

Speciální toxikologie - organické
sloučeniny: uhlovodíky, kyslíkaté,
dusíkaté, sirné, halogenované a
další deriváty

Základy toxikologie a ekologie

Marek Šír

sirm@vscht.cz

Alifatické, alicyklické uhlovodíky

$C_1 - C_4$

plynné skupenství

asfixianty – dusivý účinek, nenasycené a cyklické – narkotický účinek (eten, cyklopropan – dříve inhalační anestetikum)

$C_5 - C_{16}$

kapalné, nižší uhlovodíky – rozpouštědla, tvoří výbušné směsi

$C_5 - C_7$

poškození periferní nervové soustavy – polyneuropatie, rozpouští tuky, při zasažení kůže – podráždění, odmaštění – vznik dermatid (záněty kůže), zasažení očí – poškození rohovky

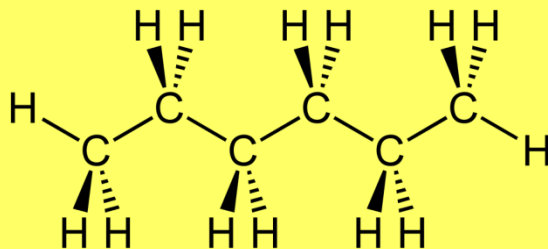
Cyklické uhlovodíky

narkotický účinek stoupá se stoupajícím počtem násobných vazeb

cyklohexan < cyklohexen < cyklohexadien < benzen



Hexan



Bezbarvá kapalina, t.v. 69°C, má 5 izomerů, použití převážně jako rozpouštědlo, součást benzínu, lepidel, farmacie - extrakční činidlo

Toxicita

po inhalační expozici – mírná euforie, ospalost, bolest hlavy, nevolnost
při chronickém a subchronickém působení – **periferní axonopatie** – ztráta citlivosti prstů, třes, později úbytek svalové hmoty, poruchy chůze

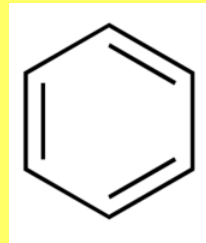
Biotransformace

na **2,5-hexandion** – reaguje s volnými aminoskupinami v proteinech za vzniku pyrrolového kruhu – zesíťování proteinů a tvorba agregátů v nervových vláknech, hlavně v axonech PN

Po zasažení CNS – také poruchy zraku, rozmazané, barevně posunuté vidění, poruchy mimiky, strnulost

Hromadné příznaky polyneuritidy u pracovníků v průmyslu – často pozorovány i v poslední době (2010), proto hexan nahrazován směsí isomerních hexanů

Aromatické uhlovodíky - benzen



Bezbarvá kapalina, hořlavá, tvoří výbušné směsi, sladký zápach, t.v. 80,1°C, surovina pro výrobu řady chemických látek - barviva, detergenty, syntetická vlákna a tkaniny, pryskyřice, plasty, výbušniny, léčiva, insekticidy, rozpouštědla, přísada do benzínu (celkově až 5% obj.). Zdrojem uvolňování do žp jsou – automobilová doprava, manipulace s motorovými palivy, koksárny, také je obsažen v cigaretovém kouři

Vstup do organismu

Absorpce při inhalační expozici 80 %, GI expozici 95 %, transdermálně 22 - 36 %

Depozice v játrech, ledvinách, břišním tuku, mozku, kostní dřeni, placentě

Řada metabolitů - hlavní část metabolismu v játrech, část v kostní dřeni (oxidace vznikajících dvojsytných fenolů mieloperoxidasami), nemetabolizovaný benzen eliminován ve vydechovaném vzduchu (17 %), metabolizovaný v moči

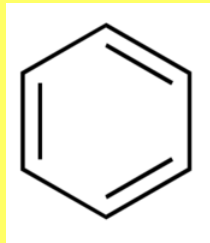
Hlavní aktivní toxické metabolity – benzenoxid, semichinony, benzochinony

Biotransformace

1) benzen → benzenoxid → fenol → fenylsulfát + fenylglukuronid

2) benzen → benzenoxid → fenol → pyrokatechol + hydrochinon → semichinony (volné radikály) → benzochinony

Benzen

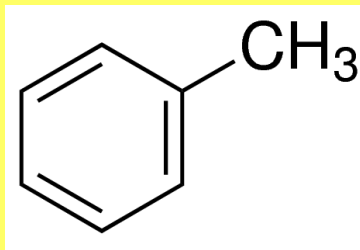


- **Toxicita**
 - CNS – podobné otravě etanolem – euforie, ztráta rovnováhy, zmatenost, pak útlum, ospalost, hluboká narkóza
 - Kůže – podráždění, dermatitidy
 - Imunitní systém – snížení funkce, souvisí s poškozením kostní dřeně
 - Kostní dřeň – poškození kmenových buněk
- leukopenie** – pokles počtu bílých krvinek
- anemie (aplastická)** – snížení koncentrace hemoglobinu - červených krvinek
- trombocytopenie** – selhání tvorby krevních destiček
- 1- Prokázaný lidský karcinogen podle IARC** – leukemie, rakovina plic
- Silný karcinogenní účinek – kombinované působení fenolických metabolitů – chromosomové zlomy – klastogenní účinek

Toxické působení benzenu (inhalační expozice)

3 – 6 ppm (3 - 5 let, prac.)	imunotoxicita
2 – 50 ppm (1-10 let, prac.)	zvýšený výskyt leukemie
> 10 ppm (celoživ., prac.)	anemie, leukopenie, trombocytopenie
> 50 ppm (1 – 10 let, prac.)	anemie, leukopenie, trombocytopenie
> 120 ppm (1 – 20 let, prac.)	chromozomální aberace
50 – 150 ppm (5 hodin)	bolest hlavy, celková únava, ospalost
13 700 ppm (4 hodiny)	LC50 (krysa)
20 000 ppm (5 - 10 min.)	útlum CNS, srdeční arytmie, problémy s dechem, smrt

