**Zhodnocení rizika expozice pesticidům u dětí**

Lubomir Simeonov, Yordan Simeonov

Space Research and Technology Institute (SRTI)

Bulgarian Academy of Sciences (BAS)

Acad. G. Bonchev Str., Block 1

1113 Sofia, Bulharsko

lubomir.simeonov@gmail.com



Úvod

Kojenci a malé děti tvoří specifickou skupinu populace ve vztahu k následkům expozice pesticidům včetně těch obsoletních. Pro celou řadu důvodů (anatomické, metabolické, behaviorální) mají děti vyšší citlivost k nežádoucím účinkům vyplývajícím z expozice pesticidům. Nelze to však zcela zevšeobecňovat a je nutné tedy tuto možnou zvýšenou individuální citlivost hodnotit případ od případu, protože některé děti (zejména ty starší) mohou mít stejnou nebo dokonce nižší citlivost v porovnání s dospělými.

Výzkum v této oblasti poukázal na celou řadu mechanismů toxického působení, které mohou být speciálního významu pro rizika spojená s dětským zdravím. Zde zahrnujeme účinek na nervový systém, hormonální účinky a vliv časné expozice na vývoj jedince později v průběhu jeho života. Ačkoliv význam těchto mechanismů není plně pochopen, zvláště při nízké úrovni expozice, je tato oblast předmětem rozšiřujícího se výzkumu a získané výsledky by měly sloužit k lepšímu zhodnocení rizik u této specifické části populace.

Citlivost ve vztahu k expozici

Expozice je klíčovým faktorem k určení zdravotních rizik, i ty svou podstatou nejtoxičtější chemikálie nebudou představovat riziko, pokud jejich expozice nebyla dostatečná. Mnoho faktorů, které vedou ke zvýšené expozici během dětství, je jasně zřetelných, zejména při hodnocení rizika expozice ústní cestou. Malé děti, zejména mezi druhým a šestým rokem života budou vice pravděpodobně lézt po zemi, kde mohou posbírat částečky půdy, prachu nebo i zbytků chemických přípravků (např. doma aplikovaných insekticidů). Tyto částice nebo residua pak mohou spolknout kontaktu ruky s pusou. Někdy k takovému ději může dojít i u dospělých, ale u dětí je to více pravděpodobné.



Kromě spolknutí půdy nebo prachu, děti také více jí a pijí (ve vztahu ke své hmotnosti) než dospělí. Pro zajímavost, příjem vody u malých dětí je zhruba dvojnásobný ve vztahu k hmotnosti těla než u dospělých a u příjmu některých typů potravy je to dokonce několikrát více.

Děti jsou také více omezeny při příjmu potravy (např. spíše džus než voda, jen některá zelenina, rybí prsty apod.). To je spojeno s podstatně rozdílnou expozicí chemikáliím v potravě než je tomu v porovnání se stravou typického dospělého jedince.

Ačkoliv *expozice ústní cestou* při expozici u dětí většinou převládá, mohou se za určitých případů uplatnit i jiné cesty. *Rychlost dýchání* je u dětí proporčně vyšší ve vztahu k velikosti jejich těla a tak ve vztahu k jejich hmotnosti dojde k vyšší expozici. To stejné platí i pro *expozici přes kůži*, protože dítě má opět větší plochu těla vztaženo k celkové hmotnosti.

Vztah několika klíčových veličin expozic k věku

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Veličina** | **Novorozenec/kojenec** | **Malé dítě 3 - 5 let** | **Starší dítě 6 -10 let** | **Dospívající**  **12-18 let** | **Dospělý** |
| **Hmotnost těla [kg]** | 7 | 17.5 | 29 | 57 | 70 |
| **Příjem vody [L/kg.den]** | 00.4 | 00.5 | neurčeno | 0.02 | 0.02 |
| **Rychlost dýchání [m3/kg.den]** | 0.64 | 0.47 | 0.34 | 0.25 | 0.19 |
| **Plocha kůže [cm2/kg]** | neurčeno | 417 | 338 | 293 | 257 |
| **Celkový příjem zeleniny [g/kg.den]** | 6.8 | 7.125 | 5.55 | 3.8 | 3.6 |
| **Celkový příjem mléčných výrobků [g/kg.den]** | 62.7 | 21.15 | 13.3 | 6.3 | 3.4 |

Jak je zobrazeno v tabulce, kůže malého dítěte mezi 3-5 lety má o cca 60% větší plochu než dospělý jedinec ve vztahu k jeho hmotnosti. Prakticky to znamená, že celková expoziční dávka může být lehce vyšší, ale tento rozdíl je běžně méně významný než při expozici *ústní cestou*. Na druhé straně tento rozdíl může být významný tam, kde k ústní expozici nedošlo.

