

**M A S A R Y K O V A
U N I V E R Z I T A**

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Bakalářská práce

Ludmila Halíková

Brno 2019

**M A S A R Y K O V A
U N I V E R Z I T A**

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Neurotoxicita polutantů životního prostředí

Bakalářská práce

Ludmila Halíková

Vedoucí práce: Mgr. Jiřina Procházková, Ph.D.

Ústav experimentální biologie

Brno 2019

Bibliografický záznam

Autor:	Ludmila Halíková Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita Ústav experimentální biologie
Název práce:	Neurotoxicita polutantů životního prostředí
Studijní program:	Experimentální biologie
Studijní obor:	Speciální biologie – Experimentální biologie živočichů a imunologie
Vedoucí práce:	Mgr. Jiřina Procházková, Ph.D.
Akademický rok:	2018/2019
Počet stran:	53
Klíčová slova:	polutanty, pesticidy, výfukové plyny, pevné částice, molekulární mechanismy neurotoxicity, neurodegenerativní choroby

Bibliographic Entry

Author: Ludmila Halíková
Faculty of Science, Masaryk University
Department of Experimental Biology

Title of Thesis: Neurotoxicity induced by environmental pollutants

Degree programme: Experimental biology

Field of Study: Special Biology – Experimental biology of animals and imunology

Supervisor: Mgr. Jiřina Procházková, Ph.D.

Academic Year: 2018/2019

Number of Pages: 53

Keywords: pollutants, pesticides, diesel exhaust, particulate matter, molecular mechanisms of neurotoxicity, neurodegenerative diseases

Abstrakt

Tato bakalářská práce se věnuje problematice znečištění životního prostředí cizorodými látkami obecně označovanými jako organické polutanty životního prostředí a vlivu těchto látek na vývoj a funkci nervového systému. Pozornost je zaměřena především na látky z okruhu polycyklických aromatických uhlovodíků a pesticidů, neboť se majoritně vyskytují ve výfukových plynech nebo jsou hojně používané v zemědělství. Obecně tyto látky mohou působit neurotoxicky různými molekulárními a buněčnými mechanismy. Mezi ně patří například ovlivnění signalizace receptoru pro arylové uhlovodíky nebo pro thyroïdní hormon. Dále mohou způsobit narušení signalizace vápníku, vznik oxidativního stresu a reaktivních kyslíkových metabolitů. Chronická expozice polutanty také prokazatelně přispívá ke vzniku neurodegenerativních chorob jako jsou Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, poruchy autistického spektra, roztroušená skleróza a další psychické poruchy.

Abstract

Principal topic of this bachelor thesis is pollution of the natural environment by heterogeneous substances, generally referred to as organic pollutants, and their impact on nervous tissue development and functions. Special emphasis is placed on summarization of the list containing common toxicants from the class of polycyclic aromatic hydrocarbons and pesticide substances, as these are persistently present in traffic-related exhausts or are routinely used in agricultural industry. In general, these substances may exert neurotoxic effects via disruption of key molecular and cellular mechanisms e.g. aryl hydrocarbon receptor or thyroid hormone signaling, or they may induce imbalances in calcium signaling or may produce oxidative stress and reactive oxygen species. Daily exposure to these environmental pollutants also contributes significantly to the emergence of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, autism spectrum disorder, multiple sclerosis, and other mental disorders.



MASARYKOVA UNIVERZITA
Přírodovědecká fakulta

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Akademický rok: 2018/2019

Ústav: Ústav experimentální biologie
Studentka: Ludmila Halíková
Program: Experimentální biologie
Obor: Speciální biologie
Směr: Experimentální biologie živočichů a imunologie

Ředitel Ústavu experimentální biologie PŘF MU Vám ve smyslu Studijního a zkušebního řádu MU určuje bakalářskou práci s názvem:

Název práce: Neurotoxická polutantů životního prostředí.

Název práce anglicky: Neurotoxicity induced by environmental pollutants

Oficiální zadání:

Současný toxikologický výzkum zaměřený na nervovou tkáň poskytuje přesvědčivé indicie o škodlivém vlivu látek znečišťujících životní prostředí na genezi a funkci nervových buněk. Rozvoj autismu či neurodegenerativních chorob (Alzheimerova či Parkinsonova) pozitivně koreluje nejen s věkem a genetickou dispozicí jedince, ale také s jeho expozicí látkám a částicím přítomným například ve vzduchu v důsledku trvale se zvyšujících koncentrací výfukových plynů a částic. Účelem bakalářské práce je vypracování literární rešerže, která poskytne komplexní přehled škodlivin z kategorie pesticidů a polycyklických aromatických uhlovlodíků, jejichž chronická expozice koreluje s neurotoxickými efekty u savců.

Jazyk závěrečné práce: čeština

Vedoucí práce: Mgr. Jiřina Procházková, Ph.D.

Datum zadání práce: 15. 10. 2018

V Brně dne: 22. 10. 2018

Souhlasím se zadáním (podpis, datum):

.....
Ludmila Halíková
studentka

.....
Mgr. Jiřina Procházková, Ph.D.
vedoucí práce

.....
prof. RNDr. Jan Šmarda, CSc.
ředitel Ústavu experimentální
biologie

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat vedoucí své bakalářské práce, Mgr. Jiřině Procházkové, Ph.D., za cenné rady, připomínky, vedení a za věnovaný čas, bez nichž by tato bakalářská práce nevznikla.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji bakalářskou práci vypracovala samostatně s využitím informačních zdrojů, které jsou v práci citovány. Text práce jsem vypracovala podle pravidel a zodpovídám za jeho jazykovou správnost.

Brno, 9. května 2019

.....

Ludmila Halíková

Obsah

Úvod	9
1. Organické polutanty životního prostředí	10
1.1. Složení výfukových plynů a pevné částice	10
1.1.1. Jemné a hrubé částice	12
1.1.2. Částice ve výfukových plynech diesellových motorů	13
1.1.3. Polycyklické aromatické uhlovodíky	14
1.1.3.1. Benzo(a)pyren	15
1.2. Pesticidy	15
1.2.1. Pesticidy a jejich kontaminanty používané v 70-80. letech	17
1.2.1.1. Agent Orange – TCDD	17
1.2.1.2. Aroclor – 1254	18
1.2.2. Pesticidy používané v současnosti	20
1.2.2.1. Glyfosát	21
1.2.2.2. Alachlor	23
1.2.2.3. Chlormekvát-chlorid	23
1.2.2.4. Chlorpyrifos	24
1.2.2.5. Paraquat	25
2. Molekulární mechanismy toxicity látek znečišťujících životní prostředí	28
2.1. AhR signalizace.....	28
2.2. Oxidativní stres a ROS	30
2.3. Ca ²⁺ signalizace	31
2.4. THR signalizace	33
2.5. Buněčná komunikace – Kadheriny.....	34
3. Neuropatologické stavy spojené s chronickou expozicí savců polutantům	36
3.1. Alzheimerova choroba	36
3.2. Parkinsonova choroba	37
3.3. Roztroušená skleróza a amyotrofická laterální skleróza	38
3.4. Deprese	39
3.5. Autismus	40
Závěr	41
4. Seznam zkratk	42

5. Seznam použité literatury	45
5.1. Internetové zdroje	53

Úvod

Životní prostředí je silně ovlivněno vývojem civilizace a průmyslu. Svět je zahlcen syntetickými chemikáliemi, polutanty, které znečišťují vzduch, vodu i půdu. Typickými příklady plošné kontaminace jsou používání herbicidů, kterými se hnojí půda pro její vyšší výnosnost, nebo zvýšená koncentrace výfukových plynů ve městech. Tyto toxikanty mají neblahý vliv jak na životní prostředí, tak na zdraví člověka. Studium dešťových srážek, prováděné v posledních letech, odhalilo přítomnost okolo 600 organických sloučenin z tříd ropných uhlovodíků, polycyklických aromatických uhlovodíků (PAHs), ketonů, aldehydů, těkavých organohalogenových sloučenin, monokarboxylových kyselin, pesticidů, alkoholů, dikarboxylových kyselin, esterů, aminů, mastných kyselin, sacharidů a aminokyselin. Jednotlivé sloučeniny mohou být přítomny v dešťové vodě v rozpuštěné formě, nebo navázané na pevných částicích (PM) (Polkowska *et al.* 2000).

Cílem bakalářské práce je vypracování literární rešerše, která poskytne komplexní přehled škodlivin z kategorie pesticidů a polycyklických aromatických uhlovodíků, jejichž chronická expozice koreluje s neurotoxickými efekty u savců.

1. Organické polutanty životního prostředí

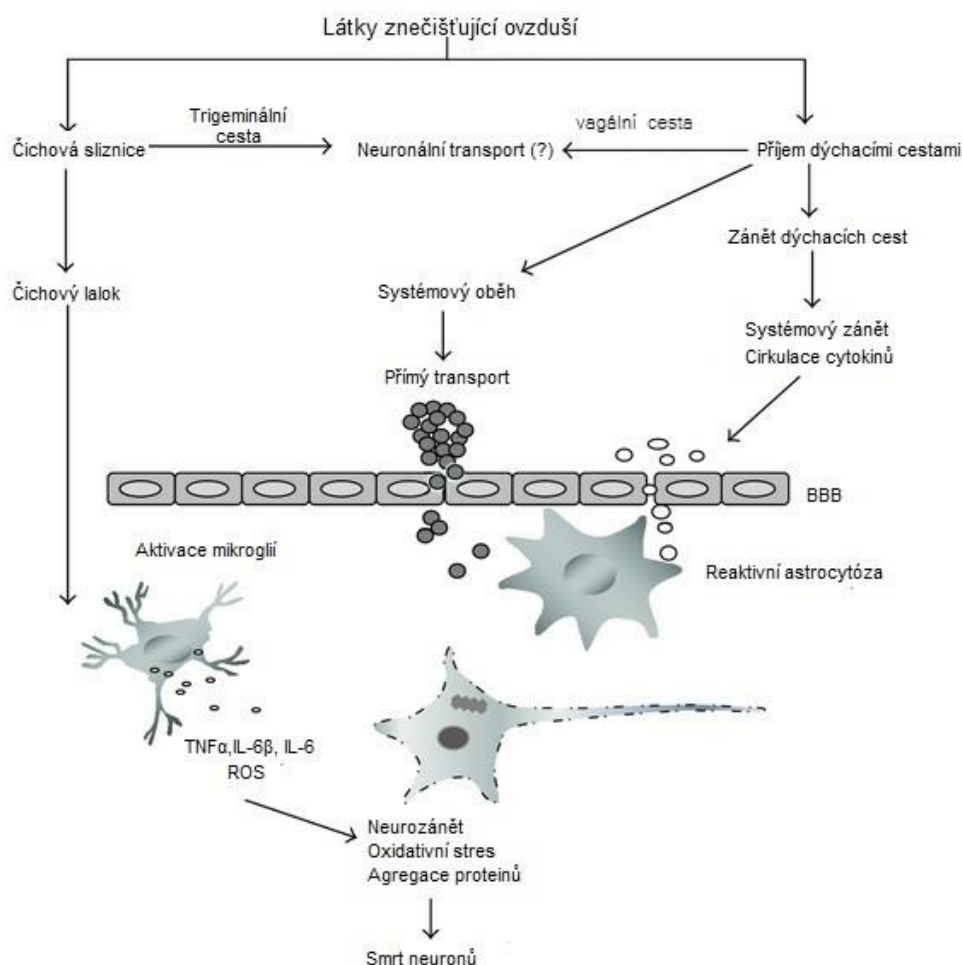
Pro účely bakalářské práce byly vybrány látky ze skupiny PAHs a pesticidů, a to záměrně na základě jejich známé a hojné kontaminace různých složek životního prostředí, například výfukovými plyny, či zemědělským průmyslem. Zároveň jsou dobře prostudovány z hlediska jejich působení na CNS a vznik neurodegenerativních chorob.

1.1 Složení výfukových plynů

Výfukové plyny z automobilových i průmyslových motorů obsahují nebezpečné pevné částice (např. DEPs-diesel exhaust particles), které na svém povrchu adsorbují velké množství PAHs. PM mohou být přenášeny na velké vzdálenosti atmosférou. Kromě toho se částice emitované z výfukových plynů skládají ze sazí, popela, minerálních částic, prachových částic a částic řady kovů, jako jsou Cd, Cr, Cu, Fe, Hg, Ni, Pb, Se a Zn. Chemické složení výfukových částic je proto činí potenciálně nebezpečnými pro lidské zdraví a pro živé organismy (Chernyshev *et al.* 2018). PM jsou heterogenní materiály suspendované ve vzduchu. Jsou různé velikosti, počtu, mají různý povrch, koncentraci i chemické složení. Na základě aerodynamického průměru se částice dělí do několika skupin: thorakální (hrudní) částice (PM > 10 μm), hrubé částice (PM 2,5 – 10 μm), jemné částice (PM < 2,5 μm) a ultrajemné částice (PM < 0,1 μm) (Lee a Lin 2017).

V toxicitě částic jsou za důležité považovány kovové a organické sloučeniny, především je pak důležitý charakter a množství navázaných PAHs (viz. kapitola PAHs). Primární toxicita kovů spočívá především v tvorbě oxidativního stresu, který vzniká prostřednictvím reaktivních kyslíkových radikálů (ROS – reactive oxygen species) (Kim *et al.* 2018). Hlavním zdrojem pevných částic je v dnešní době silniční doprava, emise z průmyslu, elektrárny, spalovny odpadů a geologický materiál (Jia *et al.* 2017). Lidé, žijící v blízkosti velmi vytižených silničních komunikací, jsou vystaveni emisím, které mohou být hrozbou pro jejich zdraví. Emise výfukových plynů zvyšují riziko vzniku astmatu, respiračních a kardiovaskulárních onemocnění, rakoviny plic, rakoviny prsu, dětské leukémie (Pateraki *et al.* 2019). Emise také mohou být jednou z příčin propuknutí degenerativních chorob nervové soustavy, jako je

Alzheimerova choroba (AD), Parkinsonova choroba (PD), deprese či roztroušená skleróza (MS) (viz. kapitola 3). Dalšími zdroji částic jsou, vedle výfukových plynů, částice z opotřebení pneumatik, brzd, spojky a také z opotřebení silnic (Jia *et al.* 2017). Časté vystavování vzdušným PM vede k jejich vstupu různými cestami do těla. Je popsán jejich vstup až do CNS (obr.1), kde mohou způsobit neuropatii, nebo ovlivňovat CNS nepřímo pomocí zánětlivých mediátorů, které se uvolňují ze vstupních míst PM do těla, nebo z míst, kde dochází k jejich ukládání (Genc *et al.* 2012).



Obrázek 1: Schéma vstupu PM do těla a jejich cesta k poškození CNS (Převzato z Genc *et al.* 2012) – Schéma znázorňuje cesty, kterými pronikají PM do organismu. Dále jsou znázorněny mechanismy, kterými nepříznivě působí na CNS. Inhalace PM a jejich následné překonání alveolární kapilární bariéry v plicích, vstup PM do nervové soustavy přímo přes čichovou sliznici, či nepřímo přes hematoencefalickou bariéru (BBB-blood-brain barrier).

1.1.1 Jemné a hrubé částice

Jemné částice (PM 2.5) s aerodynamickým průměrem $\leq 2,5 \mu\text{m}$ představují potenciální nebezpečí v důsledku svého velkého povrchu, silné adsorpční síly a schopnosti adsorbovat těžké kovy a různé toxické látky, jako jsou již zmíněné PAHs, polychlorované kyseliny a bifenyly (PCBs). PM 2.5 dlouhodobě přetrvávají v suspenzním stavu v atmosféře. Hlavním zdrojem hrubých částic (PM10) jsou zbytky ze spalování dřeva, z demoličních a těžebních prací, prachové zemědělské a silniční částice (Genc *et al.* 2012). Z fyziologického hlediska mohou zmíněné PMs vstupovat do dolního respiračního traktu, kde způsobí zánět a poškození dýchacího ústrojí (Li *et al.* 2018), ale mohou také proniknout skrze alveoly do krevního oběhu, což následně způsobuje rozsáhlé poškození těla (Lee a Lin 2017). Předčasná úmrtí související s expozicí PM 2.5 na celém světě vzrostla z 800 000 v roce 2004 na 3,2 milionu v roce 2010. Proto zdravotní účinky částic PM 2.5 vzbudily pozornost a byly zdůrazněny jako hlavní priorita výzkumu na světě (Maynard *et al.* 2017).