Toluen



Bezbarvá kapalina, hořlavá, tvoří výbušné směsi, t.v. 110,6°C, rozpouštědlo, surovina pro chemické výroby TNT, kys. benzoová, plasty, příměs pro zvyšování oktanového čísla benzínu, získávání z černouhelném dehtu, ropy

Toxicita

- Po inhalační expozici - akutní působení na CNS, bolest hlavy, excitace, opilost, halucinace, útlum, bezvědomí, kóma
- Chronické působení - „toluenová narkomanie“ – toxická encefalopatie – globální disfunkce mozku
- Kůže – působí dráždivě
- Chronické působení – kromě CNS i poškození jater, ledvin, srdce

Biotransformace

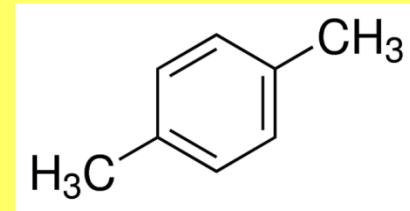
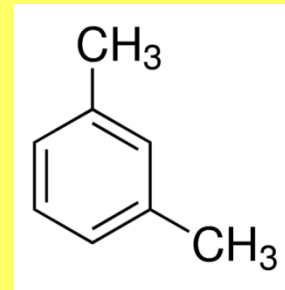
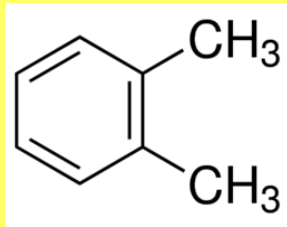
Převážně jednoduchý metabolismus

toluen → benzylalkohol → benzaldehyd → benzoová kyselina → hippuronová kyselina (N-benzoylglycin) (vylučována močí)

Nemetabolizovaný eliminován ve vydechovaném vzduchu (18 %)

Působení v těhotenství - následky podobné fetálnímu alkoholovému syndromu

Xyleny



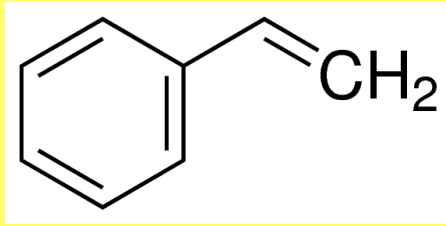
Obvykle směs 3 izomerů (orto, meta, para), bezbarvé kapaliny, hořlavé, tvoří výbušné směsi, t.v. 144°C, 139°C, 138°C, použití jako rozpouštědla, cca 90% produkce se přidává do benzínu pro zvýšení oktanového čísla, výroba vláken, plastů, získávání z černouhelném dehtu, ropy

Toxicita

Narůstá v řadě: m-xylen < o-xylen < p-xylen

- CNS – útlum, prodloužení reakční doby, bezvědomí, útlum dechového centra, chronické působení – poruchy spánku
- Kůže – podráždění, dermatitidy
- 95% metabolizováno na **metylhippuronovou kyselinu** – vyloučení močí
- 3 – neklasifikován jako lidský karcinogen podle IARC

Styren



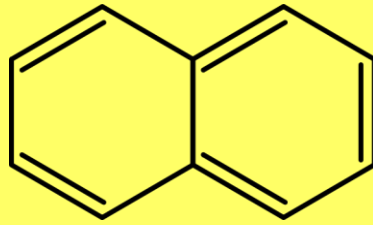
Bezbarvá až nažloutlá kapalina, hořlavá, pronikavě nasládlý zápach, t.v. 145°C, výroba plastů (polystyren), styren-butadienového kaučuku, barviv, lepidel

Toxicita

- Narkotizační, dráždivý – možné pozdní účinky – edém plic
- Chronické působení – **neurastenické poruchy** – duševní a fyzická zpomalenost, snížená výkonnost, dále poškození jater, pokles krevního tlaku
- 90% metabolizováno přes **styren-7,8-oxid** (reaktivní metabolit) na merkapturové kyseliny a hippuronovou kyselinu – vyloučení močí
- Minoritní metabolity - vinylfenylmerkapturové kyseliny ukazují na tvorbu intermediárních arenoxidů (**styren-3,4-oxid**, **styren 2,3-oxid** také reaktivní metabolity)
- Možná tvorba chromozomálních aberací v leukocitech

2B – možný lidský karcinogen podle IARC, podle EU není řazen mezi karcinogeny

Naftalen

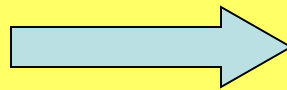


Bílá krystalická látka, snadno sublimuje, prekurzor chemických látek, např. anhydrid kys. ftalové, výroba plastifikátorů do betonu, barviv, tenzidů, rozpouštědel, insekticid proti molům (naftalín), zdrojem jsou emise z dopravy a topenišť, získávání z černouhelném dehtu

Toxicita:

bolest hlavy, zvracení, průjem, křeče, respirační paralýza
únava, **hemolýza** (rozpad červených krvinek), **leukocitóza** (zvýšení počtu bílých krvinek, proniká placentou, hepatotoxický

Kataraktogenní – vznik šedého zákalu oční čočky



2B – možný lidský karcinogen podle IARC

Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU, PAHs)

•Zdroje - chemické podniky, hutě, doprava, lokální topeniště, kouření, tepelná úprava potravin – grilování, smažení

Toxicita: závisí na struktuře

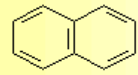
•Od netoxických po vysoce toxické

•Nepříznivé pro krevtvorbu, dýchací systém, imunitu, reprodukci, IQ

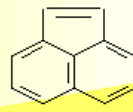
•Mnohé - karcigenní, mutagenní, teratogenní

