

# Biologické účinky průmyslových škodlivin a agrochemikálií

*doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.*

*prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.*

*pplk. doc. PharmDr. Daniel Jun, Ph.D.*

*Katedra toxikologie*

*Fakulta vojenského zdravotnictví UO*

*Hradec Králové*

# Osnova přednášky

- *Úvod*  
(vysvětlení základních pojmů, základní charakteristika a příčiny chemických havárií)
- *Stručný přehled biologických účinků vybraných průmyslových škodlivin a agrochemikálií*
- *Hlavní principy likvidace zdravotních následků chemické havárie*

# Základní pojmy

- **Jed:**

chemická látka, která již v nízkých dávkách nebo koncentracích vyvolává těžké poškození celého organismu nebo jeho částí, jež může vést i k zániku organismu.

- **Toxin:**

označení jedů přírodního původu, tzn. produkováných živými organismy (např. hadí či bakteriální toxiny), případně i samotným organismem (např. při poruchách ledvin či jater).

- **Noxa:** obecně škodlivina, látka vyvolávající poškození.

# Nebezpečnost

Chápeme jako **schopnost látky mít nepříznivý účinek na životní prostředí**, charakterizovaný jako účinek toxický. Tato vlastnost je podmíněna chemickými, fyzikálními i biologickými (souhrnně toxikologickými) vlastnostmi chemických látek a je neoddělitelně spojena s jejich existencí. Nebezpečnost (toxicita) je u různých látek různá. Je latentní vlastností každé chemické substance či jejich směsí, projevit se však může teprve tehdy, jestliže se dostane do kontaktu s živými organismy, tedy dojde-li k expozici živého organismu chemické látce.

# Základní pojmy (pokračování)

## Expozice

je chápána jako kontakt chemické látky s vnějšími hranicemi definované části životního prostředí (ekosystému).

## Riziko

je pravděpodobnost nepříznivých (toxických) účinků na řadu rostlinných a živočišných druhů ve společenstvech reálných ekosystémů v jednotlivých složkách životního prostředí (*ekologické riziko*), resp. na člověka (*zdravotní riziko*). Je to pravděpodobnost s jakou se při definované expozici projeví nebezpečnost chemické látky na životní prostředí. Nabývá hodnot od nuly (nedojde k poškození) do jedné (k poškození dojde ve všech případech).

# Riziko toxických průmyslových chemických látek

nebezpečnost

schopnost vyvolat poškození zdraví

schopnost vyvolat poškození životního prostředí

expozice

organizmu

životního prostředí

hodnocení rizika  
nebezpečnost +  
expozice

zdravotní  
riziko

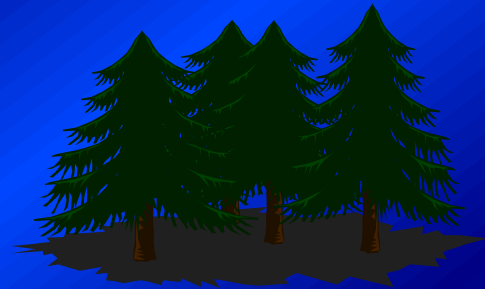
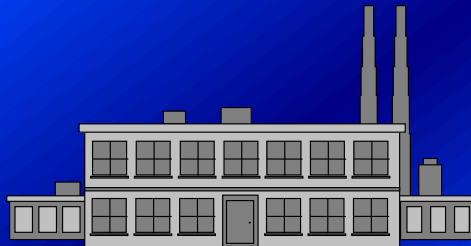
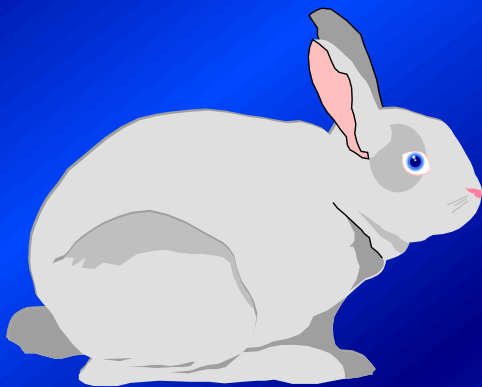
ekologické  
riziko

