

**JIHOČESKÁ UNIVERZITA v ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH**  
**ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA**

Studijní program: B4103 Zootechnika

Studijní obor: Zootechnika

Katedra: Katedra zootechnických věd

Vedoucí katedry: doc. Ing. Miroslav Maršálek, CSc.

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Brom a jeho biologické účinky

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Roman Konečný, Ph.D.

Konzultant bakalářské práce:

prof. Ing. Jan Trávníček, CSc.

Autor bakalářské práce

Martin Kovařík

České Budějovice, 2015

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH  
Fakulta zemědělská  
Akademický rok: 2013/2014

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Martin KOVAŘÍK**  
Osobní číslo: **Z12472**  
Studijní program: **B4103 Zootechnika**  
Studijní obor: **Zootechnika**  
Název tématu: **Brom a jeho biologický účinek**  
Zadávající katedra: **Katedra zootechnických a veterinárních disciplín a kvality produktů**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :


Brom patří mezi nejrozšířenější stopové prvky v biosféře. Jeho sloučeniny se využívají v průmyslu, lékařství a v zemědělství. Významným zdrojem v prostředí jsou pesticidní přípravky při ošetřování rostlin. V současné době se sloučeniny bromu považují za významné strumigeny.

Cílem práce je zpracovat literární přehled o biologickém účinku bromu a jeho sloučenin. Z dostupných literárních zdrojů zpracujete literární přehled o výskytu bromu a jeho sloučenin v prostředí, o jeho metabolismu, biologickém účinku, distribuci v tkáních a orgánech, interakci s jinými prvky a o jeho toxických účincích a zdravotních rizicích. Uvedete přehled analytických možností stanovení tohoto prvku a jeho sloučenin v biologických materiálech.


Rozsah grafických prací: **dle požadavku vedoucího práce**  
Rozsah pracovní zprávy: **30 stran**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**  
Seznam odborné literatury:

**Kim Y. R., Harden F. A., Toms L. M., Norman R. E. (2014): Health consequences of exposure to brominated flame retardants: A systematic review. Chemosphere.**  
**Pavelka, S. (2001): Effect of high bromide levels in the organism on the biological half-life of iodine in the rat. Biol Trace Elem Res, 82, 125-132.**  
**Pavelka, S.: (2004): Metabolism of bromide and its interference with the metabolism of iodine. Physio. Res 53: 81-90.**  
**Sahota, P. S., Popp, J. A., Hardisty, J. F., Gopinath, Ch. (2013): Toxicologic Pathology: Nonclinical Safety Assessment, CRC Press, London, 1015 p.**  
**Svobodová, Z. (2007): Veterinární toxikologie v klinické praxi, Profi Press, Praha, 253 s.**  
**Elektronické informační zdroje Akademické knihovny JU v Č. Budějovicích (internetové databáze): ISI Web of Knowledge (Web of Science), Pubmed, příslušné odborné a vědecké časopisy.**

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Roman KONEČNÝ, Ph.D.**  
Katedra zootechnických a veterinárních disciplín a kvality produktů  
Konzultant bakalářské práce: **prof. Ing. Jan Trávníček, CSc.**  
Katedra zootechnických a veterinárních disciplín a kvality produktů  
Datum zadání bakalářské práce: **20. března 2014**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **15. dubna 2015**

  
prof. Ing. Miloslav Šoch, CSc., dr. h. c.  
děkan

JIHOČESKÁ UNIVERZITA  
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH  
ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA  
Studená oddělení  
Studentská 13  
370 05 České Budějovice

  
doc. Ing. Miroslav Maršálek, CSc.  
vedoucí katedry

V Českých Budějovicích dne 20. března 2014

## **Abstrakt**

Brom je nejrozšířenější stopový prvek v biosféře. Brom se v biosféře vyskytuje jednak přirozeně, jednak se jeho koncentrace v biosféře zvyšuje zejména díky průmyslové činnosti člověka. Díky průmyslu a inovacím v průmyslové výrobě se do prostředí dostává i celá řada nepůvodních sloučen jako jsou např. bromované retardéry hoření. Tato práce shrnuje poznatky týkající se výskytu bromu a některých jeho sloučenin v interakci s živým organismem. Je kladen důraz na biologické a toxikologické účinky bromu, na jeho zdravotní rizika, na metabolismus bromu a jeho sloučenin a jeho distribuci v jednotlivých tkáních a orgánech. Jsou také zmíněny možnosti analytického stanovení bromu a jeho sloučenin v biologických materiálech.

## **Klíčová slova**

Brom; metabolismus; toxicita; analýza

## **Abstract**

Bromine is the most abundant trace element in biosphere. There is natural origin bromine in the environment however the concentration of bromine has still grown due to human. The new environment unoriginal bromine compounds has also produced by innovation in industry for example bromine fire retarders. This paper is aimed to summarize data about bromine and his compounds in environment and his interaction with live organism. The branches of my interest are: Biological and toxicological features, health risks, metabolism, bio-kinetics of bromine and his compounds in the organism. At the end of document you can find some information about analytic possibilities of bromine level in biological substances.

## **Key words**

Bromine; metabolism; toxicity; analysis

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne

---

podpis

## **Poděkování**

Děkuji Ing. Romanu Konečnému a profesoru Janu Trávníčkovi za odborné vedení a cenné rady, které mi poskytli při zpracování této bakalářské práce.

