



Verejné zdravotníctvo. [online]. Bratislava, SZU. 2018, roč. 14, č. 1, s. 1 – 53

Dostupné na internete: <<http://casopis.fvszu.sk>>. ISSN 1337-1789.

OBSAH

číslo 1/2018

ročník XIV

EDITORIAL

MURÍNOVÁ, L.:

Editoriál 2-4

PREHLADNÉ REFERÁTY / REVIEW-SUMMARY

FÁBELOVÁ, L. - TIHÁNYI, J. - RICHTEROVÁ, D. - MURÍNOVÁ- PALKOVIČOVÁ, L. - WIMMEROVÁ, S. - TRNOVEC, T. - PAŽINKOVÁ, M.:

Ototoxické látky v životnom prostredí 5-21

PÔVODNÉ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

RAUSOVÁ, K. - RICHTEROVÁ, D. - WSÓLOVÁ, L. - PATAYOVÁ, H. - ŠTENCL, J. - TRNOVEC, T. - MURÍNOVÁ, L.:

Fajčenie matky počas gravidity a pôrodná hmotnosť dieťaťa 22-33

RICHTEROVÁ, D. - MURÍNOVÁ, L. - PATAYOVÁ, H. - ŠOVČÍKOVÁ, E. - RAUSOVÁ, K. - LANCZ, K. - ŠTENCL, J. - TRNOVEC, T.:

Perfluorované chemikálie v životnom prostredí a jejich vliv na zdraví 34-42

PATAYOVÁ, H. - RICHTEROVÁ, D. - RAUSOVÁ, K. - LANCZ, K. - PULKRABOVÁ, J. - HAJŠLOVÁ, J. - ŠTENCL, J. - TRNOVEC, T. - MURÍNOVÁ, L.:

Faktory ovplyvňujúce koncentráciu vybraných perfluoroalkylových zlúčenín v pupočníkovej krvi 43-53

EDITORIAL

Vážení čitatelia.

Témou aktuálneho čísla internetového časopisu Verejné zdravotníctvo je Environmentálne zdravie. Kvalita životného prostredia vplýva výraznou mierou na duševnú a telesnú pohodu človeka a vzťah medzi faktormi životného prostredia a zdravím človeka je známy už stáročia. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) udáva, že ochorenia súvisiace so životným prostredím sú zodpovedné v európskom regióne za približne 16 % všetkých úmrtí ročne.

O čom ale hovoríme, keď hovoríme o environmentálnom zdraví? Podľa definície WHO „*environmentálne zdravie predstavuje tie aspekty ľudského zdravia, ktoré sú determinované fyzikálnymi, chemickými, biologickými, sociálnymi a psychologickými faktormi životného prostredia*“. Táto definícia je veľmi široká a zahŕňa priame účinky napr. chemických látok, radiácie a biologických agens na zdravie človeka a tiež nepriame účinky napr. socioekonomických faktorov, bývania, komunity a dopravy. Zároveň nás definícia upozorňuje na fakt, že problematika environmentálneho zdravia vyžaduje multidisciplinárny prístup.

Výskum v oblasti environmentálneho zdravia predstavuje jednu z priorít verejného zdravotníctva s vysokými požiadavkami na prístrojové vybavenie a spoluprácu odborníkov v oblasti identifikácie, hodnotenia, kontroly a prevencie škodlivých účinkov faktorov prostredia na ľudskú populáciu. Environmentálne zdravie skúmajú predovšetkým tzv. tradičné disciplíny preventívnej medicíny – hygiena a epidemiológia. Posledné desaťročia sú obdobím veľkého rozvoja v biomedicínskych vedách, vrátane verejného zdravotníctva. Nastal výrazný pokrok v oblasti analytických metód, počítačového modelovania a molekulárnej toxikológie.

Napriek tomu máme stále nedostatok informácií o mechanizmoch, ako faktory prostredia ovplyvňujú zdravie človeka. Zároveň je dôležité si uvedomiť, že žiadny environmentálny faktor nepôsobí individuálne, ale v kontexte s pôsobením ďalších

faktorov prostredia z rôznych zdrojov a jeho účinky sa nemusia prejaviť hneď, ale až s odstupom času, čo ďalej sťažuje identifikáciu príčinných vzťahov medzi expozíciou a zdravotným následkom.

Význam environmentálneho zdravia podčiarkuje aj nový **Akčný plán pre životné prostredie a zdravie obyvateľov Slovenskej republiky – NEHAP V**, podpísaný začiatkom januára vládou SR. Akčný plán nastavuje nové priority v tejto oblasti a reflektuje závery 6.ministerskej konferencie o životnom prostredí a zdraví, ktorá sa uskutočnila v Ostrave v júni 2017. Dôraz kladie na medzirezortnú spoluprácu a posilnenie úsilia zameraného na riešenie problematiky vybraných environmentálnych determinantov zdravia, ako sú znečistenie ovzdušia a vôd, nedostatočné zásobovanie pitnou vodou, nebezpečné chemické látky, hluk, odpady, kontaminované lokality a zmena klímy.

Medzi nedostatočne zdokumentované faktory prostredia rizikové vo vzťahu k zdraviu človeka patria chemické látky. Chemické látky sú neodmysliteľnou súčasťou nášho života, sme s nimi každodenne v styku napr. prostredníctvom potravy, ovzdušia, vody a tiež výrobkov každodennej spotreby (napr. v kozmetike, textilných produktoch a pod.). Výroba chemických látok sa v období 2005-2015 zdvojnásobila, a je predpoklad, že tento trend bude ďalej pokračovať. V Európskej únii sa vyrobí ročne viac ako 300 mil. ton chemických látok, z toho približne 60% predstavujú látky potenciálne škodlivé pre zdravie človeka.

Aktuálne číslo internetového časopisu Verejné zdravotníctvo sa zaoberá hlavne problematikou chemických látok v životnom prostredí a možným vzťahom medzi environmentálnou expozíciou chemickým látkam a zdravím ľudskej populácie. Expozícia človeka faktorom prostredia je často nedobrovoľná. Klasickým príkladom, napriek sprísneniu legislatívy v tejto oblasti, je expozícia tabakovému dymu, predovšetkým u detskej populácie. Deti prichádzajú do kontaktu s toxickými látkami z tabakovému dymu už pred narodením prestupom týchto látok cez placentu. Jeden z článkov v aktuálnom čísle časopisu sa zaoberá problematikou vzťahu medzi prenatálnou expozíciou tabakovému dymu a pôrodnou hmotnosťou v slovenskej kohorte matiek s deťmi PRENATAL.

Pomerne novú skupinu chemických látok, s ktorými človek prichádza v prostredí do kontaktu, predstavujú perfluoroalkylové zlúčeniny (PFASs). Tieto látky patria medzi endokrinné rozrušovače a vývojové toxické látky. Tému PFASs sa v aktuálnom čísle Verejného zdravotníctva venujú 2 články, jeden zameraný na determinanty expozície PFASs u tehotných žien a druhý článok poskytuje prehľad zdravotných dopadov z expozície týmito látkam.

Poškodenie sluchu patrí medzi závažné následky profesionálnej expozície ototoxickým látkam, menej sa vie o ototoxických účinkoch chemických látok v životnom prostredí. Tejto problematike sa venuje rozsiahly prehľadový článok. Autori v ňom identifikujú prístupom AOP (adverse outcome pathway, v preklade cesta k nepriaznivému následku) možné spúšťače poškodenia sluchu na molekulárnej úrovni, ktoré následne vyvolajú kaskádu reakcií v organizme, ktorej výsledkom je poškodenie sluchových funkcií. Diagnostika poškodenia sluchu a jeho príčin je komplikovaná, hlavne v subklinickom štádiu zmien, nakoľko faktory, ktoré majú nežiaduci účinok na sluch, sú početné a je obtiažne odlíšiť ich účinky. Zvlášť citlivú skupinu aj pri tomto zdravotnom dopade predstavuje detská populácia.

MUDr. Eubica Murínová, PhD.

vedúca Oddelenia environmentálnej medicíny

FVZ SZU v Bratislave

LITERATÚRA

1. Akčný plán pre životné prostredie a zdravie obyvateľov Slovenskej republiky - NEHAP V, 2019, 39 s.
2. WHO: Environment and Health in Europe: Status and Perspectives. WHO Regional Office for Europe, 2017, 16 s.
3. Eurostat: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Chemicals_production_and_consumption_statistics#Total_production_of_chemicals

OTOTOXICKÉ LÁTKY V ŽIVOTNOM PROSTREDÍ

*Lucia FÁBELOVÁ¹, Juraj TIHÁNYI¹, Denisa RICHTEROVÁ¹,
Lubica MURÍNOVÁ¹, Soňa WIMMEROVÁ¹, Tomáš TRNOVEC¹*

¹ *Oddelenie environmentálnej medicíny, Fakulta verejného zdravotníctva,
SZU v Bratislave*

ABSTRAKT

Ototoxické látky sú látky, ktoré môžu poškodiť vnútorné ucho, a to buď vplyvom na samotné štruktúry ucha alebo na nervový systém. Štúdie zaoberajúce sa expozíciou ototoxickým látkam sa doteraz sústredili predovšetkým na expozíciu v pracovnom prostredí. V našej práci sme skúmali možnosť, že aj expozícia ototoxickým látkam v životnom prostredí môže predstavovať riziko poškodenia vnútorného ucha. Zamerali sme sa nielen na známe ototoxické látky (PCB, PCDD, PCDF, DDT, DDE, HCH a HCB), ale aj na ďalšie chemické látky v životnom prostredí ako napr. ftaláty, bisfenoly, polyfluorované látky (PFCs), spomaľovače horenia (FR) a kadmium (Cd). Tieto chemické látky môžu narušiť homeostázu hormónov štítnej žľazy, aktivovať receptor pre aromatické uhľovodíky (AhR) a indukovať oxidačný stres. Následne sa môže spustiť reťazec udalostí, vedúcich k poškodeniu kochley a k strate sluchu. V našej práci navrhujeme vytvorenie triedy environmentálnych ototoxických látok, čo napomôže k správne manažmentu rizika spojeného s expozíciou ľudí chemickým stresorom s ototoxickými vlastnosťami v životnom prostredí a zaviesť primerané regulačné opatrenia.

Kľúčové slová: *ototoxické látky, poškodenie sluchu, environmentálna expozícia*

ÚVOD

Ľudia sú vystavení mnohým toxickým a potenciálne nebezpečným chemickým látkam v životnom i pracovnom prostredí. Tieto chemické látky boli zistené v krvi a moči takmer každého človeka žijúceho v USA (CDC, 2018), ako aj v krajinách Európy (HBM4EU, 2017). Predpokladá sa, že viac ako 750 rôznych skupín chemikálií je potenciálne ototoxických (Teixeira et al., 2002).

Ototoxicita je schopnosť látky toxicky pôsobiť na kochleu, sluchový nerv alebo vestibulárny systém. Poškodenie sluchu vo všeobecnosti zodpovedá dysfunkcii sluchového receptora, kochley a zriedkavejšie sluchových nervových dráh (WHO, 2018). Odhaduje sa, že 360 miliónov ľudí na celom svete má nejakú formu poškodenia sluchu (Olusanya et al., 2014). Terapeuticky používané liečivá s ototoxickými vedľajšími účinkami sú dobre známe. Príklady zahŕňajú aminoglykozidy, niektoré makrolidy, antituberkulotiká, antineoplastické liečivá, najmä tie, ktoré obsahujú platínu, kyselinu etakrynovú, furosemid, salicyláty a chinín. Ototoxické chemikálie vyskytujúce sa na pracovisku zahŕňajú najmä pesticídy, rozpúšťadlá, asfyxanty (oxid uhoľnatý) a ťažké kovy (ortuť, olovo alebo kadmium).

Existuje niekoľko dôvodov na odlíšenie expozície ototoxickým látkam v pracovnom a životnom prostredí. Pracovná expozícia sa týka osobitného segmentu obyvateľstva chráneného pracovnoprávnymi opatreniami, zatiaľ čo environmentálna expozícia sa týka každého na tejto planéte, a príslušná ochrana je založená na v súčasnosti nedostatočných vedeckých poznatkoch. Rozdiel je aj v zdroji a ceste expozície. Zamestnanec je na pracovisku exponovaný z konkrétneho zdroja, z ktorého sa chemické látky dostávajú do jeho tela najmä inhalačnou cestou, pričom exponovaná populácia sa zvyčajne skladá zo zdravých dospelých jedincov. Environmentálne zdravie berie do úvahy nebezpečenstvá na úrovni populácie a zahŕňa všetky zložky životného prostredia (voda, pôda, vzduch), potraviny, a teda aj všetky možné cesty expozície (požitie, inhaláciu a dermálnu expozíciu). Expozícia sa týka všetkých vekových kategórií, vrátane zraniteľných skupín.

V porovnaní s počtom štúdií o expozícii ototoxickým látkam v pracovnom prostredí alebo pri liečebných postupoch, doteraz sa venovala len malá pozornosť expozícii ototoxickým látkam v životnom prostredí. V tejto práci sme pomocou systematického prehľadu literatúry skúmali vplyv ototoxických látok v životnom prostredí na poškodenie sluchu a potenciálne mechanizmy účinku, využitím prístupu adverse outcome pathway (AOP; cesta k nežiaducemu následku).

MATERIÁL A METODIKA

Ako prvý krok sme vykonali literárnu rešerš v databáze PubMed, Web of Science a SCOPUS, aby sme identifikovali štúdie, ktoré sa zaoberali poškodením sluchu ľudí a zvierat v dôsledku environmentálnej expozície chemickým látkam. Z tohto vyhľadávania sme vylúčili typické ototoxické látky z pracovného prostredia a liečivá, pre ktoré s vysokou pravdepodobnosťou neexistuje environmentálna expozícia. Vylúčili sme aj poruchy sluchu súvisiace s pesticídmi, ktoré boli rozsiahle preskúmané (Gatto et al., 2014).

Na druhej strane sme zahrnuli látky ako kadmium a polychlórované bifenyly (PCB) s expozíciou na pracovisku, ako aj v životnom prostredí. Okrem chemikálií so zrejmu environmentálnou ototoxicitou boli do nášho zoznamu na základe súboru kritérií zaradené aj niektoré z prioritných látok v rámci Európskeho projektu ľudského biomonitoringu (HBM4EU, 2017), a to ftaláty a Hexamoll® DINCH, bisfenoly, perfluórované zlúčeniny (PFC), spomaľovače horenia (FR), kadmium a chróm VI, polycyklické aromatické uhľovodíky (PAH), anilínová skupina a chemické zmesi.

Kombinovali sme kľúčové slová: “ototoxicity”, “hearing”, “impairment”, “damage”, “deficiency”, “audiometry”, “otoacoustic emissions”, “TEOAE”, “DPOAE”, “auditory brainstem response”, “audiometry”, “cochlea”, “outer hair cells”, “adverse outcome pathways”, “AOPs” so súborom chemikálií považovaných za environmentálne ototoxické alebo potenciálne ototoxické látky. Našli sme 437 štúdií na zvieratách a 148 štúdií u ľudí (celkovo 584 štúdií); po odstránení duplicit a dôkladnej kontrole sme v našej analýze zhodnotili 44 zvieracích a 24 humánných štúdií.

Následne sme použili prístup Adverse outcome pathway (AOP), v preklade cesta k nežiaducemu následku. AOP je koncepčný rámec slúžiaci na zhromažďovanie, zobrazovanie a vyhodnocovanie informácií o toxicite na rôznych úrovniach organizácie biologickej odpovede. Cieľom tohto prístupu je stanoviť kauzálne vzťahy medzi interakciou stresora s jeho molekulárnym cieľom (iniciujúcou molekulárnou udalosťou - MIE) a nežiaducim následkom.

Prepojenie medzi týmito dvoma bodmi sa dosiahne identifikáciou a charakterizáciou série kľúčových biologických udalostí (KE), ktoré sú navzájom prepojené viacerými kľúčovými vzťahmi, tvoriacimi spoločnú dráhu (Groh, 2015). Na základe výsledkov nášho systematického prehľadu sme navrhli tri AOP, ktoré spájajú vystavenie chemickým stresorom v prostredí so stratou sluchu. Pri prezentácií výsledkov sa sústreďujeme predovšetkým na štúdie na ľuďoch.

VÝSLEDKY

Štúdie na zvieratách potvrdzujú možnosť ototoxického pôsobenia pre PCB a dioxíny (Goldey et al., 1995; Herr et al., 1996; Goldey and Crofton, 1998; Lasky et al., 2002; Safe et al., 2016). Autori pozorovali miernu až strednú stratu vonkajších vláskových buniek Cortiho orgánu (Crofton et al., 2000b). Niektoré štúdie podporujú hypotézu, že ototoxicita vyplýva z hypothyroxinémie vyvolanej PCB počas kritického obdobia sluchového vývoja (Lilienthal et al., 2011).

Rozhodujúci rozdiel medzi vývojom zvierat a človeka sa týka kritických období pre ontogézu kochley: kochlea potkanov sa vyvíja väčšinou postnatálne (Rubel, 1978), zatiaľ čo ľudská kochlea sa vyvíja takmer úplne prenatalne (Sulik, 1995). Analýza publikovaná Croftonom a Zoellerom (2005) ukazuje, že prevládajúci mechanizmus ototoxického účinku PCB u zvierat sa pravdepodobne nevyskytuje u ľudí v dôsledku obmedzenej expozície počas kritického obdobia vývoja. Toxikologické dôkazy naznačujú, že ľudia sú oveľa zraniteľnejší voči nepriaznivým účinkom expozície znečisťujúcim látkam počas prenatalného vývoja alebo v ranom detstve. Nepriaznivé účinky nemusia byť okamžite zjavné a často sa naplno prejavia až po dozretí fyziologických funkcií (Weihe a Grandjean, 2012).

