení		
	I	II	III
0,1210	6/6	6/6	6/6
0,1100	4/4	6/6	5/5
0,1000	5/5	4/4	4/4
0,0909	3/3	4/4	3/3
0,0826	1/1	0/0	1/1
0,0751	0/0	0/0	0/0

4.2 VYHODNOCENÍ – VÝPOČET HODNOT EC₅₀

Z naměřených dat (tab. 4.1) byly postupem uvedeným v kap. 3.2.3 vypočítány hodnoty efektivní koncentrace metodou zástavy pohybu nitěnky *Tubifex tubifex*. Vypočítané hodnoty jsou uvedeny v tab. 4.2.

Tab. 4.2 Vypočítané hodnoty efektivní koncentrace EC₅₀ zástavy pohybu nitěnky *Tubifex tubifex* pro studované chloridy lanthanoidů

sloučenina	EC ₅₀ , mol dm ⁻³			$\tilde{x} \pm s_{\tilde{x}}$
	stanovení			
	I	II	III	
LaCl ₃ ·7H ₂ O	0,0860	0,0660	– ^a	0,0760 ± 0,0177
CeCl ₃ ·7H ₂ O	0,0781	0,0852	0,0887	0,0852 ± 0,0063
PrCl ₃ ·6H ₂ O	0,0756	0,0754	– ^a	0,0755 ± 0,0002
NdCl ₃ ·6H ₂ O	0,0785	0,0655	– ^a	0,0720 ± 0,0115
SmCl ₃ ·6H ₂ O	0,0698	0,0680	– ^a	0,0689 ± 0,0016
EuCl ₃ ·6H ₂ O	0,0684	0,0783	– ^a	0,0734 ± 0,0088
GdCl ₃ ·6H ₂ O	0,0694	0,0778	– ^a	0,0736 ± 0,0074
TbCl ₃ ·6H ₂ O	0,0728	0,0809	0,0846	0,0809 ± 0,0070
DyCl ₃ ·6H ₂ O	0,0825	0,0774	0,0836	0,0825 ± 0,0037
HoCl ₃ ·6H ₂ O	0,0841	0,0586	– ^a	0,0714 ± 0,0226
ErCl ₃ ·6H ₂ O	0,0748	0,0857	0,0827	0,0827 ± 0,0064
TmCl ₃ ·7H ₂ O	0,0829	0,0820	– ^a	0,0825 ± 0,0008
YbCl ₃ ·6H ₂ O	0,0845	0,0757	– ^a	0,0801 ± 0,0078
LuCl ₃ ·6H ₂ O	0,0673	0,0880	0,0920	0,0880 ± 0,0145

–^a Stanovení neprovedeno.

4.3 DISKUSE

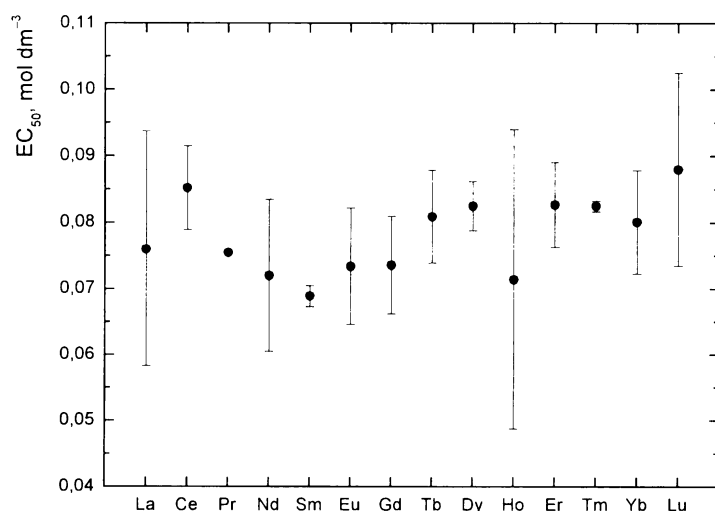
Byly získány hodnoty efektivní koncentrace EC_{50} zástavy pohybu nitěnky *Tubifex tubifex* pro chloridy lanthanoidů (s výjimkou radioaktivního promethia). Hlavním přínosem je získání řady výsledků ke každému z chloridů lanthanoidů za stejných podmínek, na stejném živočišném druhu a v poměrně krátké době. Častá různorodost v podmínkách stanovení, publikovaných v literatuře, znemožňuje snadné porovnávání výsledků různých citovaných prací. Práce s podobně širokým záběrem nebyla v literatuře publikována.