řízení rizik

vyhodnocení rizika a  
další postup

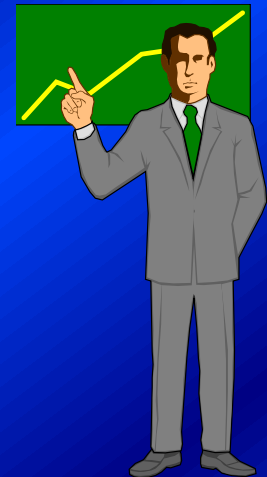
# URČENÍ NEBEZPEČNOSTI

spočívá ve sběru a vyhodnocování dat o nepříznivých účincích chemických látek na životní prostředí a sledování podmínek, za jakých se tyto, zejména toxické účinky, mohou projevit. Tyto informace se získávají z modelových pokusů na vybraných ekosystémech a různých chemických havárií.



# VZTAH MEZI DÁVKOU A ODPOVĚDÍ

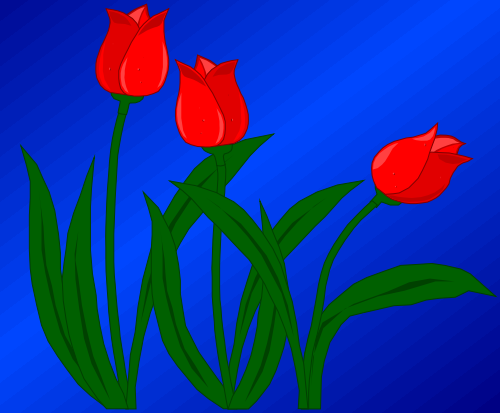
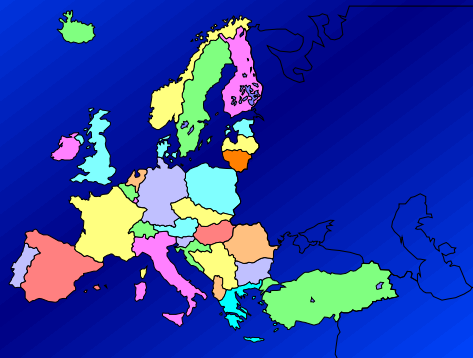
Mezi množstvím chemické látky v ekosystému a biologickou odpovědí, nepříznivými účinky na různé složky ekosystému, existuje vztah přímé úměry. Čím větší je množství chemické látky, tím větší je ohrožení ekosystému. Vztahy však nejsou jednoduché, lineární, ani obecné, je nutno je studovat zvlášť pro každý systém a chemickou látku.





# VYHODNOCENÍ EXPOZICE

Hodnotí se velikost, četnost a trvání expozice ekosystému s ohledem na komplexnost procesů, jako je transport látky, její stabilita, biotransformace, akumulace apod.



# CHARAKTERIZACE RIZIKA

Sumarizuje předchozí kroky a na jejich základě odhaduje velikost rizika. Mírou rizika nějaké chemické látky je její index nebezpečnosti (IN), počítaný podle vztahu

$$IN = [C]_{\text{skut.}} / [C]_{\text{bezp.}}$$

tedy podíl skutečně nalezené koncentrace látky v ekosystému a tzv. bezpečné koncentrace, která ještě nevyvolává nepříznivé účinky. Pokud je IN větší než jedna, přítomnost látky představuje riziko ohrožení ekosystému. Čím je IN větší, tím je větší i ohrožení.

# Základní pojmy (pokračování)

## Klasifikace otrav:

- **Akutní otravy:** příznaky poškození organismu se objevují ve velmi krátkých časových intervalech od expozice, nástup příznaků je náhlá a zpravidla bouřlivý.  
**Subakutní otravy:** příznaky poškození organismu se objevují po delší latenci od expozice (většinou se jedná o dny), vlastní průběh otravy má zpravidla mírnější průběh.  
**Chronické otravy:** příznaky poškození organismu se rozvíjejí pozvolna, tzn. po řadě týdnů, měsíců i roků expozice organismu nízkým koncentracím (dávkám) jedu
- **Chemická havárie** je událost, při které přítomnost chemické látky (či látek) v prostředí poškozuje a ohrožuje ať již bezprostředně či po delší latenci zdraví nebo život většího počtu osob