Prvá štúdia zaoberajúca sa expozíciou PCB vo vzťahu k sluchu detí sa uskutočnila na Faerskej kohorte detí sledovaných od narodenia (Grandjean et al., 2006). Autori zistili u detí zvýšený prah počutia pri extrémne vysokej frekvencii 12 000 Hz (Grandjean et al., 2001). Vplyv PCB na sluch bol skúmaný aj na Slovensku. Sérové koncentrácie PCB u detí vo veku 8 - 9 rokov boli vo vzťahu so zvýšením prahu počutia pri nízkych frekvenciách (Trnovec et al., 2008a). Táto populácia bola exponovaná vysokým koncentráciám PCB v životnom prostredí v dôsledku priemyselného znečistenia v minulosti.

Dlhodobá environmentálna expozícia PCB môže byť spojená so subklinickými, ale diagnostikovanými poruchami sluchu. V následnej štúdii boli koncentrácie PCB u 12-ročných detí v tej istej geografickej oblasti významne spojené s veľkosťou amplitúd otoakustických emisií (TEOAE a DPOAE), pričom najviac ovplyvnené boli nízke frekvencie. Koštiaková et al. (2016) zistili existenciu dvoch citlivých okien pre perinatálnu environmentálnu expozíciu PCB. Prvé kritické okno bolo spojené s prenatalnou expozíciou a vyznačovalo sa zvýšením amplitúdy DPOAE, zatiaľ čo druhé bolo spojené s vrcholom sérových hladín PCB počas dojčenia a bolo charakterizované poklesom amplitúdy. Mechanizmus, akým PCB vplyvajú na vonkajšie vláskové bunky kochley, je stále neznámy. PCB sa v ľudskom tele správajú ako endokrinné rozrušovače (Bell, 2014; Parent et al., 2011; Plískova et al., 2005), ktoré môžu interferovať s hormonálnou reguláciou vývoja sluchového systému (Al-Mana et al., 2008; McFadden 2009). V americkej štúdii u dospelaj populácie sa zistilo, že vyššie koncentrácie PCB v sére boli spojené s vyššou prevalenciou straty sluchu, a to aj po adjustácii na sociálno-demografické ukazovatele, vystavenie hluku v práci alebo mimo pracoviska, anamnézu a hladinu triglyceridov a celkovú hladinu cholesterolu. Riziko poškodenia sluchu bolo spojené so zvyšujúcou sa chlórovou substitúciou PCB (NHANES, 1999; Min et al., 2014).

Čo sa týka pesticídov, u potkanov malo podávanie DDT výrazný vplyv na priemerný, zvukovom vyvolaný potenciál zaznamenaný v malom mozgu (Wooley, 1976; Wooley, 1968). Pri priamej expozícii vyšším dávkam HCB boli zistené trvalé prahové posuny pozorované pri všetkých testovaných frekvenciách (od 1 do 32 kHz).

Expozícia HCB zároveň znížila koncentrácie cirkulujúceho tyroxínu (Hadjab et al., 2004). Sisto et al. (2015) potvrdili, že podobne ako PCB, organochlórované pesticídy HCB, β -HCH, DDT a jeho metabolit DDE sú u detí v závislosti od dávky spojené s deficitmi kochleárnej funkcie.

Mechanizmus účinku tetrabromobisfenolu A (TBBPA) na zmeny štítnej žľazy (Lai et al., 2015) je podobný tým, ktoré sú spojené s nepriaznivými účinkami na sluch. Autori Lilienthal et al. (2008) zistili u potkanov účinok TBBPA na kochleu u samíc, zatiaľ čo u samcov prevládali nervové účinky. Ototoxické vlastnosti TBBPA boli potvrdené aj v štúdiách na myšiach (Park et al., 2016).

HBCD je brómovaný spomaľovač horenia (BFR), ktorý sa dáva do vzťahu s hormónmi štítnej žľazy, ktoré majú významný vplyv na vývoj sluchového systému. Lilienthal et al. (2009) zistili, že expozícia HBCD spôsobila zmeny v sluchovej funkcii meraných kmeňových sluchových evokovaných potenciálov (BAEP) u mužov, nie u žien. Ďalšími BFR testovanými na ototoxicitu boli PBDE. Expozícia PBDE znižovala koncentráciu cirkulujúcich tyroidných hormónov u ľudí a hlodavcov (Turyk et al., 2008; Zhou et al., 2002). Poon et al. (2011) sa zamerali na kombinovanú expozíciu PCB a PBDE a zistili, že jednotlivé nízke dávky PCB a PBDE nevedli k deficitu v otoakustických emisiách, ale ich kombinácia spôsobila podobný deficit ako v skupine s vysokou dávkou PCB. Je možné, že za predpokladu podobného spôsobu účinku na štítnu žľazu môžu mať štruktúrne podobné chemikálie aditívny účinok na rôzne zdravotné parametre, vrátane sluchu. Existuje mnoho štúdií zaoberajúcich sa vzťahom medzi expozíciou spomaľovačom horenia a faktormi sprostredkujúcimi ototoxicitu. Boli popísané účinky na štítnu žľazu (Hoffman et al., 2017), vznik oxidačného stresu (Costa et al., 2014; Dingemans et al., 2011; Fonnum et al., 2009; Costa et al., 2008) a ich interakcia s receptorom pre aromatické uhl'ovodíky (AhR) (Li et al., 2013; Peters et al., 2006). Existujú dôkazy o ototoxicite ftalátov zo štúdií na zvieratách (Kim et al., 2017). U ľudí sa v prierezovej štúdii zistil vzťah medzi vyššími koncentraciami metabolitov ftalátov v moči a zvýšeným rizikom poruchy sluchu, hlavne u starších ľudí (Shiue, 2013; Shiue, 2015).

Mnohé štúdie popísali produkciu voľných kyslíkových radikálov určitými ftalátmi, pričom voľné kyslíkové radikály sa môžu podieľať na poškodení sluchu (Holland et al., 2016; Rocha et al., 2017; Franken et al., 2017; Ferguson et al., 2015). Vystavenie ftalátom ďalej interferuje s homeostázou hormónov štítnej žľazy (Huang et al., 2018; Ye et al., 2017; Gao et al., 2017; Meeker et al., 2017). Ftaláty zároveň pôsobili ako agonisti AhR (Wojtowicz et al., 2017; Hsieh et al., 2012; Mankidy et al., 2013; Kruger et al., 2008).

Zistilo sa, že prítomnosť BPA vo vode poškodzuje mechanosenzorické vlásokové bunky, podobné vlásokovým bunkám vo vnútornom uchu cicavcov, u rýb zebričiek (Hayashi et al., 2015; Sheth, 2013; Young a Coffin, 2014). Expozícia BPA tiež vedie k závažným malformáciám otolitov, malých štruktúr sluchového systému vo vnútornom uchu, ktoré slúžia na kontrolu rovnováhy a tiež zohrávajú úlohu pri vnímaní zvuku (Gibert et al., 2011; Tohmé et al., 2014). Mnohé experimenty in vivo a in vitro ukázali, že bisfenoly indukujú oxidačný stres (Mou et al., 2018; Ullah et al., 2016; Zhang et al., 2018), majú účinok na hormóny štítnej žľazy (Aung et al., 2017; Romano et al., 2015; Wang et al., 2015; Zhang et al., 2017a; Moriyama et al., 2002) a môžu interagovať s AhR (Acconcia et al., 2015; Ziv-Gal et al., 2013; Vandenberg et al., 2009).

Potenciálna ototoxicita polyfluorovaných látok (PFC) u ľudí bola skúmaná u dospelých vo veku 20 až 69 rokov (n = 5560), pričom 8,3% ľudí, ktorí hlásili poruchu sluchu, malo vyššie hladiny PFC v moči v porovnaní s tými, ktorí nehlásili žiadne problémy so sluchom (Shiue, 2015). Boli tiež popísané účinky PFC na štítnu žľazu (Coperchini et al., 2017; Ballesteros et al., 2016; Lee and Choi, 2017; Melzer et al., 2010), vznik oxidačného stresu (Wang et al., 2017; Kamendulis et al., 2014) a tiež ich interakcia s AhR (La Rocca et al., 2012; Long et al., 2013).

Ototoxicitu kadmia (Cd) nedávno skúmali viacerí autori (Mezynska and Brzóska, 2017; Castellanos and Fuente, 2016; Roth and Salvi, 2016), ktorí dospeli k záveru, že Cd má potenciál byť environmentálne ototoxickým. Zvýšené hladiny Cd v krvi boli spojené s vysokou akumuláciou Cd v sluchových kostičkách a labyrinte u potkanov vystavených Cd (Ozcaglar et al., 2001). Ototoxicita Cd bola však pozorovaná aj u ľudí (Choi a Park 2017; Kang et al., 2018; Shargorodsky et al. 2011; Thatcher et al.

1984). Väčšina toxikologických štúdií sa zaoberala predovšetkým účinkami expozície jednotlivým chemickým látkam. Človek je však väčšinu svojho života vystavený zmesiam chemických látok, či už vo vzduchu, v pitnej vode, v potrave alebo liečivách (Monosson, 2005). Dôležité je preto skúmať účinky chemických zmesí, ktoré zdieľajú spoločné mechanizmy pôsobenia, alebo ktoré spôsobujú rovnaké nepriaznivé následky, ale tiež hodnotiť kombinované účinky chemických a nechemických stresorov (Fox et al., 2017). Environmentálne ototoxikanty zdieľajú spoločný spôsob účinku, väčšinou indukciu oxidačného stresu, interakciu s hormónmi štítnej žľazy alebo aktiváciou AhR, a zároveň spoločný nepriaznivý následok - stratu sluchu ako prejav poškodenia kochleárneho systému alebo sluchového nervu.

Mechanizmy účinku

Na základe nášho literárneho prehľadu a AOP-Wiki (OECD 2018) sme dospeli k záveru, že viaceré environmentálne chemické stresory interferujú s proteínmi viažucimi hormóny štítnej žľazy - s globulínom viažucim tyroxín a transtyretínom. Táto interferencia je jedným z niekoľkých mechanizmov, ktorými môžu xenobiotiká a kontaminanty životného prostredia narušiť normálnu endokrinnú funkciu štítnej žľazy. Množstvo PCB a ich metabolitov (Lans et al., 1993; Grimm et al., 2013; Marchesini et al., 2008), mnohé PBDE kongenery a/alebo metabolity (Hallgren a Darnerud, 2002; Marchesini et al., 2008; Ren a Guo, 2012; Weiss et al., 2015), niektoré PFC (Boas et al., 2012; Coperchini et al., 2017; Gutshall et al., 1989, Ren et al., 2016, Weiss et al., 2015, Zhang et al., 2015), niektoré ftaláty (Ishihara et al., 2003; Weiss et al., 2015), TBBPA (Meerts et al., 2000; Weiss et al., 2015) a ďalšie bisfenoly (Boas et al., 2012), sa viažu na transtyretín (TTR) - hlavnú väzbovú zložku u potkanov, zatiaľ čo u ľudí ide o globulín viažuci tyroxín (TBG).

Aktivácia AhR bola zistená ako mechanizmus účinku ototoxicity u potkanov počas skorej postnatálnej expozície PCB. Vedie k zvýšenej regulácii uridíndifosfoglukuronyltransferáz (UGT), po ktorej nasleduje hypotyroxinémia počas kritického obdobia kochleárneho vývoja. Následne po postnatálnej hypotyroxinémii vedie strata (alebo nedostatočný vývoj) vláskových buniek v kochley k strate nízkofrekvenčného sluchu (Crofton a Zoeller 2005).

Niektoré chemické stresory s ototoxickými vlastnosťami, ktoré sme preskúmali, sú ligandy AhR. Predpokladá sa, že interakcia s AhR sa prejaví ototoxickým účinkom u HCB (Hadjab et al., 2004) 2,3,4,7,8-penta-CDF (Li et al., 2015) a PCDD/F (Thömke et al., 2002).

Kyslík ako silné oxidačné činidlo môže zhoršiť poškodenie bunky radom oxidačných udalostí, vrátane tvorby voľných radikálov. Voľné radikály nie sú vytvárané iba v našom tele, ale pochádzajú aj z vonkajších zdrojov vrátane znečistenia životného prostredia, toxických kovov, cigaretového dymu a pesticídov, ktoré zvyšujú zaťaženie nášho tela oxidačným stresom. Práve ten je jednou z hlavných príčin straty sluchu (Le Prell a Miller 2016). Oxidačný stres je spoločným mechanizmom pre rôzne kochleárne patogenézy, vrátane kochleárnej degenerácie vyvolanej hlukom a ototoxickými liečivami a kochleárnej degenerácie súvisiacej s vekom (Hu a Henderson, 2014).

DISKUSIA

Na základe publikovaných štúdií sme potvrdili, že skúmané chemické látky v prostredí môžu narušiť homeostázu hormónov štítnej žľazy, aktivovať AhR a indukovať oxidačný stres. Tieto iniciujúce molekulárne udalosti (MIE) môžu spustiť reťazec procesov vedúcich k poškodeniu sluchového systému a k následnej strate sluchu. Preto sme navrhli tri AOP spájajúce expozíciu environmentálnym chemickým stresorom so stratou sluchu. Vybrali sme tie kľúčové udalosti (KE), pre ktoré existuje najviac publikovaných informácií. V súlade s Villeneuve (Villeneuve et al., 2014), kde základ rámca AOP tvorí fakt, že „akákoľvek“ chemická látka spúšťajúca MIE, má potenciál vyvolať reťazec KE, reprezentovaných v AOP, naše hypotetické AOP majú nechemicky špecifickú povahu.

Všeobecná taxonomická relevancia navrhovaného AO je dosť obmedzená v dôsledku medzidruhových rozdielov v kochleárnom vývoji. U ľudí morfológická diferenciácia Cortiho orgánu končí v 30. týždni gravidity, čo zodpovedá 16-20 postnatálnym dňom u myší a potkanov (Lavigne-Rebillard et al., 2018). Strata sluchu ako nežiaduci následok bola použitá na stanovenie limitov celotelovej záťaže chemickými látkami nemeckým Umweltbundesamt (UBA) (Bekanntmachung, 2012) a

Francúzskou agentúrou pre bezpečnosť potravín (AFSSA) (AFSSA, 2008). Hlavným východiskovým materiálom podporujúcim tieto nariadenia bol dokument (Trnovec et al., 2008b) o odvodení referenčnej koncentrácie súčtu PCB v sére 8-9-ročných detí žijúcich v regióne znečistenom PCB. Nepriaznivým následkom bol sluchový deficit v dôsledku poškodenia vonkajších vlásokových buniek v kochley. Tento nepriaznivý následok mal dobrú senzitivitu, dokonca lepšiu v porovnaní s neurobehaviorálnymi (Jacobson et al., 2002) alebo imunologickými (Heilmann et al., 2006) následkami, ktoré boli tiež brané do úvahy.

Ako je uvedené vyššie, strata sluchu je často spojená so starnutím, vystavením hluku a mnohými ďalšími faktormi, ktoré by mohli potenciálne ovplyvňovať vzťah s environmentálnou expozíciou chemikáliám. Diagnostikovať poškodenie sluchu môže byť ťažké a následná charakterizácia vzťahov medzi koncentráciou a reakciou môže byť problematická. Pochopenie týchto vzťahov komplikuje tiež sluchová plasticita, zmiešané účinky ototoxických látok, potenciálne interakcie chemických a fyzikálnych stresorov, paralelné zhoršenie sluchu v dôsledku chemickej expozície, starnutia a metabolických ochorení. Asociácie medzi expozíciou znečisťujúcim látkam v životnom prostredí a poškodením sluchu neboli široko preskúmané, ale vzhľadom na údaje získané v tomto prehľade sa zdá, že celoživotné vystavenie veľkému spektru látok môže byť faktorom, ktorý prispieva k poškodeniu sluchu. Vzhľadom na všetky tieto faktory upozorňujeme na rozdiely v ototoxicite medzi pohlaviami, na citlivé expozičné obdobia, reverzibilitu poškodenia sluchu, vzťah dávka-odpoveď, tonotopicitu, možný vplyv narušenia homeostázy štítnej žľazy na ototoxicitu, úlohu aktivácie AhR a oxidačného stresu a účinky zmesí.

ZÁVER

V našom literárnom prehľade sme zhrnuli súčasné poznatky o vzťahoch medzi environmentálnou expozíciou chemickým látkam a poruchami sluchu. Existuje mnoho ďalších príčin porúch sluchu, napr. starnutie, nadmerné vystavenie hluku, ototoxické lieky, niektoré vírusové infekcie, cukrovka, hypertenzia, mŕtvica, obezita a fajčenie. Stanovenie vzťahov medzi koncentráciou a poškodením sluchu môže byť teda problematické.

Potvrdili sme, že existuje reálna možnosť, že popri medicínsko-terapeutickej alebo profesionálnej expozícii, môže aj environmentálna expozícia ototoxickým látkam predstavovať zdravotné riziko. Výsledky potvrdili, že skúmané chemické látky v prostredí môžu narušiť homeostázu hormónov štítnej žľazy, aktivovať AhR a indukovať oxidačný stres. Kľúčovou výzvou je diagnostikovať stratu sluchu spojenú s vekom a odlíšiť ju od straty sluchu vplyvom iných faktorov. Súčasná klinická identifikácia straty sluchu v bežnej populácii je stále nedostatočná.