V posledních desetiletích studie v oblasti mezinárodní environmentální epidemiologie potvrdily, že vystavení atmosférickým částicím, zejména PM 2.5, může vést ke zvýšení frekvence onemocnění srdce a plic a ke zvýšení celkové morbidit a úmrtnosti. Respirační příčiny smrti bývají častější než kardiovaskulární příčiny. Dlouhodobé vystavení znečištění jemnými částicemi bývá spojováno s přirozenou úmrtností (Li *et al.* 2018).

PM 2.5 mohou mít díky svému chemickému složení vliv na dýchací, kardiovaskulární a nervový systém, vyvolávají reprodukční toxicitu a podílí se na karcinogenezi. Mechanismus toxicity vedoucí k poškození srdce a plic vyvolaný PM 2.5 je způsoben účinky oxidativního stresu, lokálním i systémovým zánětem, specifickými změnami v autonomních nervových funkcích či změnami stavu krevního oběhu a funkce cévního endotelu. Následkem infiltrace plicní tkáně PM 2.5 může být indukce lokálního oxidativního stresu, zánětu, a následné poškození lipidů a proteinů biologických membrán či DNA. Následná kombinace těchto efektů se zánětlivými faktory, které způsobí poškození dýchacího traktu, vede ke snížení plicních funkcí a ke zvýšení frekvence onemocnění dýchacích cest. Částice v plicích stimulují uvolňování zánětlivých cytokinů, které mohou změnit stav oxidativního stresu a úroveň zánětu oběhového systému, což vyvolává expresi zánětlivých cytokinů, chemokinů a adhezivních molekul a následně systémovou zánětlivou odpověď. PM působí na různorodé tkáně a orgány a mají přímé toxické účinky na více systémů, včetně kardiovaskulárního a nervového. Studium

účinků PM na gliové a neurální buňky prokázalo snížení životaschopnosti všech typů testovaných buněk a také vykazovaly různé stupně prozánětlivých a stresových buněčných odpovědí, jako například zvýšení produkce cytokinů (např. TNF α – Tumor Necrosis Factor alpha), ROS či aktivace mikroglíí (Genc *et al.* 2012). Dlouhodobé vystavení znečištění částicemi, které je typické pro expozici ve velkých městech po celém světě, může ovlivnit afektivní reakce a zhoršit kognitivní funkce (Li *et al.* 2018).

1.1.2. Částice ve výfukových plynech dieselových motorů (DEPs)

Výfukové plyny (DE – diesel exhaust) obsahují okolo 40 toxických látek, které znečišťují ovzduší. Také přispívají ke zvyšování koncentrace PM v prostředí, zejména PM_{2.5} a ultrajemných PM. Dieselové motory používají jak osobní automobily, tak i různá odvětví průmyslu, proto je expozici DEPs denně vystaveno velké množství lidí (Costa *et al.* 2017). Bylo zjištěno, že zvýšená citlivost na znečištěné ovzduší může být ovlivněna mnoha faktory, například věkem, genetickou predispozicí či pohlavím. Uvádí se, že mužské pohlaví je citlivější na znečištěné ovzduší více než ženské, a častěji se u něj vyvíjí neurodegenerativní choroby a choroby autistického spektra (Roberts *et al.* 2013). Rozdíl v náchylnosti může být způsobený faktem, že ženy mají vyšší expresi antioxidantního a protizánětlivého enzymu paraoxonáza 2 (PON2) v mozku, což je intracelulární enzym, který zachycuje reaktivní formy kyslíku a pomáhá tak chránit buňky před neurotoxitou vyvolanou oxidativním stresem a dále má také protizánětlivé účinky (Cole *et al.* 2016).

Při studiu vlivu DE, se zjistilo, že u myši vystavených DE, došlo ke zvýšení peroxidace lipidů v oblasti čichového laloku a hipokampu, a také bylo zvýšeno množství prozánětlivých cytokinů IL-1 α , IL-1 β , IL-3, IL-6, TNF- α . Dále byly aktivovány mikroglie a expozice DE také způsobila významný pokles neurogeneze v subgranulární a subventrikulární zóně hipokampu. Také se ukázalo, že geneticky podmíněné nedostatky antioxidantních mechanismů, zhoršují neurotoxitu DE (Costa *et al.* 2017). Současné studie nadále potvrzují roli indukce zánětu a kumulaci neuropatologických změn v mozkové tkáni organismů vystavených inhalaci DE, jak již bylo dříve publikováno (Levesque *et al.* 2011).

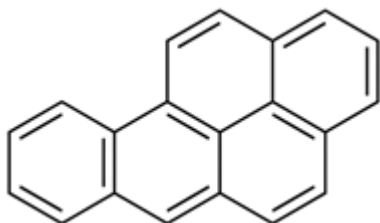
1.1.3. Polycyklické aromatické uhlovodíky

Perzistentní organické polutanty (POPs) jsou látky, které se bioakumulují v potravním řetězci a mohou vykazovat nepříznivé účinky na životní prostředí i lidské zdraví. Hlavní třídy látek patřících do POPs jsou PAHs a halogenované uhlovodíky (HAHs), přičemž typickými zástupci PAHs jsou například benzo(a)pyren (BaP), benzo(a)anthracen, 3-metylchlorantren (3-MC), mezi zástupce HAHs patří dioxiny, např. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) či polychlorované bifenoly (PCB). POPs bývají lipofilního charakteru, a proto mohou procházet pasivně biologickými membránami včetně placenty a akumulovat se v těle člověka již od stádia plodu. Tento fakt může mít nepříznivé zdravotní účinky, včetně ovlivnění vývoje CNS (Gassmann *et al.* 2010).

PAHs jsou řazeny mezi nebezpečné chemikálie, které jsou toxické pro lidské zdraví a zároveň jsou považovány za látky silně znečišťující atmosféru, protože mnoho sloučenin PAHs je pro organismy karcinogenní, mutagenní a teratogenní (Chernyshev *et al.* 2018). V posledních letech studie poukazují na to, že mohou ovlivňovat vývoj mozku (Slotkin *et al.* 2017). PAHs mají vysokou úroveň lipofility, což je činí jen omezeně rozpustné ve vodě, díky tomu jsou špatně degradovatelné mikroorganismy, což vede k jejich delšímu výskytu v životním prostředí, akumulaci. PAHs nejčastěji pocházejí z nedokonalého spalování v motorech dopravních prostředků (Chernyshev *et al.* 2018), z dietární úpravy potravin například smažením a prudkým opékáním, a dále potenciální zdroj kontaminace představuje kouření matky během těhotenství. Tento vztah je popsán v mnoha epidemiologických studiích, kdy se objevily problémy s chováním a psychické poruchy u potomků matek, které kouřily během těhotenství (Gassmann *et al.* 2010).

PAHs, jako součást látek znečišťující životní prostředí, mohou také přispívat k rozvoji neurodegenerativních chorob, změnou genové exprese, zvyšováním oxidativního stresu a tvorbou ROS, aktivací mikroglií či poškozením DNA (Genc *et al.* 2012).

1.1.3.1 Benzo(a)pyren



Benzo(a)pyren je typický zástupce PAHs, k jeho expozici nejčastěji dochází kontaminovanými potravinami a inhalací znečištěného vzduchu (Li *et al.* 2018). BaP vzniká při nedokonalém spalování organických materiálů. Jeho hlavními zdroji jsou cigaretový kouř, výfukové emise způsobené motory poháněné ropou, a dále také vzniká přirozeně ze sopečných erupcí, lesních požárů a při tepelné úpravě potravin. Ačkoliv se studie nejčastěji zabývaly karcinogenitou BaP, jeho expozice má nepříznivý vliv i na reprodukční, endokrinní, imunitní a nervový systém (Chepelev *et al.* 2015).

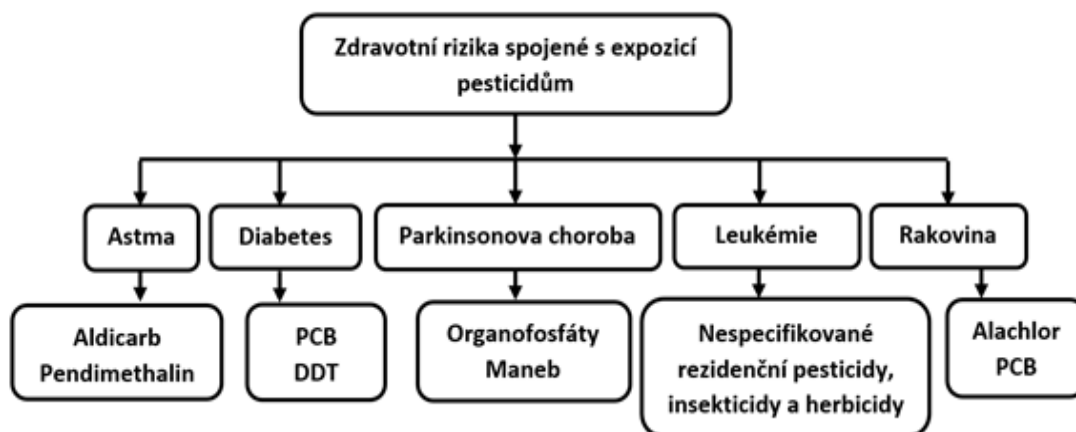
Jak již bylo zmíněno, BaP je lipofilního charakteru, díky tomu prostupuje snadno hematoencefalickou bariérou přímo do CNS, kde ovlivňuje expresi cílových genů (zvláště NMDAR) pomocí receptoru pro arylový uhlovodík (AhR) a zvyšuje oxidativní stres a tvorbu ROS. Gen *NMDAR* se podílí na excitotoxicitě glutamátu, která vede k řadě neurodegenerativních onemocnění (např. Alzheimerova choroba). Jeho expozice také vyvolává u myši zhoršení motorické aktivity, prostorového učení a paměti. Stejně účinky byly pozorovány u mláďat, což poukazuje na dlouhodobé následky expozice BaP během neurologického vývoje a ve vývojové neurotoxicitě (Chepelev *et al.* 2015).

1.2 Pesticidy

Pesticidy jsou toxické látky, které jsou záměrně uvolňovány do životního prostředí s účelem usmrcení živých organismů, hmyzu, hub a hlodavců. Pod pesticidy spadají nejen insekticidy, ale i herbicidy, fungicidy, dále fumiganty, organofosfáty a další látky hojně používané proti škůdcům (Zaganas *et al.* 2013; Kim *et al.* 2017).

Jedním z největších spotřebitelů pesticidů je v dnešní době zemědělský průmysl, který je využívá pro chemickou kontrolu množství různých škůdců. Další využití pesticidů je při ochraně veřejného zdraví, při ničení vektorových onemocnění, jako jsou malárie a horečka dengue, nebo při ničení nežádoucí zeleně (trávy a plevely). Používají se také při potlačení či zamezení šíření hmyzu, škůdců, bakterií, hub a řas v lednicích, barvách či v obalových

materiálech potravin. Dochází tedy ke každodennímu neúmyslnému vystavování se pesticidům, což může být extrémně nebezpečné jak pro člověka, tak ostatní živé organismy (Kim *et al.* 2017).



Obrázek 2: Schéma dopadu expozice pesticidů na lidské zdraví (upraveno a převzato z Kim *et al.* 2017) - Schéma znázorňuje dopad expozice člověka známým pesticidům. Byly popsány zdravotní komplikace člověka související s expozicí pesticidů. Alachlor či PCBs mají vliv na rozvoj rakoviny a cukrovky, organofosfáty na rozvoj PD, aldicarb na vznik astmatu, a celkově se insekticidy a herbicidy mohou podílet na rozvoji leukémie.

Expozice pesticidů je spojena s různými onemocněními (obr. 2), včetně vzniku a růstu rakoviny, astmatu, alergií, narušení hormonální činnosti (Kim *et al.* 2017), ale i se zvýšeným rizikem neuropatologických poruch, jako je Parkinsonova choroba (James a Hall 2015). Riziko ohrožení zdraví nezáleží pouze na tom, jak toxické jsou složky pesticidů, ale také na úrovni a délce expozice. Některé skupiny lidí, jako jsou děti, těhotné ženy, nebo stárnoucí lidé, mohou být citlivější na účinky pesticidů, než ostatní (Kim *et al.* 2017).

V dalších kapitolách jsou samostatně rozpracovány vybrané pesticidy a pro snadný přehled jsou zpracovány do tabulky 1 uvedené na konci kapitoly 1 (str. 27).

1.2.1 Pesticidy a jejich kontaminanty používané v 70-80. letech

Tato kapitola bude zaměřena na vybrané pesticidy, které se používaly v 70-80. letech a nyní jsou již zakázané, a to především pro svou schopnost vyvolávat závažná onemocnění, a to především chronického typu, což je dáno jejich nedostatečnou degradací a následnou schopností přetrvávat v organismech a v životním prostředí po dlouhou dobu.

1.2.1.1. Agent Orange – TCDD

Agent Orange, je herbicid, který je převážně známý pro jeho používání v období Vietnamské války, která skončila roku 1975. Americké vojenské síly používaly tento herbicid jako defoliant, kterým odstraňovaly lesní porosty, v nichž se ukrývaly nepřátelské jednotky a současně s jeho pomocí ničily zásoby plodin nepřítele. Po skončení války se nejen u amerických vojáků, kteří se vrátili z Vietnamu, ale i u civilistů, kteří byli této látce vystaveni, rozvinula různá onemocnění, která souvisela s používáním Agent Orange, a zvláště přítomností jedné z jeho složek, TCDD, který se ukázal jako extrémně toxický a karcinogenní. V roce 1993 bylo potvrzeno, že sarkom měkkých tkání, non-Hodgkinův lymfom a Hodgkinova choroba přímo souvisí s expozicí Agent Orange (Beaulieu a Fessele 2003). Agent Orange je koktejl dvou herbicidů 2,4-dichlorfenoxyoctové kyseliny (2,4-D) a 2,4,5-trichlorfenoxyoctové kyseliny (2,4,5-T), kdy 2,4,5-T se vyráběla v 60. letech i v ČR v chemickém závodě Spolana Neratovice. Výroba byla zhruba po třech letech zrušena, protože se při výrobě uvolňoval právě TCDD.

Obecně jsou TCDDs, polychlorované dibenzo-*p*-dioxiny, velmi lipofilní, rozpustné v tucích a v organických rozpouštědlech, jako je benzen a aceton. Naopak jsou prakticky nerozpustné ve vodě, a to vede k jejich navázání na sedimenty a částice (Committee to Review the Health Effects in Vietnam Veterans of Exposure to Herbicides-Tenth Biennial Update *et al.* 2016).

TCDD se snadno a rychle vstřebává do těla, naopak se špatně vylučuje a degraduje, protože je velmi rezistentní vůči biotransformaci. K expozici lidí dochází hlavně ústy, kdy dojde k absorpci většiny podané látky, dále kůží, zde je absorpce závislá na dávce, a plicemi. TCDD má schopnost rozšířit se do všech částí těla, ale množství se liší v každém orgánu. Většina studií však uvádí jeho akumulaci v játrech a tukové tkáni (Committee to Review the Health Effects

in Vietnam Veterans of Exposure to Herbicides-Tenth Biennial Update *et al.* 2016). Poločas rozpadu Agent Orange je osm let, proto jeho pomalé uvolňování může dlouhodobě ovlivňovat CNS (Yang *et al.* 2018). V oblastech jeho použití ve Vietnamu je však stále přítomný, to má trvalý neblahý vliv i na děti rozené v současnosti, protože koncentrace TCDD je v těchto oblastech stále vysoká a jeho expozice souvisí i s vrozenými malformacemi (Ngo *et al.* 2006). V roce 1997 byl prohlášen IARC organizací za karcinogen skupiny 1 (Steenland *et al.* 2004) (IARC, 1997).

