



# **Čo vieme o toxických látkach v materskom mlieku a ich dlhodobých účinkoch na organizmus**

**J. Buchancová, H. Hudečková, J. Buchanec**

Univerzita tretieho veku  
Martin, Štefánikov ústav, 3.marca 2020

Ústav verejného zdravotníctva a Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM Martin



# Materské mlieko

**prirodzená, najzdravšia potrava novorodenca a dojčťa**

Zdravá matka, žijúca v zdravom prostredí,  
zaistuje svojmu dieťaťu optimálny vývoj

**ALE**

**v materskom mlieku môžu byť  
AJ RÔZNE CUDZORODÉ LÁTKY (CL)  
(niekedy len stopy)**

**Ich nežiadúce účinky sa môžu objaviť  
krátko po príjme**

**niekedy až po ukončení laktácie,**

**dokonca v dospelosti**

# Boom chemických látok (CHL) vo svete

- objavy obrovského množstva CHL
- ich všadeprítomnosť, masívne používanie
- v honbe za ziskom,

bez poznatkov o krátko-dlhodobých účinkoch na človeka



**vážny dôvod pre obavu .....**

**Čo ak** niektoré CHL, prítomné u tehotnej- dojčiacej matky, poškodia jej potomka, dokonca budúcu generáciu ?

# Toxicky pôsobiace cudzorodé látky

## môžu zapríčiniť

- chronické **otravy**
- akútne otravy (dnes zriedkavo)
- **poškodenie genetického materiálu, reprodukčných orgánov**
- **vrodené vývojové chyby**
- **zhubné nádory** - CL zo skupiny dokázaných humánnych chemických karcinogénov (IARC 2020)

**Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny vydáva opakovane identifikáciu rizík karcinogenity - abecedný zoznam** chemických látok, biologických, fyzikálnych faktorov s ich zaradením do 1.–3. skupiny podľa aktuálnych vedeckých štúdií, ktoré potvrdili určitý potenciál pre karcinogenitu  
<https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>

**1. skupina humánne karcinogény**, potvrdenie vzniku zhubných nádorov na základe retro - aj prospektívnych vedeckých štúdií u ľudí

**2.a skupina pravdepodobné karcinogény**, potvrdenie vzniku zhubných nádorov u experimentálnych zvierat, čiastočne aj u ľudí

**2.b skupina možné karcinogény** neúplné údaje o vzniku zhubných nádorov u experimentálnych zvierat, zmeny na úrovni experimentov v bunkových, tkanivových štruktúrach

**3. nejasné podozrenie** patologickej nádorovej zmeny v experimentoch na bunkových, subcelulárnych štruktúrach

**Poznámka:** zoznamy v ostatných rokoch vyšli v r. 2015, 2018, **posledný 18.2.2020**, počty sa zvyšujú, presun niektorých činiteľov z 3 do 2 až 1 skupiny, ak je dostatok výskumných poznatkov

# International Agency for Research of Cancer (IARC) Volumes 1-125,WHO, 18. february 2020

## AGENTS CLASSIFIED BY THE *IARC MONOGRAPHS*

Group 1	Carcinogenic to humans	120 agents
Group 2A	Probably carcinogenic to humans	83
Group 2B	Possibly carcinogenic to humans	314
Group 3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	500
<del>Group 4*</del>	<del>Probably not carcinogenic to humans</del>	<del>1</del>
*Group 4 from 2020 y is removed !		

# Kedy sa môžu dostať cudzorodé látky do materského mlieka ?

## Ak boli prijaté matkou:

- počas jej života od narodenia po moment koncepcie  
(neprofesionálny± profesionálny príjem)
- počas gravidity
- počas laktácie

## Cesty vstupu:

- perorálne najčastejšie, v nápojoch, potrave
- perorálne zriedkavejšie
- kožou ešte zriedkavejšie (kozmetiká, masti proti slnečnému žiareniu, liečivá) ev. inak (napr. injekčne)

# **Príjem cudzorodých látok (=xenobiotík)**

## **dobrovoľný príjem**

alkohol

nikotín

liečivá

drogy

## **nechcený príjem**

ťažké kovy

prchavé organické zlúčeniny

perzistentné organické polutanty (POP)