# Hlavní příčiny chemických havárií:

- **Havárie v chemických provozech:** náhlý únik toxických, leptavých a jinak škodlivých látek do prostředí mohou doprovázet i požáry a exploze.
- **„Latentní“ působení toxických odpadů:** tvorba velkých otevřených skládek s nebezpečím úniku toxických, často navíc obtížně identifikovatelných látek. K úniku může docházet jednak vsakováním a odpařováním, jednak i šířením drobnými savci, hmyzem apod.
- **Chemizace v zemědělství:** neúměrné a neodborné používání hnojiv a jedů s možnými ekologickými dopady a „oddálenými“ účinky na lidi, zvířata a rostliny.
- **Terorismus a diverzní činnost:** snadnější dostupnost, manipulace a nižší riziko kontaminace ve srovnání s biologickými a jadernými zbraněmi.

# Základní charakteristika chemických havárií

- Riziko časové a prostorové neohraničenosti, možnost dalšího šíření noxy a tím i nárůst počtu zasažených a ohrožených v čase.
- Závislost na řadě proměnlivých faktorů (např. meteorologická situace).
- Častá existence tzv. toxické („hot“) zóny, do které lze vstoupit bez rizika závažného poškození jen s ochrannými prostředky.
- Toxická zóna může odříznout přístupové komunikace k místu neštěstí.
- Do zdravotnických zařízení je mnohdy třeba přijmout velké množství zasažených
- Zasažené osoby mohou představovat riziko kontaminace pro ošetřující personál.

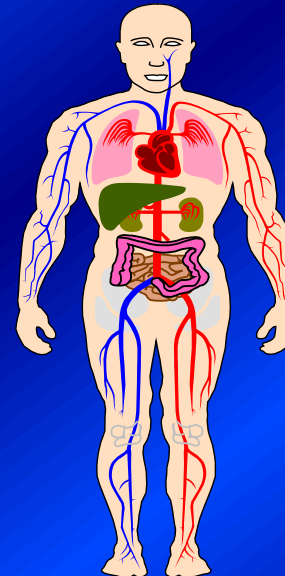
# Principy toxického účinku

- Základem toxického účinku všech chemických látek je jejich interakce s různými molekulami živých organismů.
- Chemická látka vstupuje do organismu jako látka cizorodá (xenobiotikum) a může vyvolat řadu chemických změn v metabolismu jednotlivých buněk nebo v systémech, které jejich činnost koordinují.
- Dochází k biochemické a fyziologické disbalanci, která může vést ke ztrátě funkce buňky, orgánu či organismu nebo jejich smrti.

# Mechanismy toxického účinku

Nejčastějším cílem reakce xenobiotik jsou různé bio-  
makromolekuly:

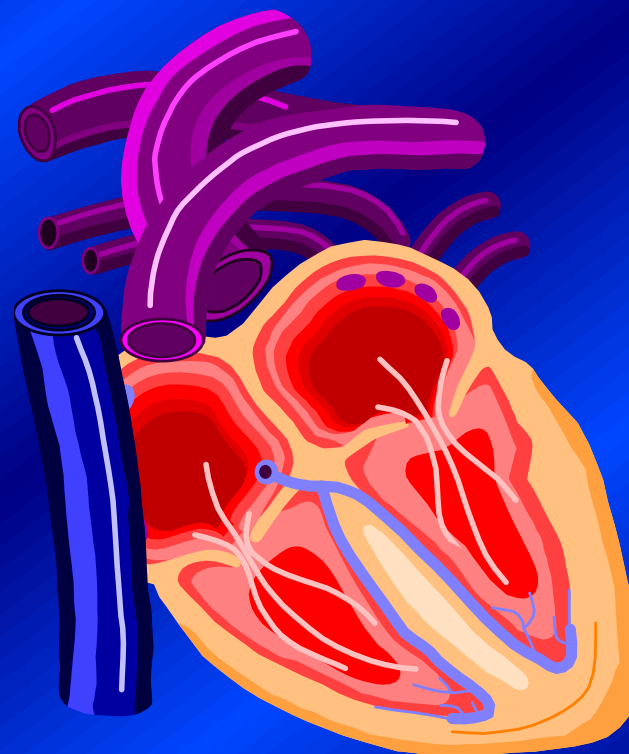
- proteiny (především enzymy)
- biologické membrány
- membránové receptory
- nukleové kyseliny



# Interakce xenobiotik s proteiny

Vede k denaturaci bílkovin, ztrátě jejich fyziologické funkce a změně jejich imunologických vlastností.