TCDD se váže a aktivuje AhR, působí tím na buněčnou proliferaci, diferenciaci a apoptózu (Bock 2013). Byly také popsány jeho účinky na hormonální systém, ovlivňuje signalizaci cytokiny a růstovými faktory. Při pozorování válečných veteránů z Vietnamu byly hlášeny různé typy nádorových onemocnění. Jak již bylo zmíněno výše, Hodgkinův lymfom, non-Hodgkinův lymfom a sarkom měkkých tkání jsou onemocnění, pro která existuje dostatečné množství důkazů pro jejich vznik při expozici TCDD, dále sem můžeme zařadit chronickou lymfocytární leukémii. Omezený počet důkazů však je spojen se vznikem rakoviny močového měchýře, prostaty, hrtanu, plic a dalších typů neoplazem (Committee to Review the Health Effects in Vietnam Veterans of Exposure to Herbicides-Tenth Biennial Update *et al.* 2016). TCDD také způsobuje oxidativní stres, který souvisí s akumulací amyloidu a následně se vznikem AD (Yang *et al.* 2018). Ve studii, kde byly mezi sebou pozorovány subjekty, u nichž byla diagnostikována AD a které byly vystaveny Agent Orange, bylo v jejich plazmě detekováno výrazně vyšší množství amyloid β (A β) oligomeru než u pacientů s AD bez vystavení Agent Orange. Podobné výsledky byly pozorovány i v případě PD (Yang *et al.* 2018).

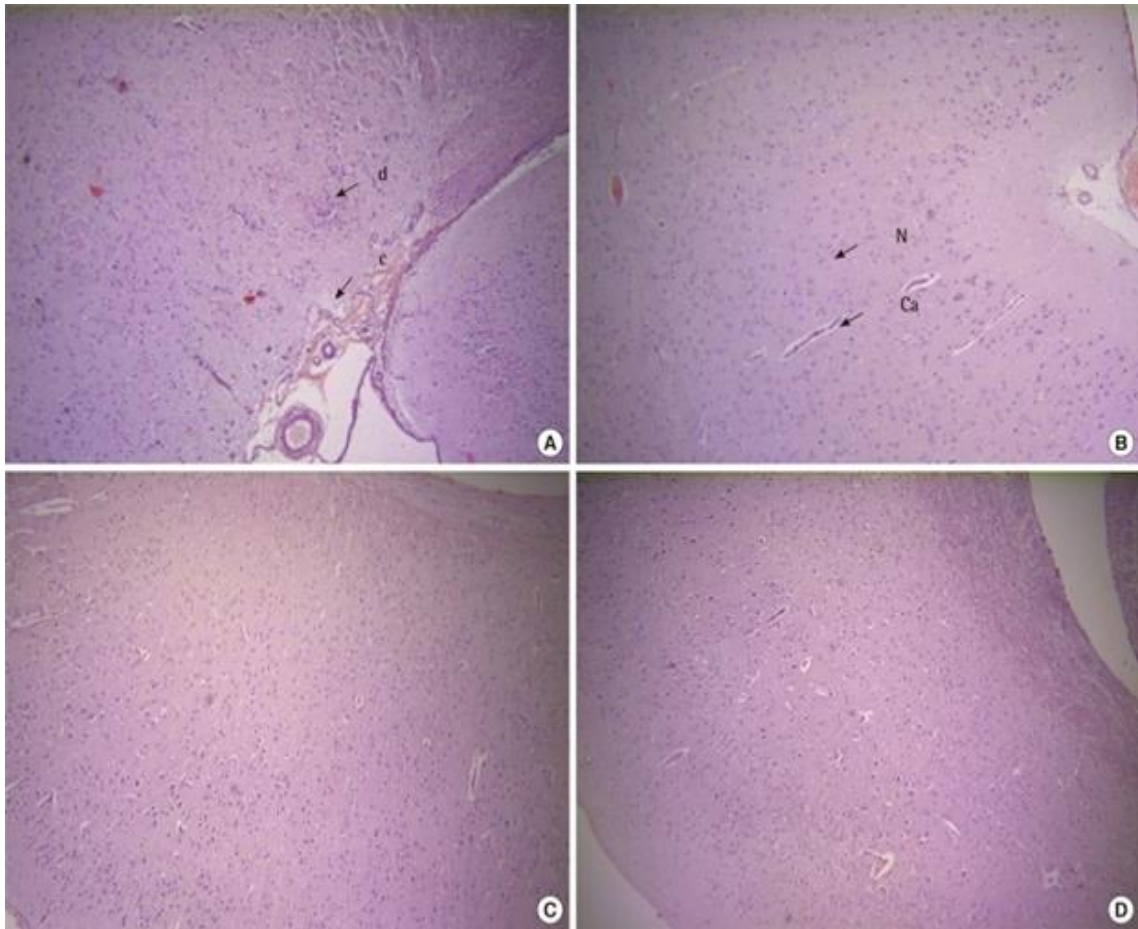
1.2.1.2. Aroclor - 1254 – PCB

Aroclor 1254 obsahuje směs PCB, což jsou velmi stabilní organické polutanty, již dávno zakázané, ale stále se vyskytující v životním prostředí. Jejich produkce byla v 70. letech 20. století výrazně omezena, to snížilo i jejich výskyt v životním prostředí, avšak zbytky PCB jsou stále detekovatelné v půdě, vzduchu i v biologických tkáních lidí (Majumdar *et al.* 2014).

Mozek je velmi citlivý k oxidativnímu poškození, navíc většina toxických látek je lipofilního charakteru, a proto se snadno dostávají přímo do mozku, především v případě semi-volatilních PCB kongenerů, které se uvolňují z interiérových nátěrů a z materiálů pro výrobu nábytku (Majumdar *et al.* 2014). Nebezpečnost PCB je zmiňována v důsledku jejich

bioakumulace a vysoké neurotoxicitě. Mezi mechanismy působení PCB jsou změny v intracelulárních signálních drahách vápníku, změny v hladinách a uvolňování neurotransmiterů, změny v homeostáze a přenosu signálů řízených hormony štítné žlázy a také vznik oxidativního stresu (Tanaka *et al.* 2018). Dále PCB tvoří reaktivní metabolity, epoxidy a chinony, které mají schopnost vázat se na DNA a RNA a vyvolávat jejich poškození formací aduktů. Tyto mechanismy působení úzce souvisí s vývojem nervového systému, s učením i pamětí, ale mohou změnit i funkci nervového systému u dospělých organismů vznikem neurodegenerativních onemocnění (Majumdar *et al.* 2014).

Majumdar *et al.* ve své studii zkoumali vliv Arocloru 1254 na mozek myší. Zároveň použili i dvě látky, které byly uváděny v dalších studiích jako neuroprotektivní (koenzym Q10 a L-deprenyl) (obrázek 3). Dospěli k závěru, že Aroclor způsobuje neurotoxicitu oxidativním stresem. Dále potvrdili účinky koenzymu Q10 i L-deprenylu, kdy oba tyto přípravky dokázali do určité míry zmírnit příznaky použití Arocloru obnovením hladin glutathionu (GSH), aktivity katalázy (CAT), acetylcholinesterázy (AChE) a dalších cílových molekul, jejichž funkce byla ovlivněna Aroclorem (Majumdar *et al.* 2014).



Obrázek 3: Řezy mozkovou kůrou myší (převzato z Majumdar *et al.* 2014) – Obrázek znázorňuje A) řez mozkovou tkání po expozici Aroclorem 1254 - (c) přetížení tkáně, (d) degenerace tkáně, B) řez tkání u kontrolní skupiny (Ca-kapilára, N-nervová buňka), C) řez tkání skupiny vystavené Arocloru 1254 a léčena koenzymem Q10 (lze pozorovat zvrácení léze), D) řez tkání vystavené Arocloru a léčené L-deprenylem

1.2.2. Pesticidy používané v současnosti

Pesticidy jsou primárně navrženy jako toxické pro určité skupiny organismů, mohou mít však nepříznivý vliv na složky životního prostředí, a současně 95 % používaných pesticidů má potenciál ovlivnit necílové organismy (Gilden *et al.* 2010).

Některé pesticidy sestávají z perzistentních organických polutantů, ty jsou odolné vůči degradaci, a tak přetrvávají po dlouhou dobu nedotčené a přístupné živým organismům. Také mají schopnost bioakumulace, což znamená, že se jejich koncentrace v prostředí a

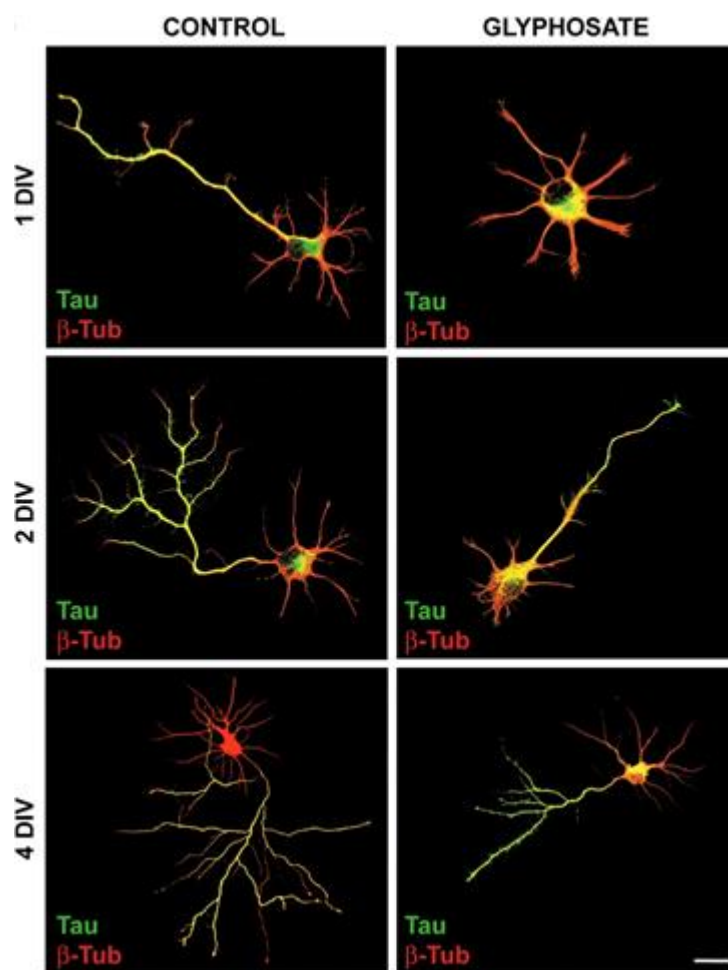
exponovaných tkáních zvyšuje. Tyto vlastnosti vedou k tomu, že u lidí můžeme detekovat hladiny pesticidů již dávno zakázaných a nepoužívaných (Gilden *et al.* 2010). Dílčí metabolity pesticidů mohou přímo ohrožovat lidské zdraví, stejně jako jejich nedostatečná degradace a depozice v půdě. Dopady některých sloučenin pesticidů mohou trvat i celá desetiletí. To nepříznivě ovlivňuje ochranu půdy, její rozmanitost i kvalitu (Kim *et al.* 2017).

Ačkoliv je v dnešní době značná část neurotoxických pesticidů zakázána, jiné se stále hojně používají i přes jejich prokázané toxické účinky. Tato kapitola zahrnuje pesticidy nejčastěji používané v České republice (zdroj Ministerstvo zemědělství, portál eAgri.cz).

1.2.2.1. Glyfosát

Glyfosát je organofosforová sloučenina, používaná jako herbicid a vysoušedlo plodin (Cattani *et al.* 2017). Jeho použití sahá přes zemědělství, zahradnictví, až po odstraňování porostů ve vodních systémech. Uvádí se, že glyfosát je nejvíce používaný herbicid jak ve světě (Martínez *et al.* 2018), tak i v ČR dlouhodobě zaujímá první místo z používaných herbicidů.

Expoziční cesta pro člověka může být skrze požití plodin ošetřených glyfosátem, či kontaminované podzemní vody. Agentura pro ochranu životního prostředí Spojených států amerických (USEPA) zařadila glyfosát, spolu s jeho hlavním metabolitem, kyselinou aminomethyl fosfonovou (AMPA), do nejméně toxické kategorie (prakticky netoxické a nedráždivé). Na druhou stranu Martínez *et al.* provedli studii, kde sledovali změnu neurotransmiterů v mozku myši vystaveným glyfosátu. Ta ukázala, že expozice glyfosátu je závislá na dávce. Pozorovali pokles serotoninu, dopaminu a norepinefrinu v různých částech mozku (*striatum hippocampus*, prefrontální cortex, hypotalamus, střední mozek), a po prostupu do mozku přes BBB může proto glyfosát působit neurotoxicky změnou serotonergního, dopaminergního a noradrenergního systému (Martínez *et al.* 2018). Jiná studie demonstruje, že glyfosát způsobuje neurotoxicitu na vývojových hipokampálních neuronech. Indukuje významný pokles počtu polarizovaných neuronů, odkládá neuronální diferenciaci a také indukuje pokles dendritické délky ve srovnání s kontrolami, jak demonstruje obrázek 4 níže. Ovlivnění samotného vývoje neuronů není zvráceno ani po odstranění glyfosátu. Glyfosát také indukoval změny v expresi Wnt5a, kdy se výrazně snížilo jeho množství. Obecně jsou signální dráhy Wnt důležité při tvorbě nervových obvodů (Coullery *et al.* 2016).



Obrázek 4: Ovlivnění neuronálního vývoje a morfologie podáním glyfosátu (upraveno a převzato z Coullery *et al.* 2016) – Obrázek znázorňuje neurony kultivované *in vitro* bez a po přidání glyfosátu. Neurony kultivované s glyfosátem vykazují změny; 1 den *in vitro* (DIV)-neurony nevytváří axony, 2 DIV a 4 DIV – v porovnání s kontrolními buňkami nedochází k dostatečnému dendritickému rozvětvení.

1.2.2.2. Alachlor

Alachlor byl v roce 2000 druhý nejčastěji používaný herbicid v ČR. Podle posledních dat ministerstva zemědělství ČR z roku 2017 se již nepoužívá (zdroj Ministerstvo zemědělství, portál eAgri.cz).

Nepříznivým účinkem Alachloru je jeho karcinogenita a toxicita pro člověka i ostatní živé organismy, dále je perzistentní a biologicky nerozložitelný (James a Hall 2015).

Mhadhbi Lazhar *et al.* ve své studii sledovali účinky Alachloru na raná vývojová stádia ryb a potvrdili akutní toxicitu a teratogenitu Alachloru. Jeho vliv se projevil tvorbou abnormálních skeletů, snížila se úspěšnost vylíhnutí a přežívání (Mhadhbi Lazhar 2012). V jiné studii se sledovala asociace Alachloru a dalších pesticidů s výskytem PD. Bylo pozorováno, že riziko propuknutí PD se zvyšuje se zvýšením koncentrace Alachloru i dalších pesticidů v podzemních vodách, proto lidé žijící v oblastech, kde se používají pesticidy ve vysokých koncentracích, mají nejvyšší nárůst rizika vzniku PD (James a Hall 2015).

1.2.2.3. Chlormekvát-chlorid

Chlormekvát – chlorid je označován jako nejpoužívanější růstový regulátor rostlin (Nisse *et al.* 2015; Xiagedeer *et al.* 2016). Podle údajů ze stránek ministerstva zemědělství ČR je to druhá nejčastěji používaná účinná látka v oblasti zemědělství v ČR. Ačkoliv je pokládán za bezpečný, vyskytlo se několik případů otrav způsobených chlormekvát-chloridem, přičemž smrt nastala nejpozději pár hodin po požití (Nisse *et al.* 2015).

Podle studií může chlormekvát-chlorid způsobit celkovou vývojovou toxicitu pro všechny orgány myšího embrya, a to v závislosti na dávce. Také způsobuje zpomalení růstu embrya (obr.5), přičemž ale nemá vliv na buněčnou smrt. Bylo tedy dále zkoumáno, jakým mechanismem dochází ke zpomalení růstu. Jeden ze závěrů byl, že chlormekvát-chlorid může cíleně působit na endokrinní a nervový systém embrya, neboť se jeho struktura podobá cholinu, což je prekurzorová molekula pro neurotransmitter acetylcholin, jež se podílí na funkcích nervové a endokrinní regulace (Xiagedeer *et al.* 2016).