Výsledkem testů akutní toxicity stanovované na *Tubifex tubifex* je zjištění, že všechny hodnoty EC_{50} se pohybují kolem určité střední hodnoty. Tuto skutečnost podporují i hodnoty LD_{50} popsané v literatuře, které byly pořízeny za stejných experimentálních podmínek (způsob podání, živočišný druh), srv. tab. 4.3.

Tab. 4.3 Hodnoty letálních dávek LD_{50} (udáno v miligramech na kilogram hmotnosti pokusného zvířete) pro některé chloridy lanthanoidů na *Mus musculus* (i.p. – intraperitoneálně, p.o. – perorálně).

způsob aplikace	sloučenina	LD_{50} mg kg ⁻¹	cit.
p.o.	EuCl ₃	5000	22
	DyCl ₃	7650	23
	HoCl ₃	7200	23
	ErCl ₃	6200	23
i.p.	EuCl ₃	550	22
	GdCl ₃	378	20
	DyCl ₃	585	23
	HoCl ₃	560	23
	ErCl ₃	535	23

Vzhledem k malým rozdílům mezi hodnotami EC_{50} pro jednotlivé studované chloridy nebylo možné se pokusit o hledání vztahu mezi jejich strukturou a toxicitou. Na obr. 4.1 jsou graficky znázorněny hodnoty EC_{50} včetně směrodatných odchylek pro jednotlivé chloridy lanthanoidů.



Obr. 4.1 Hodnoty efektivní koncentrace EC_{50} zástavy pohybu nitěnky *Tubifex tubifex* pro studované chloridy lanthanoidů se znázorněním směrodatných odchylek stanovení.

Navíc, jak bylo uvedeno výše, jsou fyzikálně-chemické vlastnosti lanthanoidů i jejich chloridů tak blízké, že není možné najít vhodnou fyzikálně-chemickou vlastnost pro korelaci s EC_{50} . Výsledky tedy naznačují, že QSAR rovnice nejspíše nabývá tvaru

$$\log EC_{50} = \text{konst.} \quad (4.1)$$

Toto zjištění odpovídá i obecnému chování solí lanthanoidů, kde nejsou mezi jejich chováním ani fyzikálně-chemickými vlastnostmi podstatné rozdíly.

5 ZÁVĚR

Cílem této diplomové práce bylo rozšířit znalosti především o akutní toxicitě chloridů lanthanoidů.

V první části diplomové práce byly shromážděny výsledky literární rešerše. Publikované informace o biologických účincích a toxicitě chloridů lanthanoidů lze stručně shrnout následovně. Po intoxikaci chloridy lanthanoidů dochází k akumulaci jejich trojmocných kationtů v měkkých tkáních (játra, slezina, plíce) a kostech sledovaných zvířat (potkani, myši). Inhalační expozice těmto sloučeninám vede ke vzniku pneumonitid, akutního zánětu plic a pneumokonióz u testovaných zvířat i exponovaných lidí. Zdravou pokožkou se roztoky chloridů lanthanoidů téměř nevstřebávají, jak bylo zjištěno na pokusných králících.

Hepatotoxicita chloridů lanthanoidů klesá s rostoucím atomovým číslem, ale histopatologické poškození jater nebylo pozorováno na žádném druhu z testovaných zvířat (potkani, myši).

V orgánech, kde se trojmocné ionty lanthanoidů akumulují, dochází ke vzniku nekrotických ložisek a ke zvyšování koncentrace vápníku zejména u středně těžkých lanthanoidů, což bylo potvrzeno na všech testovaných zvířatech (potkani, myši).

Poloměr trojmocných iontů lanthanoidů je téměř stejný s poloměrem vápenatých iontů. To může vést k nahrazování vápenatých iontů v biomolekulách a k ovlivnění biologických funkcí organismů.

U sledovaných solí nebyly pozorovány karcinogenní účinky.