Pro novorozence a malé děti je také hlavním zdrojem expozice během jejich raných let života – mateřské mléko a/nebo jeho náhražky (umělá kojenecká mléka), které jsou konzumovány ve velkém množství ve vztahu k jejich tělesné hmotnosti.

Konzumace umělého kojeneckého mléka nebo mateřského mléka může přestavovat významný rozdíl v expozici. Zatímco mateřské mléko může přenášet lipofilní toxické látky (např. chlordan, DDT) z matky na plod, umělé mléko může být spojeno se zvýšeným příjmem kontaminované vodě.

Fyziologická citlivost

V momentě narození dochází k dramatické fyziologické změně u novorozence. Od narození až k pozdní fázi dospívání, dětské dělo roste a zraje a přibližuje se tak dospělému jedinci. Není možné ale tvrdit, že růst je jednoduše lineární. Růst a vývoj během dětství je rozdílný u různých orgánů a může být docela komplexní.

*Změna velikosti orgánů*– Způsob, jakým orgány rostou během dětství je silně orgánově specifický. Např. děti mají mozky s mnohem větší velikostí vztaženou k jejich hmotnosti v porovnání s dospělými jedinci. To může představovat významný faktor v distribuci látek. V závislosti na relativně větším objemu mozku, mohou být dětské mozky exponovány vyšším dávkám chemických látek.

*pH v žaludku*– pH v žaludku může mít výrazný vliv na absorpci celé řady látek, speciálně kovů a ionizovatelných organických sloučenin. Toto se týká pesticidů, které jsou slabými kyselinami nebo bazemi jako 2,4-D (kyselina dichlorfenoxyoctová), MCPA (kyselina (4-chlor-2-methylfenoxy)octová), metasulfuronmethyl a glyfosát (*N*-(fosfonomethyl)glycin). Při narození je pH v žaludku víceméně neutrální (pH 6-8) ale stává se acidickým během prvních dní života (pH 1 až 3), ale pak se pH zvyšuje během novorozeneckého období (pH nad 5). Stabilní kyselé pH (pH 1-3), které je přítomno u dospělých jedinců se u dětí dosáhne zhruba ve dvou letech věku.

*Obsah tuku a vody* – Obsah vody a tuku v těle jsou významnými faktory pro distribuci látek v těle. Obsah vody (tkáňová hydratace) se postupně snižuje s věkem, od cca 74% u donošeného novorozence k zhruba 55-60% u dospělého jedince. U obsahu tuku je to složitější. Při narození je jeho obsah relativně nízký (14%), stoupá během prvních měsíců života, ustálí se během dětství a pak klesá v pubertě, zejména u chlapců.

*Propustnost kůže*– U dospělých jedinců, stratum corneum, vrstva mrtvých silně keratinizovaných buněk na povrchu kůže (známá také jako “rohová vrstva”), představuje bariéru pro průnik celé řady látek. I když nejde o absolutní bariéru (zejména pro lipofilní látky, které mohou pronikat), stratum corneum výrazně snižuje průnik látek kůží. Tato vrstva je nezralá u novorozenců ale rychle se vyvíjí a rozšiřuje během prvních 4 měsíců života.

*Hematoencefalická bariéra (bariéra krve-mozek)* je multikomponentní bariérou, která brání škodlivým látkám v průniku z krve do mozku. Tato bariéra je ale u dětí relativně nevyvinutá a představuje tak možnost vyšší propustnosti pro léčiva a jiné exogenní látky do mozku až do zhruba 3 až 4 měsíců věku. Existuje však jen málo údajů kvantifikujících funkci této bariéry v nejrannějším věku.

Kromě tohoto specifického příkladu hematoencefalické bariéry, i celá řada jiných tkání u novorozenců a malých dětí prodělává rychlé dělení a zrání. Tyto tkáně zahrnují kromě centrálního nervového systému, také pohlavní orgány a imunitní systém. Jejich aktivní buňky jsou citlivé k chemickým látkám, a pokud jsou poškozeny nebo dokonce zlikvidovány v raných fázích vývoje, může u jedince později v jeho životě dojít k jejich nedostatku.

*Eliminace* – Chemikálie jsou odstraňovány z těla primárně močí nebo stolicí (žlučová exkrece). Jiné cesty eliminace, jako vylučování některých kovů vlasy, mají relativně malý vliv. Při narození je ledvinná funkce relativně nezralá, avšak se rychle vyvíjí a dosahuje úrovně v dospělosti: glomerulární filtrace cca po 1 měsíci života zatímco ledvinná tubulární funkce zhruba po 1 roce života. Dozrávání žlučové eliminace je mnohem pomalejší a dosahuje zhruba hodnot u dospělého jedince ve věku 7 let dítěte.