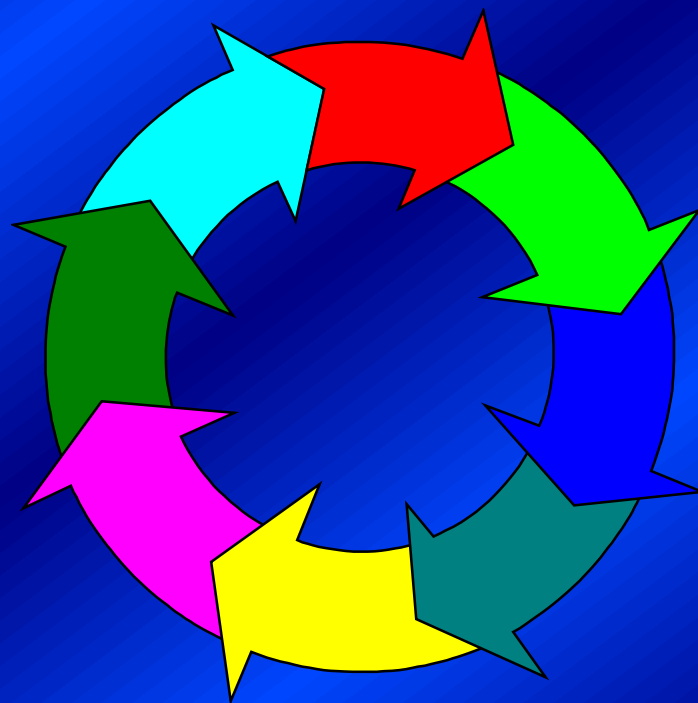
Příkladem mohou být těžké kovy (interakce s -SH skupinami), oxid uhelnatý a kyanidy (interakce s hemoglobinem a myoglobinem), alkylační činidla (modifikace aminokyselinových zbytků proteinů) apod.





# Interakce xenobiotik s enzymy

Enzymy jsou proteiny s katalytickou funkcí a četná xenobiotika působí jako jejich inhibitory nebo aktivátory, čímž ovlivňují biochemické pochody a s nimi spojené fyziologické funkce. Nebezpečnost xenobiotik závisí na míře jejich afinity k enzymu a významu fyziologické funkce. Příkladem může být enzym acetylcholinesteráza.



# Interakce xenobiotik s acetylcholinesterázou

- **Acetylcholinesteráza** je životně důležitý enzym u všech živočichů, neboť umožňuje přenos nervového vzruchu v jejich cholinergním nervovém systému.
- Látky, které inhibují tento enzym jsou proto vysoce toxické pro všechny živočichy.
- Takovýmito xenobiotiky jsou např. některé organofosforové sloučeniny (organofosforové insekticidy, bojové organofosfáty) nebo karbamáty (karbamátové insekticidy).

# Interakce xenobiotik s biologickými membránami

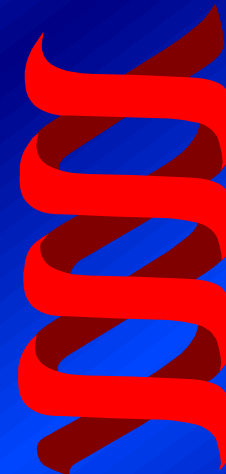
- Místem interakce může být buněčná membrána nebo membrány buněčných organel (mikrosomy, mitochondrie).
- **Xenobiotika** mohou měnit propustnost (permeabilitu) membrán a měnit tak distribuci látek a energií ve složitém mnohakompartmentovém systému živého organismu.
- Takto působí např. oxidy dusíku, ozon, halogeny, některé těžké kovy, alifatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky apod.