V druhé části diplomové práce byl proveden test akutní toxicity chloridů lanthanoidů stanovením účinné koncentrace EC_{50} pro zástavu pohybu nitěnek *Tubifex tubifex*. Z výsledků testu vyplývá, že akutní toxicity jednotlivých chloridů lanthanoidů se od sebe navzájem výrazně neliší. Tento výsledek podporují i hodnoty LD_{50} získané literární rešerší. Stejná akutní toxicita a stejné fyzikálně-chemické vlastnosti chloridů lanthanoidů neumožnily provedení analýzy QSAR.

Významným přínosem je tak získání řady výsledků ke každému z chloridů lanthanoidů za stejných podmínek, na stejném živočišném druhu a v poměrně krátké době. Práce s podobně širokým záběrem nebyla v literatuře publikována.

Literatura

1. Greenwood, N. N.; Earnshaw, A.: *Chemie prvku*. Praha, Informatorium 1993.
2. Hedrick, J. B.: The global rare-earth cycle. *Journal of Alloys and Compounds* **225**, 609–618 (1995).
3. Hirano; Seishiro; Suzuki; Kazuo T.: Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds. *Environmental Health Perspectives* **104 Suppl. 1**, 85–95 (1996).
4. Palasz, A.; Czekaj, P.: Toxicological and cytophysiological aspects of lanthanides action. *Acta Biochimica Polonica* **47**, 1107–1114 (2000).
5. *Casarett & Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons*. Curtis D. Klassen (ed.). 6th edit. New York, McGraw-Hill 2001
6. Haley, T. J.; Koste, L.; Komesu, N.; Efros, M.; Upham, H. C.: Pharmacology and toxicology of dysprosium, holmium, and erbium chlorides. *Toxicology and Applied Pharmacology* **8**, 37–43 (1966).
7. Sabbioni, E.; Pietra, R.; Gaglione, P.; Vocaturo, G.; Kolombo, F.; Zaroni, M.; Rodi, F.: Long-term occupational risk of rare-earth pneumoconiosis: a case report as investigated by neutron activation analysis. *Science of the Total Environment* **26**, 19-32 (1982).
8. Husain, M. H.; Dick, J. A.; Kaplan, Y. S.: Rare earth pneumoconiosis. *Journal of the Society of Occupational Medicine* **30**, 15-19 (1980).
9. Suzuki, K.T.; Kobayashi, E.; Ito, Y.; Ozawa, H.; Suzuki, E.: Localization and health effects of lanthanum chloride instilled intratracheally into rats. *Toxicology* **76**, 141-152 (1992).

10. Yoneda, S.; Emi, N.; Fujita, Y.; Omichi, M.; Hirano, S.; Suzuki, K. T.: Effects of gadolinium chloride on the rat lung following intratracheal instillation. *Fundamental and Applied Toxicology* **28**, 65-70 (1995).
11. Kostival, K.; Kargacin, B.; Kandela, M.: Gut retention of metals in rats. *Biological Trace Element Research* **21**, 213-218 (1989).
12. Nakamura, Y.; Tsumura, Y.; Tonogai, Y.; Shibata, T.; Ito, Y.: Differences in behavior among the chlorides of seven rare earth elements administered intravenously to rats. *Fundamentals and Applied Toxicology* **37**, 106–116 (1997).
13. Shinohara, A.; Chiba, M.; Inaba, Y.: Comparative study of the behavior of terbium, samarium, and ytterbium intravenously administered in mice. *Journal of Alloys and Compounds* **408–412**, 405–408 (2006).
14. Rosoff, B.; Siegel, E.; Williams, G. L.; Spenser, H.: Distribution and excretion of radioactive rare-earth compounds in mice. *International Journal of Applied Radiation Isotopes* **14**, 129-135 (1963).
15. Nakamura, Y.; Tsumura, Y.; Tonogai, Y.; Ito, Y.: Studies on the biological effects of rare earth elements. V. Relationship between the concentration of rare earth elements and 9 minerals in various organs in the rat after intravenous administration of Dy, Eu, Yb and Y by low or high dose. *Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health* **39**, 121–131 (1993).
16. Ogawa, Y.: Studies on the biological effects of lanthanum. Effects of repeated oral administration tests in rats. *Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health* **38**, 545–553 (1992).
17. Stineman, C. H.; Massaro, E. J.; Lown, B. A.; Morganti, J. B.; Al-Nakeeb, S.: Cerium tissue/organ distribution and alterations in open field and exploratory behavior following acute exposure of the mouse to cerium (citrate). *Journal of Environmental Pathology and Toxicology* **2**, 553-570 (1978).