# **Resorpcia CL z materského mlieka závisí od:**

## **I. charakteru cudzorodej látky**

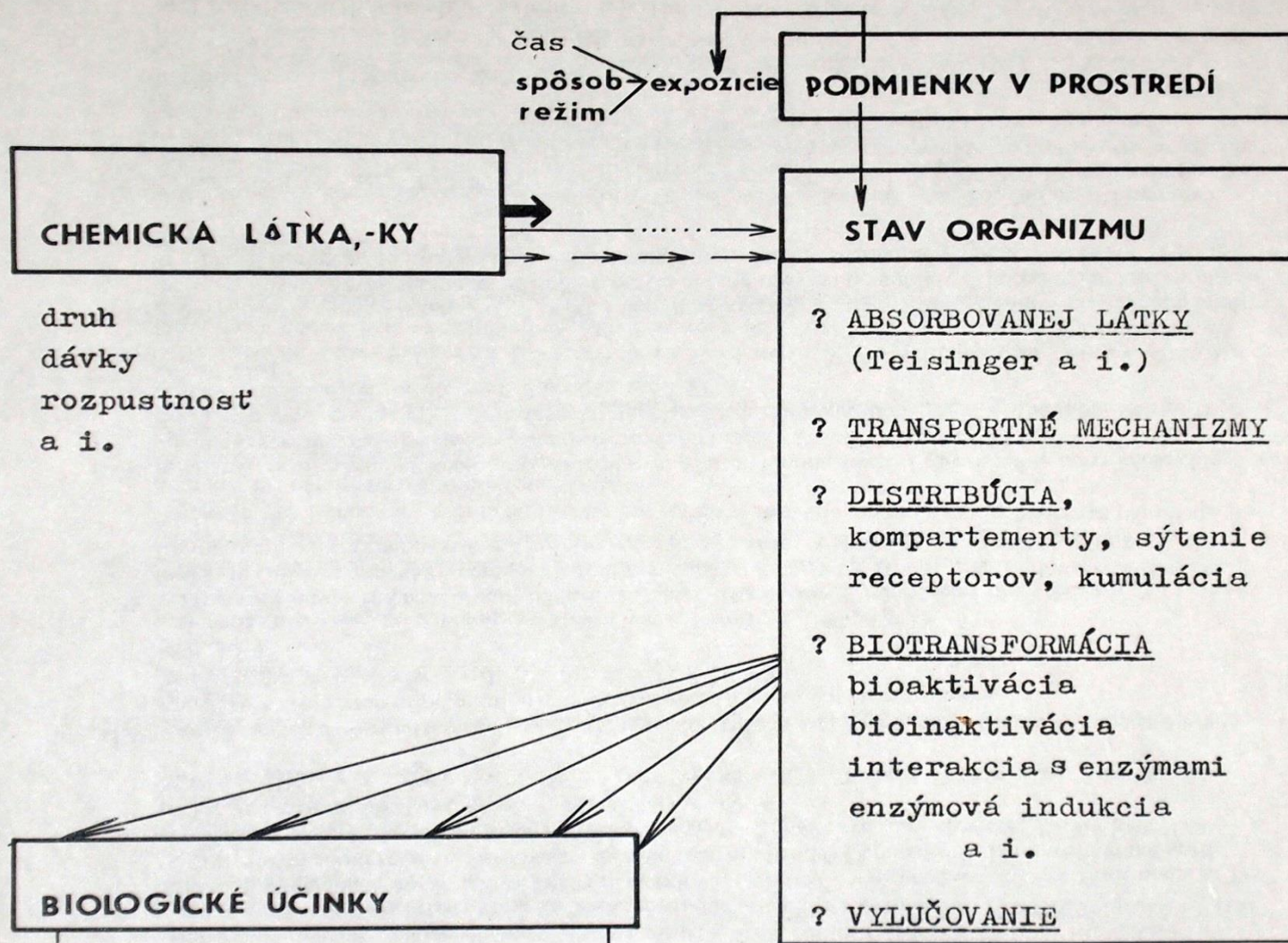
druh, chemická štruktúra, množstvo,  
ionizácia, molekulová váha a i.