# Obsah

<b>1 ÚVOD</b>	<b>6</b>
<b>2 CÍL PRÁCE</b>	<b>7</b>
<b>3 LITERÁRNÍ PŘEHLED</b>	<b>7</b>
3.1 Výskyt a zdroje bromu v životním prostředí . . . . .	7
3.1.1 Přirozený výskyt bromu v životním prostředí . . . . .	7
3.1.2 Kontaminace životního prostředí antropogenním bromem . . . . .	8
3.1.2.1 Vliv bromu na ozónovou vrstvu . . . . .	9
3.1.2.2 Vývoj zdrojů zatížení životního prostředí bromem v minulosti . . . . .	9
3.2 Zdroje bromu a jeho sloučenin v potravním řetězci . . . . .	10
3.3 Působení bromu a jeho sloučenin na živé organizmy . . . . .	11
3.3.1 Brom jako esenciální prvek . . . . .	11
3.3.2 Účinky bromových výparů . . . . .	11
3.3.3 Účinky příjmu bromu a bromidů . . . . .	13
3.3.3.1 Vstřebávání a distribuce bromidů v organismu . . . . .	13
3.3.3.2 Vliv bromidů na nervový systém . . . . .	15
3.3.3.3 Vliv bromidů na endokrinní a exokrinní funkce . . . . .	16
3.3.3.4 Vliv bromidů na ledviny . . . . .	16
3.3.3.5 Vliv bromidů na reprodukční funkce . . . . .	16
3.3.3.6 Působení bromidů na sající mláďata savců . . . . .	16
3.3.4 Působení bromidů na štítnou žlázu . . . . .	18
3.3.4.1 Interakce bromidů a jodu ve štítné žláze . . . . .	19
3.3.4.2 Distribuce a akumulace jodu v interakci bromu . . . . .	20
3.3.5 Mechanismus vylučování bromu z organismu . . . . .	21



3.3.6	Terapeutické využití bromidů . . . . .	22
3.4	Biologicky významné sloučeniny bromu . . . . .	22
3.4.1	Methylbromid . . . . .	22
3.4.2	Bromičnany . . . . .	23
3.4.2.1	Bromičnan draselný . . . . .	24
3.4.3	Polybromované zpomalovače hoření . . . . .	24
3.4.3.1	Polybromované difenylétery . . . . .	25
3.4.3.2	Tetrabrombisfenol A a deriváty . . . . .	28
3.4.3.3	Hexabromcyklododekan . . . . .	29
3.4.3.4	Polybromované bisfenyly . . . . .	30
3.5	Další hospodářsky významné sloučeniny bromu . . . . .	32
3.5.1	Diquat . . . . .	32
3.5.2	Bromadiolon . . . . .	33
3.6	Analytické stanovení bromu v biologických materiálech . . . . .	33
3.6.1	Stanovení bromičnanů . . . . .	34
<b>4</b>	<b>ZÁVĚR</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b>	<b>45</b>

# 1. ÚVOD

Brom je látka, o které bylo známo, že není nezbytně nutná pro život vyšších organizmů. S ohledem na nejnovější studie na mouchách čeledi *Drosophilidae* se jeví, že brom je pro některé organizmy přeci jenom v určitém dosud nezjištěném nepatrném množství potřebný. Avšak v tomto směru bude nutno provést ještě další výzkumy. Většina studií uvedených v této práci se zabývá účinkem bromu v koncentraci větší než stopové ( $>10^{-9}$  mg kg<sup>-1</sup> ž. h. ). Při vyšších dávkách bromu se obvykle projevují negativní účinky na živém organismu, tedy i pro brom platí Paracelsova definice „všechny chemické látky jsou jedy a závisí jen dávce, kdy látka přestává být jedem.“ Toxikologické studie zkoumají, v jaké koncentraci přestane látka mít na zkoumaný organismus vliv. Využívá se celá řada testovacích metod. Před testováním na zvířatech „in vivo“ se často používá testování „in silico“ nebo „in vitro“. Metodou „in vitro“ se testuje např. mutagenita (Ames test využívá bakterii *Salmonella typhimurium*), klastogenicita (studuje poškození struktury chromozómů), studují se i vlivy na buněčné transportní kanály (např. hERG K<sup>+</sup> kanál související se srdeční arytmií). V případě „in vivo“ studií probíhají testy zejména na myších a potkanech. Současné studie biologického účinku bromu jsou zaměřeny i na jeho strumigenní účinky. Brom je velice reaktivní prvek, proto je čistý brom v přírodě vzácný. Přírodní formou výskytu bromu jsou bromidy, o kterých pojednává část této práce. Bakalářská práce se dále zabývá některými složitějšími sloučeninami bromu přítomnými v prostředí vlivem antropogenní činnosti. Závěr je věnován problematice analýzy bromu a jeho sloučenin v biologických materiálech.

## **2. CÍL PRÁCE**

Cílem bakalářské práce bylo vypracovat literární přehled o biologickém účinku bromu a jeho výskytu v životním prostředí včetně antropogenních faktorů ovlivňující kontaminaci prostředí bromem. Dílčím cílem bylo sestavit z dostupných literárních zdrojů přehled informací o působení bromu a jeho sloučenin na živé organizmy, s důrazem na jeho strumigenní působení na štítnou žlázu.