LITERATÚRA

1. Acconcia, F., Pallottini, V., & Marino, M., 2015. Molecular Mechanisms of Action of BPA. Dose-response 13, 1559325815610582.
2. AFSSA, 2008. Request no. 2008-SA-0053 1 / 20 Maisons-Alfort, 5 March 2010 OPINION of the French Food Safety Agency on interpreting the health impact of PCB concentration levels in the French population <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2008sa0053EN.pdf>
3. Al-Mana, D., Ceranic, B., Djahanbakhch, O., Luxon, L.M., 2008. Hormones and the auditory system: a review of physiology and pathophysiology. Neuroscience 153, 881e900.
4. Aung, M.T., Johns, L.E., Ferguson, K.K., Mukherjee, B., McElrath, T.F., Meeker, J.D., 2017. Thyroid hormone parameters during pregnancy in relation to urinary bisphenol A concentrations: A repeated measures study. Environ. Int. 104, 33-40.
5. Bell, M.R., 2014. Endocrine-disrupting actions of PCBs on brain development and social and reproductive behaviors. Curr. Opin. Pharmacol. 19, 134e144.
6. Ballesteros, V., Costa, O., Iñiguez, C., Fletcher, T., Ballester, F., Lopez-Espinosa, M.J., 2017.
7. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. Environ Int. 99,15-28.
8. Bekanntmachung des Umweltbundesamtes., 2012. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. Human-Biomonitoring-(HBM)- Werte für Polychlorierte Biphenyle (PCB) im Blut. Bundesgesundheitsbl. 55, 1069–1070. Including Supplementary material: https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/ableitung_hbm_werte_fuer_pc_b.pdf
9. Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Main, K.M., 2012. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. Mol. Cell. Endocrinol. 22, 240-8.
10. Castellanos, M.J., Fuente, A., 2016. The Adverse Effects of Heavy Metals with and without Noise Exposure on the Human Peripheral and Central Auditory System: A Literature Review. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 13, pii: E1223.
11. CDC, 2018. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables. https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Mar2018.pdf
12. Choi, Y.H., Hu, H., Mukherjee, B., Miller, J., Park, S.K., 2012. Environmental cadmium and lead exposures and hearing loss in U.S. adults: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. Environ. Health. Perspect. 120, 1544-50.
13. Choi, Y.H., Park, S.K., 2017. Environmental Exposures to Lead, Mercury, and Cadmium and Hearing Loss in Adults and Adolescents: KNHANES 2010-2012. Environ. Health. Perspect. 125, 067003.
14. Coperchini, F., Awwad, O., Rotondi, M., Santini, F., Imbriani, M., Chiovato, L., 2017. Thyroid disruption by perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA). J. Endocrinol. Invest. 40, 105-121.
15. Costa, L.G., de Laat, R., Tagliaferri, S., Pellacani, C., 2014. A mechanistic view of polybrominated diphenyl ether (PBDE) developmental neurotoxicity. Toxicol Lett. 230, 282-94.

16. Costa, L.G., Giordano, G., Tagliaferri, S., Caglieri, A., Mutti, A., 2008. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects. *Acta Biomed.* 79,172-83.
17. Crofton, K.M., Ding, D., Padich, R., Taylor, M., and Henderson, D., 2000. Hearing loss following developmental exposure to polychlorinated biphenyls: A cochlear site of action. *Hear. Res.* 144, 196–204.
18. Crofton, K.M., Zoeller, R.T., 2005. Mode of action: neurotoxicity induced by thyroid hormone disruption during development—hearing loss resulting from exposure to PHAHs. *Crit. Rev. Toxicol.* 35, 757-69.
19. Dingemans, M.M., van den Berg, M., Westerink, R.H., 2011. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (in)direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system. *Environ. Health. Perspect.* 119, 900-7.
20. Ferguson, K.K., McElrath, T.F., Chen, Y.H., Mukherjee, B., Meeker, J.D., 2015. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of oxidative stress in pregnant women: a repeated measures analysis. *Environ. Health. Perspect.* 123, 210-6.
21. Fonnum, F., Mariussen, E., 2009. Mechanisms involved in the neurotoxic effects of environmental toxicants such as polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants. *J. Neurochem.* 111, 1327-47.
22. Fox, M.A., Brewer, L.E., Martin, L., 2017. An Overview of Literature Topics Related to Current Concepts, Methods, Tools, and Applications for Cumulative Risk Assessment (2007-2016). *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 7,14 (4), 389.
23. Franken, C., Lambrechts, N., Govarts, E., Koppen, G., Den Hond, E., Ooms, D., Voorspoels, S., Bruckers, L., Loots, I., Nelen, V., Sioen, I., Nawrot, T.S., Baeyens, W., Nicolas Van Larebeke, N.K., Schoeters, G., 2017. Phthalate-induced oxidative stress and association with asthma-related airway inflammation in adolescents. *International journal of hygiene and environmental health.* 220, 468-477.
24. Gao, H., Wu, W., Xu, Y., Jin, Z., Bao, H., Zhu, P., Su, P., Sheng, J., Hao, J., Tao, F., 2017. Effects of Prenatal Phthalate Exposure on Thyroid Hormone Concentrations Beginning at The Embryonic Stage. *Scientific reports,* 7, 13106.
25. Gatto, M.P., Fioretti, M., Fabrizi, G., Gherardi, M., Strafella, E., Santarelli, L., 2014. Effects of potential neurotoxic pesticides on hearing loss: a review. *Neurotoxicology.* 42, 24-32.
26. Gibert, Y., Sassi-Messai, S., Fini, J.B., Bernard, L., Zalko, D., Cravedi, J.P., Balaguer, P., Andersson-Lendahl, M., Demeneix, B., Laudet, V., 2011. Bisphenol A induces otolith malformations during vertebrate embryogenesis. *BMC Dev. Biol.* 11:4.
27. Goldey, E.S., Crofton, K.M., 1998. Thyroxine replacement attenuates hypothyroxinemia, hearing loss, and motor deficits following developmental exposure to Aroclor 1254 in rats. *Toxicol. Sci.* 45, 94-10.
28. Goldey, E.S., Kehn, L.S., Lau, C., Rehnberg, G.L., Crofton, K.M., 1995. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) reduces circulating thyroid hormone concentrations and causes hearing deficits in rats. *Tox. Appl. Pharmacol.* 135, 77-88.
29. Grandjean, P., Weihe, P., Burse, V.W., Needham, L.L., Storr-Hansen, E., Heinzow, B., Debes, F., Murata, K., Simonsen, H., Ellefsen, P., Budtz-Jorgensen, E., Keiding, N., White, R.F., 2001. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol. Teratol.* 23, 305–317.
30. Grandjean, P., Weihe, P., Debes, F., Budtz-Jørgensen, E., 2006. Birth Cohorts in the Faroe Islands: Assessment of Prenatal Toxicant Exposure and 14 Years of Follow Up. *Epidemiology* 17, 22-23.
31. Grimm, F.A., Lehmler, H.J., He, X., Robertson, L.W., Duffel, M.W., 2013. Sulfated metabolites of polychlorinated biphenyls are high-affinity ligands for the thyroid hormone transport protein transthyretin. *Environ. Health Perspect.* 121, 657–662.
32. Groh, K.J., 2015. Adverse outcome pathways in research and regulation—Current status and future perspectives. *Environ. Toxicol. Chem.* 34, 1935.
33. Gutshall, D.M., Pilcher G.D. Langley, A.E., 1989. Mechanism of the serum thyroid hormone lowering effect of perfluoro-n-decanoic acid (PFDA) in rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 28, 53-65.
34. Hadjab, S., Maurel, D., Cazals, Y., Siaud, P., 2004. Hexachlorobenzene, a dioxin-like compound, disrupts auditory function in rat. *Hear. Res.* 191, 125-34.

35. Hallgren, S., Darnerud, P.O., 2002. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats-testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology*. 177, 227-243.
36. Hayashi, L., Sheth, M., Young, A., Kruger, M., Wayman, G.A., Coffin, A.B., 2015. The effect of the aquatic contaminants bisphenol-A and PCB-95 on the zebrafish lateral line. *Neurotoxicology*. 46, 125-36.
37. HBM4EU, 2017. European Human Biomonitoring Initiative, HORIZON 2020 Programme Contract No. 733032, <https://www.hbm4eu.eu/wp-content/uploads/2017/03/HBM4EU-Grant-Agreement.pdf>. (accessed 24.04.1)
38. Heilmann, C., Grandjean, P., Weihe, P., Nielsen, F., Budtz-Jørgensen, E., 2006. Reduced antibody responses to vaccinations in children exposed to polychlorinated biphenyls. *PLoS medicine*. Aug, 3, 8, e311.
39. Herr, D.W., Goldey, E.S., and Crofton, K.M., 1996. Developmental exposure to Arochlor 1254 produces low frequency alterations in adult rat brainstem auditory evoked responses (BAERs). *Fundam. Appl. Toxicol.* 33, 120-12
40. Holland, N., Huen, K., Tran, V., Street, K., Nguyen, B., Bradman, A., Eskenazi, B., 2016. Urinary Phthalate Metabolites and Biomarkers of Oxidative Stress in a Mexican-American Cohort: Variability in Early and Late Pregnancy. *Toxics*, 4, 7.
41. Hsieh, T.H., Tsai, C.F., Hsu, C.Y., Kuo, P.L., Lee, J.N., Chai, C.Y., Wang, S.C., Tsai, E.M., 2012. Phthalates induce proliferation and invasiveness of estrogen receptor-negative breast cancer through the AhR/HDAC6/c-Myc signaling pathway. *FASEB Journal* 26, 778-787.
42. Huang, H.B., Kuo, P.L., Chang, J.W., Jaakkola, J.J.K., Liao, K.W., Huang, P.C., 2018. Longitudinal assessment of prenatal phthalate exposure on serum and cord thyroid hormones homeostasis during pregnancy - Tainan birth cohort study (TBCS). *Sci. Total Environ.* 619-620, 1058-1065.
43. Ishihara, A., Sawatsubashi, S., Yamauchi, K., 2003. Endocrine disrupting chemicals: interference of thyroid hormone binding to transthyretins and to thyroid hormone receptors. *Mol. Cell. Endocrinol.* 199, 105-117.
44. Jacobson, J. L., Janisse, J., Banerjee, M., Jester, J., Jacobson, S. W., Ager, J. W., 2002. A benchmark dose analysis of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls. *Environmental health perspectives*. 110, 393.
45. Kamendulis, L. M., Wu, Q., Sandusky, G. E., & Hocevar, B. A. (2014). Perfluorooctanoic acid exposure triggers oxidative stress in the mouse pancreas. *Toxicology reports*, 1, 513-521.
46. Kang, G.H., Uhm, J.Y., Choi, Y.G., Kang, E.K., Kim, S.Y., Choo, W.O., Chang, S.S., 2018. Environmental exposure of heavy metal (lead and cadmium) and hearing loss: data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2010-2013). *Ann. Occup. Environ. Med.* 30, 22.
47. Kim, B.J., Kim, J., Keoboutdy, V., Kwon, H.J., Oh, S.H., Jung, J.Y., Park, I.Y., Paik, K.C., 2017. The effects of postnatal phthalate exposure on the development of auditory temporal processing in rats. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 97, 61-65.
48. Koštiaková, V., Moleti, A., Wimmerová, S., Jusko, T.A., Palkovičová Murínová, L., Sisto, R., Richterová, D., Kováč, J., Čonka, K., Patayová, H., Tihányi, J., Trnovec, T., 2016. DPOAEs in infants developmentally exposed to PCBs show two differently time spaced exposure sensitive windows. *Chemosphere*. 161, 518-526.
49. Kruger, T., Long, M., Bonefeld-Jørgensen, E.C., 2008. Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology* 246, 112-123.
50. Lai, D.Y., Kacew, S., Dekant, W., 2015. Tetrabromobisphenol A (TBBPA): Possible modes of action of toxicity and carcinogenicity in rodents. *Food Chem. Toxicol.* 80, 206-14.
51. Lans, M.C., Klasson-Wehler, E., Willemsen, M., Meussen, E., Safe, S., Brouwer, A., 1993. Structure-dependent, competitive interaction of hydroxy-polychlorobiphenyls, -dibenzo-p-dioxins and -dibenzofurans with human transthyretin. *Chemico-Biological Interactions*. 88, 7-21.
52. La Rocca, C., Alessi, E., Bergamasco, B., Caserta, D., Ciardo, F., Fanello, E., Focardi, S., Guerranti, C., Stecca, L., Moscarini, M., Perra, G., Tait, S., Zaghi, C., Mantovani, A., 2012. Exposure and effective dose biomarkers for perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in infertile subjects: preliminary results of the PREVIENI project. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 215, 206-11.

53. Lasky, R.E., Widholm, J.J., Crofton, K.M., and Schantz, S.L., 2002. Perinatal exposure to Aroclor 1254 impairs distortion product OAEs (DPOAEs) in rats. *Toxicol. Sci.* 68, 458–464.
54. Lavigne-Rebillard, M., Lenoir, M., Pujol, R., 2018. Cochlea. Journey into the world of hearing. <http://www.cochlea.eu/en/development-and-plasticity/cochlea>
55. Lee, J. E., Choi, K., 2017. Perfluoroalkyl substances exposure and thyroid hormones in humans: epidemiological observations and implications. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 22, 6-14.
56. Le Prell, C.G., Miller, J.M., 2016. The role of oxidative stress in hearing loss, In: Armstrong, D., Stratton, R.D. (Eds), *Oxidative Stress and Antioxidant Protection: The Science of Free Radical Biology and Disease*. John Wiley & Sons, Inc., pp. 115–132.
57. Li X, Wang X, Shi W, Liu H, Yu H., 2013. Analysis of Ah receptor binding affinities of polybrominated diphenyl ethers via in silico molecular docking and 3D-QSAR. *SAR QSAR Environ. Res.* 24, 75-87.
58. Li, M.C., Wu, H.P., Yang, C.Y., Chen, P.C., Lambert, G.H., Leon Guo, Y., 2015. Gestational exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans induced asymmetric hearing loss: Yucheng children study. *Environ. Res.* 137, 65-71.
59. Lilienthal, H., Verwer, C.M., van der Ven, L.T., Piersma, A.H., Vos JG., 2008. Exposure to tetrabromobisphenol A (TBBPA) in Wistar rats: neurobehavioral effects in offspring from a one-generation reproduction study. *Toxicology.* 246, 45-54.
60. Lilienthal, H., van der Ven, L.T., Piersma, A.H., Vos, J.G., 2009. Effects of the brominated flame retardant hexabromocyclododecane (HBCD) on dopamine-dependent behavior and brainstem auditory evoked potentials in a one-generation reproduction study in Wistar rats. *Toxicol. Lett.* 185, 63-72.
61. Lilienthal, H., Heikkinen, P., Andersson, P.L., van der Ven, L.T., Viluksela, M., 2011. Auditory effects of developmental exposure to purity-controlled polychlorinated biphenyls (PCB52 and PCB180) in rats. *Toxicol. Sci.* 122, 100-11.
62. Long, M., Ghisari, M., Bonefeld-Jørgensen, EC., 2013. Effects of perfluoroalkyl acids on the function of the thyroid hormone and the aryl hydrocarbon receptor. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 20, 8045-56.
63. Mankidy, R., Wiseman, S., Ma, H., Giesy, J. P., 2013. Biological impact of phthalates. *Toxicol. Lett.* 217, 50–58.
64. Marchesini, G.R., A. Meimaridou, W. Haasnoot, E. Meulenberg, F. Albertus, M. Mizuguchi, M. Takeuchi, H. Irth and A.J. Murk., 2008. Biosensor discovery of thyroxine transport disrupting chemicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 232, 150-160.
65. McFadden, D., 2009. Masculinization of the Mammalian Cochlea. *Hear. Res.* 252, 37–48.
66. Meeker, J. D., Calafat, A. M., Hauser, R., 2007. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environ. Health Perspect.* 115, 1029–1034.
67. Meerts, I.A., J.J. van Zanden, E.A. Lujiks, I. van Leeuwen-Bol, G. Marsh, E. Jakobsson, A. Bergman and A. Brouwer., 2000. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol. Sci.* 56, 95-104.
68. Melzer, D., Rice, N., Depledge, M. H., Henley, W. E., Galloway, T. S., 2010. Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ. Health Perspect.* 118, 686-92.
69. Mezynska, M., Brzóška, M. M., 2017. Environmental exposure to cadmium - a risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 25, 3211-3232.
70. Min, J.Y., Kim, R., Min, K.B., 2014. Serum polychlorinated biphenyls concentrations and hearing impairment in adults. *Chemosphere.* 102, 6-11.
71. Monosson E., 2005. Chemical Mixtures: Considering the Evolution of Toxicology and Chemical Assessment. *Environ. Health Perspect.* 113, 383–390.
72. Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T., Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., Hataya, Y., Shimatsu, A., Kuzuya, H., Nakao, K., 2002. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 5185-90.
73. Mou, D., Wang, J., Liu, H., Chen, Y., Che, L., Fang, Z., Xu, S., Lin, Y., Feng, B., Li, J. Wu., 2018. Maternal methyl donor supplementation during gestation counteracts bisphenol A-induced oxidative stress in sows and offspring. *Nutrition.* 45, 76-84.
74. NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. Survey Operations Manuals. Audiometry http://www.nber.org/nhanes/1999_2000/downloads/manuals99_00.htm