Biotransformace na **dihydrodiolepidy** - tvorba DNA-adtů

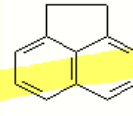
Priority PAHs



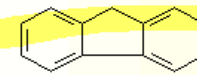
Naphthalene



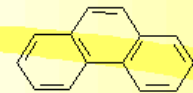
Acenaphthylene



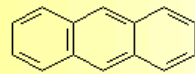
Acenaphthene



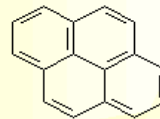
Fluorene



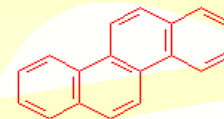
Phenanthrene



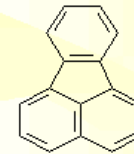
Anthracene



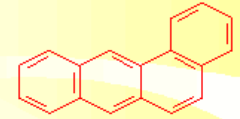
Pyrene



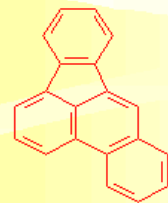
Chrysene



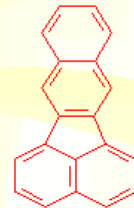
Fluoranthene



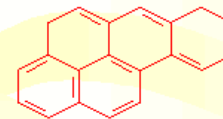
Benz(a)anthracene



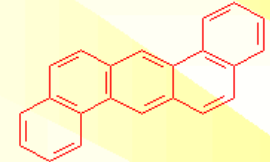
Benzo(b)fluoranthene



Benzo(k)fluoranthene

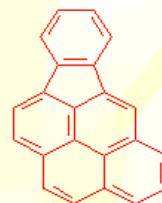


Benzo(a)pyrene

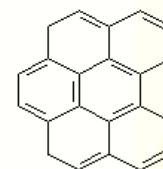


Dibenz(a,h)anthracene

Karcinogeny

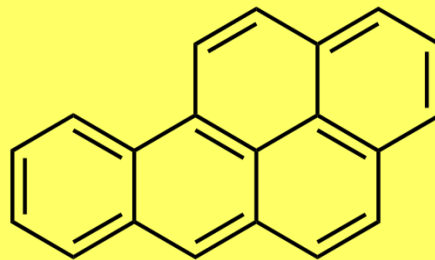


Indeno(1,2,3-c,d)pyrene



Benzo(g,h,i)perylene

Benzo[a]pyren



Benzo[a]pyren - PAH - produktem nedokonalého spalování při teplotách 300 až 600 °C, součást černouhelného dehtu, výfukových plynů, cigaretového kouře, grilovaných potravin

V ČR – SZÚ stanovil cílový imisní limit na 1 ng/m³ – v roce 2013 byl roční průměr 1,96 ng/m³ (překročeno u 21 z 31 stanic)

Biotransformace:

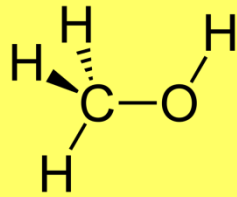
- 1) benzo[a]pyren → benzo[a]pyren-7,8-oxid → (NIH posun) → benzo[a]pyren-7-ol → sulfát + glukuronid
- 2) Benzo[a]pyren → Benzo[a]pyren-7,8-oxid → benzo[a]pyren-7,8-dihydrodiol → benzo[a]pyren-7,8-dihydrodiol-9,10-oxid (tvorba DNA aduktů, identifikovány v různých orgánech a tkáních)

Toxicita:

Karcinogenní – kovalentní vazba na DNA deformuje její strukturu a porušuje mechanismus normálního kopírování DNA – mutace, u dětí - růstová retardace a nízká porodní hmotnost, zvýšený výskyt kardiovaskulárních onemocnění, diabetu, disfunkce ledvin

1 – Prokázaný lidský karcinogen podle IARC

Metanol



Bezbarvá kapalina, t.v. 64,7°C, rozpouštědlo, výroba bionafty (MEŘO), do nemrznoucích směsí, surovina chem. výroba, přítomný v lihovinách

Toxicita

- Akutní působení – zmatenost, slabá opilost, ataxie
- 8 – 36 hodin – bolest hlavy, závratě, kóma, smrt (30 - 240 ml), značné individuální rozdíly ve vnímavosti
- Poškození zrakových nervů (4-15 ml) - pocit mlhy, sněhové vánice, dočasná nebo trvalá slepota
- Trvalé poškození CNS – parkinsonismus, akinézy (pohybová chudost), rigidity (zvýšené svalové napětí) a tremoru (třes)

Biotransformace

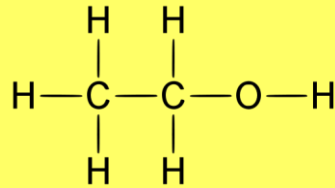
metanol → formaldehyd → kyselina mravenčí

Celková eliminace metanolu z těla - 7x pomalejší než u ethanolu

Metanol – 20-krát nižší afinita k alkoholdehydrogenáze

První pomoc – intoxikace etanolem (vypít 2 deci 40% alkoholu) + Fomepizol (4-methylpyrazol) - kompetitivní inhibitor alkoholdehydrogenázy (také požíván při otravě etylenglykolem), dále + hemodialýza

Etanol



Bezbarvá kapalina, t.v. 78,3°C, alkoholické nápoje, biopalivo, rozpouštědlo

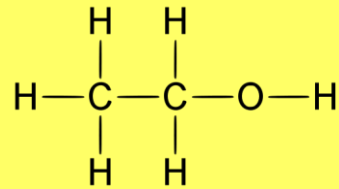
Toxicita

- Akutní působení – tři stádia: **excitační, narkotické, komatózní** (bezvědomím s úplným motorickým ochabnutím, dýchání hluboké a zpomalené (důsledek respirační acidózy), zástava dechu)
- **Alkoholové hypoglykemické kóma** - inhibice glukoneogeneze, snížení hladiny krevního cukru, 4–12 hodin po skončení pití
- Chronické působení – neurotoxický, hepatotoxický (cirhóza jater), záněty slinivky, poruchy oběhové soustavy, hypertenze
- Teratogenní (fetální alkoholový syndrom – FAS), teratogenní může být i jednorázově větší množství alkoholu
- Metabolismus – konstantní metabolická rychlost (0,1 g/kg/h – muži, 0,0855 g/kg/h – ženy) - hladina klesá cca o 0,15 ‰ za 1 hodinu