## **3. LITERÁRNÍ PŘEHLED**

### **3.1 Výskyt a zdroje bromu v životním prostředí**

Brom byl objeven roku 1826 mladým studentem farmacie Antoine-Jerôme Balardem. Původní název muride odvozený z latinského slova muria (solanka) byl ještě za života Balarda nahrazen za brom odvozeného od řeckého slova bromos - zápach (Wisniak 2002). Brom – Br<sub>2</sub> patří mezi halogeny. Jedná se výrazný nekov, který je za normálních podmínek (20 °C, 101 325 Pa) tmavě hnědá tekutina s dusivými tmavě hnědými výpary. Vzhledem k vysokému parciálnímu tlaku bromu se jeho výpary objeví ihned po otevření nádoby (Kasilo a Edelman 1999).

#### **3.1.1 Přírodní výskyt bromu v životním prostředí**

Prvotním přírodním zdrojem bromu v životním prostředí jsou zvětrávající horniny. V závislosti na výskytu bromovaných hornin, mohou bromidy (bromidové ionty) přecházet přímo do hydrosféry (oceánu) nebo mohou být nepřímo vyplavovány z půdy prostřednictvím dešťových srážek. V následující fázi brom obsažený v oceánech se díky mořskému fytoplanktonu i zooplanktonu přemění na methylbromid (CH<sub>3</sub>Br) a jiné sloučeniny, které se stanou součástí atmosféry. Po té co se methylbromid (CH<sub>3</sub>Br) rozptýlí v atmosféře, difunduje do dešťových srážek a zpětně se vrací do půdy, čímž je koloběh bromu uzavřen (Rauws 1983; Wisniak 2002).

Brom je v biosféře hojný a všudypřítomný prvek (Pavelka 2004; Pavelka et al. 2001a). V zemské kůře je jeho obsah odhadován na  $10^{15}$ - $10^{16}$  t, což představuje 0,000 16 % celkové hmoty země (Wisniak 2002). Brom není v přírodě ve své elementární formě, vyskytuje se pouze ve formě sloučenin. Nejčastěji je brom vázán s kovy, s nimiž tvoří anorganické soli – bromidy (Pavelka 2004). Tyto sloučeniny můžeme nalézt v horninách, v půdě, ve vodě, v rostlinách, v živočišných tkáních a v potravinách. Z rud je znám bromerit (AgBr), embolit (Ag(Cl,Br)), jodobromit (Ag(Br,Cl,I)). Zvětráváním těchto rud se brom uvolňuje do půdy, ve které se jeho koncentrace pohybuje v rozmezí 1-20 mg kg<sup>-1</sup> (Klasing et al. 2005). Největší ložiska bromu se nacházejí v solance některých ropných zdrojů (koncentrace bromu je zde až 5 g l<sup>-1</sup> a v Mrtvém moři. Ve sladké vodě se brom vyskytuje obvykle ve velmi nízké koncentraci. Naproti tomu v mořské vodě je jeho výskyt poměrně značný (až 65 mg l<sup>-1</sup>). Ve vodě je brom ve formě bromidových iontů. Poměr chlor : brom je v mořské vodě 292 : 1 (Wisniak 2002).

Brom se vyskytuje také v živých organizmech. Relativně velké množství tohoto prvku se nachází v mořských řasách, mořských houbách a korálech. Brom je u těchto organismů součástí jejich metabolismu (Wisniak 2002). Mořské houby mají ve svém těle deriváty bromovaného tyrosinu a guanosinu, indolových alkaloidů, benzocyklooktanu a dibromtyrosinu. Dibromtyrosin byl nalezen rovněž v korálech a mořských řasách. Bromované indolové alkaloidy syntetizují mořští pláštěnci *Pseudodistoma arborescens* a *Eudisoma album*. Bromované fosfolipidy a mastné kyseliny byly izolovány ze sasanky *Stiochactis helianthus*. Tyto bromované mastné kyseliny se pravděpodobně podílejí na jejich obranném mechanismu. Významná část schránek černých korálů se skládá také z bromovaných a jodovaných molekul (Wisniak 2002; Gribble 2003).

### **3.1.2 Kontaminace životního prostředí antropogenním bromem**

Vedle přirozeného výskytu se brom dostává do životního prostředí hospodářskou činností člověka. Hlavní mechanismus kontaminace spočívá v degradaci bromovaných uhlovodíků využívaných jako fumiganty a pesticidy. Významné jsou také úniky bromidů při těžební činnosti, výrobě a zpracování bromu. Další významné úniky pocházejí z klimatizačních jednotek a chladicích věží, kdy je voda upravená bromovaným biocidním přípravkem (Pavelka 2004; Coleman et al. 2005). Z vody, která obsahuje bromidy se po dezinfekci chlorem (chlorace) vyloučí nežádoucí toxické sloučeniny bromu např. tribrommethan, bromoctová kyselina a jiné (Kučera 2012). Brom je využíván i k dezinfekci vodních nádrží (plavecké bazény), nicméně jeho přítomnost v pitné

vodě vzhledem k jeho kumulativní neurotoxicitě je nežádoucí (Kasilo a Edelman 1999). Vlivem uvedených antropogenních vlivů se zvyšuje koncentrace bromu v prostředí, včetně potravních řetězců organismů i člověka.