## **II. vlastností príjemcu - dojčťa**

- **vyššia priepustnosť tráviaceho traktu**  
**pre vodorozpustné CL (niektoré kovy a ich zlúčeniny)**
- **ľahkosti vstupu do mozgu, pečene - pre CL rozpustné v tuku materského mlieka (POP s dlhodobým uskladnením v tele potomka)**
- **nezrelosti vylučovacích orgánov (nepatrné vylučovanie hlavne POP močom; pomalé vylučovanie žľčou, stolicou)**

VZŤAHY: CHEMICKÁ LÁTKA, - KY

BIOLOGICKÉ ÚČINKY



# Toxické kovy – všeobecná charakteristika

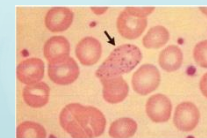
- nepodliehajú degradácii
- kontaminácia pôdy, vody, aj spodnej
- prestup do rastlinných, živočíšnych produktov
- kumulácia v „kritických“ cieľových orgánoch  
(pečeň, obličky, pľúca, skelet, mozog)

**majú dlhý biologický polčas vylučovania z tela**

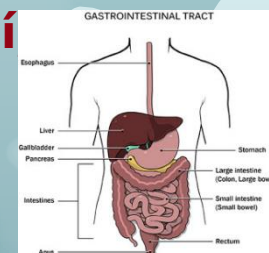
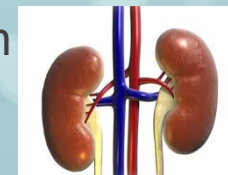
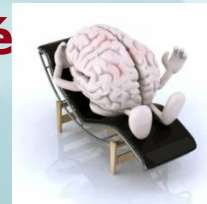
- **Toxické účinky: Pb, Hg, Cd, As, Al, Cr, Cu, Ni, Mn**
- **Humánna karcinogenita: As, Cd, Ni, Cr<sup>6+</sup>**



# Olovo



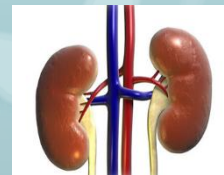
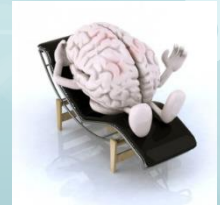
- **všade, ubikvitárne, nebiogenný**, ale **vytláča biogenné prvky** z ich pozícií v organizme
- hemato-, neuro-, hepato-, nefro**toxický** účinok
- **prestup do** moča, potu, **materského mlieka**
- **kumulácia** v kostiach, zuboch, pečeni, obličkách a. v iných orgánoch
- **Biologický polčas 5-10 rokov; z kostí až 32 rokov**
- **Gametotoxické účinky: klesá počet a motilita spermií vyšší výskyt potratov a vrodených vývojových chýb**
- Karcinogenita t.č. nepotvrdená (skupina 2B, IARC 2020)
- **V kravskom a materskom mlieku by najvyšší povolený obsah Pb nemal presahovať  $0,3 \mu\text{g.l}^{-1}$**
- **Pb v krvi u detí nemá presiahnuť  $20 \mu\text{g/dl}$  (hrozí trvalý mentálny deficit!!)**



# Ortuť



- **univerzálny jed**, inaktivuje množstvo enzýmov v tele
- **nebiogenný**
- **ľahký prienik placentou do plodu, viac potratov**
- **Toxicita CNS**: metylortuť **tlmí vývoj a dozrievanie mozgu** (fokálna nekróza kôry mozgu, mozočka), **mikrocefalia, kvadraparézy, až plégie, kŕče, tras, slepota, hluchota, mentálna retardácia**
- **chron. renálna dysfunkcia**
- **Pink disease u detí** po príjme prášku  $\text{HgCl}_2$
- **Kumulácia mozog, obličky**
- **Vylučovanie materským mliekom, močom**
- **Biologický polčas Hg 45-90 dní**



# Chróm troj- a šesť-mocný



- $\text{Cr}^{3+}$  **potrebný. biogenný, všade v tele**, nedostatok – porucha tolerancie glukózy;

nie je humánnym karcinogénom

zlúčeniny  $\text{Cr}^{3+}$  a môžu alergizovať (ekzémy)

**$\text{Cr}^{6+}$  nepotrebný, vzniká vo svete len umele činnosťou ľudí (priemysel)  
genotoxicita+ teratogenita, kumulácia v embryách;**