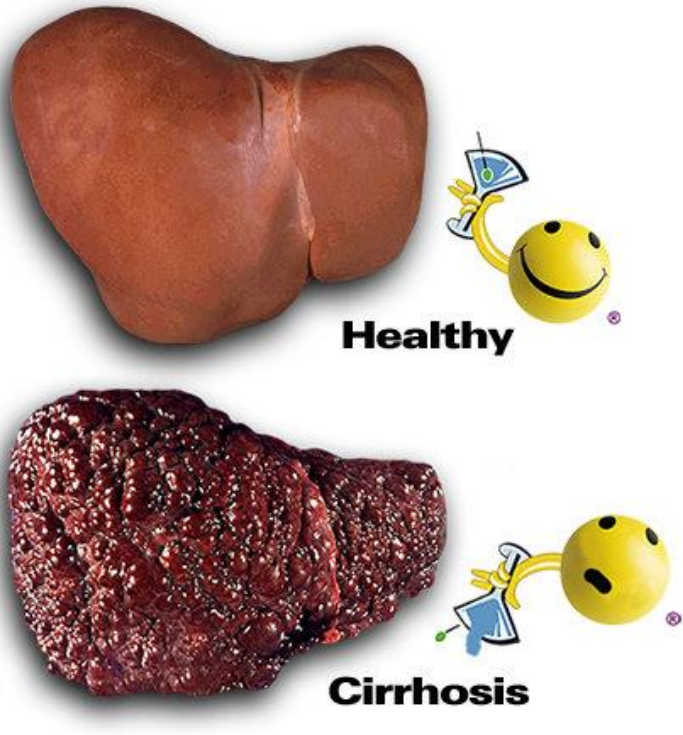
Biotransformace: etanol → acetaldehyd → kyselina octová

- Mellanbyho efekt – v důsledku akutní tolerance alkoholu – větší projevy opilosti na začátku pití než při střízlivění (při stejné hladině alkoholu!)

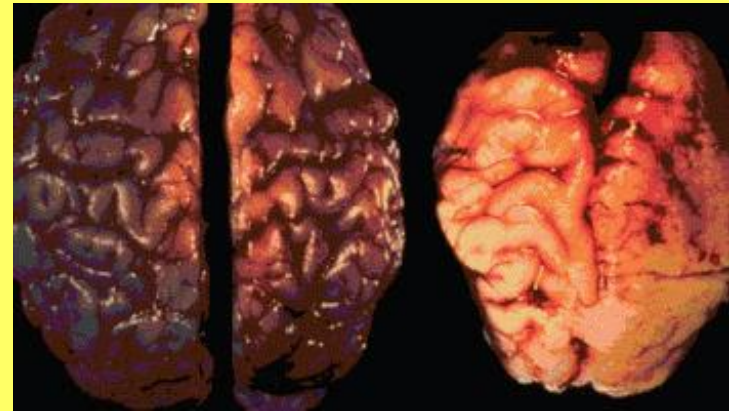
Etanol



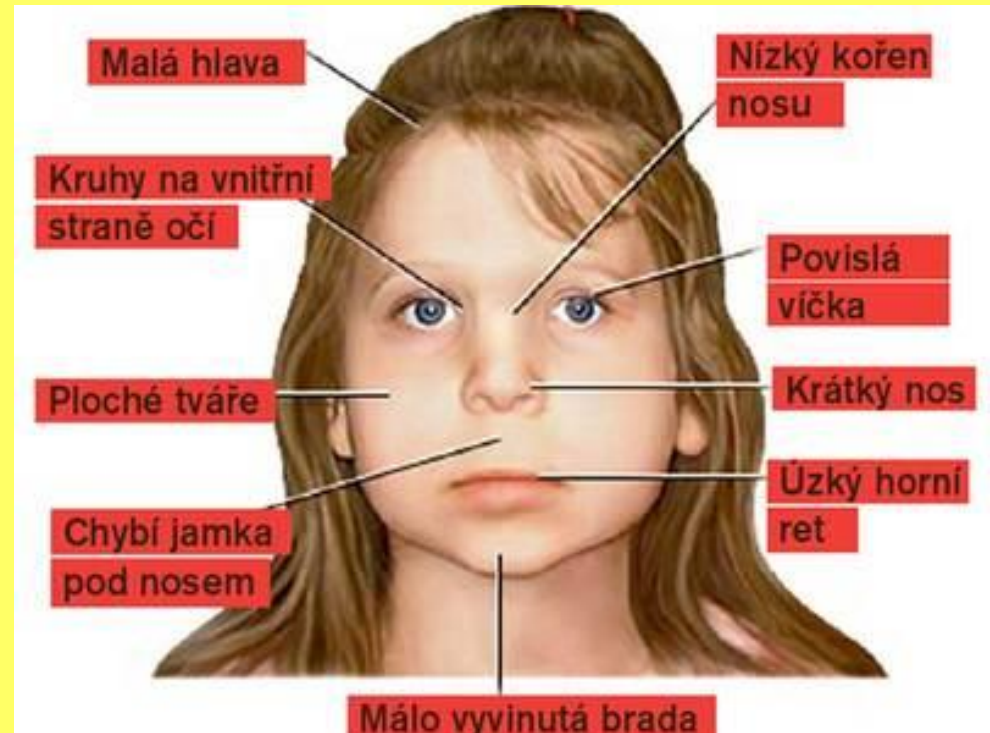
Poškození jater nadměrnou konzumací alkoholu



Mozek 6-ti týdenního dítěte (vpravo FAS)