### **3.1.2.1 Vliv bromu na ozónovou vrstvu**

Atmosférické sloučeniny bromu, podobně jako fluoru a chloru, způsobují poškození ozonové vrstvy. Ačkoliv většina sloučenin bromu je ve stratosféře přirozeného původu (rozklad litosféry), stoupají antropogenní zdroje bromu v prostředí (methylbromid a další halogenalkany užívané v zemědělství). Z těchto důvodů bylo „Montrealským protokolem“ navrženo snížení jejich využívání. Koncentrace methylbromidu by se měla vrátit k normálu během několika let (na rozdíl od koncentrace CFC – freonů, které se vrátí k normálu za několik set let). Světová meteorologická organizace považuje za největší zdroj methylbromidu a dalších sloučenin bromu oceány, fumiganty, a pálení biomasy. Methylbromidu se připisuje až 10 % úbytek stratosférického ozónu. Koncentrace bromu ve stratosféře je 150 krát menší než chloru, ale brom je 10 až 100 krát účinnější v destrukci ozónu, k tomuto přispívá i snadná fotolýza neaktivních sloučenin bromu (HBr i BrNO<sub>2</sub>) ve stratosféře (Manö a Andreae 1994; Wisniak 2002; Gribble 2003). Reakce poškozující ozónovou vrstvu probíhá tak, že ve stratosféře přítomné bromované uhlovodíky se fotolýzou rozštěpí a vznikne bromový radikál Br•, který reaguje s ozónem a vznikne BrO. Velká část BrO je fotolyticky rozštěpena zpět na Br• a O• a po té mohou proběhnout tři typy reakcí, z nich dvě vedou ke ztrátě ozónu O<sub>3</sub>. V reakci se uplatňuje i fotolýza plynného bromu Br<sub>2</sub> na radikály bromu Br• (Sander et al. 1997).

### **3.1.2.2 Vývoj zdrojů zatížení životního prostředí bromem v minulosti**

Brom nebyl po svém objevení (1826) hojně využíván. Určité množství bromu vyžadoval rozvíjející se fotografický průmysl, od 2. poloviny 19. století byly bromidy používány ve farmakologii k léčbě epilepsie a v histologické technice (barvicí metody využívající eosin – tetrabromfluorescein). Množství vyrobeného bromu do roku 1900 činilo 1 300 t. Posun nastal počátkem 20. století, kdy fotografický, farmaceutický a organický průmysl mezi lety 1901 až 1911 spotřeboval 9 000 t bromu.

První světová válka (1914 – 1918) přinesla rozvoj automobilového průmyslu. Zvyšováním kompresního poměru v pracovním prostoru zážehového motoru vedlo ke vzniku nechtěného detonačního spalování (klepání motoru). Pro vyřešení tohoto problému

se hledalo vhodné aditivum. Jako levné a účinné řešení toho problému se ukázalo použití tetraethylolova, které však zanechávalo v motoru usazeniny oxidů olova. Tento problém se vyřešil přidáváním dibromethanu, nebo dichlorethanu nebo jejich směsi. Tyto sloučeniny způsobily přeměnu pevných oxidů olova na halogeny olova, které jsou těkavé a tak jsou odstraněny spolu s ostatními spálenými plyny z motoru. Díky automobilismu byla spotřeba bromu v roce 1925 již 6 000 t za rok. Postupem času se upustilo od přidávání dichlorethylenu a využíval se jen dibromethylen, tehdy až 80 % vyrobeného bromu bylo využito na výrobu dibromethylenu. V roce 1974 „Agentura pro ochranu životního prostředí“ (EPA online) vydala pokyny pro snižování obsahu olova v pohonných směsích, nicméně se v USA roku 1981 na výrobu pohonných hmot stále spotřebovalo až 40 % vyrobeného bromu (Wisniak 2002).

V roce 1930 se zjistilo že dibromethylen, bromethylen a dibromchlorpropan působí jako účinný fumigant. Rok 1950 znamená počátek éry polycyklických retardérů hoření. První široce využívanou sloučeninou byl oxid pentabrombisfenylu (Wisniak 2002). Sloučeniny bromu se využívají také v pekařském a pivovarnickém průmyslu, k hašení požárů a v ohnivzdorných zařízeních. Vysoká hustota sloučenin bromu se používá v hydraulických olejích, při flotaci vytěžených rud a v tekutinách používaných ve vrtných soupravách a některé pro svůj biocidní účinek ve vodních nádržích, v bazénech a chladících věžích. V roce 1999 bylo využití bromu následující: 27 % retardéry hoření, 15 % výroba dibromethylenu, 15 % zemědělská chemie, 10 % vrtné tekutiny, 5 % přípravky na ošetření vody zbytek se využívá na léčiva, aditiva pro vylepšení mouky, inkoust, barviva, fotografický průmysl, laboratorní chemie, pohonné směsi, lubrikanty (Wisniak 2002).

## **3.2 Zdroje bromu a jeho sloučenin v potravním řetězci**

Brom a jeho sloučeniny nejsou obvykle dodávány do krmných dávek a diet zvířat. Jeho přítomnost v krmivu a potravinách je způsobena používáním bromovaných fumigantů a dezinfekce (Klasing et al. 2005), jež zvyšují koncentraci bromu v půdě a tím i větší koncentraci bromu v rostlinách (Gan a Yates 1998). Vzhledem podobnosti bromu a ostatních halogenů nejsou jednotlivé prvky při přestupu přes buněčné membrány rostlin rozlišovány a selektovány, avšak prvky mohou mezi sebou soupeřit o membránový přenosový kanál (Nátr 2002). Přírozený obsah bromu v rostlinách v období sklizně je 8-50 mg kg<sup>-1</sup> sušiny. Jiná situace je v přímořských oblastech, kde je úroveň bromidů ve

vegetaci velmi vysoká. Plodiny vypěstované na půdě ošetřené methylobromidem mají také vyšší obsah bromidů, obzvláště pokud setba proběhla těsně po ošetření. Listové zeleniny mohou dosáhnout až 4 037 mg kg<sup>-1</sup> sušiny. Při dobré agrotechnice však nepřekročí jejich obsah 40 mg kg<sup>-1</sup> (Klasing et al. 2005).