$\text{Cr}^{6+}$  **humánnym karcinogénom**

$\text{Cr}^{6+}$  **brzdí imunitné reakcie**

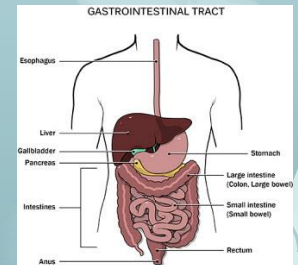
**kumulácia Cr** pľúca, pečeň, slezina, obličky, prostata, semenníky

- **polčas vylučovania Cr močom 15-41 hod., zvyšok vylučovaný roky**
- **novorodenci majú moc  $\text{Cr}^{3+}$  v tele**
- **kolostrum má tiež vysoký obsah Cr, v materskom mlieku je ho 7x menej (ale viac ako v kravskom)**

# Arzén

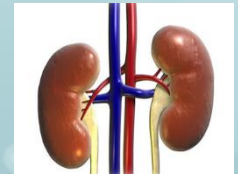


- **toxické sú zlúčeniny**
- **toxicita** neurotoxický, hepatotoxický
- **fetotoxicita**, nižšia pôrodná hmotnosť, kongenitálne malformácie, kretenizmus, porucha sluchu, znížená potencia
- **kumulácia** pečeň, nervový systém, koža, pľúca
- **humánnny karcinogén** - zhubné nádory kože, pečene, leukémie, lymfómy, urogenitálne ZN
- **organické zlúčeniny As prenikajú placentou, sú v materskom aj kravskom mlieku, anorganický As v.s. neprestupuje do materského mlieka**



# Kadmium

- **nebiogenný**, antagonist zinku
- **toxická aj v minimálnych množstvách** –chronická tubulárna **obličková dysfunkcia**, Fanconi syndróm
- **kumulácia v obličkách, pečeni,**  
**v rastových zónach kostí**
- **biologický polčas vylučovania 8-40 rokov !**
- **mutagenita**
- **humánna karcinogenita** (obličky, prostata)
- **minimálny prienik do plodu, materského mlieka**
- **dlhoročné ukladanie v tele (obličky)**





# Hliník



- **všadeprítomný, najčastejší kov zemskej kôry (7,8 %)**

- **prestup aj z Al obalov do nápojov;**

adjuvans pri očkovaní v Preventare 0,127 mg, v Infanrix Hexa 0,82 mg (*pre zlepšenie imunologickej odpovede, zvýšenie rozpustnosti, zníženie toxicity antigénov (do 8 hod. po podaní je v moči viac ako polovica podaného Al)*)

- kumulácia pečeň, obličky, semenníky, kosti, mozog

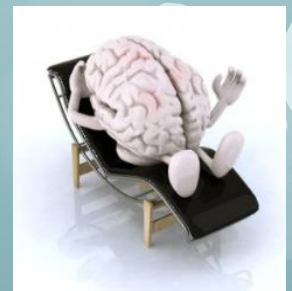
- nie je karcinogén

- **eliminácia z tela Ø 210 dní**, hlavne močom

- **vylučovanie materským mliekom**

- **príjem Al v parenterálnej výžive dojčiat by nemal presahovať 5  $\mu\text{g/kg/deň}$  (USA,2004)**

- **referenčná hodnota Al v sére novorodenca: 60  $\mu\text{g.l}^{-1}$  (EU komisia), u novorodencov v SR bolo od 32 – 40  $\mu\text{g.l}^{-1}$**