75. OECD, 2018. AOP knowledge base. <https://aopkb.oecd.org/>
76. Olusanya, B.O., Neumann, K.J., Saunders, J.E., 2014. The global burden of disabling hearing impairment: a call to action. *Bull. World Health Organ.* 92, 367-73.
77. Ozcaglar, H.U., Agirdir, B., Dinc, O., Turhan, M., Kilinçarslan, S., Oner, G., 2001. Effects of cadmium on the hearing system. *Acta Otolaryngol.* 121, 393-7.
78. Parent, A.S., Naveau, E., Gerard, A., Bourguignon, J.P., Westbrook, G.L., 2011. Early developmental actions of endocrine disruptors on the hypothalamus, hippocampus and cerebral cortex. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 14, 328e345.
79. Park, C., Kim, S.J., Lee, W.K., Moon, S.K., Kwak, S., Choe, S.K., Park, R., 2016. Tetrabromobisphenol-A induces apoptotic death of auditory cells and hearing loss. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 478, 1667-73.
80. Peters, A.K., Nijmeijer, S., Gradin, K., Backlund, M., Bergman, A., Poellinger L., Denison, M.S., Van den Berg, M., 2006. Interactions of polybrominated diphenyl ethers with the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Toxicol. Sci.* 92, 133-42.
81. Poon, E., Powers, B.E., McAlonan, R.M., Ferguson, D.C., Schantz, S.L., 2011. Effects of developmental exposure to polychlorinated biphenyls and/or polybrominated diphenyl ethers on cochlear function. *Toxicol. Sci.* 124, 161-8.
82. Ren, X.M., Qin, W.P., Cao, L.Y., Zhang, J., Yang, Y., Wan, B., Guo, L.H., 2016. Binding interactions of perfluoroalkyl substances with thyroid hormone transport proteins and potential toxicological implications. *Toxicology.* 366-367, 32-42.
83. Rocha, B.A., Asimakopoulos, A.G., Barbosa, F. Jr., Kannan, K., 2017. Urinary concentrations of 25 phthalate metabolites in Brazilian children and their association with oxidative DNA damage. *Sci. Total. Environ.* 586, 152-162.
84. Romano, M.E., Webster, G.M., Vuong, A.M., Thomas Zoeller, R., Chen, A., Hoofnagle, A.N., Calafat, A.M., Karagas, M.R., Yolton, K., Lanphear, B.P., Braun, J.M., 2015. Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations: the HOME Study. *Environ. Res.* 138, 453-60.
85. Roth, J.A., Salvi, R., 2016. Ototoxicity of Divalent Metals. *Neurotox. Res.* 30, 268-82.
86. Rubel, E.W., 1978. Ontogeny of structure and function in the vertebrate auditory system. In: *Handbook of Sensory Physiology*, vol. 9, ed. M. Jacobson, pp. 135–237.
87. Safe T.M., Luebke, A.E., 2016. Prenatal low dosage dioxin (TCDD) exposure impairs cochlear function resulting in auditory neuropathy. *Hear. Res.* 331, 7e12.
88. Shargorodsky, J., Curhan, S.G., Henderson, E., Eavey, R., Curhan, G.C., 2011. Heavy metals exposure and hearing loss in US adolescents. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 137, 1183–1189.
89. Sheth, M. Does BPA Cause Hearing Loss? Assessing the Potential Ototoxicity Induced by Bisphenol-A in Danio rerio (Zebrafish) Lateral Line. <https://abstracts.societyforscience.org/Home/PrintPdf/13615>
90. Shiue, I., 2013. Urinary environmental chemical concentrations and vitamin D are associated with vision, hearing, and balance disorders in the elderly. *Environ. Int.* 53, 41-6.
91. Shiue I., 2015 Urinary heavy metals, phthalates, perchlorate, nitrate, thiocyanate, hydrocarbons, and polyfluorinated compounds are associated with adult hearing disturbance: USA NHANES, 2011–2012. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 22, 20306-11.
92. Sisto, R., Moleti, A., Palkovičová Murínová, L., Wimmerová, S., Lancz, K., Tihányi, J., Čonka, K., Šovčíková, E., Hertz-Picciotto, I., Jusko, T.A., Trnovec, T., 2015. Environmental exposure to organochlorine pesticides and deficits in cochlear status in children. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 22, 14570-8.
93. Sulik, K.K., 1995. Embryology of the ear. In: *Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes*, eds. R.J. Gorlin, H.V. Toriello, and M.M. Cohen, pp. New York: Oxford University Press. pp. 22–42.
94. Teixeira, C.F., da Silva Augusto, L.G., Morata, T.C., 2002. Occupational exposure to insecticides and their effects on the auditory system. *Noise Health.* 4, 31-9.
95. Thatcher, R.W., McAlaster, R., Lester, M.L., 1984. Evoked potentials related to hair cadmium and lead in children. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 425, 384–390.
96. Tohmé, M., Prudhomme, S.M., Boulahtouf, A., Samarut, E., Brunet, F., Bernard, L., Bourguet, W., Gibert, Y., Balaguer, P., Laudet, V. 2014. Estrogen-related receptor γ is an in vivo receptor of bisphenol A. *FASEB J.* 28, 3124-33.

97. Thömke, F., Jung, D., Besser, R., Röder, R., Konietzko, J., Hopf, H.C., 2002. Cranial nerve function in workers exposed to polychlorinated dioxins and furans. *Acta. Neurol. Scand.* 106, 155-8.
98. Trnovec, T., Sovčíková, E., Husták, M., Wimmerová, S., Kočan, A., Jurečková, D., Langer, P., Palkovičová, L., Drobná, B., 2008a. Exposure to polychlorinated biphenyls and hearing impairment in children. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 25, 183-7.
99. Trnovec, T., Wimmerova, S., Lancz, K., Dedik, L., Sovcikova, E., Pavlovcinova, L., Wimmer, G., 2008b. Benchmark Dose Calculation from Human Health Outcomes after Long-Term and Low-Dose Environmental Exposure to PCBs. In: Robertson LW: The Fifth PCB Workshop-New Knowledge Gained from Old pollutants. Book of Abstracts Iowa May 18-22.
100. Turyk, M. E., Persky, V. W., Imm, P., Knobeloch, L., Chatterton, R., and Anderson, H. A. (2008). Hormone disruption by PBDEs in adult male sport fish consumers. *Environ. Health Perspect.* 116, 1635-1641.
101. Ullah, H., Jahan, S., Ul Ain, Q., Shaheen, G., Ahsan, N., 2016. Effect of bisphenol S exposure on male reproductive system of rats: a histological and biochemical study. *Chemosphere.* 152, 383-391.
102. Vandenberg, L.N., Maffini, M.V., Sonnenschein, C., Rubin, B.S., Soto, A.M., 2009. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr. Rev.* 30, 75-95.
103. Villeneuve, D. L., Crump, D., Garcia-Reyero, N., Hecker, M., Hutchinson, T. H., LaLone, C. A., Landesmann, B., Lettieri, T., Munn, Sh., Nepelska, M., Ottinger, M.A., Vergauwen, L., Whelan, M., 2014. Adverse outcome pathway (AOP) development I: strategies and principles. *Toxicol. Sci.* 142, 312-320.
104. Wang, N., Zhou, Y., Fu, C., Wang, H., Huang, P., Wang, B., Su, M., Jiang, F., Fang, H., Zhao, Q., Chen, Y., Jiang, Q., 2015. Influence of Bisphenol A on Thyroid Volume and Structure Independent of Iodine in School Children. *PLoS One.* 10, e0141248.
105. Wang, X., Liu, L., Zhang, W., Zhang, J., Du, X., Huang, Q., Tian, M., Shen, H., 2017. Serum metabolome biomarkers associate low-level environmental perfluorinated compound exposure with oxidative /nitrosative stress in humans. *Environ. Pollut.* 229, 168-176.
106. Weihe P., Grandjean P. Cohort studies of Faroese children concerning potential adverse health effects after the mothers' exposure to marine contaminants during pregnancy. *Acta Vet Scand.* 2012; 54 Suppl 1, 7.
107. Weiss, J. M., Andersson, P. L., Zhang, J., Simon, E., Leonards, P. E. G., Hamers, T., & Lamoree, M. H., 2015. Tracing thyroid hormone-disrupting compounds: database compilation and structure-activity evaluation for an effect-directed analysis of sediment. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 407, 5625-5634.
108. WHO, 2018. Prevention of blindness and deafness, World Health Organization. http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/.
109. Wojtowicz, A.K., Szychowski, K.A., Wnuk, A., Kajta, M., 2017. Dibutyl Phthalate (DBP)-Induced Apoptosis and Neurotoxicity are Mediated via the Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) but not by Estrogen Receptor Alpha (ERa), Estrogen Receptor Beta (ERb), or Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPARc) in Mouse Cortical Neurons. *Neurotox. Res.* 31, 77-89.
110. WHO, 2018. Prevention of blindness and deafness: grades of hearing impairment. World Health Organization. <http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/index.html>
111. Ye, H., Ha, M., Yang, M., Yue, P., Xie, Z., Liu, C., 2017. Di2-ethylhexyl phthalate disrupts thyroid hormone homeostasis through activating the Ras/Akt/TRHr pathway and inducing hepatic enzymes. *Sci. Rep.* 7, 40153.
112. Young, A., Coffin, A.B., 2014. The Effect of Environmental Contaminants on Hair Cell Regeneration in Larval Zebrafish. THE WSU VANCOUVER SCHOLARS PROGRAM 2014 <https://s3.wp.wsu.edu/uploads/sites/.../AY-Final-Honors-Thesis.pdf>...
113. Zhang, J., Kamstra, J.H., Ghorbanzadeh, M., Weiss, J.M., Hamers, T., Andersson, P.L., 2015. In Silico Approach to Identify Potential Thyroid Hormone Disruptors among Currently Known Dust Contaminants and Their Metabolites. *Environ. Sci. Technol.* 49, 10099-10107.
114. Zhang, Y.F., Ren, X.M., Li, Y.Y., Yao, X.F., Li, C.H., Qin, Z.F., Guo, L.H., 2017. Bisphenol A alternatives bisphenol S and bisphenol F interfere with thyroid hormone signaling pathway in vitro and in vivo. *Environ. Pollut.* 237, 1072-1079.

- 115.Zhang, Z., Lin, L., Gai, Y., Hong, Y., Li, L., Weng, L., 2018. Subchronic bisphenol S exposure affects liver function in mice involving oxidative damage. Regul. Toxicol. Pharmacol. 92, 138–144.
- 116.Zhou, T., Taylor, M. M., DeVito, M. J., Crofton, K. M., 2002. Developmental exposure to brominated diphenyl ethers results in thyroid hormone disruption. Toxicol. Sci. 66, 105-116.
- 117.Ziv-Gal, A., Craig, Z. R., Wang, W., Flaws, J. A., 2013. Bisphenol A inhibits cultured mouse ovarian follicle growth partially via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. Reprod. Toxicol. 42, 58-67.

Kontaktné údaje

Mgr. Lucia Fábelová, MPH

Oddelenie environmentálnej medicíny

Ústav ochrany zdravia FVZ

SZU v Bratislave

Limbová 14

833 03 Bratislava 37

e-mail: lucia.fabelova@szu.sk

FAJČENIE MATKY POČAS GRAVIDITY A PÔRODNÁ HMOTNOSŤ DIEŤAŤA

Katarína RAUSOVÁ¹, Denisa RICHTEROVÁ¹, Ladislava WSÓLOVÁ¹, Henrieta PATAYOVÁ¹, Ján ŠTENCL¹, Tomáš TRNOVEC¹, Ľubica MURÍNOVÁ¹

¹ Oddelenie environmentálnej medicíny, Fakulta verejného zdravotníctva, SZU v Bratislave

ABSTRAKT

Zdravotné dopady fajčenia na ľudské zdravie sú všeobecne známe, avšak menej sa diskutuje o škodlivosti fajčenia žien počas gravidity. Fajčenie žien v gravidite prenáša riziko potenciálnych následkov aj na dieťa. Cieľom našej práce bolo zhodnotiť vzťah medzi expozíciou matky cigaretovému dymu a pôrodnou hmotnosťou dieťaťa v rámci longitudinálnej prospektívnej kohortovej štúdie PRENATAL, ktorá prebiehala v rokoch 2008-2013 v 8 regiónoch Slovenskej republiky. Výber tehotných žien prebiehal v skorom štádiu tehotenstva, budúce matky boli sledované až do pôrodu. Počas tehotenstva ženy vyplňali dotazníky zamerané na získanie sociodemografických údajov, zdravotnú anamnézu a životný štýl vrátane fajčenia. Údaje o pôrodnej hmotnosti dieťaťa sme získali z písomných záznamov o pôrode. V našom súbore žien sme nepotvrdili významný vzťah medzi zníženou pôrodnou hmotnosťou novorodencov a fajčením žien v gravidite, i keď expozícia tehotnej ženy cigaretovému dymu sa všeobecne považuje za jeden z rizikových faktorov, ktorý má nežiaduci vplyv na vývoj dieťaťa už pred jeho narodením a patrí medzi potenciálne determinanty pôrodnej hmotnosti.

Kľúčové slová: fajčenie, gravidita, pôrodná hmotnosť

ÚVOD

Fajčenie cigariet poškodzuje takmer každý orgán ľudského tela, spôsobuje mnohé choroby a celkovo zhoršuje zdravotný stav fajčiarov (U.S.DHHS, 2014; U.S.DHHS, 2010). Menej sa hovorí o zdravotných následkoch fajčenia žien v gravidite. V prenatalnom období plod obzvlášť citlivo reaguje zmenami vo vývoji na environmentálnu záťaž, ktorú predstavuje aj fajčenie. Tieto zmeny môžu mať nežiaduci vplyv na zdravie dieťaťa a pretrvávajú až do dospelosti. Ukončenie fajčenia znižuje riziko vzniku ochorení súvisiacich s fajčením a môže zvýšiť počet prežitých rokov (U.S.DHHS, 2010; U.S. DHHS, 2014). V súčasnosti je fajčenie cigariet najrozšírenejším typom konzumácie návykových látok. Na Slovensku je asi 38% fajčiarov, z toho je asi 20% pravidelných fajčiarov (Kimáková a kol., 2012).

Definícia fajčenia

Kimáková a kol. (2012) definuje fajčenie ako činnosť, pri ktorej je prostredníctvom spaľovania nejakej látky (najčastejšie tabaku), uvoľňovaný a následne vdychovaný či ochutnávaný jej dym, obsahujúci pevné častice. Vdychovanie a vydychovanie týchto častíc má znaky naučeného chovania s fyzickými, psychickými a spoločenskými zážitkami. Pri fajčení sa okrem iných látok uvoľňuje aj nikotín, ktorý patrí medzi legálne psychoaktívne, vysoko návykové látky (ich návykový potenciál možno porovnať s tvrdými drogami). Návykové pôsobenie nikotínu sa spája so schopnosťou spustiť uvoľňovanie dopamínu, ktorý vyvoláva príjemné pocity (Okruhlica a kol., 1998).

Vplyv fajčenia na zdravie

Fajčenie je najväznejší spoločný rizikový faktor predčasnej smrti a invalidity v dôsledku srdcovo-cievnych a nádorových ochorení. Okrem účinku na nervový systém fajčiara, nikotín pôsobí na cirkuláciu krvi tak, že zužuje prievit krvných ciev a zhoršuje prekrvenie tkanív a orgánov. Oxid uhoľnatý (CO) sa asi 200-krát silnejšie viaže na krvné farbivo hemoglobín ako kyslík, takže blokuje prenos kyslíka krvou a zhoršuje

okysličovanie tkanív. Tabakový dym obsahuje aerosól, v ktorom sú častice o veľkosti asi 0,5 µm. Pri inhalácii sa tieto častice dostávajú až do pľúcnych alveol.

V dyme sa okrem toxických látok (napr. oxid uhoľnatý, kyanovodík) nachádzajú látky, ktoré majú dráždivý účinok (viac ako 4000 chemických zlúčenín) a asi 100 karcinogénnych a mutagénnych látok (najúčinnjší karcinogén – benzpyrén, ale tiež polycyklické a heterocyklické aromatické uhľovodíky, nitrozamíny, amíny, aldehydy, fenoly a rôzne ďalšie chemické zlúčeniny, kovy a dokonca rádioaktívne prvky ako polónium), ktoré sú v priamom vzťahu k potenciácii vzniku rakoviny určitého systému (Bernadič a kol., 2008).

Vdychovanie cigaretového dymu je jednou z príčin onkologických ochorení v rôznych orgánoch (predovšetkým pľúc, ale aj rakoviny pier, hrdla, pažeráka, hrubého čreva, obličiek, močového mechúra a pečene). Fajčenie sa tiež dáva do súvislosti s ochoreniami dýchacieho systému, žalúdočných vredov, Alzheimerovej choroby, ale aj ochorení kože. Zvyšuje riziko vzniku hypertenzie, postihnutia artérií dolných končatín, aneurizmy brušnej aorty, kardiomyopatie a iných ochorení (Špinar a spol., 2003). Nikotín odbúrava estrogén, preto majú fajčiarky vyššie riziko srdcovej príhody ako ich vrstovníčky nefajčiarky. Mávajú tiež poruchy menštruačného cyklu, často mávajú problém otehotnieť.

Fajčenie v gravidite

V minulosti sa viac hovorilo o zdravotných rizikách fajčiarov samotných. V súčasnosti sa kladie väčší dôraz aj na riziká, ktoré môžu postihnúť plod a následne dieťa, ktorého matka fajčila počas gravidity a taktiež na prípadné následky u dieťaťa, ktoré môžu pretrvávať aj v dospelosti. Počas prenatálneho „fajčenia“ dochádza k morfológickým zmenám placenty. Tieto zmeny sú príčinou zníženia placentárneho prietoku krvi, prenosu živín, výmeny plynov a proteínového metabolizmu. Z toho dôvodu narastá riziko redukcie intrauterinného rastu plodu a oneskoreného fetálneho vývoja (Jenuniaux, Burton, 2007). Prostredníctvom morfológických zmien placenty dochádza k *nepriamemu* ohrozeniu vývoja plodu.