Také posklizňové ošetření plodin methylobromidem (jako fumigant) má za následek vyšší úroveň bromidových residuí. Pšenice nebo pšeničná mouka ošetřené methylobromidem může obsahovat až 200 mg kg<sup>-1</sup> bromidových residuí (Leeuwen et al. 1983). Jiné zdroje bromu mohou pocházet z kuchyňské soli, která byla vyrobena ze solanky s vysokým obsahem bromu. Pekařské produkty mohou obsahovat stopová množství bromičnanu draselného, který zlepšuje vlastnosti mouky v procesu pečení, nicméně v Evropské unii nejsou potravinářská aditiva s obsahem bromu povolena (EC online). Polybromované bifenyly a jiné průmyslové chemikálie mohou kontaminovat potravu v důsledku neopatrného zacházení, tyto případy jsou však řídké (Klasing et al. 2005).

### **3.3 Působení bromu a jeho sloučenin na živé organizmy**

#### **3.3.1 Brom jako esenciální prvek**

Poměrně dlouho nebyla známa žádná esenciální biochemická funkce bromu u vyšších organismů (Pavelka 2004). Současné výzkumy však naznačují, že brom je významný biogenní prvek u organismů typu *Drosophila*. Brom zde zastává funkci při tvorbě bazální membrány. Brom (bromid Br<sup>-</sup>) je oxidován enzymem peroxidasínem na kyselinu bromnou HBrO, tato kyselina dále přes bromosulfoamoniový intermediát syntetizuje sulfoaminovou vazbu kolagenu IV. Kolagen IV tvoří nosnou kostru bazální membrány. Tyto závěry byly odvozeny z pokusu na mouchách čeledi *Drosophilidae*. V pokusu s absencí Br<sup>-</sup> v potravě většina much uhynula a bazální membrány jejich tkání vykazovaly závažná poškození (McCall et al. 2014).

#### **3.3.2 Účinky bromových výparů**

Inhalační studie jsou převážně realizovány na potkanech. Potkani dýchají výlučně nosem. Je rozdíl v členitosti a filtrační schopnosti horních dýchacích cest mezi člověkem a potkanem. U člověka se normálně v horních dýchacích cestách zachytí částice

větší než 7  $\mu\text{m}$ , t.j. do lidských plicních alveolů proniknou hlavně menší částice. V horních dýchacích cestách potkana se zachytí částice větší než 3-4  $\mu\text{m}$ . Inhalační testy provedené na potkanech nejsou proto dostatečné pro posouzení vlivu na člověka (Coleman et al. 2005). Přímý kontakt bromu i jeho výparů s pokožkou a tkání sliznic má extrémně dráždivý efekt, který se projevuje se zpožděním. Toto je nebezpečné pro dýchací (Kasilo a Edelman 1999). Počáteční účinky inhalace bromových výparů jsou dyspnoe, kašel, dušnost. Brzy následuje bronchokonstrikce, křeče v hrtanu, otoky hlasivek, astma, zánět průdušek. V průběhu několika hodin se může vyskytnout pneumonitida, bronchiolitis obliterans, plicní otoky. Fyziologicky může inhalace bromidových výparů vést k hypoxii, metabolické acidóze, vyrážce podobné spalničkám, nakonec ke smrti v důsledku hypoxie (Coleman et al. 2005). Kontakt výparů bromu s respiračním epitelem způsobí stažení alveolárních kapilár, produkci pěnivého, krvavého hlenu s vysokým obsahem fibrinogenu. Později se objeví emfyzém plic, atelektáza (kolaps plic) (Coleman et al. 2005).

Tab. 3.1: Toxikologické údaje inhalačního působení bromu

<b>Živočich</b>	<b>Dávka</b>	<b>Působení</b>	<b>Příznaky, poškození</b>
LC <sub>50</sub> – myš	1 600 mg m <sup>-3</sup>	2 hodiny	
LC <sub>50</sub> –myš	5 000 mg m <sup>-3</sup>	7 minut	
Morče, králík	2 000 mg m <sup>-3</sup>	3 hodinu	plicní edémy, pseudomembránové depozity (průdušnice, průdušky), krvácení sliznice žaludku, některá zvířata uhynula po několika dnech (poruchy CNS, bronchopneumonie)
Myš, potkan, králík	1,3 mg m <sup>-3</sup>	4 měsíce	poruchy respiračního, nervového, endokrinního systému
Člověk	0,05 ppm		práh vnímavosti
Člověk	7 mg m <sup>-3</sup>		slzení
Člověk	0,3-0,6 ppm	5 - 6 let	ztráta rohovkového reflexu, pharyngitida, hyperplazie štítné žlázy, degenerace myokardu, poruchy zažívacího traktu, ↓ leukocytů v krvi
Člověk		dlouhodobě	bolest hlavy, podráždění, bolest zubů, kloubů a na hrudníku

LD<sub>50</sub> – střední smrtelná dávka, LC<sub>50</sub> – střední smrtelná koncentrace, NOAEL – nejvyšší dávka při které není pozorován nepříznivý efekt. (převzato z (Coleman et al. 2005))

Mechanismus působení bromu spočívá v jeho reakci s vodou, při které se uvolňuje volný kyslík, nebo volné kyslíkové radikály. Při reakci bromu s vodou vzniká roztok



bromovodíků (HBr) a kyselina bromná (HBrO). Kyselina bromná (respektive bromný iont) se může dále rozdělit na bromidový iont a bromičnanový iont (Coleman et al. 2005). Brom však reaguje s vodou velmi neochotně, reakce probíhá pomalu. Reakci lze urychlit světlem (Hubáček et al. 1988).