# Interakce xenobiotik s receptory

- Receptory jsou bílkoviny se specifickou funkcí v organismu, která spočívá v předávání informací mezi buňkami.
- Receptorové bílkoviny mohou mít např. charakter membránových pórů, které řídí jejich propustnost pro nejrůznější látky (např. ionty) a udržují tak homeostázi.
- Interakcí s xenobiotiky je tato homeostáza narušena.
- Tímto mechanismem je možno zasahovat i do pochodů řízených nervovým systémem.
- Příkladem jsou blokátory kalciového kanálu, biotoxiny apod.

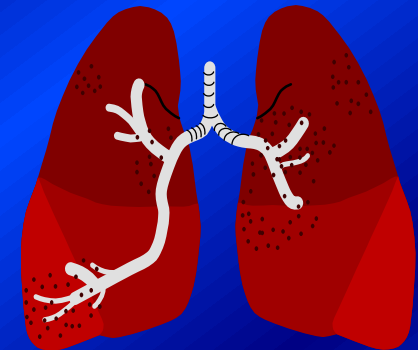
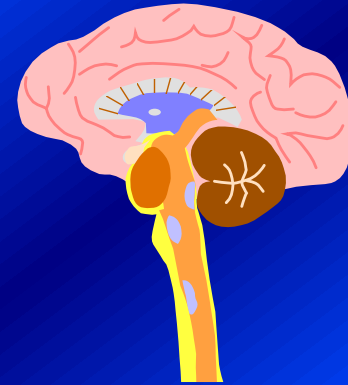
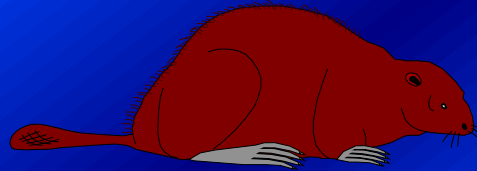
# Interakce xenobiotik s nukleovými kyselinami

- Interakce xenobiotik s DNA a RNA je zásahem do genetického materiálu buňky.
- Ovlivněn je tím buněčný cyklus (dělení), proteosyntéza a s ní spojená regenerace tkání.
- Mutagenita, kancerogenita, teratogenita.
- Interkalátory, aromat. uhlovodíky.



# Selektivita toxického účinku

Některá **xenobiotika** vykazují selektivní toxicitu k některým druhům (rostlin, hmyzu, živočichů) nebo orgánům (játra, ledviny, plíce, nervový systém).



# Osud xenobiotik v organismu

- **Xenobiotika** jsou v organismu často metabolizována, (transformována), tj. měněna na jiné látky.
- Význam **metabolizace** spočívá v přeměně toxických látek na látky málo toxické nebo netoxické (detoxikace).
- Může také docházet k takové metabolizaci, kdy z látky netoxické či málo toxické, vzniká látka toxičtější (letální syntéza, metabolická aktivace). Např. transformace málo toxického parathionu na mnohem toxičtější paraoxon.
- Součástí detoxikačních mechanismů je také exkrece látek.

## Nejčastější toxické noxy:

I. skupina (průmyslové škodliviny):

- chlor
- amoniak
- kyanovodík a kyanidy
- sloučeniny síry
- fosgen

II. skupina (pesticidy, „agrochemikálie“) → viz dále

### Hlavní brány vstupu toxických nox do organismu:

- dýchací systém
- kůže
- trávicí systém



# Základní charakteristika chemických škodlivin

**I. skupina (průmyslové škodliviny)**, zahrnující chemické škodliviny, se vyznačuje některými shodnými znaky:

- Hlavní bránu vstupu představují dýchací cesty, v případě chloru, amoniaku a fosgenu představuje dýchací systém i hlavní místo jejich zásahu.
- Vlastní otravu charakterizují zejména symptomy podráždění dýchacích cest, závažnou komplikací je velmi často plicní otok.
- Hlavní kroky první pomoci zahrnují – vedle vynesení se zamořeného prostoru – umělou ventilaci a podávání kyslíku. Ochranná maska poskytuje dostatečnou ochranu proti jejich účinku.
- Tělesná námaha (např. útěk se zamořeného prostoru) zvyšuje riziko vzniku plicního otoku.