# DDT, PCB svetlé začiatky, temné pokračovanie ...

- **DDT** ( dichlórdifenyiltrichlóretán) syntéza r. 1874 Zielderom
- **PCB** (polychlórované bifenyly) syntéza r. 1881 Swainom
- **DDT objav insekticídnych účinkov až r. 1935** Paulom Müllerom (využitie k likvidácii komárov, prenosu malárie, odvšivavenie vojakov, detí a i.). O depotných účinkoch a rezistencii v prostredí sa nevedelo.
- **Soren Jensen, Švéd, cca v r.1960 potvrdil kumuláciu DDT** (u orliaka morského, vo vlasoch svojich detí (najviac u dojčatá !) a okrem toho tam **zistil aj kumuláciu PCB zlúčenín (kongenérov)**
- až o niekoľko rokov sa potvrdilo, publikovalo, že **došlo ku globálnemu, trvalému znečisteniu životného prostredia** (oceány, atmosféra, Himaláje, Sahara- všade aj v živočíšnej ríši... Udaje sa výrobcí týchto látok, hlavne plastov, snažili utajiť, nazývali vedcov „chemofóbnymi“.
- **DDT aj PCB sú rozpustné v tukoch**, t.zn. že **sídlia u populácie natrvalo v tuku, krvi, mozgu, pečeni, reprodukčných orgánoch a i.)**
- Až r. 2004 vstúpil do platnosti **Stockholmský dohovor o zastavení výroby a šírenia 12 najtoxickejších látok týchto skupín**, čo sa doteraz celkom nedodržuje.
- Navyše pribudli ďalšie polymerizátory (**ftaláty, bisfenol A zo silnými hormonálnymi estrogénnymi účinkami**). **Pridávajú sa do všetkých plastov**, lebo spájajú monoméry na polyméry, avšak nadbytok týchto látok pri použití z nich uniká, lebo **sú vodorozpustné**. Vystupujú z plastových fľaš do nápojov; z obalov jogurtov, z plastovej výplne plechových konzerv a i. do potravín; kvapkajú na zeleninu z plastových krytín foliovníkov...

# Perzistentné organické polutanty (POP) =perzistentné bioakumulujúce toxické (PBT)látky

## Delenie

I . DDT dichlór di**fenyl** trichló**retán**

II. PCB **poly**chlorované bi**fenyl**y

III. Dioxíny

PCDD (**poly**chlorované di**benzo**-p-dioxíny)

PCDF (**poly**chlorované di**benzo** furány)

**+++++ v oboch podskupinách je  
množstvo ODVODENÝCH ZLÚČENÍN  
KONGENÉRY DIOXÍNOV !!!**

(PBDEs) **poly**bromované di**fenyl**étery

**KONGENÉRY DTTO**

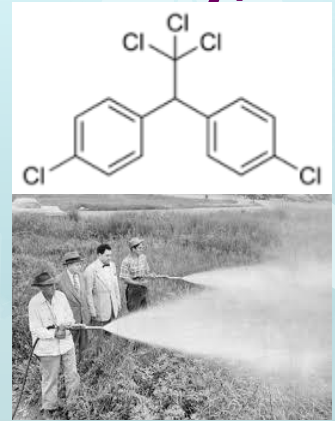
# Perzistentné organické polutanty - POP

- syntetizované chemické látky (zväčša)
- rozpustné v tuku (DDT, PCB - „fat loving“), vstup do buniek
- kumulácia u populácie v tukových tkanivách (celosvetovo!)
- **prítomnosť v materskom mlieku, menej v kravskom mlieku**  
(prítomnosť v tuk obsahujúcej potrave všeobecne)
- **kumulácia v tele kojencov**
- **príjem u dojčatá závisí** od obsahu POP u matky,  
od dĺžky obdobia kojenia

...dokonca bol zistený priaznivý efekt z úbytku POP  
v tele u dojčiacich matiek...

*(Lehman a Keerman, 2007)*

# I. DDT a II. podobné organické chlórované insekticídy, - heptachlór



DDT objav insekticídnosti r. 1935, **po 1973 výrazný zákaz DDT**

**aj zákaz heptachlóru**

- **Polčas DDT v pôde 12 – 15 rokov**, LINDAN (Heptachlór) 15 mesiacov
- **Príjem** perorálny, menej inhalačne, kožou
- **rozpustnosť v tukoch**
- **kumulácia** pečeň, mozog, u populácie sveta všade v tuku aj v krvi
- **sú v materskom mlieku**
- **ENDOKRINNÉ DISRUPTORY**

● **Toxicita, fetotoxicita DDT** (inhibícia cholinesterázy, poškodenie mozgu -  
excitabilita CNS,

**antiandrogénnosť - demaskulinizácia**

**vrodené vývojové chyby genitálií mužov**

hypospádie, kryptorchizmus;

pokles počtu spermií, ich viability

● **Toxicita, fetotoxicita heptachlóru** - rozšírenie mozgových komôr,  
malformácie s redukciou ossifikácie, predĺženie obličkových panvičiek...

**Karcinogenita DDT** (ZN prsníka, hepatómy, adenómy thyreoidey)-

**Karcinogenita heptachlóru, depo v tele ako epoxid (ZN pečene ?)**

**II.B podskupina IARC, 2020**



## II. PCB



Po r. 1930 vyrábané vo veľkom (**výhody: termostabilita, vodoodolnosť**).