Obrázek 5: Vliv chlormekvát-chloridu na velikost myšního embrya (převzato z Xiagedeer *et al.* 2016) – obrázek znázorňuje působení chlormekvát-chloridu použitého v různých koncentracích na myší embryo. Lze pozorovat zmenšení embrya v závislosti na koncentraci chlormekvát-chloridu.

1.2.2.4. Chlorpyrifos

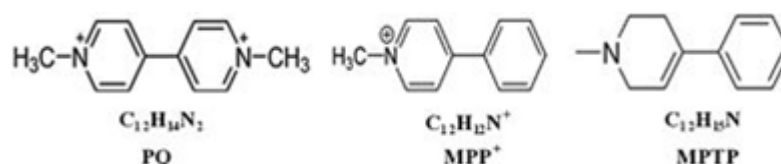
Chlorpyrifos je nejvíce používaným insekticidem na světě, patří do skupiny organofosfátů, což jsou látky, které se běžně vyskytují v pesticidních směsích (Lutz *et al.* 2005).

Organofosfáty jsou obecně látky, které v minulosti patřily mezi nejvíce používané insekticidy. Jsou známé jako inhibitory acetylcholinesterázy. Tato inhibice může vést k akumulaci acetylcholinu v neuromuskulárních a jiných synapsích a kontinuální neurotransmisi, která nakonec vede k synaptické dysfunkci. Dále mohou ovlivňovat metabolismus lipidů, sacharidů a proteinů, včetně účinků na sekreci inzulínu pankreatickými beta-buňkami. Tyto sloučeniny také mohou zvyšovat oxidativní stres a mohou deregulovat dopaminergní signalizaci a podle některých epidemiologických údajů organofosfáty zvyšují pravděpodobnost vzniku AD (Zaganas *et al.* 2013).

Podle studie Lutz *et al.*, kde studovali aktivitu chlorpyrifosu na myších, může interagovat s presynaptickými receptory M2, což jsou tzv. autoreceptory, a může tak dojít k inhibici acetylcholinu. Expozice tomuto pesticidu může také vést ke zvýšení cholinergní aktivity a významnému zpoždění aktivace oblastí mozku citlivých na cytokiny (Lutz *et al.* 2005).

1.2.2.5. Paraquat

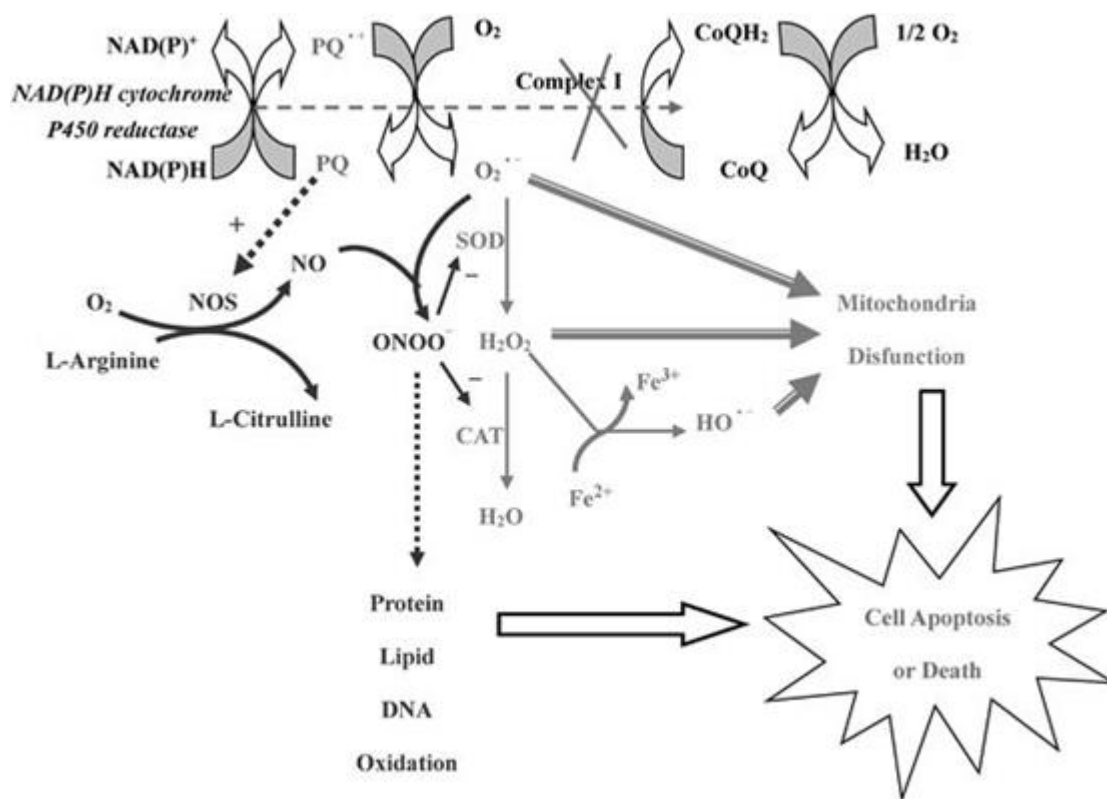
Paraquat (PQ) je herbicid, který je celosvětově hojně používán, zejména v Číně, Japonsku, Malajsii, Jižní Americe a Indii – naopak v EU je zakázán od roku 2007. Jeho molekulární struktura je podobná neurotoxinovému 1-methyl-4-fenylpyridiniovému iontu (MPP⁺) (obr.6), který je aktivním metabolitem 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (MPTP) (Zhang *et al.* 2016). To byl důvod, proč získal značnou pozornost výzkumníků, neboť MPTP je kontaminant nelicencované rekreační drogy, která vede ke vzniku příznaků parkinsonismu (Tomenson a Campbell 2011).



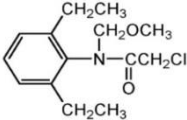
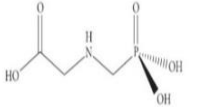
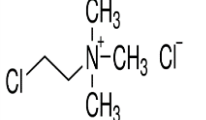
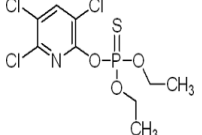
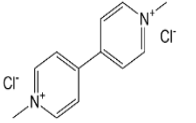
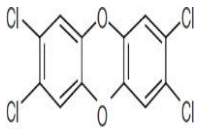
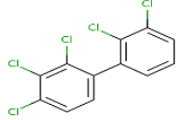
Obrázek 6: Molekulární struktura PQ, MPP⁺ a MPTP (převzato ze Zhang *et al.* 2016) – obrázek znázorňuje podobnost mezi molekulárními strukturami PQ, MPP⁺ a MPTP.

Zhang *et al.* se ve své studii zabývali i mechanismy, jakými PQ způsobuje neurotoxicitu. Uvádí, že PQ je silný induktor oxidativního stresu (obr.7), který může způsobit tvorbu oxidačních peroxidových produktů a ROS, inhibuje aktivitu mitochondriálního komplexu I, aktivuje dusíkaté reaktivní metabolity (NOS) a také ovlivňuje působení dopaminu (Zhang *et al.* 2016).

I samostatný PQ může mít vliv na rozvoj parkinsonismu a PD. Po požití může PQ pronikat do gastrointestinálního traktu (GI) společně s lektiny, které se uvádějí jako možné transportéry zvyšující toxicitu pesticidních a herbicidních látek. Lektiny jsou látky přítomné v jakékoliv stravě, avšak jako nebezpečné z hlediska působení pesticidů se označují pouze ty, které jsou v syrových potravinách. PQ požitý spolu s lektiny může být transportován přes *nervus vagus* až do mozkového kmene, kde může indukovat nervovou dysfunkci (Anselmi *et al.* 2018).



Obrázek 7: Oxidativní stres indukovaný paraquatem (převzato ze Zhang *et al.* 2016) – obrázek schematicky znázorňuje oxidativní stres indukovaný PQ, kdy PQ je redukován na PQ^{•+} pomocí NAD(P)H-cytochromu P450 reduktázou, což vede k inhibici aktivity komplexu I. V přítomnosti kyslíku je PQ^{•+} oxidován produkcí O₂^{•-}, ten je následně metabolizován na H₂O₂ a OH[•], což způsobuje dysfunkčnost mitochondrií, apoptózu případně nekrotickou smrt neuronů. PQ také vede k aktivaci NO syntázy a tvorbě dusíkatých radikálů (NO). NO reaguje s O₂^{•-} a vzniká ONOO⁻, což vede k oxidaci proteinů, lipidů a DNA a následně k apoptóze a smrti buněk.

Pesticidy používané v současnosti					
Název	Využití	Nemoci NS spojené s expozicí	Nejčastější mechanismy působení	Molekulární vzorec	Reference
Alachlor	Herbicid	PD	Oxidativní stres		James a Hall 2015
Glyfosfát	Herbicid	Odklad neuronální diferenciace	Změny exprese Wnt		Martínez <i>et al.</i> 2018 Coullery <i>et al.</i> 2016
Chlormekvát – chlorid	Růstový regulátor rostlin	Vývojová toxicita	Ovlivnění neurotransmiteru acetylcholinu		Xiagedeer <i>et al.</i> 2016
Chlorpyrifos	Insekticid	AD	Inhibice uvolňování Ach Zvýšení cholinergní aktivity Oxidativní stres		Zaganas <i>et al.</i> 2013 Lutz <i>et al.</i> 2005
Paraquat	Herbicid	PD	Oxidativní stres		Tomenson a Campbell 2011 Zhang <i>et al.</i> 2016
Pesticidy používané v 70. - 80. letech 20. století					
Agent orange – TCDD	Defoliant	AD, PD, Rakovina Vrozené malformace	Oxidativní stres Ukládání Amyloidu		Yang <i>et al.</i> 2018
Aroclor	PCB	Neurodegenerativní onemocnění	Oxidativní stres Snížení GSH Snížení AChE Snížení CAT		Tanaka <i>et al.</i> 2018

Tabulka 1: Tabulka shrnující informace o vybraných pesticidech – Tabulka shrnuje důležité informace o pesticidech používaných v současnosti i pesticidech používaných v 70-80. letech a trvale přítomných v životním prostředí.

2. Molekulární mechanismy toxicity látek znečišťujících životní prostředí

Znečištění ovzduší může mít nepříznivé účinky na CNS prostřednictvím narušení různých fyziologických, buněčných a molekulárních mechanismů. Vzhledem ke složité chemické povaze látek znečišťujících životní prostředí je patologie CNS pravděpodobně výsledkem synergické interakce více cest a mechanismů. Některé pesticidy jsou označovány jako tzv. endokrinní disruptory (EDC), čili jako skupina látek ovlivňující signalizaci hormonů, např. hormony štítné žlázy, a narušují tak funkci a homeostázu neuroendokrinního systému. Ačkoli přesné molekulární mechanismy, které jsou zodpovědné za neurotoxicitu vyvolanou polutanty, nejsou dostatečně pochopeny, experimentální a *post-mortem* studie naznačují, že tyto látky vyvolávají oxidativní stres, zánět v nervovém systému, poškození mozkomíšního svalstva a smrt buněk, tedy rysy charakteristické pro neurodegenerativní poruchy (Genc *et al.* 2012).

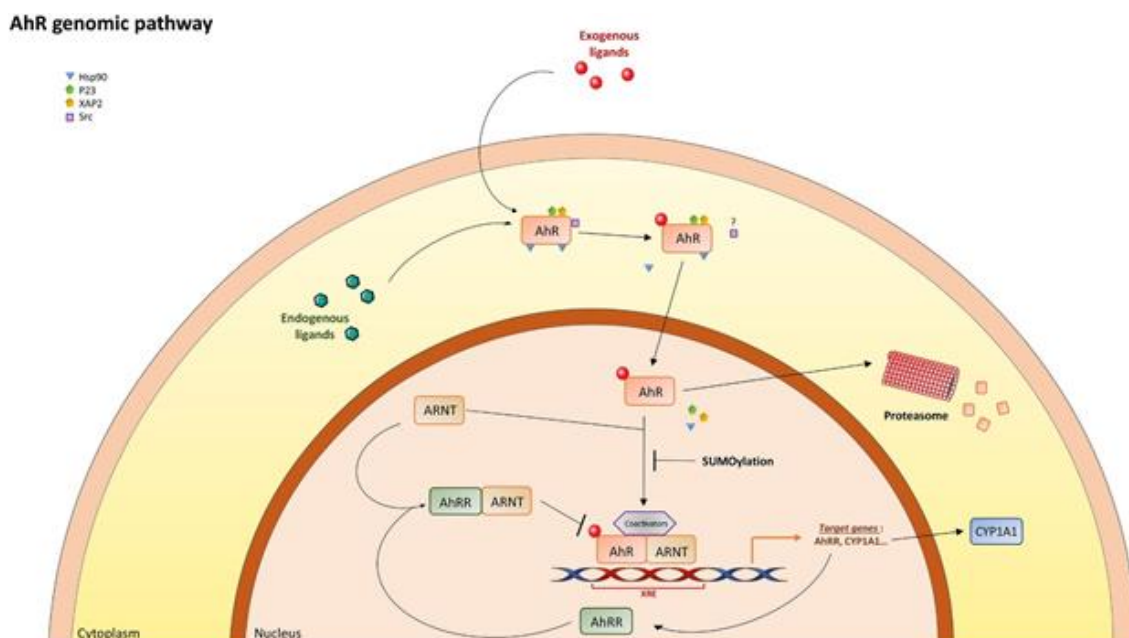
2.1. AhR signalizace

Receptor pro arylované uhlovodíky je ligandem aktivovaný multifunkční transkripční faktor. AhR byl objeven při studiu metabolismu arylových uhlovodíků a toxicitě dioxinů. I přes intenzivní výzkum není fyziologická funkce AhR u lidí plně pochopena. Hlavní problém jsou velké mezidruhové rozdíly a buněčně specifické funkce AhR (Bock 2017). V posledních letech se také poukazuje na důležitou roli AhR ve vývojových procesech ovlivňujících hematopoézu, imunitní systém a neurální diferenciaci (Wright *et al.* 2017).

AhR spolu se svým heterodimerním partnerem tzv. AhR jaderným translokátorem (ARNT) tvoří komplex, který zajišťuje aktivaci metabolismu xenobiotik a je spojován s reakcí organismu na expozici kontaminantami životního prostředí (Beischlag *et al.* 2008). V souvislosti s AhR jsou popisovány dvě cesty signalizace, genomová a nengenomová (Larigot *et al.* 2018), přičemž míra aktivace a poměr genomové vs. nengenomové cesty je závislý na mnoha faktorech, mj. na typu ligandu a cílové buňky. Obecným předpokladem zůstává, že majoritní cestou signalizace AhR je genomová cesta. PAHs a pesticidy mohou aktivovat signální dráhu AhR (Beischlag *et al.* 2008).

Při genomové cestě signalizace AhR (obr.8) projde ligand pomocí pasivní difúze přes plazmatickou membránu a naváže se na AhR, který se nachází v cytosolu v komplexu s chaperony. Následně vzniklý komplex ligand-receptor prochází konformačními změnami, dojde k disociaci chaperonového komplexu a translokaci AhR do jádra. V jádru se AhR váže se svým partnerským proteinem ARNT. Tento heterodimer následně rozeznává specifické sekvence DNA v promotorových a enhancerových oblastech cílových genů, označované jako XRE (z angl. xenobiotic response elements). Cílovými geny AhR signalizace jsou mj. enzymy metabolismu xenobiotik, jejichž indukovaná exprese a aktivita má za následek degradaci aktivujícího ligandu a postupné odeznívání aktivace AhR. Po exportu z jádra je následně AhR rychle degradován proteazomem (Larigot *et al.* 2018).