Citlivost v závislosti na metabolismu

Dalším významným faktorem v možné vyšší citlivosti dětí je metabolická kapacita. Při narození, celá řada, i když ne všechny, metabolické systémy primárního metabolického orgánu jater mají mnohem menší funkční kapacitu než je tomu u dospělého jedince. Proto děti mohou metabolizovat řadu chemikálií pomaleji než dospělí, což znamená jejich pomalejší vylučování z těla a následně jejich vyšší kumulaci. Toto na jedné straně znamená nepříznivou situaci pro chemikálie, které mají přímý toxický účinek v těle, ale na druhé straně méně závažný stav nastává u chemikálií, které musí být naopak nejdříve metabolizovány na jejich reaktivní metabolity (např. některé pyrethroidní insekticidy).

Mechanismy toxicity se speciálním významem pro riziko u dětí

Kromě behaviorálních a fyziologických faktorů se zvláštním významem pro odhad rizika u dětí, existuje také řada mechanismů toxicity, které jsou speciálně důležité u dětí

*A. Účinek na dozrávání nervového systému*

Vývoj lidského mozku je pozoruhodný a pečlivě koordinovaný proces. Během tohoto vývoje, více než 100 miliard neuronů v mozku si musí najít své místo a vytvořit spojení s jejich sousedními buňkami. Nervová vlákna (ne všechna) se musí pokrýt myelinem, aby byla schopna přenášet signál s odpovídající rychlostí a neurony musí získat odpovídající aparát pro tvorbu, vylučování a recyklaci vlastních neurotransmiterů.

Dostupné důkazy naznačují, že v rané fázi života pro správné propojení neuronů nutná aktivita neurotransmiterů, a tak chemikálie, které narušují neurotransmiterovou aktivitu jako insekticidy, mohou narušovat tento proces. Existují i obavy, že i když dávky insekticidů jsou velmi malé, aby způsobily zjevné klinické účinky, mohou v případě kontaktu v rané fázi života, porušit tvorbu neuronů a vést k drobným kognitivním účinkům.

Data naznačující, že nízké dávky insekticidů mohou vést k malým změnám ve vývoji nervového systému, byla zatím získána z experimentů s laboratorními hlodavci. Výsledky z humánních studií jsou méně jednoznačné, pravděpodobně zejména díky vlivu současné expozice dalším chemikáliím a dalších významných kofaktorů (např. socioekonomické podmínky). Tato oblast tedy zůstává předmětem aktivního výzkumu s výrazným zájmem pro regulační autority.

*B. Narušení endokrinního systému*

Možnost, že expozice chemické látce může poškodit funkci endokrinního systému je další oblastí speciálního významu pro zdravotní rizika u dětí. Endokrinní systém kontroluje nebo ovlivňuje prostřednictvím sekrece hormonů (malých molekul s velmi vysokou afinitou pro specifické receptory) celou řadu velmi důležitých procesů (např. regulace teploty, tvorba energie, regulace hladiny krevního cukru, rozmnožování, imunitní funkce). Správná funkčnost endokrinního systému je také rozhodující jak pro pre-, tak post-natální (před a po narození) vývoj. Koncept tzv. „endokrinní disrupce“ předpokládá, že organické chemikálie jako pesticidy mohou imitovat nebo interferovat s funkcí endogenních hormonů, a tak vést k nesprávné signalizaci.

Jednou z možností měření schopnosti chemikálii narušovat endokrinní systém jsou kompetetivní vazebné studie. Takové testy zkoumají schopnost testované chemické látky kompetovat (soutěžit) s hormonem o vazbu na jeho normální receptor. Chemická látka, které má potenciál uvolnit estrogen z jeho receptorů při očekávaných expozičních hladinách, může být zjevně endokrinním „disruptorem“. Studie ukázaly, že pesticidy jsou výrazně méně silnými agonisty (mají tedy nižší afinitu) k estrogenním receptorům než endogenní estrogen estradiol (estrogeny jsou ženskými pohlavními hormony zodpovědnými za vývoj a regulaci reprodukčního systému a sekundární pohlavní charakteristiky, tj. ty které nejsou primárně spojeny s rozmnožováním).