**V USA zakázané v r. 1977**, následne vývoz z USA do iných krajín;

Chemko Strážske 1955 -1984 v prevádzke, vyrobilo 22.000 ton PCB,  
≥ 1000 ton odpadu PCB, únik do životného prostredia (odpadové kanály, povrchové vody, v potravinovom reťazci )

**nehorí**, protipožiarna ochrana, v transformátoroch, obsah v stavebných materiáloch, v náteroch, plastoch, v nábytku, počítačoch ...

- **transplacentárny prenos PCB** (viac staršie a tučné matky)
- **prenos materským mliekom**
- **horšia implantácia plodu, viac spontánnych potratov, nižšia pôrodná hmotnosť**
- **obsah PCB sére plodu je 3 x vyšší ako v sére matky !**
- **embryotoxicita**: rastová retardácia, dysmorfie fyzického charakteru, pomalší kognitívny vývoj, zvýšený nepokoj
- deti s poruchami chovania, poruchami sluchu
- **VIACCHLÓROVANÉ KONGENÉRY (zlúčeniny) PCB- toxickejšie**

# II. PCB

## ENDOKRINNÉ DISRUPTORY

muži- pokles testosterónu

dievčatá- predčasná puberta

hypothyreózy, prenatálne poškodenia steroid. hormónov

- viac demencií, Parkinsonovej choroby, amyotrofická skleróza
- humánne karcinogény, poškadzujú DNA, (1. skupina IARC, r. 2020)  
zhubné nádory (pečeň, prsník, maligné melanómy ...)

## Chemko Strážske obyvatelia

**svetovo najvyššie PCB v sére,**

**viac cukrovky, hypothyreóza, porúch imunity**

**vyššie nádorové markery, poruchy sluchu,**

**malformácie chrupu detí,**

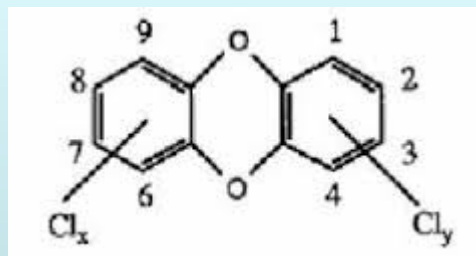
**psychoneuromotorické poruchy**

**aberantné gény,**

**zostup cholesterolu + lipidov**



### III. DIOXÍNY



Desiatky dioxínov a furánov sa vyskytujú **často v zmesiach**.

**Od r. 2001 Štokholmská konvencia o POP:** medzinárodne redukovať POP (celkovo 12 druhov POP), ratifikácia vo viac ako 100 zemiach, okrem USA

(prv výroba v ČSR - Spolana Neratovice)

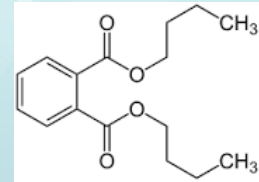
- **EXTRÉMNE STABILNÉ** vo vzduchu, pôde (polčas rozkladu **12 rokov**), **sú aj vo vode, rastlinách, živočíchoch**
- **Polčas vylučovania** u človeka **cca 7,5 rokov** (vplyv dávky, konštitúcie, veku, pohlavia ...)
- **Riziko: herbicídy, spaľovanie odpadov** pri nižších teplotách, výfukové plyny (vznik aj pri drevenouhoľnom grilovaní), únik pri spaľovaní plastov z PVC, riziko z odpadových olejov s obsahom dioxínov do pôdy
- **kumulácia v pečeni, tuku**
- **EXTRÉMNA TOXICITA**, niektoré horšie ako kyanidy !
- **Príjem v potravinách s obsahom tuku**
- **prítomnosť v materskom mlieku**



### III. DIOXÍNY

- **viažu sa na vnútrobunkové receptory bielkovín**
- **ENDOKRINNÉ DISRUPTORY**
- **fetotoxicita – rôzne kongenitálne defekty**: rászštepý podnebia, poššokodenie mozgu, obličiek, atrofia týmusu, poruchy imunity
- **humánne karcinogény**  
sarkómy, leukémie, lymfómy,  
zhubné nádory pľúc  
tráviaceho traktu

# Dibutylftaláty (DBP), dietylftaláty (DEHP)



## ○ Riziko

- **DBP** v rôznych plastoch, hlavne obaloch **parfumov, liekov**, v rôznych roztokoch, **kozmetikách**, nechťových lakoch
- **DEHP** plastifikátor **PVC**, **lekárske hadičky, hračky, podlahoviny**

Od r. 2008 zákaz používania v hračkách !