Jak již bylo zmíněno výše, některé pesticidy mohou působit jako ligandy AhR a aktivovat s ní spojenou genovou expresi, a zároveň každý tento ligand může aktivovat AhR jiným způsobem (Ghisari *et al.* 2015). Chronická aktivace AhR perzistentními polutanty (např. TCDD či PCB126) vede k rozvratu regulace buněčné proliferace a apoptózy, k deregulaci průchodu buněk buněčným cyklem a k narušení mezibuněčné komunikace. Není tedy překvapivé, že je spojena s rozvojem nádorového onemocnění a se změnou imunitní a zánětlivé odpovědi exponovaného organismu. Studie z posledních let navíc jasně prokazují endogenní roli AhR ve vývoji a funkci nervového systému (Juricek a Coumoul 2018).



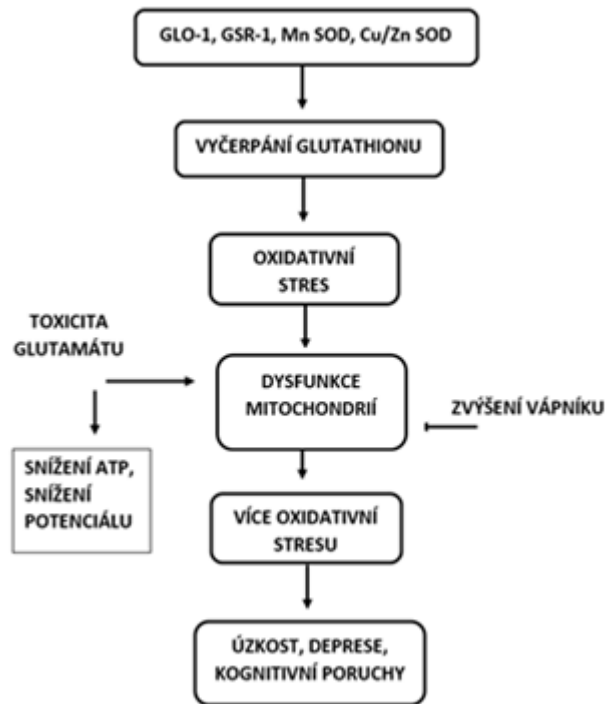
Obrázek 8: Genomická cesta signalizace AhR (převzato z (Larigot *et al.* 2018) – obrázek znázorňuje děje po navázání ligandu na AhR, jak bylo popsáno výše.

2.2. Oxidativní stres a ROS

Živočichové k obraně svých důležitých biologických procesů využívají antioxidační obranné mechanismy. Ruší tak účinky nebezpečných ROS pocházejících z exogenních faktorů (znečištěné ovzduší) (Valavanidis *et al.* 2008). V malých dávkách jsou však ROS považovány za nezbytné pro správný vývoj a funkci neuronů, zatímco nadměrné množství je nebezpečné (Salim 2017). ROS zahrnují superoxidový anion (O_2^-), peroxid vodíku (H_2O_2), a hydroxylové radikály ($OH\cdot$) (Schieber a Chandel 2014).

Pokud dojde k narušení rovnováhy mezi oxidačními a antioxidačními mechanismy v mozku, dochází ke vzniku oxidativního stresu (obr.9), což je stav, kdy dochází ke vzniku ROS ve vysokých koncentracích, ty pak ovlivňují synaptické signalizace a mechanismy plasticity mozku, což je nebezpečné pro jeho fyziologické funkce (Salim 2017), také dochází k peroxidaci membránových lipidů a oxidativnímu poškození DNA (Valavanidis *et al.* 2008). Pro antioxidační mechanismy buňky jsou nezbytné superoxid dismutáza (SOD), glyoxaláza (GLO-1), glutathion reduktáza (GSR-1), glutathionperoxidáza, kataláza, GSH, kyselina močová, kyselina askorbová a melatonin. Enzymy SOD usnadňují spontánní dismutaci superoxidových radikálů za vzniku H_2O_2 , který je dále odstraňován enzymy CAT a glutathionperoxidázou (Salim 2017).

Oxidativního stres a akumulace ROS mohou poškodit mozkové tkáně zvýšením propustnosti hematoencefalické bariéry, způsobují zápal a neuronální smrt. Tyto mechanismy podporují vznik psychických onemocnění jako jsou deprese, schizofrenie, bipolární porucha a poruchy autistického spektra. Také ovlivňují deficity v chování a kognitivní schopnosti. Podle studií jsou nejčastější cíle oxidativního stresu v mozku hipokampus, amygdala a prefrontální kůra (PFC) (Salim 2017).



Obrázek 9: Schématické znázornění působení oxidativního stresu (převzato ze Salim 2017) – Obrázek schematicky znázorňuje, jak může trvalý exogenní stres narušit rovnováhu mezi oxidačními a antioxidačními mechanismy v mozku a vést k následnému vzniku oxidativního stresu až ke vzniku kognitivních poruch.

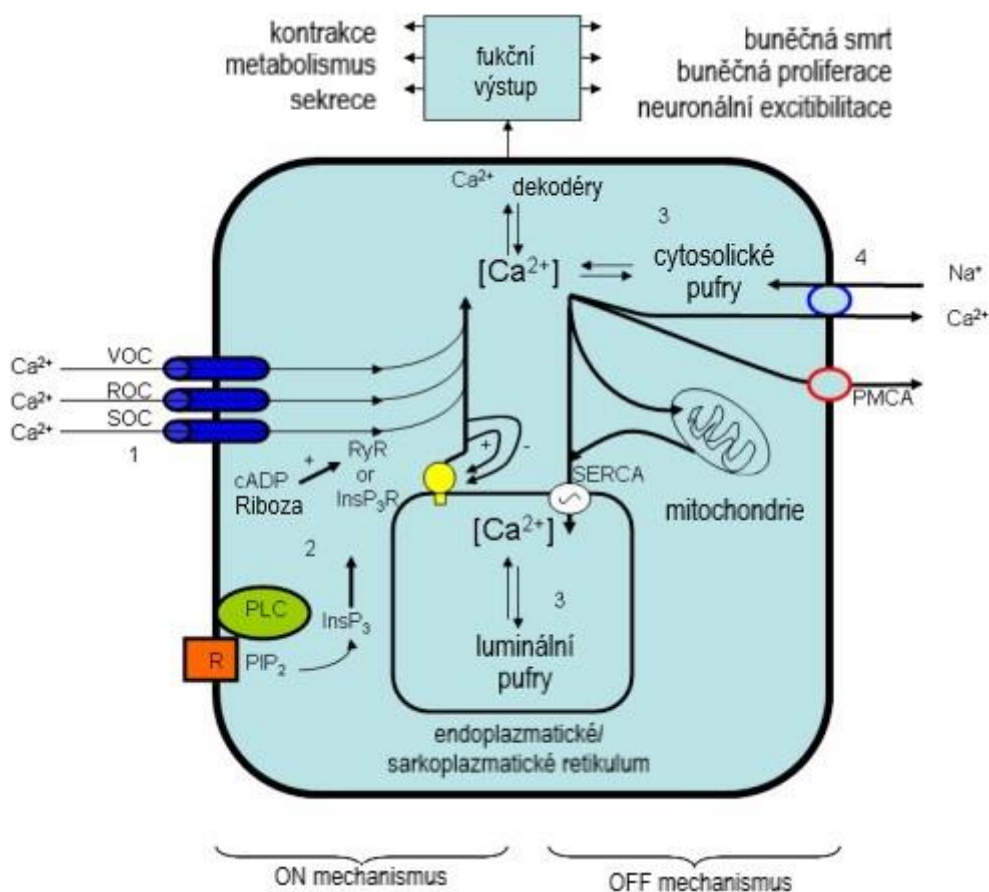
2.3. Ca^{2+} signalizace

Vápník je důležitá molekula, která slouží jako převodník signálů. Podílí se na buněčných funkcích potřebných pro přežití. Ca^{2+} vede k událostem jako jsou kontrakce, uvolňování neurotransmiterů a hormonů, buněčné dělení, diferenciace a smrt buněk. Expozice toxickým látkám, jako jsou environmentální a farmakologické neurotoxikanty, však narušuje signální funkci Ca^{2+} a to vede k buněčné dysfunkci a cytotoxicitě (Barhoumi *et al.* 2010).

Intracelulární hladiny Ca^{2+} jsou regulovány mechanismy ON/OFF (obr.10). Mechanismy ON používají napětím řízené kanály (VOC), receptorem řízené kanály (ROC) a skladováním řízené kanály (SOC) umístěné v plazmatické membráně. Ty umožňují vstup Ca^{2+} do buňky nebo uvolňování Ca^{2+} pomocí ryanodinových receptorů (RYRs) a inositol trifosfátových receptorů (InsP3R). Snížení Ca^{2+} pomocí InsP3 dojde k aktivaci zásob vápníku uložených v

endoplazmatickém retikulu (ER). Mechanismy OFF naopak odstraňují Ca^{2+} z cytoplazmy pomocí cytozolických pufrů, tzv. pump, jako je membránová $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ pumpa (vyskytující se hlavně v excitovatelných buňkách) a Ca^{2+} -ATPáza v plazmatické membráně (PMCA). K regulaci PMCA dochází pomocí kalmodulinu, kyselých fosfolipidů a protein kináz A a C (PKA a PKC) (Barhoumi *et al.* 2010).

Narušení či přestavba signální dráhy Ca^{2+} má vliv na rozvoj některých psychických onemocnění, jako je AD, schizofrenie a bipolární porucha (Berridge 2012). Dochází ke zvýšení aktivity InsP_3R , mechanismy OFF nedokážou odfiltrovat množství Ca^{2+} , dojde k překročení kapacity endoplazmatického retikula (ER), mitochondrií, a tak se vápník hromadí uvnitř, což může vést až ke smrti buněk (Barhoumi *et al.* 2010).



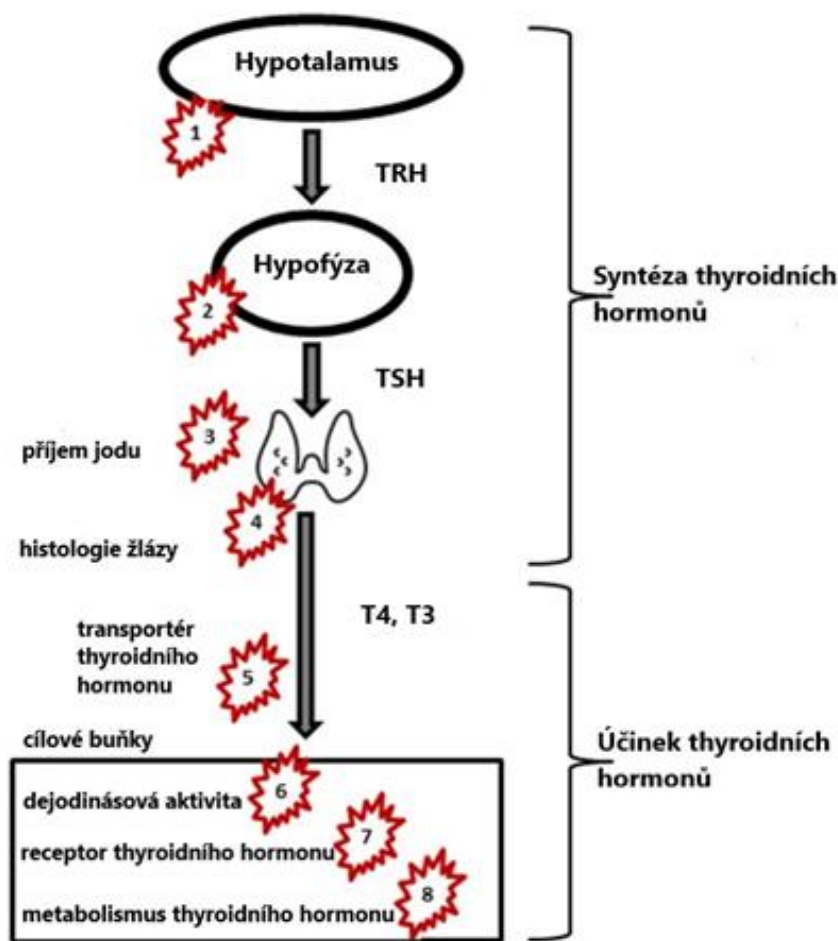
Obrázek 10: Schématické znázornění ON/OFF mechanismů v regulaci Ca^{2+} (převzato a upraveno z Barhoumi *et al.* 2010) – Obrázek znázorňuje regulaci Ca^{2+} pomocí ONN/OFF mechanismů, které jsou zprostředkované kanály v plazmatické membráně, cytosolickými pufrů a pumpami. (SERCA – Ca^{2+} - ATPáza v membráně endoplazmatického retikula, PLC-fosfolipáza C, PIP₂ – membránový fosfolipid)

2.4. THR signalizace

Thyroidní hormony (TH) jsou důležité pro správný vývoj mozku. Nedostatek TH během vývoje plodu a u malých dětí způsobuje mentální retardaci a neurologické deficity. TH regulují celou řadu biologických procesů, z nichž nejdůležitější je proliferace prekursorů neuronů, buněčná migrace a diferenciaci. Geny, které se podílejí na zrání mozku jsou často ovlivňovány právě TH prostřednictvím jejich vazby na receptory thyroidních hormonů (THR) (Ghisari *et al.* 2015).

Nedostatečná funkce štítné žlázy je často spojována s nedostatkem jódu. V posledních letech se však ukazuje, že dalším spouštěčem nedostatečnosti mohou být látky znečišťující životní prostředí, zvláště ty, které narušují endokrinní systém (obr.11). Tyto látky mohou zasahovat do funkce štítné žlázy na několika úrovních: v hypotalamu a hypofýze, čili v místech centrálního regulačního systému, ovlivňují produkci hormonů štítné žlázy a jejich přenos, funkci a metabolismus (Ghassabian a Trasande 2018).

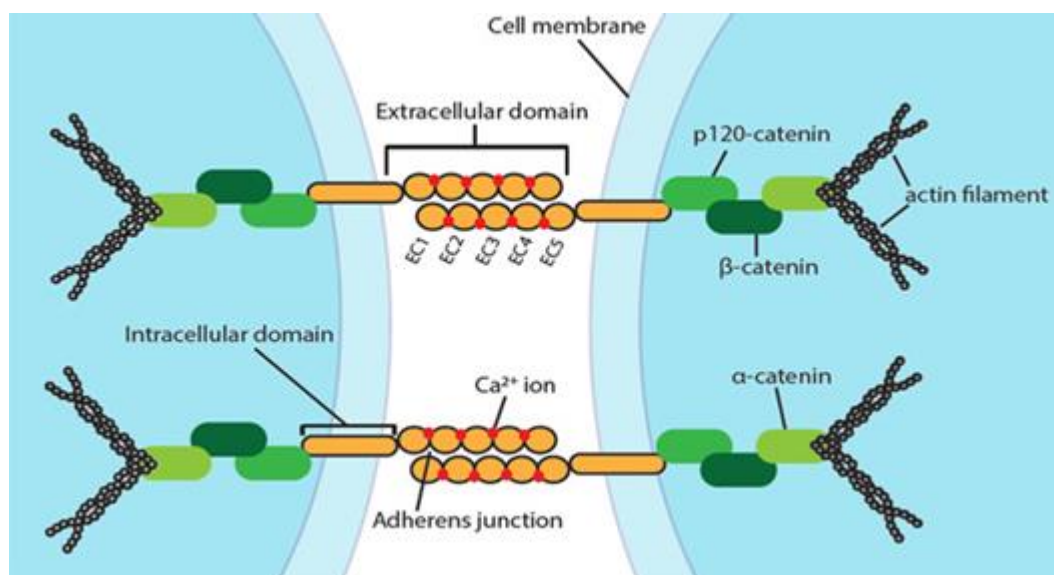
Některé studie naznačují, že expozice některým pesticidům, jako například Chlorpyrifos, mohou snížit hladinu tyroxinu (T4) a hormonu stimulující štítnou žlázu (TSH) v krevním séru myši, také prenatální expozice tohoto pesticidu snížila koncentraci T4, čímž se zvyšuje potenciál narušení signalizace TH ve vyvíjejícím se mozku. U lidí vystaveným některým pesticidům byla také hlášena hypotyreóza, zvýšené množství TSH, a naopak snížené v případě T4 a trijodtyroninu (T3) (Ghisari *et al.* 2015). Také PCB mohou přímo interagovat se signalizací TH ve vyvíjejícím se lidském mozku a měnit tak průběh neurální diferenciaci, což může mít za následek kognitivní deficity v lidské populaci (Fritsche *et al.* 2005).