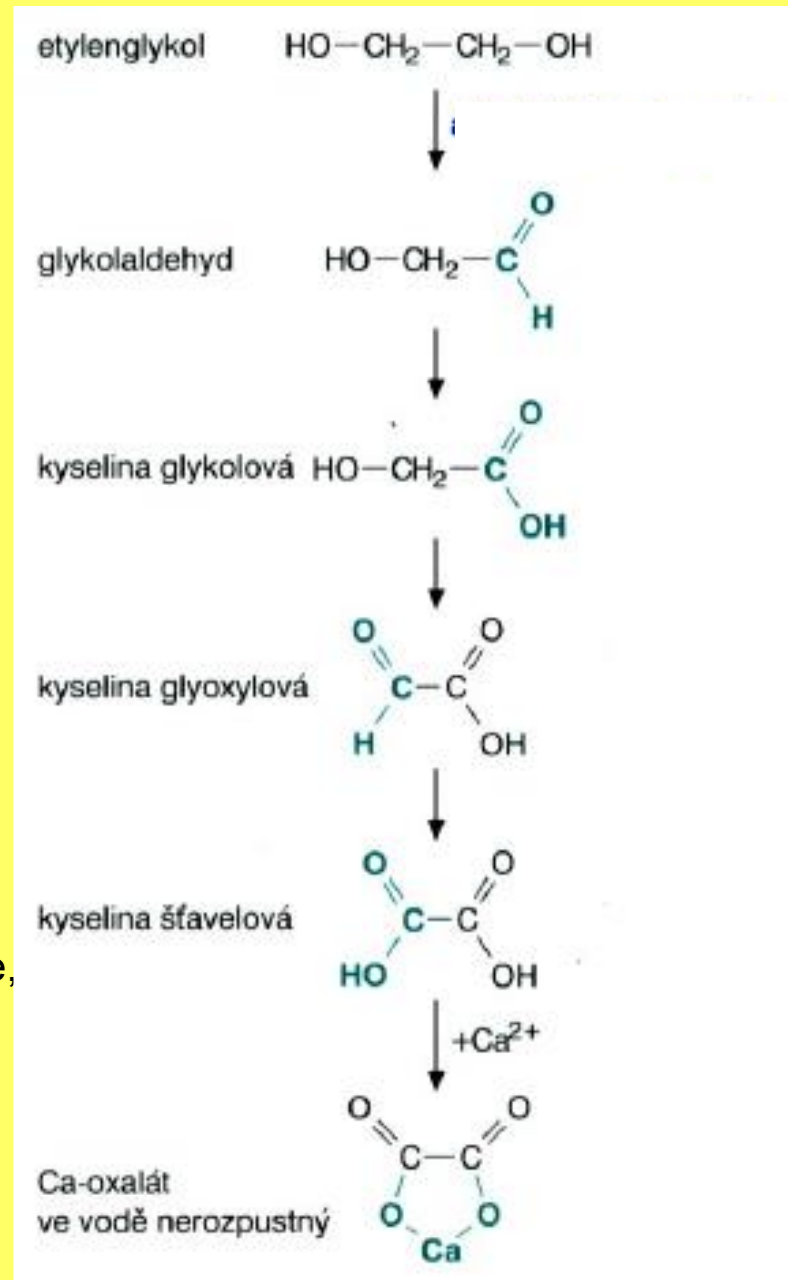


FAS – růstové zpomalení, mentální retardace, mikroencefalie, tvarové změny

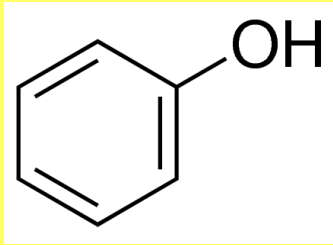


Další alkoholy

- Propan-1-ol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) – narkotické účinky vyšší než u etanolu
- Propan-2-ol ($(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$), isopropylalkohol) – rozpouštědlo, čisticí a desinfekční prostředek, dráždí oči a sliznice, útlum CNS, útlum kardiovaskulárního systému, hypoglykemie, hypotermie, hypotenze, metabolismus v játrech na aceton
- Butan-1-ol, Pentan-1-ol – rozpouštědla, chemické výroby, v kvasném alkoholu - přiboudliny, dráždivé, toxicita vyšší než u etanolu
- Ethan-1,2-diol (ethylenglykol, Fridex) – bezbarvá kapalina, bez zápachu, nasládlá, do nemrzoucích směsí, po požití zvracení, metabolická acidóza, křeče, kardiovaskulární poruchy
Biotransformace: na kyselinu šťavelovou - akutní selhání ledvin
- Diethylenglykol, triethylenglykol – chladící směsi, méně toxické



Fenol

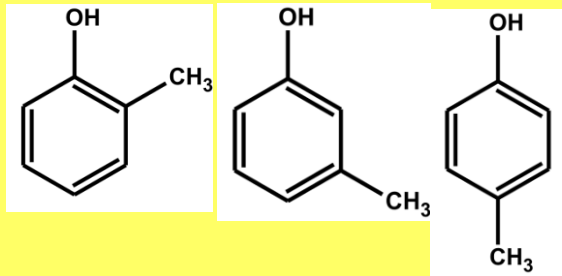


Bezbarvá krystalická látka, dehtový zápach, t.v. 181,7°C, antiseptické vlastnosti, výroba plastů (pryskyřice), léčiv (kys. acetylsalicylová), herbicidů, kosmetiky

Toxicita

- Výrazné leptavé účinky - kůže pálí a píchá, pak znecitliví, bílá až hnědé skvrny nekrotické tkáně
- Po požití - prudká bolest v dutině ústní, bílá nekróza, zvracení, krvavý průjem
- Systémové účinky – útlum CNS, bolest hlavy, závratě, hypotenze - snížení krevního tlaku, snížení teploty, arytmie, útlum, bezvědomí, smrt, někdy hemolytická anemie, také nefrotoxický, hepatotoxický
- Snadno se vstřebává kůží, v plicích, GI, metabolismus především v játrech na fenylglukuronid

Kresoly (methylnfenoly)