## ○ ENDOKRINNÉ DISRUPTORY

**negatívny vplyv na reprodukčné funkcie**

**chlapci** porucha tvorby testosterónu, **anomálie genitálu**

(hypospádie, kratšia genitorektálna vzdialenosť),

**pokles množstva spermií a DNA v nich,**

pomalší nástup sexuálneho dozrievania, pubického ochlpenia

**dievčatá** skoršie menarché, skorší rast prsných žliaz

# Bisfenol A (BPA)



- Syntéza r. 1891 Alexandrom Dianinom v Peterburgu, prechodne od r. 1930 používaný ako **syntetický estrogén**. **Komerčná výroba plastov - epoxidovej gumy od r. 1957 doteraz**. Zvyšuje pevnosť, trvácnosť plastových obalov, použitie aj v konzervách zvnútra, v zubných tmeloch a i.)
- **BPA prítomnosť u 95% obyvateľov USA**, denný príjem podľa FDA je cca 11 µg, u novorodencov „baby“ fľašky 7 µg/deň (hlavne ak je nápoj teplý)
- **perzistencia v organizme, síce nižšia ako DDT, ale denný perorálny príjem dosť veľký**
- **experimenty u zvierat**: reprodukčné defekty, akcelarácia puberty, cystické ovária, poruchy ovariálneho cyklu, vývoja prsných žliaz s vyšším predpokladom vzniku ZN
- t.č. už vo výrobe aj **plasty označované „ BPA free“**
-

# Iné, aj rastlinné endokrinné disruptory

vstup kožou, perorálne, inhalačne

- **FYTOESTROGÉNY** v strukovinách (hlavne **genistein v soji**)

**prechádzajú placentou,**

experimentálne: multijadrové folikuly;

bolestivejšie menštruácie, strata ovulačného cyklu;

**Pleťové krémy s obsahom estrogénov:**

**chlapci** dlhodobo užívatelia pomády vlasov- zdurení prsníkov

**2 ročné dievčatá** krvácanie z vagíny, ochlpenie v tvári,  
pubickej oblasti, zdurení prsníkov

- **SYNTETICKÉ PRODUKTY S OBSAHOM VOŇAVEJ PIŽMY**

**(nitromusks)** sú alkylbenzénové deriváty v parfumoch  
a rôznych voňavých detergentoch v domácnostiach

○○○ **VŠETKY: ROZPUSTNÉ V TUKOCH,**

**sú v materskom mlieku, tukových tkanivách**

**perzistujú v tele, nevýrazný estrogénne, chýbajú štúdie**  
**o účinkoch, nepriamo zvyšujú genotoxicitu niektorých chemikálií**



## Záverom: Toxické cudzorodé látky

- ktoré sú z mimopracovného prostredia **príjma populácia dominantne perorálne**
- ak **prestupujú placentou môžu poškodiť plod**
- ak ich **v materskom mlieku príjme dojča môžu nežiadúco pôsobiť krátkodobo ale aj značne dlhý čas, roky**
- mnohé majú **negatívny vplyv na rast a vývoj dieťaťa**
- niektoré sú **endokrinné disruptory, mutagény, karcinogény**
- **môžu poškodzovať reprodukčné orgány**

# Legislatíva vlády SR chráni ženy

- vo fertilnom období • v gravidite • počas dojčenia

určením niektorých povinností zamestnávateľov  
pri zamestnaní týchto žien **tým, že ustanovila:**

**Zoznam zakázaných prác a pracovísk,  
ktoré sú pre ne spojené so špecifickým rizikom  
vyplývajúcim aj z expozície chemickým faktorom  
a s rizikami súvisiacimi s expozíciou  
karcinogénnym a mutagénnym faktorom v práci**

*(Nariadenie vlády SR č. 272/2004 a č.355/2006 Z.z.)*

**Je nutné akcelerovať výskum**

**pre-postnatálnej humánnej toxikológie**

**s prienikom do primárnej prevencie aj nad rámec medicíny**