### 3.3.3 Účinky příjmu bromu a bromidů

Brom je při orálním podání snadno absorbován a z velké části i vyloučen močí. Kromě určité akumulace v hyperplastické štítné žláze se neprokázala jeho významná akumulační schopnost (Pavelka 2004). Brom se přirozeně vzhledem ke své reaktivitě slučuje s jinými prvky, hlavně s kovy. Vzniklý bromid je dobře rozpustný ve vodě (mimo sloučenin s Ag, Hg, Cu, Au, Ta), ve které disociuje na aniont  $\text{Br}^-$  a kationt kovu. Voda tvoří podstatnou složku živých organismů (u člověka 65 % jeho těla), proto brom vstupuje do metabolismu hlavně ve formě bromidů. Bromidy vznikají také při degradačním procesu alkylbromanů a alkylbromidů (Hubáček et al. 1988; Vacík et al. 1995). Toxikologické údaje pro bromidy jsou uvedeny v tabulce 3.2. Jednorázová akutní dávka bromidů dráždí žaludeční sliznice, způsobují nevolnost a zvracení. Chronická otrava se projevuje apatií, bolestí hlavy, poruchou koordinace, ztrátou paměti, ospalostí i ztrátou emocionální kontroly. Jsou uváděny i změny v aktivitě štítné žlázy a změny na kůži, zejména vyrážky (Klasing et al. 2005).

Krmná dávka obohacená o bromid sodný (NaBr) ( $19,2 \text{ g kg}^{-1}$ ) vedla u potkanů k poklesu živé hmotnosti (Leeuwen et al. 1988). Tento pokles je možno vysvětlit, jako výsledek sníženého příjmu krmiva. Také jsou pozorovány významné změny v morfologii štítné žlázy. Podobné změny v morfologii štítné žlázy zjistil také Buchberger (1990) při podobných pokusech s bromem na potkanech s deficitním příjmem jodu.

#### 3.3.3.1 Vstřebávání a distribuce bromidů v organismu

Gastrointestinálním traktem člověka je absorbováno 96 % bromidů (Klasing et al. 2005). Bromidy jsou ve střevě vstřebávány pasivním transportním mechanismem (Ullberg et al. 1964). Blízká podobnost bromu a chloru se projevuje kompeticí obou prvků - při zvýšené přítomnosti bromu, je metabolizován více brom než chlor (Ullberg et al. 1964). Žaludeční šťávy a žaludeční sliznice mají z tohoto důvodu větší podíl koncentrací Br/Cl, než krevní sérum (Hellerstein et al. 1960; Pavelka 2004). Velmi vysoké dávky bromidů ( $5 \text{ g l}^{-1}$  pitné vody) vedou ke změnám chemického

Tab. 3.2: Toxikologické údaje bromidů

Parametr	Živočich	Dávka	Zdroj
akutně	potkan	3,5-7 g kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Leeuwen et al. 1983)
ADI	potkan	0,12 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Leeuwen et al. 1983)
ADI	člověk	<1 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Kasilo a Edelman 1999)
NOAEL dlouhodobě	pes	100 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Coleman et al. 2005)
NOAEL 90 dní	potkan – samec	60 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Coleman et al. 2005)
NOAEL 90 dní	potkan – samice	15 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Coleman et al. 2005)

ADI – trvalý akceptovatelný denní příjem, NOAEL – nejvyšší dávka při které není pozorován nepříznivý efekt, WHO – World Health Organization, ž. h. – vztaženo na kilogram živé hmotnosti organismu.

složení žaludeční šťávy s následnými fyziologickými poruchami (syntéza kyseliny bromovodíkové - HBr). Tyto změny vedou ke zhoršení stravitelnosti a resorpci jednotlivým složek potravy (Harden et al. 1969), což v konečném důsledku vede ke ztrátě přírůstků tělesné hmotnosti. K této hypotéze vede fakt, že změna v příjmu krmiva u pokusných zvířat nastala 2 až 3 dny po aplikaci dávky bromidů do pitné vody, tj. změna nebyla ovlivněna změnou chuti vody (Vobecký et al. 2005).

Po absorpci jsou bromidy v organismu přenášeny extracelulárními tekutinami do různých tkání a orgánů. V krevním séru vstřebané bromidy nahrazují část chloridů, což může vést ke vzniku hypochloremie (Klasing et al. 2005). Z experimentů provedených na potkanech vyplývá, že největší koncentrace bromidů ve tkáních nastane po několika hodinách po jednorázové aplikaci bromidů. U člověka nastává toto maximum za 90 minut po aplikaci (Coleman et al. 2005). Poměr koncentrací bromidů v tkáních oproti koncentraci v krvi zůstává v intervalu 8-396 h neměnný (Pavelka 2004).