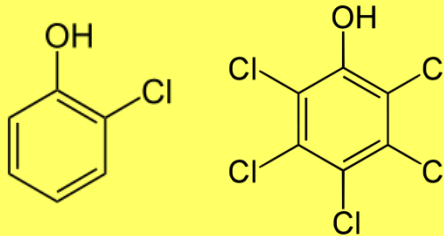


Bezbarvé látky, t.v. blízko pokojové teploty, ortho-, meta-, para-, antiseptické vlastnosti, impregnace dřeva, výroba plastů

Toxicita

- Obdobná jako o fenolu
- 4-chlor-3-methylfenol (p-chlorkresol) – bezbarvé krystaly, antiseptikum – rozpuštěný v alkoholu, konzervant, dráždivý, alergické reakce

Chlorfenoly

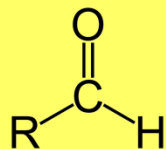


Herbicidy, insekticidy, fungicidy

- Pentachlorofenol – bezbarvá krystalická látka, impregnace dřeva, dráždivý, hepatotoxicita, nefrotoxicita, neurotoxicita

2B – možný lidský karcinogen podle IARC

Aldehydy



Dráždivé, toxicitu zvyšuje zavedení halogenu nebo přítomností násobné vazby, se stoupající délkou řetězce klesá dráždivý účinek a stoupá narkotický

• **Formaldehyd (HCHO)** – bezbarvý štiplavý plyn, výroba polymerů, lepidel, desinfekce, konzervace, desinfekce (Formalín)

Toxicita: silně dráždivá látka, ireversibilní změny bílkovin (koagulace), podráždění sliznic – otok plic, zákal rohovky, ztráta zraku

1 karcinogen podle IARC – nicméně nebyl prokázán významný karcinogenní potenciál

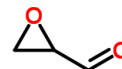
• **Acetaldehyd (CH₃CHO)** – bezbarvá těkavá kapalina

Toxicita: dráždí sliznice a oči, po požití nevolnost a zvracení

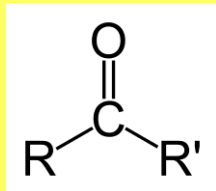
• **Akrylaldehyd (akrolein, H₂C=CHCHO)** – bezbarvá až nažloutlá kapalina, štiplavý zápach, vzniká při smažení na tucích (mastné kys. akrolein, voda)

Toxicita: silně dráždí dýchací cesty a oči (použit i jako chem. zbraň), na kůži poleptání

Může tvořit adukty s proteiny a s DNA, metabolizován na reaktivnější oxirankarbaldehyd



Ketony



- Aceton (Propan-2-on, CH_3COCH_3) – bezbarvá kapalina specifického zápachu, t.v. $56,5^\circ\text{C}$, rozpouštědlo organických látek

Toxicita:

- Relativně nízká, bez dostatečných důkazů o chronickém působení, při vyšších koncentracích dráždí pokožku, oči, útlum CNS
- Metyletylketon (Butan-2-on, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$) – bezbarvá kapalina, ostrá, sladká vůně, rozpouštědlo gumy, pryskyřic, nátěrů

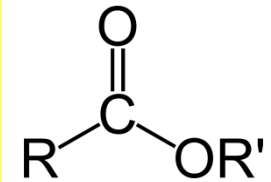
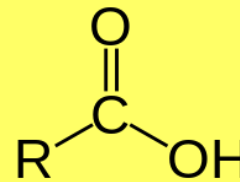
Toxicita:

- Převážně dráždivý
- Halogenketony – použití jako slzotvorné látky

Toxicita:

- Silně dráždí sliznice a oční spojivky, při styku s pokožkou dermatitidy a popáleniny, bromované a jodované halogenketony mají silnější slzotvorný účinek než chlorované (chloraceton, bromacetofenon)

Karboxylové kyseliny, Estery

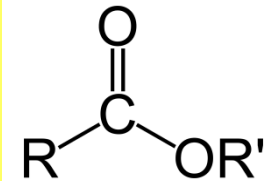
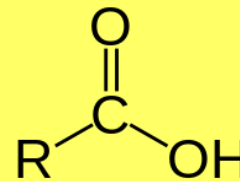


Nižší kyseliny $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - dostatečně těkavé – dráždí oči, sliznice, leptají pokožku, s násobnými vazbami roste dráždivý účinek

mastné kyseliny $\text{C}_{12} - \text{C}_{20}$ – součást potravy

- **Kyselina mravenčí (metanová)** – bezbarvá, na vzduchu dýmající, ostře páchnoucí kapalina, nejsilnější karboxylová kyselina
- **Toxicita:** silně dráždivá, poškození zubní skloviny, na kůži poleptání, puchýře, poškození ledvin, v organismu způsobuje silnou acidózu, **blokuje oxidačního mechanismu** zejména nervových buněk - vazba HCOOH na Fe^{3+} v enzymech oxidačního metabolismu
- **Kyselina octová (etanová)** – bezbarvá kapalina ostrého zápachu, ocet
- **Toxicita:** koncentrovaná silně dráždivá, po požití poleptání až perforace, poškození pokožky se mohou objevit až s několikahodinovým zpožděním – značná hloubka
- **Kyselina 2-fluorocetová** – v organické chemii, velmi silná
- **Toxicita:** vstup do cyklu kyseliny citronové (Krebsův cyklus) - po 30 - 120 min. intoxikace - poruchy CNS, dráždění GIT, křeče, slabost, srdeční arytmie, selhání dýchání (edém plic) a ztráta vědomí

Karboxylové kyseliny, Estery



- Kyselina šťavelová (ethandiová) – bílá krystalická látka, v analytické chemii, ovoce, šťovík, rebarbora

Dobře se vstřebává pokožkou a sliznicemi

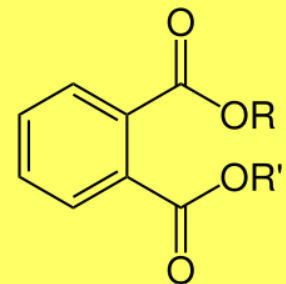
Toxicita:

- Přes kůži – po působení roztoku nastávají bolesti v prstech, poškození cév
- Inhalace aerosolu a prachu - dráždění dýchacích cest, krvácení z nosu, vznik vředů na sliznicích až zánět plic
- Požití – zvracení, bolesti v břiše

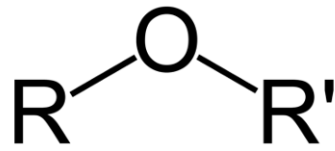
Váže ionty vápníku – **hypokalcémie** – neurotoxické působení, zástava srdce, tvorba šťavelanu vápenatého v ledvinových tubulech – **selhání ledvin**

- Kyselina benzoová – bezbarvá až bílá krystalická látka, konzervant, kopřivka, rýma, astma, metabolismus na kyselinu hippuronovou
- Estery kyselin – ethylacetát – rozpouštědlo, relativně malé účinky lokální a na CNS

Estery kyseliny ftalové (ftaláty) – změkčovadla plastů, např. do PVC, poškozují reprodukční a endokrinní (hormonální) systém, snižují produkci testosteronu, narušují plodnost



Ethery



Tox. účinky podobné alkoholům, celková anestetika

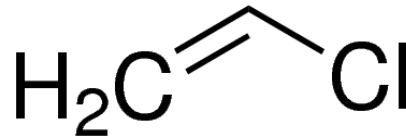
- **Dithylether** ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$) – bezbarvá kapalina, nasládlá vůně, extrémně hořlavá, rozpouštědlo, dříve anestetikum
- **Toxicita**: narkotický účinek, excitace, útlum, bezvědomí, ochrnutí dýchacího systému, chronické působení – únava, poškození jater
- **Halogenethery** – silné dráždivé účinky – inhalačně, kůže, oči, otoky plic, řada karcinogenů
- **Ethylenoxid (oxiran)** – páchnoucí plyn, chemické syntézy, sterilizace předmětů ve zdravotnictví, dráždí sliznice, oči, mutagenní, 1 IARC
- **Diethylenoxid (dioxan)** – rozpouštědlo, silně dráždí sliznice, oči, záněty spojivek, narkotizační, poškození jater, ledvin, 2B IACR
- **Tetrahydrofuran (oxolan)** - rozpouštědlo, relativně nižší toxicita, dráždivý, dermatitidy

Halogenderiváty

Z hlediska toxicity významná skupina – široká škála účinků – neurotoxické (komplikované ovlivnění CNS a PN), hepato-, nefro-, kardio- toxické (často pozdní nástup účinku, irreverzibilní), řada karcinogenů a látek poškozujících ž.p.

- Chloroform (CHCl_3) – rozpouštědlo, dříve anestetikum, světlem rozklad na fosgen (COCl_2) a chlorovodík, hlavní účinek narkotický (hluboká narkóza od 1,5%), srdeční aritmie, poškozuje játra, ledviny – alkohol zvyšuje míru poškození
- Tetrachlormethan (CCl_4) – dobré rozpouštědlo tuků a olejů, nehořlavý, dráždivý, vysoce hepatotoxický, poškozuje ledviny (nekróza tubulů, proteinurie), srdce, během biotransformace vznikají volné radikály – peroxidace lipidů v buněčných membránách – poškození buněk, 2B karcinogen podle IARC
- Trichlorethylen ($\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$) – bezbarvá kapalina, rozpouštědlo, čištění oděvů, nižší akutní toxicita, po inhalaci pocit opilosti, excitace, spavost
- Tetrachlorethylen $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$ – bezbarvá kapalina, rozpouštědlo, čištění oděvů, nižší akutní toxicita, tlumivě na CNS, 2B karcinogen podle IARC
- 1-brom-1-chlor-2,2,2-trifluorethan (Halotan) - inhalační anestetikum, lipoperoxidace, může vyvolat autoimunitní zánět jater

Vinylchlorid



Bezbarvý plyn, nasládlý zápach, t.v. -13°C , surovina pro výrobu polyvinylchloridu (PVC)

Toxicita:

- Akutní účinky – málo toxický, útlum CNS, bolest hlavy, závratě, halucinace, bezvědomí
- Chronické účinky – vyvolává vzácný druh nádoru – angiosarkom jater – karcinogenita jednoznačně prokázána epidemiologickými studiemi

• Biotransformace

- 1) Vinylchlorid (oxidace P450) → chloroxiran → DNA-adukty
- 2) Vinylchlorid (oxidace P450) → chloroxiran → chloracetaldehyd → monochloroocetová kyselina → merkapturové kyseliny

1- Prokázaný lidský karcinogen podle IARC

Dusíkaté deriváty – nitro- a amino- sloučeniny

- Skupina látek s podobnými účinky na lidský organizmus
- Při biotransformaci dochází k redukci nitroskupiny na aminoskupinu a naopak k oxidaci aminoskupiny na nitroskupinu
- Akutní otrava se obvykle projevuje výraznou cyanózou (zmodrání) - hlavně rty (důsledek methemoglobinémie), **methemoglobin** - oxidovaná forma hemoglobinu nemá skoro žádnou afinitu ke kyslíku
- Chronické působení – u některých sloučenin karcinogenní účinky

- **Dimethylamin** ($(\text{CH}_3)_2\text{NH}$) – bezbarvý plyn, zápach po amoniaku, prekurzor chem. sloučenin, agrochemikálie, **Toxicita**: dráždivě až leptavě na kůži a sliznice, steatóza, poškození jater

- **Aminobenzen** ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, anilin) – olejovitá kapalina, výroba barviv, léčiv, polyuretanů, **Toxicita**: akutní – bolest hlavy, únava, cyanosa rtů, chronicky – poškození červených krvinek, CNS

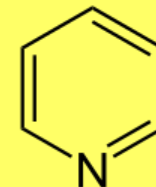
- **2-naftylamin** ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NH}_2$) – krystalická látka, silně zásaditá, dříve pro výrobu barviv, **Toxicita**: převážně rakovina močového měchýře