18. Ji, Y. J.; Cui, M. Z.: Toxicological studies on safety of rare earths used in agriculture. *Biomedical and Environmental Sciences* **1**, 270-276 (1988).
19. Singh, A.; Holme, R. A.; Farhangi, M.; Volkert, W. A.; Williams, A.; Stringham, L. M.; Ketring, A. R.: Human pharmacokinetics of samarium-153 EDTMP in metastatic cancer. *The Journal of Nuclear Medicine* **30**, 1814-1818 (1989).
20. *Dictionary of Substances and Their Effects*. 3rd Electronic Edition. Gangolli, S. (ed.). Royal Society of Chemistry 2005. (Dostupné z www.knovel.com, citováno: 2 května 2006.)
21. Salas, M.; Tuchweber, B.: Prevention by steroids of cerium hepa-totoxicity. *Archives of Toxicology* **36**, 115-125 (1976).
22. Haley, T. J.; Komesu, N.; Colyin, G.; Koste, L.; Upham, H. C.: Pharmacology and toxicity of europium chloride. *Journal of Pharmacological Sciences* **54**, 643-645 (1965).
23. Haley, T. J.; Koste, L.; Komesu, N.; Efros, M.; Upham, H. C.: Pharmacology and toxicity of dysprosium, holmium, and erbium chlorides. *Toxicology and Applied Pharmacology* **8**, 37-43 (1966).
24. Los Alamos National Laboratory's Chemistry Division: *Periodic Table of the Elements*. Dostupné z <http://periodic.lanl.gov/default.htm>, citováno 2. května 2006).
25. Lenntech Water Treatment & Air Science: *Periodic Table*. Dostupné z <http://www.lenntech.com/periodic-chart.htm>, citováno 2. května 2006.
26. Rabinowitz, J. L.; Gavarron, F. F.; Brand, J.: Tissue uptake and intracellular distribution of 140-lanthanum after oral intake by the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health* **24**, 229-235 (1988).
27. Sakuraj, Y.: Distribution and fate of lanthanum in the tissues of rats administered lanthanum salt solutions by means of swabbing the solution on the teeth and through stomach tube [in Japanese]. *Aichi Gakuin Daigaku Shigakkashi* **20**, 1-19 (1982). *CA* **99**:169039.

28. Galle, P.; Berry, J. P.; Galle, C.: Role of alveolar macrophages in precipitation of mineral elements inhaled as soluble aerosols. *Environmental Health Perspectives* **97**, 145-147 (1992).
29. Das, T.; Sharma, A.; Talukder, G.: Effects of lanthanum in cellular systems. *Biological Trace Element Research* **18**, 201-228 (1988).
30. Triggle, C. R.; Triggle, D. J.: An analysis of the action of cations of the lanthanide series on the mechanical responses of guinea pig ileal longitudinal muscle. *The Journal of Physiology* **254**, 39-54 (1976).
31. Swamy, V. C.; Triggle, C. R.; Triggle, D. J.: The effects of lanthanum and thulium on the mechanical responses of vas deferens. *The Journal of Physiology* **254**, 55-62 (1976).
32. Weiss, G. B.: Cellular pharmacology of lanthanum. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **14**, 343-354 (1974).
33. Basu, A.; Chakrabarty, K.; Chatterjee, G. C.: Neurotoxicity of lanthanum chloride in newborn chicks. *Toxicology Letters* **14**, 21-25 (1982).
34. Rosoff, B.; Spenser, H.: Binding of rare earths to serum proteins and DNA. *Clinica Chimica Acta* **93**, 311-319 (1979).
35. Nagy, I.; Kadas, I.; Jobst, K.: Lanthanum trichloride induced blood coagulation defect and liver injury. *Haematologia* **10**, 353-359 (1976).
36. Nagano, M.; Shimada, H.; Funakoshi, T.; Yasutake, A.: Increase of calcium concentration in the testes of mice treated with rare earth metals. *Journal of Health Science* **46**, 314-316 (2000).
37. Maulik, G.; Ghosh, N.; Sengupta, T.; Chattopadhyay, D.; Chakraborty, A. K.; Chatterjee, G. C.: Curative effect of methionine on certain enzymes of chick kidney cortex under lanthanum toxicity situation. *Indian Journal of Experimental Biology* **30**, 1166-1169 (1992).
38. Abramczuk, J. W.: The effects of lanthanum chloride on pregnancy in mice and on preimplantation mouse embryos in vitro. *Toxicology* **34**, 315-320 (1985).