Obrázek 11: Signální kaskáda thyroidního hormonu a chemikálie narušující endokrinní systém (převzato a upraveno z Ghassabian a Trasande 2018) – Obrázek znázorňuje místa působení chemikálií narušujících signální dráhu thyroidního hormonu. Insekticidy: 1, 2, 5, 8; cigaretový kouř: 3; pesticidy: 4, 5, 7; TCDD a PCB: 5, 7.

2.5. Mezibuněčná komunikace – Kadheriny

Kadheriny patří do skupiny transmembránových proteinů závislých na vápníku. Působí jako buněčné adherentní molekuly, které tvoří adherentní spoje (AJs) pro vazbu buněk v tkáních a také se podílejí na přenosu signálu mezi buňkami (obr.12) (Hawi *et al.* 2018). Kadheriny hrají také důležitou roli ve vývoji neurální trubice, tvorbě synapsí, migraci neuronů, diferenciaci šedé hmoty (Redies *et al.* 2012). Komplex kadherin-katenin je důležitý pro regulaci dendritické a synaptické architektury a pro celkovou morfogenezi CNS (Hawi *et al.* 2018).



Obrázek 12: Struktura adherentních spojů (převzato z Hawi *et al.* 2018) – Obrázek znázorňuje strukturu adherentních spojů, které jsou tvořeny Kadheriny. Ty se skládají z extracelulární a intracelulární domény. Na extracelulární doménu se váže Ca^{2+} a intracelulární doména se váže ke kateninům a následně k buněčnému cytoskeletu (aktinová vlákna). Extracelulární domény pak mezi sebou tvoří adherentní spojení, které umožňuje přenos signálu mezi buňkami.

Wang *et al.* sledovali vliv imidaclopridu (látka ze skupiny pesticidů) na generování buněk kraniálních nervových hřebenů během vývoje embryí u kuřat. Tyto buňky mají schopnost diferencovat, a tak tvořit většinu tkání embrya včetně periferního nervového systému. Zjistili, že imidacloprid reguluje řadu genů a mezi nimi i geny pro epiteliální kadherin-6B (Cad6B), což je molekula adheze. V přítomnosti imidaclopridu došlo ke zvýšení exprese Cad6B, E-kadherinu a k deregulaci N-kadherinu. Došlo tak k abnormálnímu formování buněk kraniálních nervových hřebenů, čili došlo k vadnému vývoji lebeční kosti (Wang *et al.* 2016).

3. Neuropatologické stavy spojené s chronickou expozicí savců polutantům

Nemoci nervové soustavy jsou často spojovány s expozicí toxickým látkám znečišťujícím životní prostředí. Proto se tato kapitola bude věnovat několika onemocněním, která nejčastěji postihují lidskou populaci a na jejichž léčbu jsou vynakládány nemalé prostředky. Většina těchto nemocí je však nevléčitelná a léčba pouze zmírňuje jejich příznaky a nevede k jejich odstranění.

3.1. Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba je hlavní příčinou demence. Je to neurodegenerativní onemocnění charakterizované selháním a agregací proteinů, oxidativním stresem a mitochondriálními abnormalitami. Vyznačuje se pozvolným nástupem a progresí deficitu ve více než jedné oblasti kognice včetně epizodické paměti a nálady, dále změn chování, jazyka, praxe a pozornosti. Nejčastějším časným příznakem je obtížné zapamatování si nově získaných informací. Ohrožené oblasti mozku jsou přední mozek, kortex a amygdala, což jsou oblasti zapojené do učení, paměti, pozornosti a emoční regulace. Existují dvě formy AD: Sporadická AD a familiární AD (FAD). Sporadická AD je charakterizována závažným progresivním poklesem kognice a zvýšenou úmrtností neuronálních buněk. FAD se vyvíjí mnohem rychleji a je způsobena mutacemi ve složkách amyloidu, apolipoproteinu E4 (ApoE4), presenilinu 1 a 2 (PS1 a PS2) a příbuznému receptoru pro sortilin 1 (SORL1) (Singh *et al.* 2013).

Epidemiologické důkazy o spojení mezi expozicí látek znečišťujících životní prostředí a AD podává spousta studií. Potvrdila se souvislost mezi chronickou expozicí PM2.5, zvýšeným neuronálním poškozením a vznikem zánětu v mikroglíích, spolu se vznikem oxidativního stresu (Wang *et al.* 2018). Také existuje přímé spojení mezi PM a zvýšením hladin aktivovaných gliových buněk, β – amyloidu (Jang *et al.* 2018) a také zvýšenou tvorbou plaků β – amyloidu (Kilian a Kitazawa 2018). Všechny důkazy nasvědčují tomu, že expozice člověka znečištěnému ovzduší zvyšuje riziko kognitivního poklesu a později rozvoj AD (Hullmann *et al.* 2017).

3.2. Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba (PD) je nejčastější vážná neurodegenerativní porucha pohybu na světě. Postihuje okolo 1% dospělých lidí ve věku nad 60 let, ale není to pouze onemocnění „starých“ lidí. Postihnuti mohou být všechny věkové kategorie včetně novorozenců (tzv. novorozenecká Parkinsonova choroba). Při onemocnění dochází ke ztrátě neuronů v *substantia nigra*, což je specifická část středního mozku. Hlavními znaky PD jsou rigidita, třes, bradykineze a posturální nestabilita (Samii *et al.* 2004). Jiné příznaky PD, které nejsou spojené s poruchou motoriky, jsou porucha kognitivních funkcí, poruchy spánku, dysfunkce čichu a deprese. Tyto příznaky se mohou týkat porušení dalších oblastí mozku. Nicméně léze v *substantia nigra pars compacta* (SNpc), které se projevují v striatu a hrají podstatnou roli při řízení motorické funkce, zůstávají nejdůležitějšími pro vývoj tohoto onemocnění. Nástup onemocnění je zákeřný a progres je obvykle pomalá. Existuje obrovská variabilita mezi postiženými v příznacích. Bylo zjištěno, že PD je klinicky diagnostikována až ve chvíli, kdy dojde ke ztrátě alespoň 60% dopaminergních neuronů SNpc (Moretto a Colosio 2013). Ve většině případů je onemocnění asymetrické a reaguje na léčbu dopaminem (Samii *et al.* 2004).

Jak již bylo zmíněno výše, mnohé výsledky analýz ukazují významnou souvislost mezi hladinou pesticidů v podzemních vodách a výskytem PD. Při každém zvýšení koncentrace pesticidů o 0,01 mg/l dochází k 3% zvýšení rizika PD. Současně zde koreluje věk, což znamená, že se zvyšujícím se věkem roste i riziko PD (James a Hall 2015).

Některé nebo většina příznaků "klasického" PD může být také součástí jiných syndromů a obvykle se popisuje jako "parkinsonismus". Obecně se termín "parkinsonismus" používá pro syndromy, které jsou důsledkem expozice toxickým látkám, lékům, nebo jako důsledek ischemického poškození (Moretto a Colosio 2013).

Existují i rodinné (genetické) formy PD, které tvoří až 15% všech případů a většina patří k tzv. ranému nástupu, čili před padesátým rokem života (Klein 2006). Mnohá pozorování vedla k hypotéze, že faktory životního prostředí hrají velkou roli ve vývoji PD. Bylo předpokládáno, že úmrtí dopaminergních neuronů může být způsobeno agregací α -synucleinu, dysfunkcí proteozomu a lysosomálního systému a sníženou mitochondriální aktivitou. Dále excitotoxicita a zánět jsou mechanismy, které podporují neuronální degeneraci (Obeso *et al.* 2010).

Mezi organické polutanty spojované se vznikem a rozvojem PD patří PQ (Cheng *et al.* 2018), PM 2.5 a PM10, pocházející z dopravy (Kasdagli *et al.* 2019), a v neposlední řadě PCB, které jsou spojovány s genovými podpisy specifickými pro PD (Bohler *et al.* 2019).

3.3. Roztroušená a amyotrofická laterální skleróza

Roztroušená skleróza (MS) je chronické autoimunitní onemocnění centrální nervové soustavy, charakteristické výskytem zánětu, demyelinizací a ztrátou axonů od brzkého stádia onemocnění (Vidal-Jordana a Montalban 2017). Léze CNS způsobují neurologickou dysfunkci a systémové stavy jako je únava, bolest, deprese a může dojít i k nevratné invaliditě. Raná fáze onemocnění bývá obvykle relapsující a remitující, ale u většiny postižených se časem rozvíjí sekundárně progresivní onemocnění (Nicholas a Rashid 2013). MS se rozvíjí u geneticky citlivějších jedinců, kteří byli vystaveni různým spouštěcím faktorům, např. virus Epstein – Barr, užívání tabáku, vitamín D (Vidal-Jordana a Montalban 2017) a dalším environmentálním podnětům.

Jedním z rizikových faktorů pro vznik MS může být znečištěné prostředí. Podle studie Lavery *et al.* hrají PM10 důležitou roli v etiologii MS u žen (Lavery *et al.* 2018) podobně jako expozice PM2.5. Proto jsou obyvatelé měst více ohroženi vznikem MS, než ti, kteří žijí na venkově (Tateo *et al.* 2018).

Myotrofická laterální skleróza (ALS) je progresivní, nevléčitelné paralytické onemocnění, kdy dochází k degeneraci motorických neuronů v mozku a míše. Smrt pacientů nastává zhruba do pěti let od propuknutí nemoci a je způsobena dýchací paralýzou. V průběhu nemoci dochází k odumírání mozkového kmene a spinálních motorických neuronů. Také dochází k denervační atrofii svalů jazyka, orofaryngu a končetin. Buněčným znakem je proliferace astroglíí a mikroglií při degeneraci motorických neuronů. ALS může být sporadická nebo familiární - v obou případech dochází k seskupování cytoplazmatických proteinů v motorických neuronech (Brown a Al-Chalabi 2017).

Bylo zjištěno, že environmentální expozice POPs hraje důležitou roli v patogenezi ALS, kdy jejich zvyšující se koncentrace ovlivňuje úmrtnost pacientů nezávisle na jejich věku či pohlaví. POPs, které nejvíce přispívají ke zvýšení rizika ALS, jsou PCB a polybromované

difenylethery, které jsou známé jako zpomalovače hoření, které se uvolňují do každodenního prostředí člověka z nábytku, plastů a polyuretanových pěň (Goutman *et al.* 2019).

Dostupné terapie MS primárně tlumí zánětlivé pochody a progresi onemocnění mají jen částečně pod kontrolou. Slibný nový lék je Laquinimod, který byl nedávno postoupen do třetí fáze testování zahrnující klinické studie. Ty prokázaly, že má příznivé účinky při oddálení progresu onemocnění a prevenci atrofie mozku a naznačuje jeho potenciální neuroprotektivní účinky (Kolb-Sobieraj *et al.* 2014). V kontextu role AhR v patogenezi NS způsobené jeho toxickými ligandy je bezesporu zajímavé, že na molekulární úrovni léčivo způsobuje aktivaci AhR a tím pádem omezuje jeho přípustnost pro toxické POPs dioxinového typu (Kaye *et al.* 2016). Dalším slibným lékem je Daklizumab, který vnímá MS jako autoimunitní onemocnění zprostředkované CD4⁺ T buňkami (Pérez Miralles 2018).

3.4. Deprese

Deprese je v dnešní době velmi rozšířené chronické duševní onemocnění, které ovlivňuje myšlení, náladu i fyzické zdraví. Je charakterizována skleslou náladou, nedostatkem energie, smutkem, nespavostí a neschopností užívat si život (Cui 2015). Mezi faktory, které přispívají k ovlivnění nálady, vzniku deprese či sebevraždám, patří především tíživá sociální situace, chronické onemocnění a také životní prostředí (Gładka *et al.* 2018).

Oxidativní stres, ROS a také ovlivnění signální dráhy Nrf2/NLRP3, která zprostředkovává vznik neurozánětu, jsou považovány za mechanismy, které přispívají k rozvoji deprese. Podobně jako zvýšení prozánětlivých cytokinů vyvolává depresivní chování u zvířat (Chu *et al.* 2019). Na fyziologické úrovni se jeví jako příčina těchto stavů změna v hladinách neurotransmiterů serotoninu a dopaminu a jejich následně narušené signalizace (Post a Warden 2018). Yolton *et al.* ve své studii uvádějí, že časná expozice znečišťujícím látkám pocházejících z dopravy (PAHs, těžké kovy, PMs) má souvislost se vznikem deprese a úzkostných stavů u dětí (Yolton *et al.* 2019). Také další studie podávají důkazy o spojitosti PM2.5, které indukují zánět a oxidativní stres s depresí, pokusy o sebevraždu, či zvýšenou úzkostí (Chu *et al.* 2019).

3.5. Autismus

Mezi onemocnění autistického spektra (ASD) jsou řazeny Aspergerův syndrom, pervazivní vývojová porucha – jinak nespécifikovaná (PDD-NOS) a autismus. Autismus je neurodegenerativní choroba, která spadá do kategorie vývojových poruch. Klasické symptomy tohoto onemocnění se objevují kolem třetího roku života. Jsou to problémy v socializaci, kdy chybí snaha o sdílení požitků a zájmů, zpožděná vzájemná interakce a navazování přátelství. Dalším znakem je opožděný vývoj jazyka bez potřeby kompenzace gesty a dále opakované vzorce chování (Levy *et al.* 2009). Obecně je vznik ASD spojován se vznikem abnormalit při vývoji mozku během těhotenství a po porodu (Grova *et al.* 2019).

Některé studie také poukazují na to, že děti s poruchou autistického spektra mají vyšší úroveň oxidativního stresu, dochází k vyšší aktivaci mikroglíí a stejně tak k neurozánětu (Costa *et al.* 2017). Vyskytují se také informace, že prenatální vystavení látkám, které se chovají jako EDC může vyvolávat onemocnění autistického spektra prostřednictvím změn v genové expresi a dochází tak k ovlivnění signálních drah hormonů, metylaci DNA a ke změně exprese malých RNA (Marí-Bauset *et al.* 2018). Vznik autismu je spojován s expozicí DE (Costa *et al.* 2017), také s expozicí PM2.5 (Fu *et al.* 2019), EDC (Marí-Bauset *et al.* 2018), perzistentních organických polutantů (Grova *et al.* 2019), či dioxinů (Guo *et al.* 2018). Všechny tyto látky ovlivňují správný vývoj mozku v prenatálním i postnatálním období a zvyšují riziko vzniku nejen poruch autistického spektra, ale i dalších neurodegenerativních chorob. Současně jsou permanentně přítomné v životním prostředí, takže se jejich expozici do značné míry nelze vyhnout.

Závěr

Shrnutí všech látek patřících do kategorie pesticidů a polycyklických aromatických uhlovodíků je prakticky nemožné. Do životního prostředí je uvolňováno obrovské množství těchto látek, a proto do výše uvedených kapitol byly vybrány pouze ty látky, kterým je z experimentálního hlediska věnována největší pozornost a které se nejčastěji vyskytují v našem životním prostředí:

- Pevné částice pocházejí nejčastěji z nedokonalého spalování v motorech dopravních prostředků, ze sopečné činnosti, nebo jako prachové částice. Do organismu vstupují nejčastěji dýchacími cestami a podílejí se na zvýšení oxidativního stresu a produkce ROS.
- PAHs jsou látky toxické a karcinogenní. Do těla vstupují navázané na pevné částice či v dietě. Podílejí se na zvyšování oxidativního stresu a produkci ROS. Také přispívají k aktivaci mikroglií, poškozují DNA a aktivují signální dráhy např. AhR, čímž přispívají ke vzniku neurodegenerativních chorob.
- Pesticidy jsou látky záměrně uvolňované do prostředí pro ničení nežádoucích organismů jako jsou houby, škůdci a hmyz. Pro tuto bakalářskou práci byly vybrány pesticidy primárně používané v posledních letech v ČR jako glyfosát, Chlormekvát-chlorid, Chlorpyrifos, ale i ty, které jsou dlouhodobě zakázány jako Agent Orange, Aroclor, či již nepoužívané jako Paraquat a Alachlor.