- **4,4-naftylamin** (benzidin), **4-aminobifenyl** – **Toxicita**: obdobné vlastnosti, prokázané karcinogeny 1 podle IARC, metabolická aktivace na arylnitreniové ionty – silné elektrofilny – schopnost tvořit DNA-adykty

Dusíkaté deriváty

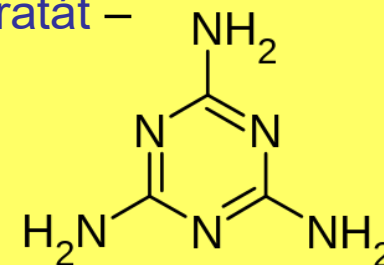
Acetonitril (CH_3CN) – semipolární rozpouštědlo, mobilní fáze v kapalinové chromatografii, metabolizován na kyanovodík – opožděný účinek (2 – 12 hodin) – dýchací potíže, zvracení, křeče, kóma, selhání dýchání

Pyridin ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$) – bezbarvá hořlavá kapalina, denaturace, chemické výroby, rozpouštědlo, dráždivé účinky, toxický pro nervovou soustavu, poškozuje játra, ledviny a krevní oběh, chronické – závratě, nespavost, poruchy chůze



•Heterocyklycké aromatické aminy (HAA) – vznikají za vysokých teplot – grilování, pečení masa – reakce kreatinu s aminokyselinami, také v cigaretovém kouři, karcinogenní

•Melamin – hnojivo, přidával se nezákonně do potravin (mléka) – maskuje nedostatek bílkovin, metabolismus: tvoří nerozpustný melamin kyanuratát – krystaly v mikrotubulech – **selhání ledvin**



Sírné deriváty

Alkanthioly – toxicita podobná sulfanu, klesá s rostoucí délkou řetězce

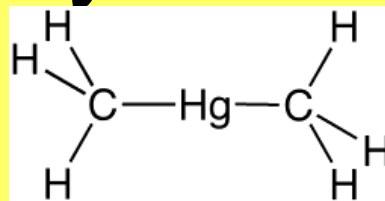
- **Methanthiol (CH_3SH)** – prekurzor pro plasty, pesticidy, i přirozený výskyt, silně zapáchající, dráždí oči, sliznice, dýchací ústrojí – až edém plic, vyvolává dermatitidy, hematotoxický - anemie
- **Ethanthiol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{SH}$)** – odorizace plynu – silně páchnoucí, dráždivý, bolest hlavy, zvracení, křeče, výskyt bílkovin (proteinurie) a krve (hematurie) v moči
- **Thiofenol ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$)** – silně dráždivý, dermatitidy, hepatotoxický, nefrotoxický, poškození plic
- **Alkylsulfidy (R-S-R)** – více dráždivé než thioly, dermatitidy, záněty kůže
- **Sulfid uhličitý (CS_2 , sirouhlík)** – dříve rozšířené rozpouštědlo, účinky podobné jako hexan, ale **reaguje s proteiny přímo bez metabolické aktivace** – zesíťování proteinů – **periferní neuropatie**

Organokovové sloučeniny

- **Alkalických kovů** – nestálé na vzduchu, rozkládají se s vodou – poleptání, poškození zraku, např. ethyllithium (C_2H_5Li), butyllithium (C_4H_9Li)
- **Mg** – Grignardova činidla – alkylmagnesiumhalogenidy ($RMgX$) – organické syntézy, reagují s vodou, kyslíkem, dráždivé, poškození zraku
- **B** – triethylboran ($(C_2H_5)_3B$), tripropylboran ($(C_3H_7)_3B$) – dráždivé, křeče
- **Al** – triisobutylaluminium $[(CH_3)_2CHCH_2]_3Al$, triethylaluminium ($(C_2H_5)_3Al$) - dráždivé, po inhalaci mohou způsobit krvácení do plic
- **Si** – rozličné působení, dráždivé, nefrotoxické, hepatotoxické, některé inertní, tetraethoxysilan ($(C_2H_5O)_4Si$) - neurotoxický
- **Sn** – součástí fungicidních a desinfekčních přípravků, toxičtější než anorganické sloučeniny Sn, dráždivé, bolest hlavy až otok mozku, zvracení, hepatotoxické
- **Pb** – tetraethylolovo ($(C_2H_5)_4Pb$) – bezbarvá kapalina, přidávala se do benzínu, prakticky 100% absorpce v plicích, proniká kůží, intoxikace olovem – kumulativní, neurotoxicita, poruchy psychiky, spánku, poškození vývoje u dětí

Organické sloučeniny rtuti

Methylrtuť (MeHg), Dimethylrtuť (Me₂Hg)



- MeHg – v prostředí vzniká z Hg činností mikroorganismů v anaerobních podmínkách, bioakumulativní, v potravním řetězci v rybách, Me₂Hg – od použití v chemických aplikacích (syntézy, standardy) se upustilo

Toxicita:

- MeHg – neurotoxická, u dětí snížení IQ, potíže s motorikou, celkově - parestézie v končetinách, zúžení zorného pole, ztráta koordinace, potíže s řečí, postupné ochrnutí, oslepnutí
- Me₂Hg – mimořádně nebezpečná, vysoce toxická, snadno se vstřebává přes kůži, prochází přes latex, PVC, neopren, přes hematoencefalickou bariéru, toxicita podobná MeHg, 0,1 ml na kůži – těžká otrava, dlouhá latence

Profesorka Karen Wetterhahn z Dartmouth College v New Hampshire – 1997, pracovala s Me₂Hg jako standardem pro NMR – fatální otrava, intoxikace přes kůži

Literatura

- **Igor Linhart, TOXIKOLOGIE, VŠCHT Praha, 2014**
- C.D. Klaassen, J. B. Watkins, ESSENTIALS OF TOXICOLOGY, The McGraw-Hill Companies, 2015