39. Kramsch, D. M.; Apsen, A. J.; Apstein, C. S.: Suppression of experimental atherosclerosis by the Ca^{+2} -antagonist lanthanum. *The Journal of Clinical Investigation* **65**, 967-981 (1980).
40. Marciniak, M.; Baltrukiewicz, Z.; Chas, J.: The effect of toxic doses of lanthanum and cerium on the placental barrier and blood/organ barrier in mice after intravenous injection of these elements. *Acta Physiologica Polonica* **39**, 294-299 (1988).
41. Liebscher, K.; Schonfeld, T.: Concentration of inhaled cerium-144 in pulmonary lymph nodes of human beings. *Nature* **192**, 1308 (1961).
43. Inaba, J.; Yasumoto, M. S.: A kinetic study of radionuclide absorption through damaged and undamaged skin of the guinea pig. *Journal of the Health Physics Society* **37**, 592-595 (1979).
44. Kawagoe, M.; Hirasawa, F.; Wang, S. C.; Liu, Y.; Ueno, Y.; Sugiyama, T.: Orally administrated rare earth element cerium induces metallothionein synthesis and increases glutathione in the mouse liver. *Life Sciences* **77**, 922-937 (2005).
45. Salas, M.; Tuchweber, B.; Kovaci, K.; Garg, B. D.: Effect of cerium on the rat liver. An ultrastructural and biochemical study. *Beitrage zur Pathologie* **157**, 23-44 (1976).
46. Morganti, J. B.; Lown, B. A.; Stineman, C. H.; Massato, E. J.: Cerium tissue/organ distribution and alterations in open field and exploratory behavior following repeated exposure of the mouse to citrate complex cerium. *General Pharmacology* **9**, 257-261 (1978).
47. D'Agostino, R. B.; Lown, B. A.; Morganti, J. B.; Massaro, E. J.: Effects of in utero or suckling exposure to cerium (citrate) on the postnatal development of the mouse. *Journal of Toxicology and Environmental Health* **10**, 449-458 (1982).
48. Jakupec, M. A.; Unfried, P.; Keppler, B. K.: Pharmacological properties of cerium compounds. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology* **153**, 101-111 (2005).

49. Oberdisse, E.; Winkler, R.; Grajewski, O.: Pharmacologic study of the mechanism of liver damage induction by praseodymium. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin* **80**, 1556–1558 (1974).
50. Grajewski, O.; Von Lehmann, B.; Arntz, H. R.; Arvela, P.; Oberdisse, E.: Alterations of rat serum lipoproteins and lecithine-cholesterol-acyltransferase activity in praseodymium-induced liver damage. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **301**, 65-73 (1977).
51. Tuchweber, B.; Trost, R.; Salas, M.; Sieck, W.: Effect of praseodymium nitrate on hepatocytes and Kupffer cells in the rat. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **54**, 898-906 (1976).
52. Strubelt, O.; Siegers, C. P.; Younes, M.: The influence of silybin on the hepatotoxic and hypoglycemic effects of praseodymium and other lanthanides. *Arzneim-Forsch Drug Research* **30**, 1690-1694 (1980).
53. Brooks, S. M.: Lung disorders resulting from the inhalation of metals. *Clinics in Chest Medicine* **2**, 235-254 (1981).
54. Buccigross, J. M.; Nelson, D. J.: EPR studies show that all lanthanides do not have the same order of binding to calmodulin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **138**, 1243-1249 (1986).
55. Ogawa, Y.; Suzuki, S.; Naito, K.; Saito, M.; Kamata, E.; Hirose, A.; Oho, A.; Kaneko, T.; Chiba, M.; Inaba, Y.; Kurokawa, Y.: Toxicity study of europium chloride in rats. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* **14**, 1–9 (1995).
56. Dean, P. B.; Niemi, P.; Kivisaari, L.; Kormano, M.: Comparative pharmacokinetics of gadolinium DTPA and gadolinium chloride. *Investigative Radiology* **23 Suppl. 1**, 258-260 (1988).
57. Spencer, A.; Wilson, S.; Harpur, E.: Gadolinium chloride toxicity in the mouse. *Human and Experimental Toxicology* **17**, 633–637 (1998).
58. Adding, L.C.; Bannenberg, G.L.; Gustafsson, L.E.: Basic experimental studies and clinical aspects of gadolinium salts and chelates. *Cardiovascular Drug Reviews* **19**, 41–56 (2001).