Príkladom je placenta praevia – placenta umiestnená v najnižšej časti maternice, ktorá je signifikantne spojená s fajčením (Shobeiri, Jenabi, 2017). Nikotín, kadmium a ďalšie zložky tabakového dymu sa zároveň *priamo* podieľajú na poškodení plodu. V neskoršom veku a v dospelosti sa spájajú s rôznymi zdravotnými následkami a behaviorálnymi poruchami (Jenuniaux, Burton, 2007).

Znížená pôrodná hmotnosť, ako pomerne hrubý marker kvality prenatalného vývoja, sa dáva do vzťahu k fajčeniu žien v tehotenstve. Podľa Barkerovej hypotézy environmentálna záťaž matky ovplyvňuje vývoj plodu v maternici a môže mať vplyv na zdravotný stav nielen vo včasnom postnatálnom období, ale môže ho ovplyvniť i v dospelosti (Barker, 1995; Barker, Fall, 1993).

Škodlivé intrauterinné vplyvy môžu spôsobiť permanentné zmeny vo fyziologických procesoch. Okrem iného môžu znižovať prírastok pôrodnej hmotnosti (Barker et al. 1991). Predpokladá sa, že fetálna podvýživa vedie k disproporcionálnemu rastu plodu, čo má za následok nízku pôrodnú hmotnosť, ktorá môže neskôr v dospelosti viesť napr. k rozvoju ischemickej choroby srdčnej a diabetu mellitu II. typu (Barker, 1995; Mine et al., 2016) a tiež k zvýšenému riziku nárastu chronických **respiračných ochorení** v detstve, ale aj v dospelosti (Balte et al., 2016). Fajčenie tehotných žien a matiek môže byť rizikovým faktorom proteínúrie, ktorá môže následne viesť ku chronickému **ochoreniu obličiek** (Shinzawa et al., 2016).

Fajčenie sa dáva aj do súvislosti s **neurovývojovými poruchami** u detí, napr. ADHD. Hoci je táto porucha hlavne dedičného pôvodu, 10% až 40% je spôsobená environmentálnymi faktormi (expozícia matky chemickým látkam, stresu počas gravidity, nízkou pôrodnou hmotnosťou, počtom predchádzajúcich gravidít,...). Pôsobenie nikotínu na serotonín a dopamínergné systémy ovplyvňuje rast mozgových buniek, syntézu RNA a DNA v bunkách mozgu a následne môže touto cestou narušiť normálny vývoj mozgu (Sciberas et al., 2017).

Problematikou fajčenia tehotných žien sa zaoberala aj Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave. V rokoch 2008 – 2013 bola realizovaná longitudinálna epidemiologická štúdia PRENATAL (Prospektívna kohortová štúdia o pôvode chorôb

dospelosti v prenatalnom vývojovom období v slovenskej populácii) vo vybraných regiónoch Slovenska. Projekt bol zameraný na environmentálnu záťaž a zdravotné riziká. Hlavným cieľom projektu bolo zhodnotiť vzťah medzi prenatalnou expozíciou vybraným rizikovým faktorom životného prostredia, včítane fajčenia matiek počas gravidity, a následne ich vplyvom na zdravotný stav detí v neskoršom živote.

Cieľom tejto práce bolo zhodnotiť vzťah medzi expozíciou matky cigaretovému dymu a pôrodnou hmotnosťou.

MATERIÁL A METODIKA

V ôsmich regiónoch Slovenska (Bratislava, Banská Bystrica, Košice, Lučenec, Martin, Michalovce, Nové Zámky a Trstená) sa v rokoch 2009-2010 uskutočnil výber tehotných žien, ktoré boli v 8. až 12. týždni gravidity. Počas návštevy u gynekológa boli budúce matky oboznámené s cieľom projektu a požiadané o spoluprácu. Na základe písomného súhlasu s účasťou na projekte boli ženy zaradené do štúdie a regionálnymi gynekológmi sledované až do pôrodu (N=796). Počas návštevy vyplnili všeobecný dotazník zameraný na základné demografické charakteristiky - vek, národnosť, stav, vzdelanie, zamestnanie, životný štýl - fajčenie, konzumácia alkoholu a iné. Otázky týkajúce sa fajčenia boli rozdelené **do troch kategórií**: fajčenie v minulosti, fajčenie v poslednom roku, fajčenie v súčasnosti. V štatistickom hodnotení sme sa zamerali najmä na matky, ktoré uviedli, že fajčili v poslednom roku, lebo je veľmi pravdepodobné, že fajčili aj počas 1. trimestra gravidity. Dotazník obsahoval aj otázky týkajúce sa fyzickej aktivity a zdravotnej anamnézy (zdravotné problémy, užívanie liekov a výživových doplnkov). Pri vyplňaní dotazníkov pomáhali vyškolené zdravotné sestry. Štúdia bola schválená etickou komisiou SZU Bratislava.

Základné charakteristiky matiek a novorodencov (hmotnosť žien na začiatku tehotenstva, na konci tehotenstva, hmotnostný prírastok žien počas gravidity, gestačný vek, pohlavie novorodenca, pôrodná dĺžka, hmotnosť, Apgar skóre, spôsob pôrodu, prípadné komplikácie) boli súčasťou protokolu, ktorý vyplnil lekár pri pôrode. Dáta boli spracované príslušnými štatistickými metódami v programe SPSS v.17. Štatistická významnosť bola stanovená na hladinu $\alpha=0,05$.

VÝSLEDKY

Zo 796 detí narodených v rámci projektu PRENATAL sme do tejto štúdie zaradili 723 novorodencov, pretože u zostávajúcich detí chýbali údaje o fajčení matiek. Priemerný vek matiek bol takmer 29 rokov, priemerný gestačný vek novorodencov bol 39 týždňov (Tab.1).

Tab.1: Vybrané charakteristiky súboru matiek a novorodencov (N=723)

(kvantitatívne premenné)

Charakteristika	Priemer	SD	Medián	Min.	Max.	
Vek matky [roky]	28,8	4,6	29	17	44	
Hmotnostný prírastok počas gravidity [kg]	13,9	5,0	13	-5	37	
Gestačný vek [týždne]	39,4	1,4	40	28	42	
Pôrodná hmotnosť [g]	Spolu	3 353	477,25	3 350	740	4 750
	Chlapci (N=391)	3 411	496,33	3 420	740	4 750
	Dievčatá (N=332)	3 285	444,86	3 275	1 870	4 550

Väčšina tehotných žien (N=536, 72%) mala na začiatku tehotenstva BMI v rámci fyziologických hodnôt. Vydatých bolo 590 (79,6%) a zamestnaných a študentiek bolo 451 (62,7%) žien. Približne 39% žien boli prvorodičky, 84% žien malo maturitné a vyššie vzdelanie (Tab.2). V našom súbore detí (N=723) bolo 391 chlapcov a 332 dievčat.

Tab.2: Charakteristika matiek a novorodencov (kvalitatívne premenné) N=723

	N	%		N	%
STAV			POHLAVIE dieťaťa		
Slobodná/rozvedená/vdova	151	20,4	Chlapec	391	54,1
vydatá/žijúca s druhom	590	79,6	Dievča	332	45,9
VZDELANIE			FAJČENIE niekedy v živote		
Bez maturity	120	16,6	Nikdy	360	49,8
S maturitou	361	49,9	Fajčila	363	50,2
VŠ	240	33,2			
ZAMESTNANIE			FAJČENIE – posledný rok		
Zamestnaná/šudentka	451	62,7	Nie	515	71,2
Nezamestnaná/ ŽD/MD	268	37,3	Áno	208	28,8
*BMI			FAJČENIE – 1. trimester		
Podváha (<17,99)	14	1,9	Nie	679	93,9
Norma (18-25)	550	76,4	Áno	44	6,1
Nadváha a obezita (25,1<)	156	21,7			
PARITA			PÔROD		
Primipara	282	39,3	Predčasný	58	8,1
Multipara	436	60,7	V termíne (40 ± 2 týždne)	658	91,9

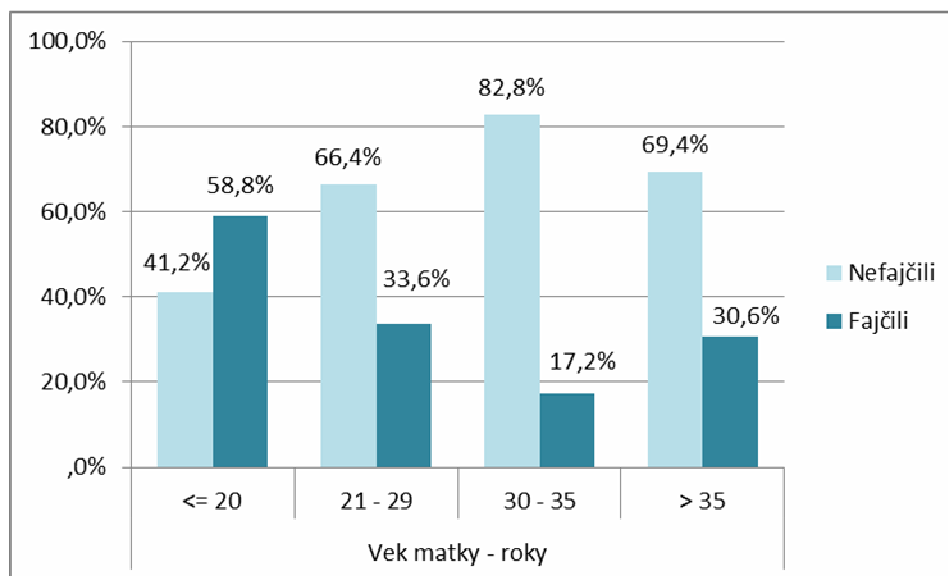
ŽD – žena v domácnosti; MD – materská dovolenka; * BMI na začiatku tehotenstva

Zo 723 matiek, 363 (50,2%) udávalo, že niekedy v minulosti fajčili, 360 t.j. 49,8% matiek nikdy nefajčilo. Pri prvej návšteve u gynekológa 208 žien (28,8%) uviedlo, že fajčilo aj v poslednom roku a 44 (6,1%) sa priznalo k fajčeniu aj na konci 1.trimestra.

Determinanty fajčenia u matky

Fajčenie matiek v poslednom roku štatisticky významne záviselo od ich veku ($p < 0,001$). Staršie matky fajčili štatisticky významne menej často. Najvyšší podiel fajčiarok (Graf 1), bol vo vekovej kategórii do 20 rokov vrátane a najnižší vo vekovej kategórii 30-35 rokov.

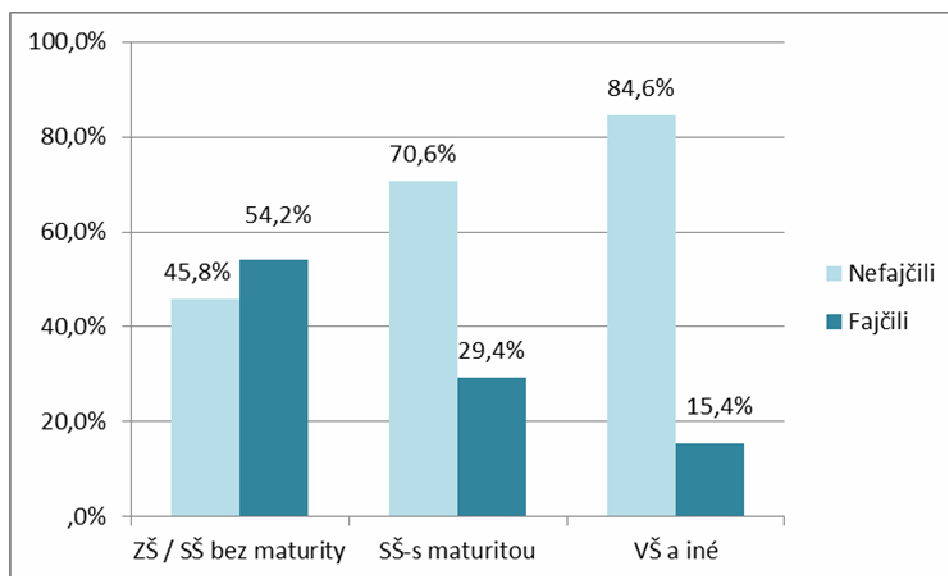
Graf 1 Fajčenie v poslednom roku a vek matky



Zdroj: Kolektív autorov.

Čím mali matky vyššie vzdelanie (Graf 2), tým je štatisticky významne nižší podiel fajčiarok ($p < 0,001$). Mladšie matky a matky s nižším vzdelaním fajčili častejšie, než matky staršie a s vyšším vzdelaním. Matky, ktoré fajčili v čase pred zistením tehotenstva, mali vyšší prírastok hmotnosti v tehotenstve ($p < 0,05$).

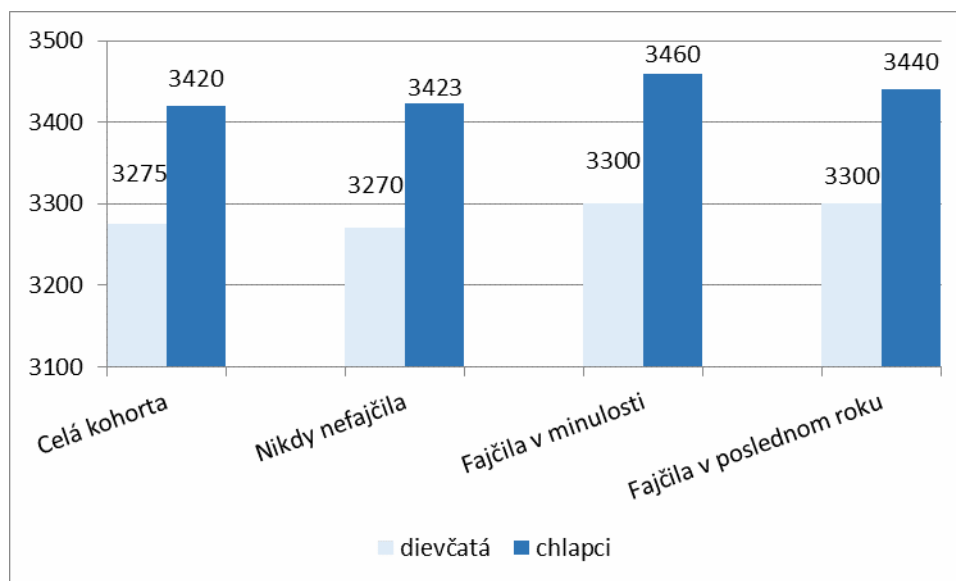
Graf 2 Fajčenie v poslednom roku a vzdelanie matky



Zdroj: Kolektív autorov.

Údaje o pôrodnej hmotnosti sme získali u 723 novorodencov, nezistili sme výrazné rozdiely medzi pôrodnými hmotnosťami novorodencov medzi regiónmi. Priemerná pôrodná hmotnosť sa štatisticky významne líšila medzi pohlaviami (Graf 3). Vyššiu pôrodnú hmotnosť mali chlapci ako dievčatá ($p < 0,001$), deti s vyšším gestačným vekom a s vyšším hmotnostným prírastkom matky behom tehotenstva ($p < 0,001$). Naopak, nižšiu pôrodnú hmotnosť mali deti prvoroďčiek ($p < 0,001$).

Graf 3 Fajčenie matky a pôrodná hmotnosť novorodencov podľa pohlavia



Zdroj: Kolektív autorov.

V multivariačnej analýze (Tab. 3) pri hodnotení vzťahu fajčenia a pôrodnej hmotnosti u novorodencov, po zohľadnení vplyvu parity, vzdelania, BMI matky pred tehotenstvom a gestačného veku sme nenašli signifikantný vzťah medzi fajčením matky a pôrodnou hmotnosťou.

Tab. 3: Výsledky multivariačnej analýzy vzťahu pôrodnej hmotnosti a fajčenia

	B	SD	p	CI
Fajčenie matky	-30,551	35,124	0,385	-99,51 -38,41
BMI na začiatku gravidity	151,972	34,332	□0,001	84,57 -219,38
Gestačný vek	168,352	10,626	□0,001	147,49 -189,22
Parita matky (prvorodičky vs. viacrodičky)	-151,616	31,308	□0,001	-213,09 - -90,15
Vzdelanie matky (nižšie vzdelanie vs. vyššie vzdelanie)	-59,582	42,263	0,159	-142,56- 23,40

DISKUSIA A ZÁVER

V štúdií sme hodnotili vplyv fajčenia matky v tehotenstve na pôrodnú hmotnosť novorodenca. Polovica žien (50,2%) uviedla, že niekedy v minulosti fajčila, z nich rok pred otehotnením fajčilo 28,8% žien. V štatistickom hodnotení sme vychádzali z údajov, ktoré boli v dotazníku uvedené ako „fajčenie v poslednom roku“. Vyšli sme z predpokladu, že matky fajčili minimálne do času, kedy zistili, že sú tehotné, čo predstavuje obdobie do prvej kontroly u gynekológa. Na otázku, či fajčia doteraz, kladne odpovedalo 6,1% matiek, ale túto skupinu pokladáme za neúplnú, vzhľadom na možné cielené utajenie informácie, teda predpokladáme, že toto číslo bolo reálne vyššie.