Koncentrace bromidů v ustáleném stav se liší v jednotlivých orgánech (tabulka 3.4). Největší koncentrace bromidů v ustáleném stavu je v žaludku, krvi, kůži a naopak nízká v kosterním svalstvu, mozku, srdci. Ustálený stav koncentrace bromidů nastane u potkanů ve 4 týdnech pravidelného podávání bromidů (Leeuwen et al. 1983). Opakovaný příjem určité látky, lze v organismu dosáhnout stálé koncentrace této látky a tato koncentrace je proporcionální poločasu života této látky v organismu (Rauws 1983).

Tab. 3.3: Poločas života bromidu

<b>Poločas života bromidů</b>	člověk	12 dnů	(Söremark 1960)
	potkan	3 – 8 dní	(Pavelka 2004)
	pes	15 dní	(March et al. 2002)

Tab. 3.4: Ustálená koncentrace bromu a poločas života (lifespan) bromu v organismu

<b>Orgán/tkáň</b>	<b>Koncentrace (ustálený stav)</b> [10 <sup>-4</sup> μg g <sup>-1</sup> ] živé hmotnosti	<b>Biol. poločas života Br</b> [h]
Krev	4,57 ± 0,23	135,5 ± 13,4
Kůže	3,88 ± 0,17	152,5 ± 12,2
Kosterní svalstvo	0,74 ± 0,04	99,6 ± 10,9
Holeň	1,81 ± 0,06	111,0 ± 8,5
Mozek	1,04 ± 0,04	94,8 ± 9,2
Srdce	1,15 ± 0,09	140,0 ± 16,8
Plíce	3,44 ± 0,16	127,6 ± 12,0
Slezina	2,60 ± 0,32	170,0 ± 37,7
Játra	2,80 ± 0,69	235,0 ± 88,9
Ledviny	3,24 ± 0,15	134,3 ± 12,6
Varlata	3,61 ± 0,13	147,2 ± 10,4
Žaludek	5,64 ± 0,69	153,2 ± 34,9
Tenké střevo	2,16 ± 0,09	109,4 ± 9,9
Tlusté střevo	1,52 ± 0,14	116,5 ± 22,8
Štítná žláza	3,16 ± 0,20	94,3 ± 14,6

Potkan po 8 hodinách po podkožní injekci Na<sup>82</sup>Br (převzato z (Pavelka 2000a; Pavelka et al. 2000c)).

### 3.3.3.2 Vliv bromidů na nervový systém

Bromidy mohou procházet hematoencefalickou bariérou (Pavelka 2004; Klasing et al. 2005). Koncentrace bromidů v cerebrospinální tekutině je oproti koncentraci v krevním séru nižší, z tohoto vyplývá i jejich nižší koncentrace v mozku. V cerebrospinální tekutině je bromu 0,75 krát méně než v krevním séru (Hellerstein et al. 1960). Při vysokých dávkách NaBr podávaného orálně po dobu čtyř týdnů se u potkanů projeví snížená motorická koordinace a obratnost (Coleman et al. 2005). Mechanismus působení bromidů na centrální nervový systém (CNS) je vysvětlován tím, že hydratovaný bromidový iont je větší než hydratovaný chloridový iont. Toto ovlivňuje transportní membránový mechanismus, který způsobí hyperpolarizaci buněčné membrány neuronů (Rauws 1983; Klasing et al. 2005).

### **3.3.3.3 Vliv bromidů na endokrinní a exokrinní funkce**

Leeuwen (1983) a Loeber (1983) prováděli pokusy ve kterých suplementovali po dobu 90 dnů NaBr skupině potkanů v dávkách 0; 75; 300; 1 200; 4 800 a 19 200 mg kg<sup>-1</sup> krmné směsi, což odpovídá dennímu příjmu 0; 1,16; 4,66; 18,64; 74,55 a 298,2 mg kg<sup>-1</sup> živé hmotnosti. Tato suplementace vedla u potkanů k inhibici činnosti štítné žlázy, což má za následek zvýšení koncentrace tyreotropinu (TSH) a adrenokortikotropního hormonů (ACTH). Byl zaznamenán pokles tyroxinu (T4), testosteronu, kortikosteronu. Vlivem zpětnovazební regulace se zvyšuje produkce hormonů TSH, ACTH, folikul stimulujícího hormonu (FSH) a insulínu, avšak byla potlačena produkce růstového hormonu. Van Logten (1974) zaznamenal při vysokých dávkách (298,2 mg kg<sup>-1</sup> živé hmotnosti a den) hypofyzární cysty.

### **3.3.3.4 Vliv bromidů na ledviny**

Ve čtyřtýdenním pokusu na potkanech při orálním příjmu vysokých dávek bromidu sodného (19 200 mg kg<sup>-1</sup> krmné směsi) byl zaznamenán nárůst hmotnosti ledvin (Leeuwen et al. 1983).

### **3.3.3.5 Vliv bromidů na reprodukční funkce**

Ve varlatech samců se vyskytuje relativně velké množství bromu (tabulka 3.4). Leeuwen (1983) provedl studii o vlivu suplementace NaBr na reprodukční soustavu potkanů. Suplementace NaBr v dávce 19 200 mg kg<sup>-1</sup> krmiva po dobu 90 dnů vedla k poklesu spermatogeneze a také ke snížení činnosti prostaty. U samic byl zaznamenán snížený počet žlutých tělísek na vaječnicích. Součástí tohoto výzkumu byla také trojgenerační reprodukční studie. Dávky 4 800 a 19 200 mg kg<sup>-1</sup> krmné směsi vedly k poklesu plodnosti. Po ukončení suplementace se plodnost vrátila k normálnímu stavu. Potomci potkanů byly na základě makroskopického pozorování bez vad (Leeuwen et al. 1983).