59. Badger, D. A.; Kuester, R. K.; Sauer, J.-M.; Sipes, I. G.: Gadolinium chloride reduces cytochrome P450: Relevance to chemical-induced hepatotoxicity. *Toxicology* **121**, 143–153 (1997).
60. Shinohara, A.; Chiba, M.: Distribution of terbium and increase in calcium concentrations in organs of mice administered with terbium chloride. *Toxicology* **66**, 93–103 (1991).
61. Mugnusson, G.: The behavior of certain lanthanoids in rats. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* **20**, 1-95 (1963).
62. Loscalzo, J.; Rabkin, D.: The interaction of Tb^{3+} with the human platelet surface. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **249**, 237-242 (1986).
63. Canada, R. G.: Calcium receptor binding of cisplatin and terbium in human breast tumor cells after hyperthermia. *Radiation Research* **133**, 170-175 (1993).
64. Sarkander, H. I.; Brade, W. P.: On the mechanism of lanthanide-induced liver toxicity. *Archives of Toxicology* **36**, 1-17 (1976).
65. Beyer, G. J.; Franke, W. G.; Henning, K.; Johannsen, B. A.; Khalkin, V. A.; Kretzschmar, M.; Lebedův, N. A.; Munzu, R.; Novgorodov, A. F.; Tyjeme, K.: Comparative kinetic studies of simultaneously injected ^{167}Tm - and ^{167}Ga -citrate in normal and tumor bearing mice. *International Journal of Applied Radiation Isotopes* **29**, 673-681 (1978).
66. Ando, A.; Takeshita, M.; Ando, I.; Hiraki, T.; Hisada, K.: Study of subcellular distribution of ^{169}Yb and ^{111}In in tumor and liver. *Radioisotopes* **26**, 169-174 (1977).
67. Tichý, M.; Rucki, M.: Alternativní metoda stanovení akutní toxicity chemikálií: zástava pohybu červů *Tubifex tubifex*. *Pracovní lékařství* **48**, 225–230 (1996).
68. Tichý, M.; Rucki, M.; Hanzlíková, I.; Čihák, R.; Dynterová, A.; Feltl, L.; Roth, Z.: Validace alternativní metody pro určení nebezpečnosti chemických látek a jejich směsí. *České pracovní lékařství* **3**, 141–146 (2005).

69. Tichý, M.: *Účinnost xenobiotik a chemická struktura*. Praha, Avicenum 1983.
70. Hansch, C.; Leo, A.: *Exploring QSAR. Vol. 1 – Fundamentals and Application in Chemistry and Biology*. Washington, American Chemical Society 1995.
71. Hansch C.; Leo A.; Hoekman D.: *Exploring QSAR. Vol. 2 – Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*. Washington, American Chemical Society 1995.
72. Exner, O.: *Korelační vztahy v organické chemii*. Praha, SNTL/ALFA 1981.
73. Kuchař, M.; Rejholec, V.: *Využití kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou*. Praha, Academia 1987.
74. Weil, C. S.: Tables for convenient calculation of median effective dose (LD_{50} or ED_{50}) and instruction in their use. *Biometrics* **8**, 249–263 (1952).

Poděkování

Za pomoc, rady a odborné připomínky při vypracování diplomové práce, bych rád poděkoval mému školiteli RNDr. Karlu Nesměrákovi, Ph.D. a konzultantovi Doc. RNDr. Miloni Tichému, DrSc. Rád bych také poděkoval Ing. Yvetě Hanzlíkové a paní Růt Uzlové za věcné připomínky a pomoc při praktické laboratorní činnosti.