V našej práci nevyšiel štatisticky významný vzťah medzi zníženou pôrodnou hmotnosťou a fajčením tehotných žien, na rozdiel od výsledkov iných autorov (napr. Barker et al, 1991; Jenuniaux, Burton, 2007), ale napr. v štúdií (Voidazan et al; 2018), ktorá mala podobné vekové zloženie matiek, je uvedený signifikantný vzťah medzi nízkou pôrodnou hmotnosťou a fajčením matiek iba u žien, ktoré udávali fajčenie až do konca gravidity. U matiek, ktoré prestali fajčiť do konca 1. trimestra tento vzťah nevyšiel. Domnievame sa, že nie všetky matky v našej štúdií priznali fajčenie, vzhľadom na negatívny spoločensko-sociálny pohľad na tehotnú ženu-fajčiarku. Limitujúcim faktorom našich výsledkov je, že informáciu o fajčení počas gravidity sme mali z dotazníkov vyplňovaných matkami, teda túto informáciu nemáme verifikovanú

objektívnymi meraniami, napr. hladinou kotinínu (marker expozície tabakovému dymu) v moči. Ďalšou slabinou v našej štúdií bolo pomerne vysoké zastúpenie žien s vyšším vzdelaním, čo znižuje možnosť generalizácie našich výsledkov na širšiu populáciu.

Silnou stránkou štúdie bol design projektu, ktorý bol postavený ako longitudinálna epidemiologická štúdia, pričom zber dotazníkových údajov a sledovanie tehotných žien prebehlo prospektívne. Výsledky prospektívnych kohortových štúdií majú väčšiu váhu vedeckého dôkazu, hlavne z dôvodu možnosti štúdie zaistiť časovú následnosť medzi expozíciou a sledovaným následkom. Prospektívne sledovanie tiež umožnilo znížiť skreslenie výsledkov ako následku nepresného spomínania subjektov na udalosti z minulosti (tzv. recall bias) na minimum – informácie z dotazníkov sme získavali v čase, keď boli informácie aktuálne.

Mnohé vedecké štúdie, ktoré sa zameriavajú na hodnotenie prenatálnej expozície chemickým látkam a vývoja dieťaťa, sa obmedzujú iba na hodnotenie pôrodnej hmotnosti. Avšak je potrebné si uvedomiť, že pôrodná hmotnosť sa považuje za tzv. „hrubú, približnú premennú“, ktorá charakterizuje kvalitu rastu in utero (Byrne et al., 2000). Mali by sme sa na ňu pozeráť ako na potenciálny ukazovateľ, za ktorým sa môžu skrývať ďalšie príčiny i následky. Zároveň musíme počítať s tým, že existuje určitá normálna variabilita antropometrických parametrov v populácii a malé zmeny v pôrodnej hmotnosti nemusia mať nutne klinický význam.

Napriek tomu, že v našej štúdií sme nepotvrdili negatívny vplyv fajčenia na pôrodnú hmotnosť novorodenca, je stále prvoradé edukovať dievčatá a ženy v reprodukčnom veku o rizikách fajčenia všeobecne a obzvlášť počas tehotenstva.

Pod'akovanie

Štúdiu sme uskutočnili v rámci projektu PRENATAL (č. 2007/07-SZU-03), ktorý bol realizovaný vďaka finančnej podpore Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky. Ďakujeme za spoluprácu zdravotníckym pracovníkom na gynekologických ambulanciách a gynekologicko-pôrodných oddeleniach v regiónoch Bratislava, Banská Bystrica, Košice, Lučenec, Nové Zámky, Martin, Michalovce a Trstená.

LITERATÚRA

1. Balte et al. 2016. Relationship between birth weight, maternal smoking during pregnancy and childhood and adolescent lung function: A path analysis. In: Respiratory Medicine. ISSN 0954-6111. 2016.121. 13-20.
2. Barker et al. 1991. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. In: British Medical Journal. ISSN 0959-813. 1991. 21, 303. 671-675.
3. Barker – Fall. 1993. Fetal and infant origins of cardiovascular disease. In Archives of Disease in Childhood. ISSN 0003-9888. 1993. 68, 6. 797-799.
4. Barker. 1995. Fetal origins of coronary heart disease. In: British Medical Journal. ISSN 0959-813. 311, 698. 171-174.
5. Bernadič a kol. 2008. Fajčenie ako závislosť, rizikový faktor a diagnóza. In: Psychiatria-psychoterapia-psychosomatika. ISSN 1338-7030. 2008. 15, 2. 117-126.
6. Byrne et al. 2000. Fetal origins of adult disease: Epidemiology and mechanisms. In: Journal of Clinical Pathology. ISSN 0021-9746. 2000. 53, 11. 822-828.
7. Jauniaux-Burton. 2007. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit. In: Early Human Development. ISSN 0378-3782. 2007. 83,11. 699-706.
8. Kimáková a kol. 2012. Fajčenie ako jeden z najzávažnejších celospoločenských zdravotníckych problémov súčasnej doby. In: Psychiatria-psychoterapia-psychosomatika. ISSN 1338-7030. 2012.19,3. 19–26.
9. Mine et al. 2017. Maternal smoking during pregnancy and rapid weight gain from birth to early infancy. In: J.Epidemiol. ISSN 2017. 27, 3. 112-1163.
10. Okruhlica a kol. 1998. Ako sa prakticky orientovať v závislostiach. Príručka pre poradenskú činnosť. Bratislava: Inštitút drogových závislostí pri CPLDZ. 1998. 276. ISBN 80-968111-1-8.
11. Sciberras et al. 2017. [Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD-Review of Existing Evidence](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11920-017-0753-2). In: Curr Psychiatry Rep. Online ISSN 1535-1645. 2017. 19,1. [online] <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11920-017-0753-2>.
12. Shinzawa et al. 2016. [Maternal Smoking during Pregnancy, Household Smoking after the Child's Birth, and Childhood Proteinuria at Age 3 Years](https://doi.org/10.1007/s12019-016-0411-1). In: Clin J Am Soc Nephrol. ISSN 1555-9041. 2016. 7,12. 253-260.
13. Shobeiri – Jenabi. 2017. [Smoking and placenta previa: a meta-analysis](https://doi.org/10.1007/s12019-016-0411-1). In: J. Matern. Fetal Neonatal Med. ISSN 1476-4954. 2017. 30,24. 2985-2990.
14. Špinar a kol. 2003. Ischemická choroba srdeční. 1. vyd. Praha. Grada. 2003. 364. ISBN 8024705001.
15. U.S.DHHS. 2010. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/10.pdf> [online].
16. U.S.DHHS. 2014. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. . U.S. Department of Health and Human Services. [online] <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>.
17. Voidazan et al. 2018. [Associations between lifestyle factors and smoking status during pregnancy in a group of Romanian women](https://doi.org/10.1007/s12019-016-0411-1). In: Birth Defects Res. ISSN 1542-0760. 110,6. 519-526.

Kontaktné údaje

Mgr. Katarína Rausová

Oddelenie environmentálnej medicíny

Ústav ochrany zdravia FVZ

SZU v Bratislave

Limbová 14

833 03 Bratislava 37

e-mail: katarina.rausova@szu.sk

PERFLUOROVANÉ CHEMIKÁLIE V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ A JEJICH VLIV NA ZDRAVÍ

*Denisa RICHTEROVÁ¹, Eubica MURÍNOVÁ¹, Henrieta PATAYOVÁ¹,
Eva ŠOVČÍKOVÁ¹, Katarína RAUSOVÁ¹, Kinga LANCZ¹,
Ján ŠTENCL¹, Tomáš TRNOVEC¹*

¹ *Oddelenie environmentálnej medicíny, Fakulta verejného zdravotníctva,
SZU v Bratislave*

ABSTRAKT

Perfluorované sloučeniny jsou skupinou chemických látek, které mají široké uplatnění v mnoha spotřebitelských produktech. Vzhledem k jejich schopnostem perzistence v prostředí a bioakumulace v organizmech se stávají velmi sledovanými látkami, kterým se přisuzuje široké spektrum vlivu na organismus.

Klíčová slova: *perfluorované chemikálie, expozice, vliv na zdraví*

ÚVOD

S rostoucí životní úrovní a technologickou vyspělostí se zvyšuje i množství využívaných materiálů a látek, přičemž u některých se prokázal negativní vliv na zdraví živočichů i lidí. Mezi takové látky patří i perfluorované chemikálie (PFCs).

Stokholmská úmluva, podepsaná v roce 2001, řadí některé PFCs mezi tzv. persistentní organické polutanty (POPs), protože jsou schopné se bioakumulovat, dochází u nich k dálkovému transportu, splňují kritéria toxicity a byl prokázán jejich významný škodlivý vliv na organismus (RECETOX, 2007).

Vlastnosti PFCs

PFCs majú nízku rozpustnosť vo vode i v organických rozpúšťadlách, sú vysoce tepelne stabilné a majú extrémne nízke povrchové napätie, čo zapríčiňuje ich unikátnu hydrofóbnu a oleofóbnu vlastnosť (Genuis et al., 2010). PFCs sa väčšinou rozkladajú na PFOS (perfluorooktansulfonát) a PFOA (kyselina perfluorooktanová) (Quinete et al., 2006).

PFCs sa neakumulujú v tuku (tak ako ostatní POPs), ale váží sa na proteínovú zložku tkaní (napr. krvné proteíny). Majú schopnosť sa akumulovať v ledvinách, jatrech a močovom mechýri (Ahrens et al., 2011).

Výroba a využitie PFCs

Perfluorované chemikálie sa díky již výše zmíněným vlastnostem používají jako povrchově aktivní látky, odolné vůči špíně, skvrnám, vodě a olejovitým látkám. Využívají se jako pomocná činidla při výrobě přípravků k ošetření kobereců, textilu a kůže (napr. v automobilovém průmyslu čalounění), papíru a potravinových obalů (včetně obalů používaných v rychlém občerstvení). Další využití měly při výrobě průmyslových čisticích prostředků, polovodičů a také jako aditiva do hasících pěn (Ahrens et al., 2011; Moon, 2010).

Používání PFOS a jeho derivátů do hasících pěn, surfaktantů do čisticích prostředků a do nátěrových hmot bylo zakázáno Stockholmskou úmluvou (Moon, 2010; Lau et al., 2007). V zemích Evropské unie je povolen PFOS a jeho deriváty pouze v leteckých hydraulických kapalinách, při pokovování v uzavřeném systému a ve fotografickém průmyslu. PFOA se používá především jako emulgátor při výrobě teflonu, a jiných fluoropolymerů a fluoroelastomerů (Lau, et al., 2007; Moon, 2010).

PFCs v životním prostředí

Masivní používání PFCs vedlo k významné kontaminaci životního prostředí. PFCs jsou celosvětově detekovány v organismech různých živočichů (Grandjean, Clapp, 2015; Voogt, 2006), včetně člověka.

Nejčastěji monitorovanými PFCs v životním prostředí a v lidské krvi je PFOS a PFOA (Voogt, 2006), protože, jak již bylo zmíněno, se jedná i o konečné produkty rozkladu velkého množství PFCs (Quinete et al., 2006).

Expozice člověka

Hlavní expoziční cestou pro člověka je konzumace kontaminované potravy, vody a inhalace kontaminovaného vzduchu. Byla prokázána i schopnost PFOS a PFOA přecházet placentou z těla exponované matky, tedy první expozice PFCs může být uskutečněna již v prenatálním období (Monroy et al., 2008). Brzká postnatální expozice dítěte může být uskutečněna prostřednictvím laktace (Fei et al., 2010). Nejvyšší expozici PFCs jsou vystaveny osoby pracující v prostředí, kde se tyto látky vyrábí, přidávají se do komerčních výrobků anebo se s nimi jinak nakládá (Olsen et al., 2004).

Vliv PFCs na organismus

a) Abnormality hormonálního systému, endokrinní disrupce

PFOS působí jako hormonální disruptory, zapříčiňují tedy patologické změny v hormonálním systému. Lopez-Espinosa et al. (2011), popsali vztah mezi vzrůstajícími hladinami PFOS a sníženou šancí na dosažení puberty (zvyšování hladin testosteronu) u chlapců a snížení šance postmenarche u dívek. Tato studie naznačila, že expozice PFOS koreluje se zpožděním puberty. Některé studie naznačují, že hladiny hormonů štítné žlázy u lidí mohou být ovlivněny expozicí PFOS. PFOS jsou negativně spojovány s cirkulujícími hladinami hormonů TSH, TT3 a TGB a pozitivně spojovány s FT4 (Melzer et al. 2010).

b) Reprodukční účinky

U žen plánujících těhotenství, kterým byly naměřeny vyšší hladiny PFOS v krvi, byla doba, než otěhotněly prodloužena. Vyšší naměřené hladiny PFOS v krvi žen byly také spojovány s nepravidelným menstruačním cyklem. Podíl neplodných žen (ženy, kterým se nepodařilo otěhotnět do 12 měsíců) byl vyšší u těch, kterým byly naměřeny

vyšší hladiny PFOS. Biologický mechanizmus, ktorým PFOS môže znížiť plodnosť, není znám (Fei et al., 2009).

c) Účinky na vývoj plodu

Zjistila se souvislost mezi koncentrací PFCs a účinky na plod, jako je porodní váha a délka, motorický a mentální vývoj (Monroy et al., 2008; Apelberg et al., 2007). Betts et al. (2007) popsalí vztah mezi koncentracemi PFOS, PFOA a porodní hmotností dětí. Děti narozené s vyššími koncentracemi PFOS a / nebo PFOA v pupečníkové krvi (marker expozice in utero), měli nižší porodní hmotnost. Kojenci s vyššími hladinami PFOS a PFOA měly také menší obvod hlavy (Betts, 2007).

d) Imunotoxicita a karcinogenita

Výsledky studie Grandjean, Clapp (2015) ukázaly možnou souvislost mezi expozicí PFCs a imunotoxicitou a karcinogenitou. Ve studii se u dětí zkoumaly odezvy protilátek na záškrt a tetanus po očkování ve vztahu s expozicí PFCs v prenatálním období. Sérové hladiny PFOA, PFOS s dalšími PFC sloučeninami, byly výrazně spojeny s vyšší závažností astmatu (Dong et al. 2013). V roce 2006 americká společnost EPA zařadila PFOA mezi pravděpodobné karcinogeny pro člověka, (EPA, 2006) a to na základě dostatečných důkazů na pokusných zvířatech, avšak výsledky humánních epidemiologických studií mají omezené důkazy (Grandjean, Clapp, 2015). Výsledky dvou různých epidemiologických studií podporují asociaci mezi expozicí PFOA a rakovinou ledvin, varlat a pravděpodobnou asociaci s rakovinou prostaty, ovarii a non-Hodgkinovým lymfomem (Vieira et al., 2013; Barry, Winquist, Steenland, 2013). Mechanismus vzniku rakoviny se zkoumá (White, Fenton, Hines, 2011).

e) Diabetes a obezita

Expozice organismu chemickým látkám se dává do možné souvislosti s epidemií diabetu a obezity. Vznikla teorie, že obezita je naprogramována v průběhu raného vývoje a vlivy okolního prostředí mohou hrát klíčovou roli. Současná epidemie obezity může být spojená s vlivem chemických expozic na geneticky kontrolované vývojové

dráhy, čož vede k metabolickým poruchám (Gosh, 2014). Steenland et al. (2009) zkoumali úroveň PFOS a PFOA v séru ve vztahu s hladinami lipidů (celkový cholesterol, lipoprotein o vysoké hustotě [HDL] cholesterol, lipoprotein o nízké hustotě [LDL] cholesterol a triglyceridy). Výsledky ukázaly, že hladiny všech lipidů, kromě HDL, se výrazně zvyšovaly se zvýšenými hladinami PFOS. K podobným výsledkům došli i Frisbee et al. (2010) u dětské populace. Byla zjištěna i souvislost mezi hladinami PFOS a PFOA a hladinami kyseliny močové v séru (Steenland et al. 2010). Studují se souvislosti mezi PFCs a metabolickým syndromem a glukózovou homeostázou (Lin et al., 2009).

PFCs na Slovensku - projekt PRENATAL

PFCs se vyskytují v životním prostředí na celém světě, tudíž ani Slovensko není výjimkou. Problematikou znečišťujících látek, včetně PFCs na Slovensku se zabýval projekt s názvem „Prospektívna kohortová štúdia o pôvode chorôb dospelosti v prenatálnom vývojovom období v Slovenskej populácii“ (PRENATAL).

Realizoval se v letech 2008-2013 a představoval longitudinální epidemiologickou studii v 8 regionech SR (Bratislava, Banská Bystrica, Nové Zámky, Košice - Šaca, Trstená, Martin, Michalovce a Lučenec), zaměřenou na vliv faktorů prenatálního vývoje (faktorů environmentálních, výživových, genetických a životního stylu) na zdravotní stav dětí po narození. V rámci kvality prenatálního vývoje se hodnotila i prenatální expozice novorozence PFCs prostřednictvím analýzy pupečnickové krve.

Děti z projektu PRENATAL byly sledovány v projektu OBEZOGEN, který na tento projekt navazoval. Do projektu bylo zařazeno 750 dětí (46,4% dívek a 53,6% chlapců), u části z nich (N=251) byla analyzována koncentrace PFOA a PFOS v pupečnickové krvi. Průměrná koncentrace PFOA v pupečnickové krvi dětí zařazených v našem souboru byla 1,27 ng/ml a PFOS 0,43 ng/ml (Tab. 1), přičemž jsme v souboru neměli žádné vzorky, ve kterých by byla koncentrace PFOA a/nebo PFOS pod hranicí detekovatelnosti.