# Chlor

- Žlutozelený plyn čpavého zápachu, v I. světové zneužit jako bojová chemická látka, nyní široké využití v průmyslu, dezinfekční prostředek (→ úprava vod ve vodárnách)
- Dráždí a leptá sliznice spojivek a dýchacích cest, na kůži vyvolává zarudnutí až tvorbu puchýřů, nejzávažnější poškození představuje plicní otok.
- Příznaky otravy: pálení očí, slzení, dráždivý kašel, bolest za hrudní kostí, později silná hlenovitá sekrece v dýchacích cestách, dušnost, zástava dechu.

## Amoniak (čpavek)

- Bezbarvý plyn typického štiplavého zápachu, použití při výrobě umělých hnojiv, barviv, plastů, chladicí prostředek, v domácnostech se může vyskytnout v nízkých koncentracích (do 10%) jako součást čisticích prostředků.
- Místně silně dráždí, může vyvolat spáleniny, nejzávažnější poškození zpravidla postihuje plíce (záněty, plicní otok).
- Příznaky otravy: pálení očí, slzení, dráždivý kašel, dušnost (příčinou je reflexní stah - spasmus – hladké svaloviny dýchacích cest).

# Kyanovodík a kyanidy

- **Kyanovodík** je těkavá kapalina charakteristické vůně hořkých mandlí, kyanidy se mohou uvolňovat při nedokonalém spalování řady látek a materiálů, např. textilií a umělých hmot, dále mohou být obsaženy v různých fungicidních a rodenticidních přípravcích (→ *pesticidy*), jsou používány v metalurgickém průmyslu, v přírodě se nachází kyanovodík v glykosidu *amygdalinu* ze semen peckovin.
- Kyanovodík a kyanidy blokuje nitrobuněčný aerobní metabolismus (hlavní cestu produkce vysokoenergetických fosfátů), buňky nejsou schopny zužítkovat  $O_2$ .
- **Příznaky otravy:** pocit silného sevření krku, nepravidelné křečovitě dýchání, křeče, bezvědomí, zástava dechu.

# Sloučeniny síry

- **Sirníky (sulfidy)** jsou soli odvozené od sulfanu (sirovodíku), do prostředí se dostávají jako meziprodukty spalování fosilních paliv, při rozkladu odpadů a mrtvých organismů apod., některé z nich mohou mít toxický efekt srovnatelný s kyanidy (např. sulfan).
- Sirníky mají podobný mechanismus účinku jako kyanidy, tzn. narušují oxidativní fosforylaci a blokují buněčné dýchání
- **Příznaky otravy:** slzení, pálení očí, dráždivý kašel, neklid, křeče, plicní otok, poruchy srdeční činnosti.

# Fosgen

- Bezbarvá, rychle se odpařující kapalina zapáchající po zatuchlém senu či tlejícím listí, je méně dráždivý (a proto nebezpečnější) než chlor a amoniak, byl zneužit jako BChL v I. světové válce, havarijní situace může nastat v chemickém průmyslu, používá se např. při syntéze některých barviv a umělých hmot.
- Narušení fyziologické funkce dýchacího systému.
- **Příznaky otravy:** často nenápadný začátek v podobě mírného škrábání a pálení v horních cestách dýchacích a pocitů tísně na hrudi, následuje bezpříznakové období a po několikahodinové latenci dochází k zrychlení dechu, dušnosti, cyanóze až k plicnímu otoku.

## II. skupina - PESTICIDY

- Označení chemických prostředků proti škůdcům představujícím buď zdravotní riziko nebo narušujícím produkci potravinových zdrojů, pesticidy se dále rozdělují na základě cílových škůdců, na něž působí, na:
  - insekticidy* – proti hmyzu,
  - rodenticidy* – proti hlodavcům,
  - fungicidy* – proti houbám a plísním,
  - herbicidy* – proti plevelům.
- V současné době se 36 chemických látek s pesticidními účinky řadí mezi zvláště nebezpečné jedy.
- Hlavní riziko otrav u lidské populace představují zejména některé skupiny insekticidních, případně i herbicidních prostředků.