Obecně PAHs a pesticidní látky přispívají ke vzniku neurodegenerativních chorob jako jsou Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, onemocnění autistického spektra, roztroušená skleróza a deprese. Ovlivňují různé molekulární mechanismy, např. AhR, thyroïdní a vápníkovou signalizaci, oxidativní stres a produkci ROS. Působí jako exogenní ligandy vnitrobuněčných receptorů, čímž ovlivňují transkripci cílových genů nebo působí jako endokrinní disruptory a narušují hormonální činnost. Tím dochází k narušování správné funkce mozku a vzniku těchto chorob.

Všechny mechanismy působení toxických látek však nejsou stále objasněny. Proto by mohl budoucí výzkum v rámci této problematiky nastínit jejich dosud nespecifikované molekulární oblasti působení a tím rozšířit možnosti léčby či ochrany vůči nepříznivým vlivům těchto látek.

4. Seznam zkratek

2,4-D	2,4 dichlorfenoxyoctová kyselina
2,4,5-T	2,4,5-trichlorfenoxyoctová kyselina
3-MC	3-metylchlorantren
Aβ	Amyloid β
AD	Alzheimerova choroba (z ang. „Alzheimer disease”)
AhR	Receptor pro arylové uhlovodíky (z ang. „Aryl hydrocarbon receptor“)
AChE	Acetylcholinesteráza
AJs	Adherentní spoje (z ang. „Adherens junctions“)
ALS	Amyotrofická laterální skleróza
AMPA	Kyselina aminomethylfosfonová
ApoE4	Apolipoprotein E4
ARNT	AhR jaderný translokátor (z ang. „Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator“)
ASD	Onemocnění autistického spektra (z ang. „Autism spectrum disorder“)
BaP	Benzo(a)pyren
Cad6B	Gen pro epiteliální kadherin – 6B
CAT	Kataláza (z ang. „CAtalase“)
DDT	Dichlorodifenyl-trichlorethan
DE	Výfukové plyny (z ang. „Diesel exhausts“)
DEPs	Částice obsažené ve výfukových plynech diesellových motorů (z ang. „Diesel exhaust particles“)
DIV	Den <i>in vitro</i>
EDC	Endokrinní disruptory (z ang. „Endocrine-disrupting chemical“)
ER	Endoplazmatické retikulum
FAD	Familiární AD

GI	Gastrointestinální trakt
GLO-1	Glyoxaláza
GSH	Glutathion
GSR-1	Glutathion reduktáza
H₂O₂	Peroxid vodíku
HA	Hydroxyatrazin
HAHs	Halogenované aromatické uhlovodíky (z ang. „HAlogenated aromatic hydrocarbos“)
InsP3R	Receptory inositol trifosfátu
LPS	Lipopolysacharid
MPP⁺	1-methyl-4-fenylpyridiniový iont
MPTP	1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MS	Roztroušená skleróza (z ang. „Multiple sclerosis“)
O₂^{·-}	Superoxidový anion
OH[•]	Hydroxylový radikál
PAHs	Polycyklické aromatické uhlovodíky (z ang. „Polycyclic aromatic hydrocarbons“)
PCB	Polychlorované bifenyly (z ang. „Polychlorinated biphenyls“)
PD	Parkinsonova choroba (z ang. „Parkinson disease“)
PDD – NOS	Pervazivní vývojová porucha – jinak nespecifikovaná
PFC	Prefrontální kůra (z ang. „Prefrontal cortex“)
PKA	Proteinkináza A
PIP2	Membránový fosfolipid
PKC	Proteinkináza C
PLC	Fosfolipáza C
PM	Pevné částice znečišťující životní prostředí (z ang. „particulate matter“)
PM2.5	Jemné pevné částice

PM10	Hrubé pevné částice
PMCA	Ca ²⁺ - ATPáza v plasmatické membráně
PON2	protizánětlivý enzym paraoxonáza 2
POPs	Perzistentní organické polutanty (z ang. „Persistent organic pollutants“)
PQ	Paraquat
PS1	Presenilin 1
PS2	Presenilin 2
ROC	Receptorem řízené kanály (z ang. „Receptor-operated calcium channels“)
ROS	Reaktivní kyslíkové radikály (z ang. „Reactive Oxygen Species“)
RYR	Ryanodinový receptor
SERCA	Ca ²⁺ - ATPáza v membráně endoplazmatického retikula (z ang. „endoplasmatic reticulum Ca ²⁺ ATPase v
SNpc	<i>Substantia nigra pars compacta</i>
SOC	Skladováním řízené kanály (z ang. „Store-operated calcium channels“)
SOD	Superoxid dismutáza
SORL1	Receptor sortilin 1
T3	Trijodtyronin
T4	Tyroxin
TCDD	2,3,7,8-tetrachlordibenzo- <i>p</i> -dioxin
TH	Thyroidní hormon
THR	Receptor thyroideálního hormonu
TNF-α	Faktor nekrotizující nádor α (z ang. „Tumor necrosis factor α “)
TSH	Hormon stimulující štítnou žlázu
USEPA	Agentura pro ochranu životního prostředí Spojených států amerických (z ang. „United States Environmental Protection Agency“)
VOC	Napětím řízené kanály (z ang. „Voltage-operated calcium channels“)
XRE	Xenobiotická odpověď (z ang. „xenobiotic response elements“)

5. Seznam použité literatury

Anselmi, L., C. Bove, F. H. Coleman, K. Le, M. P. Subramanian, K. Venkiteswaran, T. Subramanian, a R. A. Travagli. 2018. „Ingestion of Subthreshold Doses of Environmental Toxins Induces Ascending Parkinsonism in the Rat". *NPJ Parkinson's Disease* 4: 30. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0066-0>.

Barhoumi, Rola, Yongchang Qian, Robert C. Burghardt, a Evelyn Tiffany-Castiglioni. 2010. „Image Analysis of Ca²⁺ Signals as a Basis for Neurotoxicity Assays: Promises and Challenges". *Neurotoxicology and Teratology* 32 (1): 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2009.06.002>.

Beaulieu, Anne, a Kristen Fessele. 2003. „Agent Orange: Management of Patients Exposed in Vietnam". *Clinical Journal of Oncology Nursing* 7 (3): 320–23. <https://doi.org/10.1188/03.CJON.320-323>.

Beischlag, Timothy V., J. Luis Morales, Brett D. Hollingshead, a Gary H. Perdew. 2008. „The Aryl Hydrocarbon Receptor Complex and the Control of Gene Expression". *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression* 18 (3): 207–50. ISSN: 1045-4403

Berridge, Michael J. 2012. „Calcium Signalling Remodelling and Disease". *Biochemical Society Transactions* 40 (2): 297–309. <https://doi.org/10.1042/BST20110766>.

Bock, Karl Walter. 2013. „The Human Ah Receptor: Hints from Dioxin Toxicities to Deregulated Target Genes and Physiological Functions". *Biological Chemistry* 394 (6): 729–39. <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0340>.

Bock, Karl Walter. 2017. „Human and rodent aryl hydrocarbon receptor (AHR): from mediator of dioxin toxicity to physiologic AHR functions and therapeutic options". *Biological Chemistry* 398 (4). <https://doi.org/10.1515/hsz-2016-0303>.

Bohler, Sacha, Julian Krauskopf, Almudena Espín-Pérez, Stephan Gebel, Domenico Palli, Panu Rantakokko, Hannu Kiviranta, Soterios A. Kyrtopoulos, Rudi Balling, a Jos Kleinjans. 2019. „Genes Associated with Parkinson's Disease Respond to Increasing Polychlorinated Biphenyl Levels in the Blood of Healthy Females". *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* 250 (duben): 107–17. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.005>.

Brown, Robert H., a Ammar Al-Chalabi. 2017. „Amyotrophic Lateral Sclerosis". Editoval Dan L. Longo. *New England Journal of Medicine* 377 (2): 162–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1603471>.

Cattani, Daiane, Patrícia Acordi Cesconetto, Mauren Kruger Tavares, Eduardo Benedetti Parisotto, Paulo Alexandre De Oliveira, Carla Elise Heinz Rieg, Marina Concli Leite, et al. 2017. „Developmental Exposure to Glyphosate-Based Herbicide and Depressive-like Behavior in Adult Offspring: Implication of Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress". *Toxicology* 387 (červenec): 67–80. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.06.001>.

Cole, Toby B., Jacki Coburn, Khoi Dao, Pam Roqué, Yu-Chi Chang, Vrinda Kalia, Tomas R. Guilarte, Jennifer Dzedzic, a Lucio G. Costa. 2016. „Sex and Genetic Differences in the Effects of Acute Diesel Exhaust Exposure on Inflammation and Oxidative Stress in Mouse Brain". *Toxicology* 374 (prosinec): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.11.010>.

Committee to Review the Health Effects in Vietnam Veterans of Exposure to Herbicides-Tenth Biennial Update, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine, a National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2016. *Veterans and Agent Orange: Update 2014*. Washington, D.C.: National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/21845>.

Costa, Lucio G., Toby B. Cole, Jacki Coburn, Yu-Chi Chang, Khoi Dao, a Pamela J. Roqué. 2017. „Neurotoxicity of Traffic-Related Air Pollution". *Neurotoxicology* 59: 133–39. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.11.008>.

Coullery, Romina P., María E. Ferrari, a Silvana B. Rosso. 2016. „Neuronal Development and Axon Growth Are Altered by Glyphosate through a WNT Non-Canonical Signaling Pathway". *NeuroToxicology* 52 (leden): 150–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.12.004>.

Cui, Ranji. 2015. „Editorial: A Systematic Review of Depression". *Current Neuropharmacology* 13 (4): 480. ISSN: 1875-6190

Fritsche, Ellen, Jason E. Cline, Ngoc-Ha Nguyen, Thomas S. Scanlan, a Josef Abel. 2005. „Polychlorinated Biphenyls Disturb Differentiation of Normal Human Neural Progenitor Cells: Clue for Involvement of Thyroid Hormone Receptors". *Environmental Health Perspectives* 113 (7): 871–76. <https://doi.org/10.1289/ehp.7793>.

Fu, Pengfei, Xinbiao Guo, Felix Man Ho Cheung, a Ken Kin Lam Yung. 2019. „The Association between PM2.5 Exposure and Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis". *The Science of the Total Environment* 655 (březen): 1240–48. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.218>.

Gassmann, Kathrin, Josef Abel, Hanno Bothe, Thomas Haarmann-Stemmann, Hans F. Merk, Kim N. Quasthoff, Thomas Dino Rockel, Timm Schreiber, a Ellen Fritsche. 2010. „Species-Specific Differential AhR Expression Protects Human Neural Progenitor Cells against Developmental Neurotoxicity of PAHs". *Environmental Health Perspectives* 118 (11): 1571–77. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901545>.

Genc, Sermin, Zeynep Zadeoglulari, Stefan H. Fuss, a Kursad Genc. 2012. „The Adverse Effects of Air Pollution on the Nervous System". *Journal of Toxicology* 2012: 782462. <https://doi.org/10.1155/2012/782462>.

Ghassabian, Akhgar, a Leonardo Trasande. 2018. „Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A Mechanism for the Effect of Endocrine-Disrupting Chemicals on Child Neurodevelopment". *Frontiers in Endocrinology* 9: 204. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00204>.

Ghisari, Mandana, Manhai Long, Agnese Tabbo, a Eva Cecilie Bonefeld-Jørgensen. 2015. „Effects of Currently Used Pesticides and Their Mixtures on the Function of Thyroid Hormone and Aryl Hydrocarbon Receptor in Cell Culture". *Toxicology and Applied Pharmacology* 284 (3): 292–303. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.02.004>.

Gilden, Robyn C., Katie Huffling, a Barbara Sattler. 2010. „Pesticides and Health Risks". *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing* 39 (1): 103–10. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2009.01092.x>.

Gładka, Anna, Joanna Rymaszewska, a Tomasz Zatoński. 2018. „Impact of air pollution on depression and suicide". *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, říjen. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01277>.

Goutman, Stephen A, Jonathan Boss, Adam Patterson, Bhramar Mukherjee, Stuart Batterman, a Eva L Feldman. 2019. „High Plasma Concentrations of Organic Pollutants Negatively Impact Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, únor, jnnp-2018-319785. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319785>.

Grova, Nathalie, Henri Schroeder, Jean-Luc Olivier, a Jonathan D. Turner. 2019. „Epigenetic and Neurological Impairments Associated with Early Life Exposure to Persistent Organic Pollutants". *International Journal of Genomics* 2019: 2085496. <https://doi.org/10.1155/2019/2085496>.

Guo, Zhiling, Heidi Qunhui Xie, Peng Zhang, Yali Luo, Tuan Xu, Yiyun Liu, Hualing Fu, et al. 2018. „Dioxins as Potential Risk Factors for Autism Spectrum Disorder". *Environment International* 121 (Pt 1): 906–15. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.028>.

Hawi, Ziarih, Janette Tong, Callum Dark, Hannah Yates, Beth Johnson, a Mark A. Bellgrove. 2018. „The Role of Cadherin Genes in Five Major Psychiatric Disorders: A Literature Update". *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 177 (2): 168–80. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32592>.

Hullmann, Maja, Catrin Albrecht, Damiën van Berlo, Miriam E. Gerlofs-Nijland, Tina Wahle, Agnes W. Boots, Jean Krutmann, Flemming R. Cassee, Thomas A. Bayer, a Roel P. F. Schins. 2017. „Diesel Engine Exhaust Accelerates Plaque Formation in a Mouse Model of Alzheimer's Disease". *Particle and Fibre Toxicology* 14 (1): 35. <https://doi.org/10.1186/s12989-017-0213-5>.

Chen, Chiu-Ying, Hui-Jung Hung, Kuang-Hsi Chang, Chung Y. Hsu, Chih-Hsin Muo, Chon-Haw Tsai, a Trong-Neng Wu. 2017. „Long-Term Exposure to Air Pollution and the Incidence of Parkinson's Disease: A Nested Case-Control Study". *PloS One* 12 (8): e0182834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182834>.

Cheng, Yi-Hsien, Wei-Chun Chou, Ying-Fei Yang, Chi-Wei Huang, Chun Ming How, Szu-Chieh Chen, Wei-Yu Chen, et al. 2018. „PBPK/PD Assessment for Parkinson's Disease Risk Posed by Airborne Pesticide Paraquat Exposure". *Environmental Science and Pollution Research International* 25 (6): 5359–68. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0875-4>.

Chepelev, Nikolai L., Ivy D. Moffat, Wayne J. Bowers, a Carole L. Yauk. 2015. „Neurotoxicity May Be an Overlooked Consequence of Benzo[a]Pyrene Exposure That Is Relevant to Human Health Risk Assessment". *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 764 (duben): 64–89. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.03.001>.

Chernyshev, V.V., A.M. Zakharenko, S.M. Ugay, T.T. Hien, L.H. Hai, A.S. Kholodov, T.I. Burykina, et al. 2018. „Morphologic and Chemical Composition of Particulate Matter in Motorcycle Engine Exhaust". *Toxicology Reports* 5: 224–30. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.01.003>.

Chu, Chen, Haiya Zhang, Shijie Cui, Bin Han, Lixiao Zhou, Ning Zhang, Xuan Su, et al. 2019. „Ambient PM2.5 Caused Depressive-like Responses through Nrf2/NLRP3 Signaling Pathway Modulating Inflammation". *Journal of Hazardous Materials* 369 (květen): 180–90. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.02.026>.

James, Katherine A., a Deborah A. Hall. 2015. „Groundwater Pesticide Levels and the Association With Parkinson Disease". *International Journal of Toxicology* 34 (3): 266–73. <https://doi.org/10.1177/1091581815583561>.