Tab. 1: Koncentrace PFOA a PFOS v pupečníkové krvi

Sloučeniny [ng/ml]	Průměr	SD	Median	Min	Max
PFOA	1,27	1,82	0,91	0,05	19,12
PFOS	0,43	0,38	0,34	0,04	2,72

Vyšší koncentrace PFOA i PFOS naměřili v Taiwanské studii, v níž využívali dotazníky a lékařské záznamy u 429 matek (1,84 ng/ml a 5,94 ng/ml; Chen et al., 2012), v japonské studii (naměřené hodnoty PFOS se pohybovaly v hodnotách od 1,6 do 5.3 ng/ml) (Inoue, 2004); nebo v USA v průřezové nemocniční studii u 293 matek (1,6 ng/ml a 5 ng/ml; Apelberg et al., 2007), kde se lišila průměrná koncentrace PFOS v séru mezi rasami. Nejvyšší koncentraci naměřili u asiátů (6 ng/ml), následně u černé rasy (5,1 ng/ml), u bělochů naměřili nejnižší koncentrace PFOS v séru (4,2 ng/ml; Apelberg et al., 2007).

V porovnání s holandskou studií, jsme v našem souboru naměřili vyšší hladiny PFOA (0,885 ng/ml), ale nižší hladiny PFOS (1,6 ng/ml; de Cock et al., 2014). Vzhledem k tomu, že sledovaný soubor v Holandsku byl relativně malý (N=64), měly by být výsledky interpretovány s opatrností. V porovnání se studií provedenou v Kanadě v roce 2001, jsme naměřili průměrné hodnoty PFOA a PFOS v pupečníkové krvi vyšší. V Kanadské studii naměřili u 1301 sledovaných žen průměrné koncentrace PFOA v pupečníkové krvi 0,39 ng/ml a PFOS 0,15 ng/ml (Ashley-Martin et al., 2016).

Hladiny koncentrací PFCs v séru však nelze jednoduše srovnávat, jelikož metodiky, kterými byly data zjišťovány, se liší. Avšak v širším kontextu můžeme předpokládat, že matky žijící v Japonsku jsou vysoce exponované PFCs, protože v Asii je výroba PFOS lokalizována právě v Japonsku (Gobbo, 2008) a zde je na trhu stále k dispozici (Inoue et al., 2004).

ZÁVER

Expozícia PFOA a PFOS ovplyvňuje zdravotný stav ľudského organizmu, tieto látky jsou detekované v prostredí na celom svete a majú schopnosť prechádzať placentou do detského organizmu už v prenatálnom období, čímž zasahujú do vývoje organizmu v dobe jeho najväčšej citlivosti vči zmenám. Snahou verejných zdravotníkov by mělo být zvyšování informovanosti veřejnosti o možnostech snižování vlastní expozice těmito látkám, ale i o zdravotních následcích, které by mohli pomoci motivovat a zvyšovat zájem o tuto problematiku.

Poděkování : Projekt APVV OBEZOGEN (APVV-0444-11) a PRENATAL project no. 2007/07-SZU-03.

LITERATURA

1. AHRENS, L. et al. 2011. Partitioning of perfluorooctanoate (PFOA), perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctane sulfonamide (PFOSA) between water and sediment. In *Chemosphere*. ISSN 0045-6535, 2011, roč. 85, č. 5, s. 731-737.
2. APELBERG, B. J. et al. 2007. Cord Serum Concentrations of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoate (PFOA) in Relation to Weight and Size at Birth. In *Environmental Health Perspectives*. ISSN 0091-6765/2007, 2007, roč. 115, č. 11, s. 1670-1676.
3. ASHLEY-MARTIN, J. et al. 2016. Maternal and Neonatal Levels of Perfluoroalkyl Substances in Relation to Gestational Weight Gain. In *International Journal of Environmental Research and Public Health*. ISSN 1660-4601, 2016, roč. 13, č. 1, s. 146.
4. BARRY, V. – WINQUIST, A. – STEENLAND, K. 2013. Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. In *Environmental Health Perspectives*. ISSN 0091-6765, 2013, roč. 121, č. 11-12, s. 1313-1318.
5. BETTS, K. 2007. PFOS and PFOA in Humans: New Study Links Prenatal Exposure to Lower Birth Weight. In *Environmental Health Perspectives*. ISSN 0091-6765, 2007, roč. 115, č. 11, s. 550.
6. FEI, C. et al. 2009. Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. In *Human Reproduction*. ISSN 1460-2350, roč. 24, č. 5, s. 1200-1205.
7. FEI, C. et al. 2010. Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding. In *The Scandinavian Journal of Work*. ISSN 0355-3140, 2010, roč. 36, č. 5, s. 413-21.
8. FRISBEE, S. J. et al. 2010. Perfluorooctanoic acid, perfluorooctanesulfonate, and serum lipids in children and adolescents: results from the C8 health project. In *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. ISSN 1072-4710, 2010, roč. 164, č. 9, s. 860-869.

9. DE COCK, M. et al. 2014. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to thyroid hormone levels in infants – a Dutch prospective cohort study. In *Environmental Health*. ISSN 1438-4639, 2014, roč. 13, č. 10, s. 106.
10. DONG, G. H. et al. 2013. Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children. In *Environmental Health Perspectives*. ISSN 0091-6765, 2013, roč. 121, č. 4, s. 507-513.
11. EPA Science Advisory Board. SAB review of EPA's draft risk assessment of potential human health effects associated with PFOA and its salts. Report to the EPA Administrator. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2006.
12. GENUIS, S. J. et al. 2010. Human detoxification of perfluorinated compounds. In *Public Health*. ISSN 0033-3506, 2010, roč. 124, č. 7, s. 367-375.
13. GOBBO, L. D. 2008. Cooking Decreases Observed Perfluorinated Compound Concentrations in Fish. In *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008. ISSN 0021-8561, 2008, roč. 56, č. 16, s. 7551 – 7559.
14. GRANDJEAN, P. – CLAPP, R. 2015. Perfluorinated Alkyl Substances: Emerging Insights Into Health Risks. In *New Solutions*. ISSN 1541-3772, 2015, roč. 25, č. 2, s. 147-63.
15. CHEN, M. H. 2012. Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and adverse birth outcomes. In *Public Library of Science ONE*. ISSN 1932-6203, 2012, roč. 7, č. 8, s. 3.
16. INOUE, K et al. 2004. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. In *Environmental Health Perspectives*. ISSN 0091-6765, 2004, roč. 112, č. 11, s. 1204-1207.
17. LAU C. et al. 2007. Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. In *Toxicological Sciences*. ISSN 1096-0929, 2007, roč. 99, č. 2, s. 366-394.
18. LIN, C. Y. 2009. Association among serum perfluoroalkyl chemicals, glucose homeostasis, and metabolic syndrome in adolescents and adults. In *Diabetes Care*. ISSN 0149-5992, 2009, roč. 32, č. 4, s. 702-707.
19. LOPEZ-ESPINOSA, M. J. et al. 2011. Association of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. In *Environmental Science and Technology*. ISSN 0013-936X, 2011, roč. 45, č. 19, s. 8160-8166.
20. MELZER, D. et al. 2010. Association between serum PFOA and thyroid disease in the US National health and nutrition examination survey. In *Environmental Health Perspectives*. ISSN 0091-6765, 2010, roč. 118, č. 5, s. 686-692.
21. MONROY, R. et al. 2008. Serum levels of perfluoroalkyl compounds in human maternal and umbilical cord blood samples. In *Environmental Research*. ISSN 0013-9351, 2008, roč. 108, č. 1, s. 56-62.
22. MOON, H. B. et al. 2010. Perfluorinated compounds in minke whales (*Balaenoptera acutorostrata*) and long-beaked common dolphins (*Delphinus capensis*) from Korean coastal waters. In *Marine Pollution Bulletin*. ISSN 0025-326X, 2010, roč. 60, č. 7, s. 1130-1135.
23. OLSEN, G. W. et al. 2004. Serum concentrations of perfluorooctanesulfonate and other fluorochemicals in an elderly population from Seattle, Washington. In *Chemosphere*. ISSN 0045-6535, 2004, roč. 54, č. 11, s. 1599-1611.
24. QUINETE, N. et al. 2006. Degradation Studies of New Substitutes for Perfluorinated Surfactants. In *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. ISSN 0090-4341, 2010, roč. 59, č. 1, s. 20-30.
25. RECETOX. 2007. *Zátěž české populace POPs Polychlorované bifenily*. [online] Brno: MUNI, 2007. 7 s. [cit. 2013-5-5]. Dostupné na internetu: http://www.recetox.muni.cz/res/file/narodni_centrum/2007/6_populace.pdf.
26. STEENLAND, K. et al. 2009. Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. In *The American Journal of Epidemiology*. ISSN 0002-9262, 2009, roč. 170, č. 10, s. 1268-78.
27. STEENLAND, K. et al. 2010. Association of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) with uric acid among adults with elevated community exposure to PFOA. In *Environmental Health Perspectives*. ISSN 0091-6765, 2010, roč. 118, č. 2, s. 229-233.

28. VIEIRA, V. M. et al. 2013. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. In *Environmental Health Perspectives*. ISSN 0091-6765, 2013, roč. 121, č. 3, s. 318-323.
29. WHITE, S. S. at al. 2011. Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid. In *Journal of Steroid Biochemistry*. ISSN 0960-0760, 2011, roč. 127, č. 1-2, s. 16-26.

Kontaktné údaje

Mgr. Denisa Richterová, PhD.

Oddelenie environmentálnej medicíny

Ústav ochrany zdravia FVZ

SZU v Bratislave

Limbová 14

833 03 Bratislava 37

e-mail: denisa.richterova@szu.sk

FAKTORY OVPLYVŇUJÚCE KONCENTRÁCIU VYBRANÝCH PERFLUROALKYLOVÝCH ZLÚČENÍN V PUPOČNÍKOVEJ KRVI

Henrieta PATAYOVÁ¹, Denisa RICHTEROVÁ¹, Katarína RAUSOVÁ¹,
Kinga LANCZ¹, Jana PULKRABOVÁ², Jana HAJŠLOVÁ², Ján ŠTENCL¹,
Tomáš TRNOVEC¹, Ľubica MURÍNOVÁ¹

¹ Oddelenie environmentálnej medicíny, Fakulta verejného zdravotníctva,
SZU v Bratislave

² Ústav analýzy potravín a výživy, Vysoká škola chemickotechnologická v Prahe

ABSTRAKT

Perfluoroalkylové zlúčeniny (PFASs) sú látky s jedinečnými chemicko - fyzikálnymi vlastnosťami, ako sú tepelná stabilita, hydrofóbnosť a lipofóbnosť. Pre tieto vlastnosti sa často používajú v mnohých produktoch a komerčných výrobkoch. Ich široké využitie viedlo ku znečisteniu životného prostredia, k čomu vo veľkej miere prispela ich schopnosť prenosu vzdušnou cestou na veľké vzdialenosti, aj ich schopnosť perzistencie. Z týchto dôvodov boli PFASs namerané vo všetkých zložkách životného prostredia a vo vzorkách živočíchov, vrátane človeka, po celom svete. Najčastejšou cestou expozície človeka je konzumácia kontaminovanej potravy, PFASs tiež môžu prechádzať cez placentu z tela matky do plodu. V 8 regiónoch Slovenska prebiehal v rokoch 2008-2013 projekt PRENATAL zameraný na prenatálnu expozíciu vybraným rizikovým faktorom životného prostredia vrátane expozície PFASs a na zdravotný stav detí v neskoršom živote. Cieľom tejto práce bolo zistiť faktory, ktoré môžu u tehotných žien ovplyvniť expozíciu vybraným perfluoroalkylovým zlúčeninám. Priemerná koncentrácia kyseliny perfluorooktánovej (PFOA) v pupočníkovej krvi bola 1,20 ng/ml (+/- SD1,64) a perfluorooktánsulfonátu (PFOS) 0,76 ng/ml (+/- SD 0,56).

Koncentráciu PFOA a PFOS v pupočníkovej krvi ovplyvňovali predovšetkým vek matky, parita, stupeň vzdelania a zamestnanie matky ($p \leq 0,05$).

Kľúčové slová: *perfluoroalkylové zlúčeniny, PFOA a PFOS, determinanty, expozícia, pupočníková krv*

ÚVOD

Moderná doba je charakteristická zvyšovaním nárokov na komfort, človek sa obklopuje spotrebným tovarom vyrobeným z materiálov, do ktorých bývajú často pridávané rôzne chemické látky zlepšujúce ich fyzikálno-chemické vlastnosti. Perfluoroalkylové látky (PFASs) majú široké komerčné využitie ako povrchovo aktívne látky. Ich časté používanie viedlo ku kontaminácii životného prostredia. PFASs boli zistené vo všetkých zložkách životného prostredia – v pôde, vo vzduchu a aj v povrchovej i podzemnej vode a vďaka schopnosti prenosu častíc s obsahom PFASs vzdušnou cestou na veľké vzdialenosti, dokonca boli nájdené v oblastiach, kde sa tieto látky nikdy nevyrábali ani nepoužívali – ako je napr. Antarktída (Giesy a Kannan, 2001).

Niektoré PFASs takmer nepodliehajú degradačným procesom v životnom prostredí. Podľa US EPA je polčas rozpadu perfluorooktánsulfonátu (PFOS) vo vode pri 25°C dlhší ako 41 rokov a pre kyselinu perfluorooktánovú (PFOA) je to viac ako 92 rokov (EPA, 2014). Vďaka schopnosti perzistencie, bioakumulácie, stabilite v životnom prostredí a možným toxickým účinkom na organizmy, bola zlúčenina zo skupiny perfluoroalkylových látok – PFOS zaradená Štokholmskou zmluvou v roku 2009 medzi POPs (perzistentné organické polutanty), vďaka čomu sa následne obmedzila jej výroba aj využitie (Fauser et al. 2011). Medzi najčastejšie analyzované PFASs v ľudskom tkanive patrí **PFOA** a **PFOS**. Jedným z dôvodov je, že takmer všetky perfluoroalkylové látky v prostredí degradujú na PFOS a PFOA.

Jedinečnými vlastnosťami PFASs sú lipofóbnosť a hydrofóbnosť (schopnosť odpudzovať tuky i vodu), vďaka čomu sa používajú ako povrchovo aktívne látky. Teplotná stabilita sa využíva pri výrobe niektorých hasiacich prostriedkov, používaných najmä na hasenie horľavých kvapalín napr. na ropných plošinách. PFOA sa tiež používa

pri výrobe polytetrafluoretylénu, ktorý je známy pod komerčným názvom Teflon alebo Gore-tex. PFASs sa tiež používajú ako prímеси do obalových materiálov potravín napr. v stravovacích zariadeniach s rýchlym občerstvením. K expozícii populácie môže dochádzať napríklad počas impregnácie športového odevu, kožených výrobkov, tiež prostredníctvom textílií vrátane čalúnenia v automobiloch a pod. (EPA, 2014; Schultz et al., 2003).

Do ľudského organizmu sa PFASs dostávajú najmä orálnou cestou kontaminovanými potravinami alebo vodou (EFSA, 2008), tiež inhalačne, z dôvodu prenosu častíc s obsahom PFASs vzdušnou cestou (EPA, 2014). PFASs sa viažu na bielkoviny krvnej plazmy a akumulujú sa najmä v krvnom sére, tiež boli zistené v tkanive obličiek a v pečeni (EPA, 2014). K eliminácii z ľudského organizmu dochádza veľmi pomaly, odhaduje sa, že počas rozpadu PFOS v organizme človeka trvá približne 9 rokov a PFOA približne 4 roky (Suja et al. 2009).

Prvé výsledky štúdií realizovaných na zvieratách informovali o vzťahu medzi expozíciou PFASs a narušením vývoja a reprodukcie organizmu, vplyve na vývoj prsnej žľazy a funkciu neuroendokrinného systému (Post et al., 2012; Austin et al., 2003). Neskôr boli niektoré perfluoroalkylové zlúčeniny zaradené medzi látky s karcinogénnym účinkom u zvierat (EPA, 2014). Expozícia PFOA a PFOS môže iniciovať vznik tumorov v pečeni (ATSDR, 2009).

U ľudí bol zistený vzťah expozície PFASs k ochoreniam štítnej žľazy (Melzer et al., 2010) a k poruche metabolizmu mastných kyselín, čo môže následne viesť k dysregulácii metabolizmu lipidov i lipoproteínov (EFSA, 2008). PFOA bola Medzinárodnou agentúrou pre výskum rakoviny (IARC) zaradená medzi možné karcinogény (skupina 2B) (IARC, 2017). U mužov profesionálne exponovaných PFOA bola pozorovaná zvýšená mortalita na rakovinu obličiek a na diabetes mellitus (DuPont 2006; Lau et al., 2007).

Cieľom našej štúdie bolo identifikovať faktory, ktoré môžu ovplyvniť expozíciu PFASs u tehotných žien, ktorá úzko súvisí aj s prenatálnou expozíciou ich plodu.

MATERIÁL A METODIKA

Štúdiá vychádzala z projektu „Prospektívna kohortová štúdiá o pôvode chorôb dospelosti v prenatálnom vývojovom období v slovenskej populácii“ (PRENATAL). Cieľom projektu, ktorý sa uskutočnil v rokoch 2008-2013, bolo zhodnotiť vzťah medzi prenatálnou expozíciou vybraným rizikovým faktorom životného prostredia vrátane PFASs a ich vplyvom na zdravotný stav detí v neskoršom živote.