# INSEKTICIDY (organofosfáty a karbamáty)

- Biologicky účinné organické sloučeniny fosforu (*organofosfáty*) a estery kyseliny karbamidové (*karbamáty*) nahradily díky své vysoké insekticidní účinnosti méně toxické chlorované uhlovodíky.
- **Organofosfáty:** metrifonát (*ARPALIT*), malathion aj.
- **Karbamáty:** pirimicarb (*PIRIMOR*), aldicarb aj.
- **Mechanismus účinku:** blokáda savčích a hmyzích cholinesteráz a následné narušení cholinergního přenosu nervového vzruchu nahromaděním mediátoru *acetylcholinu* na cholinergních receptorech.
- **Příznaky otravy:** zvýšené slinění, slzení, pocení, zúžení zornic, hlenovitá sekrece v horních cestách dýchacích, ztížené dýchání, zvracení, průjmy, svalové záškuby a křeče.

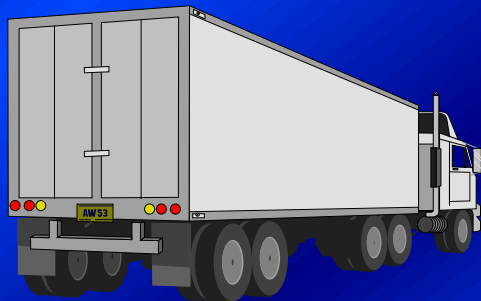


# Herbicidy

- Rozvoj výroby chemikálií určených k hubení plevelů sice nastal později než u insekticidních prostředků, v současné době však co do aplikovaného množství daleko převyšují organofosfáty a karbamáty. Dipyridilová sloučenina **paraquat** je široce používaný herbicidní prostředek vysoce jedovatý nejen pro rostliny, ale i pro teplokrevné živočichy včetně člověka.
- **Mechanismus účinku:** tvorba hyperaktivních forem kyslíku (superoxidový radikál) a následné poškození různých vnitřních orgánů, zejména plic.
- **Příznaky otravy:** nejprve podráždění trávicího systému, lokálně leptavé účinky (kůže, oči), otok plic.

# ŘÍZENÍ RIZIK

Rizika můžeme nejen odhadovat, ale také řídit a tak omezovat jejich nepříznivý dopad na životní prostředí. **Řízením rizik rozumíme jejich minimalizaci**, které může být dosaženo buď zabráněním nebo omezením kontaktu (expozice) chemické látky s ekosystémem, nebo snížením nebezpečnosti látky chemickými či fyzikálními postupy (dekontaminace).



# Všeobecná opatření při úniku toxických látek

## musí směřovat k:

- zabránění dalšího vstřebávání jedu,
- udržení vitálních funkcí postiženého do doby poskytnutí klinického ošetření (specializované lékařské pomoci).

## Základní opatření při úniku toxických látek

1. Zakrytí úst a nosu navlhčenou tkaninou, utěsnění oken a dveří navlhčeným prostěradlem.
2. Omezení dýchání, opuštění zamořeného prostoru kolmo na směr větru.

# Základní opatření při úniku toxických látek (pokračování)

3. Opláchnutí potřísněných míst vodou, u kyselin alkalickou minerálkou, roztokem jedlé sody či alespoň mýdlovou vodou, u zásad roztokem octa či kyseliny citronové, u amoniaku (zásada) lze inhalovat 1% roztok kyseliny octové či citronové. Oplachy se provádí opakovaně, nejméně dvakrát.
4. Naprosto nezbytné je zajištění průchodnosti dýchacích cest (vytažení jazyka a zabránění jeho zapadnutí, vyčištění a odstranění případných překážek v dutině ústní), uložení zasažených do stabilizované dýchání, podpora ventilace dýcháním z úst do úst (*pozor na riziko ohrožení záchranářů zejména u intoxikací kyanidy, zde je vhodnější použití dýchacích přístrojů*).