Jang, Sooah, Eun Woo Kim, Yinhua Zhang, Jimin Lee, So Yeon Cho, Junghee Ha, Hyunjeong Kim, a Eosu Kim. 2018. „Particulate Matter Increases Beta-Amyloid and Activated Glial Cells in Hippocampal Tissues of Transgenic Alzheimer’s Mouse: Involvement of PARP-1". *Biochemical and Biophysical Research Communications* 500 (2): 333–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.068>.

Jia, Yi-Yang, Qi Wang, a Te Liu. 2017. „Toxicity Research of PM2.5 Compositions In Vitro". *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (3). <https://doi.org/10.3390/ijerph14030232>.

Juricek, Ludmila, a Xavier Coumoul. 2018. „The Aryl Hydrocarbon Receptor and the Nervous System". *International Journal of Molecular Sciences* 19 (9). <https://doi.org/10.3390/ijms19092504>.

Kasdagli, Maria-Iosifina, Klea Katsouyanni, Konstantina Dimakopoulou, a Evangelia Samoli. 2019. „Air Pollution and Parkinson’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis up to 2018". *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 222 (3): 402–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.12.006>.

Kaye, Joel, Victor Piryatinsky, Tal Birnberg, Tal Hingaly, Emanuel Raymond, Rina Kashi, Einat Amit-Romach, et al. 2016. „Laquinimod Arrests Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Activating the Aryl Hydrocarbon Receptor". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113 (41): E6145–52. <https://doi.org/10.1073/pnas.1607843113>.

Kilian, Jason, a Masashi Kitazawa. 2018. „The Emerging Risk of Exposure to Air Pollution on Cognitive Decline and Alzheimer’s Disease - Evidence from Epidemiological and Animal Studies". *Biomedical Journal* 41 (3): 141–62. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.06.001>.

Kim, Injeong, Yeseul Lee, a Sang Don Kim. 2018. „Cytotoxicity Induced by the Mixture Components of Nickel and Poly Aromatic Hydrocarbons". *Environmental Geochemistry and Health*, červen. <https://doi.org/10.1007/s10653-018-0139-3>.

Kim, Ki-Hyun, Ehsanul Kabir, a Shamin Ara Jahan. 2017. „Exposure to Pesticides and the Associated Human Health Effects". *Science of The Total Environment* 575 (leden): 525–35. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009>.

Kolb-Sobieraj, Channa, Sahil Gupta, a Bianca Weinstock-Guttman. 2014. „Laquinimod Therapy in Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review". *Neurology and Therapy* 3 (1): 29–39. <https://doi.org/10.1007/s40120-014-0017-6>.

Larigot, Lucie, Ludmila Juricek, Julien Dairou, a Xavier Coumoul. 2018. „AhR Signaling Pathways and Regulatory Functions". *Biochimie Open* 7 (prosinec): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopen.2018.05.001>.

Lavery, Amy M., Emmanuelle Waubant, T. Charles Casper, Shelly Roalstad, Meghan Candee, John Rose, Anita Belman, et al. 2018. „Urban Air Quality and Associations with Pediatric Multiple Sclerosis". *Annals of Clinical and Translational Neurology* 5 (10): 1146–53. <https://doi.org/10.1002/acn3.616>.

Lee, Hsiang-Chun, a Tsung-Hsien Lin. 2017. „Air Pollution Particular Matter and Atherosclerosis". *Acta Cardiologica Sinica* 33 (6): 646–47. <https://doi.org/10.6515/ACS20170615A>.

Levesque, Shannon, Michael J. Surace, Jacob McDonald, a Michelle L. Block. 2011. „Air Pollution & the Brain: Subchronic Diesel Exhaust Exposure Causes Neuroinflammation and Elevates Early Markers of Neurodegenerative Disease". *Journal of Neuroinflammation* 8 (srpen): 105. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-105>.

Levy, Susan E, David S Mandell, a Robert T Schultz. 2009. „Autism". *The Lancet* 374 (9701): 1627–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61376-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61376-3).

Li, Chunlin, Jing Wang, Qiuping Su, Kai Yang, Chengzhi Chen, XueJun Jiang, Tingli Han, et al. 2018. „Postnatal Subacute Benzo(a)Pyrene Exposure Caused Neurobehavioral Impairment and Metabolomic Changes of Cerebellum in the Early Adulthood Period of Sprague-Dawley Rats". *Neurotoxicity Research* 33 (4): 812–23. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9832-8>.

Li, Qingzhao, Jiali Zheng, Sheng Xu, Jingshu Zhang, Yanhua Cao, Zhenlong Qin, Xiaoqin Liu, a Chunyang Jiang. 2018. „The Neurotoxicity Induced by PM_{2.5} Might Be Strongly Related to Changes of the Hippocampal Tissue Structure and Neurotransmitter Levels". *Toxicology Research* 7 (6): 1144–52. <https://doi.org/10.1039/C8TX00093J>.

Lutz, Piotr, Slawomir Gralewicz, Barbara Kur, a Dorota Wiaderna. 2005. „Amphetamine- and Scopolamine-Induced Locomotor Activity Following Treatment with Chlorphenvinphos or Chlorphyriphos in Rats". *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 18 (2): 115–25. ISSN: 1232-1087

Majumdar, Anuradha, Abhijit Nirwane, a Rahul Kamble. 2014. „New Evidences of Neurotoxicity of Aroclor 1254 in Mice Brain: Potential of Coenzyme Q10 in Abating the Detrimental Outcomes". *Environmental Health and Toxicology* 29: e2014001. <https://doi.org/10.5620/eht.2014.29.e2014001>.

Marí-Bauset, Salvador, Carolina Donat-Vargas, Agustín Llópis-González, Amelia Marí-Sanchis, Isabel Peraita-Costa, Juan Llopis-Morales, a María Morales-Suárez-Varela. 2018. „Endocrine Disruptors and Autism Spectrum Disorder in Pregnancy: A Review and Evaluation of the Quality of the Epidemiological Evidence". *Children (Basel, Switzerland)* 5 (12). <https://doi.org/10.3390/children5120157>.

Martínez, María-Aránzazu, Irma Ares, José-Luis Rodríguez, Marta Martínez, María-Rosa Martínez-Larrañaga, a Arturo Anadón. 2018. „Neurotransmitter Changes in Rat Brain Regions Following Glyphosate Exposure". *Environmental Research* 161 (únor): 212–19. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.10.051>.

Maynard, Robert, Michal Krzyzanowski, Nadia Vilahur, Marie-Eve Héroux, Weltgesundheitsorganisation, a Regionalbüro für Europa. 2017. *Evolution of WHO Air Quality Guidelines Past, Present and Future*. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/331660/Evolution-air-quality.pdf?ua=1. ISBN: 978-92-890-5230-6

Mhadhbi Lazhar. 2012. „Toxicity of three selected pesticides (Alachlor, Atrazine and Diuron) to the marine fish (turbot *Psetta maxima*)". *AFRICAN JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY* 11 (51). <https://doi.org/10.5897/AJB11.4096>.

Moretto, Angelo, a Claudio Colosio. 2013. „The Role of Pesticide Exposure in the Genesis of Parkinson's Disease: Epidemiological Studies and Experimental Data". *Toxicology* 307 (květen): 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.021>.

Ngo, Anh D, Richard Taylor, Christine L Roberts, a Tuan V Nguyen. 2006. „Association between Agent Orange and Birth Defects: Systematic Review and Meta-Analysis". *International Journal of Epidemiology* 35 (5): 1220–30. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl038>.

Nicholas, Richard, a Waqar Rashid. 2013. „Multiple Sclerosis". *American Family Physician* 87 (10): 712–14. ISSN: 1532-0650

Nisse, P., R. Majchrzak, J.Ph. Kahn, P.A. Mielcarek, a M. Mathieu-Nolf. 2015. „Chlormequat Poisoning Is Not without Risk: Examination of Seven Fatal Cases". *Journal of Forensic and Legal Medicine* 36 (listopad): 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2015.08.001>.

Obeso, Jose A, Maria C Rodriguez-Oroz, Christopher G Goetz, Concepcion Marin, Jeffrey H Kordower, Manuel Rodriguez, Etienne C Hirsch, Matthew Farrer, Anthony H V Schapira, a Glenda Halliday. 2010. „Missing Pieces in the Parkinson's Disease Puzzle". *Nature Medicine* 16 (6): 653–61. <https://doi.org/10.1038/nm.2165>.

Pateraki, St., M. Manousakas, K. Bairachtari, V. Kantarelou, K. Eleftheriadis, Ch. Vasilakos, V.D. Assimakopoulos, a Th. Maggos. 2019. „The Traffic Signature on the Vertical PM Profile: Environmental and Health Risks within an Urban Roadside Environment". *Science of The Total Environment* 646 (leden): 448–59. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.289>.

Pérez Miralles, Francisco Carlos. 2018. „Daclizumab en la esclerosis múltiple". *Revista de Neurología* 66 (08): 271. <https://doi.org/10.33588/rn.6608.2018083>.

Polkowska, Żaneta, Agata Kot, Marek Wiergowski, Lidia Wolska, Karolina Wołowska, a Jacek Namieśnik. 2000. „Organic Pollutants in Precipitation: Determination of Pesticides and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Gdańsk, Poland". *Atmospheric Environment* 34 (8): 1233–45. [https://doi.org/10.1016/S1352-2310\(99\)00180-6](https://doi.org/10.1016/S1352-2310(99)00180-6).

Post, Ryan J., a Melissa R. Warden. 2018. „Depression: The Search for Separable Behaviors and Circuits". *Current Opinion in Neurobiology* 49: 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.02.018>.

Redies, Christoph, Nicole Hertel, a Christian A. Hübner. 2012. „Cadherins and Neuropsychiatric Disorders". *Brain Research* 1470 (srpen): 130–44. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.06.020>.

Roberts, Andrea L., Kristen Lyall, Jaime E. Hart, Francine Laden, Allan C. Just, Jennifer F. Bobb, Karestan C. Koenen, Alberto Ascherio, a Marc G. Weisskopf. 2013. „Perinatal Air Pollutant Exposures and Autism Spectrum Disorder in the Children of Nurses' Health Study II Participants". *Environmental Health Perspectives* 121 (8): 978–84. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206187>.

Salim, Samina. 2017. „Oxidative Stress and the Central Nervous System". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 360 (1): 201–5. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237503>.

Samii, Ali, John G Nutt, a Bruce R Ransom. 2004. „Parkinson's Disease". *The Lancet* 363 (9423): 1783–93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16305-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16305-8).

Schieber, Michael, a Navdeep S. Chandel. 2014. „ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress". *Current Biology* 24 (10): R453–62. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>.

Singh, Manjinder, Maninder Kaur, Hitesh Kukreja, Rajan Chugh, Om Silakari, a Dhandeep Singh. 2013. „Acetylcholinesterase Inhibitors as Alzheimer Therapy: From Nerve Toxins to Neuroprotection". *European Journal of Medicinal Chemistry* 70 (prosinec): 165–88. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.09.050>.

Slotkin, Theodore A., Samantha Skavicus, Jennifer Card, Richard T. Di Giulio, a Frederic J. Seidler. 2017. „In Vitro Models Reveal Differences in the Developmental Neurotoxicity of an Environmental Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Mixture Compared to Benzo[a]Pyrene: Neuronotypic PC12 Cells and Embryonic Neural Stem Cells". *Toxicology* 377 (únor): 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.12.008>.

Steenland, Kyle, Pier Bertazzi, Andrea Baccarelli, a Manolis Kogevinas. 2004. „Dioxin Revisited: Developments since the 1997 IARC Classification of Dioxin as a Human Carcinogen". *Environmental Health Perspectives* 112 (13): 1265–68. <https://doi.org/10.1289/ehp.7219>.

Tanaka, Yasuaki, Mari Fujiwara, Asako Shindo, Guojun Yin, Takio Kitazawa, a Hiroki Teraoka. 2018. „Aroclor 1254 and BDE-47 Inhibit Dopaminergic Function Manifesting as Changes in Locomotion Behaviors in Zebrafish Embryos". *Chemosphere* 193 (únor): 1207–15. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.11.138>.

Tateo, Fabio, Francesca Grassivaro, Mario Ermani, Marco Puthenparampil, a Paolo Gallo. 2018. „PM2.5 Levels Strongly Associate with Multiple Sclerosis Prevalence in the Province of Padua, Veneto Region, North-East Italy". *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, říjen, 1352458518803273. <https://doi.org/10.1177/1352458518803273>.

Tomenson, J. A., a C. Campbell. 2011. „Mortality from Parkinson's Disease and Other Causes among a Workforce Manufacturing Paraquat: A Retrospective Cohort Study". *BMJ Open* 1 (2): e000283–e000283. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000283>.

Valavanidis, Athanasios, Konstantinos Fiotakis, a Thomais Vlachogianni. 2008. „Airborne Particulate Matter and Human Health: Toxicological Assessment and Importance of Size and Composition of Particles for Oxidative Damage and Carcinogenic Mechanisms". *Journal of Environmental Science and Health, Part C* 26 (4): 339–62. <https://doi.org/10.1080/10590500802494538>.

Vidal-Jordana, Angela, a Xavier Montalban. 2017. „Multiple Sclerosis". *Neuroimaging Clinics of North America* 27 (2): 195–204. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2016.12.001>.

Wang, Bian-Rong, Jian-Quan Shi, Nian-Nian Ge, Zhou Ou, You-Yong Tian, Teng Jiang, Jun-Shan Zhou, Jun Xu, a Ying-Dong Zhang. 2018. „PM2.5 Exposure Aggravates Oligomeric Amyloid Beta-Induced Neuronal Injury and Promotes NLRP3 Inflammasome Activation in an in Vitro Model of Alzheimer's Disease". *Journal of Neuroinflammation* 15 (1): 132. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1178-5>.

Wang, Chao-jie, Guang Wang, Xiao-yu Wang, Meng Liu, Manli Chuai, Kenneth Ka Ho Lee, Xiao-Song He, Da-xiang Lu, a Xuesong Yang. 2016. „Imidacloprid Exposure Suppresses Neural Crest Cells Generation during Early Chick Embryo Development". *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 64 (23): 4705–15. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01478>.

Wright, Eric J., Karen Pereira De Castro, Aditya D. Joshi, a Cornelis J. Elferink. 2017. „Canonical and Non-Canonical Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling Pathways". *Current Opinion in Toxicology* 2 (únor): 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.01.001>.

Xiagedeer, Bayindala, Shuang Wu, Yingjuan Liu, a Weidong Hao. 2016. „Chlormequat Chloride Retards Rat Embryo Growth in Vitro". *Toxicology in Vitro* 34 (srpen): 274–82. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.05.001>.

Yang, YoungSoon, Vo Van Giau, Seong Soo A. An, a SangYun Kim. 2018. „Plasma Oligomeric Beta Amyloid in Alzheimer's Disease with History of Agent Orange Exposure". *Dementia and Neurocognitive Disorders* 17 (2): 41. <https://doi.org/10.12779/dnd.2018.17.2.41>.

Yolton, Kimberly, Jane C. Khoury, Jeffrey Burkle, Grace LeMasters, Kim Cecil, a Patrick Ryan. 2019. „Lifetime Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Symptoms of Depression and Anxiety at Age 12 Years". *Environmental Research* 173 (březen): 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.005>.

Zaganas, Ioannis, Stefania Kapetanaki, Vassileios Mastorodemos, Konstantinos Kanavouras, Claudio Colosio, Martin F. Wilks, a Aristidis M. Tsatsakis. 2013. „Linking Pesticide Exposure and Dementia: What Is the Evidence?" *Toxicology* 307 (květen): 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.02.002>.

Zhang, Xiao-feng, Mark Thompson, a Yi-hua Xu. 2016. „Multifactorial Theory Applied to the Neurotoxicity of Paraquat and Paraquat-Induced Mechanisms of Developing Parkinson's Disease". *Laboratory Investigation* 96 (5): 496–507. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.161>.

5.1. Internetové zdroje

URL1: Ministerstvo zemědělství, portál eAgri.cz, Spotřeba účinných látek v ČR v roce 2017: (cit.10. dubna 2019). < http://eagri.cz/public/web/file/587990/celek_2017_CZ.pdf>