Ženy boli oslovené počas prvej návštevy v gynekologickej ambulancii (v desiatom týždni tehotenstva) v 8 spolupracujúcich regiónoch Slovenska. Do štúdie boli zaradené na základe písomného informovaného súhlasu s účasťou na projekte (N=796). Tehotné ženy pod dohľadom vyškoleného zdravotného personálu vyplnili počas prvého a tretieho trimestra dotazníky zamerané na demografické charakteristiky, zdravotnú anamnézu a životný štýl (vrátane stravovacích návykov, ktoré by mohli súvisieť s expozíciou PFASs). K hodnoteniu expozície PFASs boli pri pôrode odobraté vzorky pupočníkovej krvi.

Analýza PFASs

PFASs boli stanovené v pupočníkovej krvi podskupiny matiek (N=322) na Ústave analýzy potravín a výživy Vysoké školy chemicko-technologickej v Prahe. Do centrifugačnej skúmavky sa umiestnilo celkom 0,5 ml vzorky séra. Po jednej minúte pretrepávania s acetonitrilom bol pridaný bezvodý MgSO₄. Skúmavka sa znovu pretrepala, odstredila a alikvótne množstvo vyčisteného extraktu sa nechalo takmer do sucha odpariť. Zvyšok materiálu bol rozpustený v metanole. Získaný extrakt sa prefiltraval cez nylonový centrifugačný rúrkový filter a preniesol do vialky určenej na analýzu U-HPLC-MS/MS na kolóne BEH C18 (100 x 2,1 mm, 1,7 um, Waters, USA).

Štatistické spracovanie údajov

Údaje z dotazníkov a výsledky chemických analýz boli vložené do programu MS Excel pre Windows. Spracovanie údajov prebehlo v programe SPSS v. 17.0. (SPSS Inc., Chicago, USA). Pre štatistické analýzy sme použili tie perfluoroalkylové látky,

ktoré sa v tkanivách vyskytujú v najvyšších koncentráciách - PFOA a PFOS. Pri analýze vzťahov medzi kvalitatívnymi a kvantitatívnymi premennými sme použili neparametrický Mann-Whitney a Kruskal-Walisov test. Vzťahy medzi kvantitatívnymi premennými sme hodnotili pomocou Spearmanových korelačných koeficientov. Pre multiregresnú analýzu sme podľa výsledkov bivariačnej analýzy vybrali faktory vzdelanie matky a parita. Všetky použité testy boli na hladine významnosti $\alpha = 0,05$.

VÝSLEDKY

Z dotazníkov sme získali informácie od 747 matiek. Ich priemerný vek bol 28,9 rokov a priemerný hmotnostný prírastok počas tehotenstva bol takmer 14 kg (Tab. 1).

Tab.1: Charakteristika vybraných ukazovateľov súboru matiek
(kvantitatívne premenné) N=747

Charakteristika	Priemer	SD	Med.	Min	Max
Vek matky (roky)	28,9	4,6	29	17	44
Gestačný vek (týždne)	39,4	1,4	40	28	42
Hmotnostný prírastok počas tehotenstva (kg)	13,9	5,1	13	2	37

Na začiatku tehotenstva malo takmer 72% matiek BMI v rámci fyziologických hodnôt, 24% malo nadváhu alebo obezitu a 4% matiek spadali do skupiny hodnotené ako podhmotnosť. Zisťovali sme ich rodinný stav, pričom vydatých bolo takmer 80%, bez druhu (rozvedené/vdovy) alebo slobodných bolo 20% matiek. Takmer 39% žien rodilo prvýkrát, 18% žien malo základné vzdelanie alebo učňovské/stredoškolské bez maturity, 82% žien malo maturitné a vyššie vzdelanie (Tab. 2). Rozdiely medzi sledovanými charakteristikami matiek, u ktorých boli analyzované PFASs v pupočníkovom sére (N=322) v porovnaní s celým súborom sme nezistili.

Tab.2: Charakteristika vybraných ukazovateľov súboru matiek

(kvalitatívne premenné) N=747

	N	%		N	%
STAV			POHLAVIE dieťaťa		
Slobodná/rozvedená/vdova	151	20,4	Chlapec	342	46,7
vydatá/žijúca s druhom	590	79,6	Dievča	391	53,3
VZDELANIE			FAJČENIE niekedy v živote		
Bez maturity	133	17,9	Nie	372	49,9
S maturitou a vyššie	612	82,1	Áno	374	50,1
ZAMESTNANIE			FAJČENIE v poslednom roku		
Zamestnaná/šudentka	471	65,1	Nie	159	42,5
Nezamestnaná/ ŽD/MD	253	34,9	Áno	215	57,5
BMI na začiatku tehotenstva			PASÍVNE FAJČENIE		
Podváha (<17,99)	29	3,9	Žiadna expozícia	170	22,9
Norma (18-25)	536	71,8	Mierná expozícia	509	68,5
Nadváha a obezita (25,1<)	182	24,4	Silná expozícia	64	8,6
PARITA			POŽIVANIE ALKOHOLU *		
Primipara	288	38,7	Nie	376	50,5
Multipara	456	61,3	Áno	368	49,5
PÔROD					
Predčasný	63	8,5			
V termíne (40 ± 2 týždne)	678	91,5			

* pred tehotenstvom; ŽD – žena v domácnosti; MD – materská dovolenka

Priemerná koncentrácia PFOA v pupečníkovej krvi bola 1,20 ng/ml a PFOS 0,76 ng/ml)(Tab. 3).

Tab.3: Priemerné koncentrácie PFOS a PFOA v pupečníkovej krvi (ng/ml)

Zlúčenina	<LOD (%)	Priemer	SD	Kvartily		
				25	50	75
PFOS	0	0,76	0,56	0,36	0,64	1,01
PFOA	0,3	1,20	1,64	0,50	0,88	1,47

V nami sledovanom súbore matiek boli hlavnými determinantami expozície PFOA a PFOS vek, vzdelanie, zamestnanie matky a parita. So stúpajúcim vekom matky narastala koncentrácia PFOS v pupečníkovej krvi (R=0,114; p=0,05) (Tab. 4).

Tab.4: Vybrané charakteristiky súboru matiek a koncentrácia PFOA a PFOS (ng/ml) v pupočníkovej krvi

		PFOS	PFOA
Vek matky	r	0,114	0,087
	p	0,05	0,136
Gestačný vek	r	0,033	0,026
	p	0,565	0,642
Hmotnostný prírastok počas tehotenstva	r	-0,004	0,053
	p	0,941	0,355

r-korelačný koeficient, p-štatistická významnosť

Multipary mali štatisticky významne nižšie koncentrácie PFOA a PFOS v pupočníkovej krvi v porovnaní s primiparami. Medián koncentrácie PFOS u viacrodičiek bol 0,55 ng/ml, u prvorodičiek bola hodnota 0,74 ng/ml ($p < 0,05$); podobne pre PFOA, multipary mali medián koncentrácie 0,81 ng/ml a primipary 1ng/ml ($p < 0,001$). Matkám, ktoré boli zamestnané alebo študovali, boli namerané vyššie koncentrácie obidvoch zlúčenín v pupočníkovej krvi oproti matkám nezamestnaným alebo matkám na materskej dovolenke. U matiek, ktoré mali vyššie vzdelanie, sme zistili štatisticky významne vyššie koncentrácie PFOA v pupočníkovej krvi, ako u matiek s nižším vzdelaním (0,91 ng/ml vs. 0,75 ng/ml; $p < 0,05$) (Tab. 5). Vzťah medzi gestačným vekom, BMI, prírastkom hmotnosti počas tehotenstva a koncentraciami PFOA a PFOS v pupočníkovej krvi sme nezistili.

Tab.5: Vybrané charakteristiky súboru matiek a koncentrácia PFOA a PFOS (ng/ml) v pupočníkovej krvi

	PFOS	PFOA
	Medián (25-75%-til) (ng/ml)	
VZDELANIE		
Bez maturity	0,51 (0,28-0,95)	0,75 (0,36-1,18)*
S maturitou a vyššie	0,66 (0,39-1,01)	0,91 (0,53-1,49)
ZAMESTNANIE		
Zamestnaná/študentka	0,73 (0,43-1,11)**	1,00 (0,63-1,67)***
Nezamest./ ŽD/ MD	0,53 (0,29-0,79)	0,62 (0,35-0,97)
PARITA		
Primipara	0,74 (0,41-1,11)*	1,00 (0,68-1,67)***
Multipara	0,55 (0,32-0,94)	0,81 (0,38-1,34)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ŽD – žena v domácnosti; MD-materská dovolenka

Multivariačnou analýzou vzťahu medzi koncentráciou PFOA a PFOS v pupočníkovej krvi a vybranými determinantami prenatálnej expozície sme potvrdili, že koncentrácia obidvoch zlúčenín v pupočníkovej krvi bola vyššia u prvorodičiek aj po zohľadnení vplyvu vzdelania matky (PFOA: $p=0,023$; PFOS: $0,002$) (Tab. 6).

Tab.6: Multivariačná analýza – determinanty koncentrácie PFOA a PFAS v pupočníkovej krvi

Parameter	PFOS			PFOA		
	B	S.E.	p	B	S.E.	p
Vzdelanie	-0,09	0,047	0,056	-0,104	0,058	0,075
Parita	-0,091	0,04	0,023	-0,154	0,049	0,002

DISKUSIA A ZÁVER

Hodnotili sme vplyv možných faktorov na koncentrácie najčastejšie meraných PFASs v humánnej matrici, a to PFOA a PFOS v pupočníkovej krvi. Nami namerané koncentrácie PFOA i PFOS v pupočníkovej krvi boli nižšie v porovnaní s inými krajinami Európy (Ode et al., 2013; Manzano-Salgado et al., 2016). V našom súbore tehotných žien koncentrácia PFOA i PFOS v pupočníkovej krvi narastala so stúpajúcim vekom matky. PFASs patria medzi látky s bioakumulatívnou schopnosťou, čiže zvyšujúca sa koncentrácia PFOA i PFOS s vekom môže súvisieť s dlhodobjšou expozíciou ženy.

Vyššie koncentrácie PFOA i PFOS sme tiež namerali u žien, ktoré rodili prvýkrát, čo sme potvrdili i v multivariačnej analýze po zohľadnení vzdelania. Vek matky sme v modeli multivariačnej analýzy nezohľadnili, nakoľko medzi vekom matky a paritou bol veľmi silný vzťah. Počas tehotenstva môžu PFOA i PFOS prechádzať z tela exponovanej matky cez placentu do plodu. To znamená, že s narastajúcim počtom tehotenstiev a pôrodov sa znižuje koncentrácia PFASs v krvnom sére matky. Súvislosť medzi počtom tehotenstiev a znižovaním koncentrácie PFOA v krvi matky pozorovali aj Chen et al. (2012).

Koncentrácie obidvoch nami sledovaných látok boli významne vyššie u žien, ktoré boli zamestnané alebo študovali. Ide o skupinu matiek, ktoré pravdepodobne vedú aktívnejší spôsob života a teoreticky majú lepší ekonomický status, v porovnaní s matkami, ktoré sú nezamestnané alebo na materskej dovolenke. Aktívny životný štýl môže súvisieť s väčšou spotrebou impregnačných prostriedkov i funkčných odevov, a tiež môže byť dôvodom k častejšej konzumácii potravín rýchleho občerstvenia. Tieto aktivity môžu viesť k vyššej expozícii PFOA i PFOS. Lineárny vzťah medzi počtom odpracovaných hodín a zvýšenou spotrebou rýchleho občerstvenia pozoroval Zagorsky et al. (2017).

Vyššie koncentrácie PFOS v pupočníkovej krvi mali matky s vyšším vzdelaním, v porovnaní s matkami s nižším vzdelaním, tento vzťah nám vyšiel na hranici štatistickej významnosti ($p=0,056$). Chen et al. zistili v Taiwane na skupine 429 matiek opačný smer vzťahu s PFOS v pupočníkovej krvi. Matky s nižším vzdelaním mali vyššie koncentrácie PFOS v pupočníkovej krvi, autor možné príčiny tohto vzťahu nevysvetľuje (Chen et al., 2012). Môžeme predpokladať, že dôvodom môže byť odlišnosť životného štýlu populácií s rôznym príjmom v našej štúdií a v Taiwane. V Ázii je využívanie PFASs a ich pridávanie do materiálov typické pre lacné produkty (Gobbo, 2008), teda ľahšie dostupné aj pre ľudí s nižším príjmom.

V našom súbore matiek sme nezistili vzťah medzi koncentráciou PFOA ani PFOS v pupočníkovej krvi a fajčením matky počas tehotenstva, ani pasívnou expozíciou cigaretovému dymu. Apelberg et al. (2007) zistili vyššie koncentrácie PFOA v pupočníkovej krvi u žien, ktoré fajčili. Avšak Apelberg et al. na posúdenie expozície matky cigaretovému dymu využili údaje o koncentrácii kotinínu v krvnom sére, rovnako aj Chen et al. (2012), ktorí dospeli k zhodnému záveru. Naše údaje sa opierajú o informácie poskytnuté matkami v dotazníkoch, čiže môžeme polemizovať o tom, či všetky matky na otázku ohľadom fajčenia v tehotenstve odpovedali pravdivo. **Hlavnými faktormi** ovplyvňujúcimi expozíciu tehotných žien PFOA a PFOS v nami sledovanom súbore v 8 regiónoch Slovenska boli **parita a stupeň vzdelania** matky.

Pod'akovanie

Štúdiu sme uskutočnili v rámci projektu PRENATAL (č. 2007/07-SZU-03), realizovaného vďaka finančnej podpore Ministerstva zdravotníctva SR a projektu OBEZOGEN (APVV-0444-11) finančne podporenom Agentúrou pre vedu a výskum.

Ďakujeme za spoluprácu zdravotníckym pracovníkom na gynekologických ambulanciách a gynekologicko-pôrodnických oddeleniach v regiónoch Bratislava, Banská Bystrica, Košice-Šaca, Lučenec, Nové Zámky, Martin, Michalovce a Trstená.

LITERATÚRA

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2009. Draft Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf.
2. Apelberg, B.J. et al. 2007. Determinants of fetal exposure to perfluorinated compounds in Baltimore, Maryland. In: *Environ. Science and Technol.* 41, p. 3891-3897.
3. Austin, M.E. et al. 2003. Neuroendocrine Effects of Perfluorooctane Sulfonate in Rats. In: *EHP*. 111. p.1485-89.
4. DuPont. 2006. Ammonium Perfluorooctanoate: Phase II. Retrospective Cohort Mortality Analyses Related to a Serum Biomarker of Exposure in a Polymer Production Plant. Laboratory Project ID: DuPont-14809.
5. European Food Safety Authority (EFSA). 2008. Perfluorooctane sulfonate (PFOS), Perfluorooctanoic acid (PFOA) and their Salts. In: *The EFSA Journal*. 653. p. 1-131.
6. Fauser, P. et al. 2011. Emissions of mercury, PAHs, dioxins and PCBs related to NFR 3. Copenhagen: Nordic Council of Ministers, 2006. p. 549 s. ISBN 978-92-893-2246-1.
7. Giesy, J.P., Kannan, K. 2001. Global Distribution of Perfluorooctane Sulfonate in Wildlife. In: *Environmental Science & Technology*. 35, p. 1339-1342.
8. Gobbo, L. D. 2008. Cooking Decreases Observed Perfluorinated Compound Concentrations in Fish. In: *J. Agricul. and Food Chem.* 2008. ISSN 0021-8561, 2008. roč. 56, č. 16. p.7551-7559.
9. Chen, M. H. et al. 2012. Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and adverse birth outcomes. In: *Public Library of Science ONE*. 7, p. 3.
10. IARC. 2013. Agents classified by the IARC monographs. In IARC monographs. [online]. 2013, roč. 1–111. [cit. 2014-10-11]. Last update may 2017. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>
11. Lau, C. et al. 2007. Perfluoroalkyl Acids: A Review of Monitoring and Toxicological Findings. In: *Tox. Sci.* 99. p. 366-394.
12. Manzano-Salgado, C.B. et al. 2016. Variability of perfluoroalkyl substance concentrations in pregnant women by socio-demographic and dietary factors in a Spanish birth cohort. In: *Environ Int.* 92-93, p. 357-65.
13. Melzer, D., et al. 2010. Association between Serum Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Thyroid Disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. In: *Envir. Health Persp.* 118. p. 686-692.
14. Ode, A. et al. 2013. Determinants of maternal and fetal exposure and temporal trends of perfluorinated compounds. In: *Environ Sci Pollut Res Int.* 20, p. 7970-7978.
15. Post, G.B. et al. 2012. Perfluorooctanoic acid (PFOA), an Emerging Drinking Water Contaminant: A Critical Review of Recent Literature. In: *Envir.l Research*. 116. p. 93 – 117.
16. Schultz, M.M. et al. 2003. Fluorinated Alkyl Surfactants. In: *Envir. Engin. Sci.* 20. p. 487- 501.
17. Suja, F. et al. 2009. Contamination, bioaccumulation and toxic effects of perfluorinated chemicals in the water environment: a review paper. In: *Water Sci. & Tech.* 60, p. 1533-1544.

18. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). 2014 Emerging Contaminants - Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoic Acid (PFOA) March 2014.
19. Zagorsky, J.L, Smith, P.K. 2017. The association between socioeconomic status and adult fast-food consumption in the U.S. In: Econ Hum Biol. 27, p. 12-25. [Epub ahead of print].

Kontaktné údaje

MUDr. Henrieta Patayová, PhD.

Oddelenie environmentálnej medicíny

Ústav ochrany zdravia FVZ

SZU v Bratislave

Limbová 14

833 03 Bratislava 37

e-mail: henrieta.patayova@szu.sk