Dostupné výsledky, které by ukázaly, že expozice insekticidům může vyvolat významné narušení endokrinního systému, jsou omezené. Výsledky celé řady studií jak u experimentálních zvířat, tak u lidí jsou těžce interpretovatelné. Zdá se účinky, které byly pozorovány, mají určitý vliv až při poměrně vysokých hladinách a jejich význam pro běžnou expozici u lidí je tedy nejasný.

*C. Účinky na plod s následky pro zdraví dospělého jedince*

Nově formující se koncept naznačuje, že expozice *in utero* (tj. v děloze, odkazuje k ještě nenarozenému dítěti) nebo v raných fázích dětství může predisponovat jedince v dospělosti k některým nemocem. Např. rané expozice kausativním látkám by mohla být v teorii příčinou Parkinsonovy nemoci. Je dobře známo, že mozek obsahuje určitý počet neobnovitelných dopamin produkujících buněk, které pak zanikají u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Pokud je dostatečný počet těchto buněk ztracen (typicky později v životě), projeví se symptomy charakteristické pro tuto chorobu (např. jemný třes, obtížná chůze).

Studie na zvířatech ukázaly vztah mezi prenatální expozicí některým herbicidům (paraquat a maneb) a vznikem symptomů připomínající Parkinsonovu chorobu u zvířat v pozdějším věku. U řady epidemiologických studií se expozice herbicidům jeví také jako rizikový faktor pro Parkinsonovou chorobu. Existuje zřejmý vztah mezi touto chorobou, různými infekcemi, poškozením mozku a kouřením. Právě Parkinsonova choroba je jednou z nejaktivněji zkoumaných oblastí výzkumu týkajícího se dlouhodobých následkům brzké expozice pesticidům.

Shrnutí

Novorozenci a velmi malé děti představují specifickou skupinu populace, u kterých existují obavy ve smyslu expozice pesticidům. Pro děti jsou charakteristické určité speciální činnosti (lezení po zemi, běžný kontakt ruce – ústa), které mohou vést ke zvýšené expozici chemikálií z prostředí. Děti mají také vyšší rychlost dýchání, relativně větší povrch kůže a vyšší příjem potravy a vody než dospělí. Tyto faktory přispívají k riziku vyšší expozice. Dále, jejich vyvíjející se fyziologické a metabolické procesy mohou také přispívat ke zvýšené citlivosti na toxické látky. Je však také nutno zmínit, že zvýšená citlivost musí být hodnocena případ od případu, protože u určitých věkových skupin naopak nacházíme stejnou nebo dokonce nižší citlivost než u dospělých. Dostupné výsledky výzkumu také poukázaly na řadu možných mechanismů toxického působení, které mohu mít speciální význam pro děti. Tyto procesy zahrnují drobné účinky na vývoj nervového systému, narušení funkce endokrinního systému a také vliv pre- a postnatální expozice na vznik onemocnění v pozdějším věku.



Použitá literatura

* 1. Chemicals as Intentional and Accidental Global Environmental Threats, 2006, Lubomir Simeonov and Elisabeta Chirila (eds), NATO Science for Peace and Security, Series C: Environmental Security, Springer Science+Business Media, Dordrecht, ISBN 1-4020-5096-8.
* 2. Soil Chemical Pollution, Risk Assessment, Remediation and Security, 2008, Lubomir Simeonov and Vardan Sargsyan (eds), NATO Science for Peace and Security, Series C: Environmental Security, Springer Science+Business Media, Dordrecht, ISBN 978-1-4020-8255-9.
* 3. Exposure and Risk Assessment of Chemical Pollution - Contemporary Methodology, 2009, Lubomir I. Simeonov and Mahmoud A. Hassanien (eds), NATO Science for Peace and Security, Series C: Environmental Security, Springer Science+Business Media, Dordrecht, ISBN 978-90-481-2333-9.
* 4. Environmental Heavy Metal Pollution and Effects on Child Mental Development, 2011, Lubomir I. Simeonov, Mihail V. Kochubovsky, Biana G. Simeonova (eds), NATO Science for Peace and Security, Series C: Environmental Security, Springer Science+Business Media, Dordrecht, ISBN 978-94-007-0252-3.
* 5. Environmental Security Assessment and Management of Obsolete Pesticides in Southeast Europe, 2013, L.I.Simeonov, F.Z.Makaev, B.G.Simeonova (eds), NATO Science for Peace and Security, Series C: Environmental Security, Springer Science+Business Media, Dordrecht,  ISBN 978-94-007-6460.Agricultural



<https://toxoer.com>

Koordinátor projektu: Ana I. Morales

Adresa pracoviště: Dept. Building, Campus Miguel de Unamuno, 37007 Salamanca, Španělsko.

Telefon: +34 663 056 665