### **3.3.3.6 Působení bromidů na sající mláďata savců**

Jod je pro vývoj mláďete velmi důležitý minerální prvek. Jeho rezervy jsou u vyvíjejícího se plodu velmi malé, prakticky veškerý přijatý jod přemění neonatální štítná žláza na hormony. Endokrinní systém štítné žlázy mláďete je proto na změnu

příjmu jodu velmi citlivý (Glinoe 1997). Pro mládě je jediným zdrojem jodu mateřské mléko. V důsledku vysokých dávek bromidů se snižují zásoby jodu matky (Pavelka 2004). Brom zvyšuje vylučování jodu prostřednictvím ledvin, snižují se zásoby jodu ve štítné žláze, v kůži i v mléčné žláze a tím i v mateřském mléce. U kojenců pak pozorujeme nízké přírůstky a významný vzestup hmotnosti štítné žlázy. Při dlouhotrvajícím příjmu vysokých dávek bromidů se u mláďat i jejich matek pozoruje vysoký stupeň hypothyreózy. Nedostatek jodu je nejvíce patrný na mláďatech. V jejich krvi najdeme sníženou koncentraci tyroxinu (o 25 až 65 % nižší) ale i trijodthyroninu (o 20 až 50 % nižší) (Pavelka et al. 2002).

Při vysokém příjmu bromidů (5 g NaBr v 1 litru pitné vody) nebyl u matek po porodu pozorován nárůst spotřeby krmiva odpovídající nastupující laktaci. Vysoký příjem bromu u matky v období laktace v množství ( $220 \text{ mg d}^{-1}$ ) způsobuje velmi významný pokles přírůstků hmotnosti mláďat. Mláďata mají slabou kondici a mnoho z nich zahyne a to navzdory tomu, že relativní příjem bromidů mláďaty je menší než u matky. Samice v menší míře přijímá potravu a vodu, pozorujeme u ní sníženou produkci mléka. Na sníženou produkci mléka (mléčnost) může mít vliv snížená stimulace mléčné žlázy sajícími mláďaty. Mláďata i dospělá zvířata mohou mít i vzhledem gastrointestinálním problémům mít zábrany v přijímání mléka s vysokým obsahem bromidů (Pavelka 2004). Snížená produkce mléka vlivem nutričních důvodů se nejeví jako příliš pravděpodobná. Mléčnost je ovlivněna hladinou tyroxinu, adrenokortikoidů, parathormonu (Vobecký et al. 2005). Bromidy snadno přecházejí do mateřského mléka. Množství bromidů v mateřském mléce je úměrné množství bromidů ve vodě podávané kojícím samicím. Při denním příjmu 220 mg bromidů se v mléce zamění 54 % chloru za brom. Dostane-li matka jod, pak se 30 % tohoto jodu přesune do mláďat během prvních 3 hodin. Přenos bromu je podstatně pomalejší. Za 3 hodiny se ho ocitne v mláďatech jen 3 % (Disse et al. 1996; Pavelka 2004). Výše uvedené zjistil Disse (1996), který zkoumal přenos bromu do vyvíjejícího se plodu. V období od 5. do 15. dne březosti podával samicím potkanů NaBr. Bromid se přenášel do potomků i po skončení podávání bromu březím samicím. Tento přenos probíhal prostřednictvím mateřského mléka až do desátého dne po narození, ačkoliv se koncentrace bromidů v mléce postupně snižovala. U všech potomků v tomto pokuse se objevil nedostatečný vývoj, nedostatek v tělesné hmotnosti, nízká hmotnost mozku, nedostatečná mozková tkáň se změnami ve struktuře.

### 3.3.4 Působení bromidů na štítnou žlázu

Velikost štítné žlázy je závislá na fyziologických procesech organismu, úrovni výživy, obsahu jodu v potravě, teplotě prostředí, pohlaví, věku. Štítná žláza je tvořena folikuly, které jsou vystlány jednou vrstvou folikulárních buněk (Jelínek et al. 2003). Folikulární buňky syntetizují hormony tyroxin T4 a trijodthyronin T3. Výška těchto buněk je v přímé úměře k endokrinní aktivitě orgánu. Uvnitř folikulů se nachází koloid, ve kterém jsou zásoby sekrečních produktů folikulárních buněk a výchozích látek (až 20 % jodu – I). Folikulární buňky jsou jedním pólem přímo ve spojení s koloidem a na opačném pólu jsou obklopeny sítí krevních vlásečnic uložených v řídkém vazivu (Eurell et al. 2006). V řídkém vazivu se také vyskytují populace buněk produkující hormon kalcitonin (Marvan 2003). Při normální činnosti je ve štítné žláze biologicky vázáno 90 % jodu v organické formě a 10 % jodu je v anorganické formě (jodidy).

*Syntéza tyroxinu a trijotyroninu probíhá v několika fázích (Jelínek et al. 2003).*

1. Vychytávání jodidových aniontů –  $I^-$  folikulárními buňkami pomocí aktivního transportu. Koncentrace jodidů v cytosolu epitelových buněk je 30 až 40 krát větší než v krevní plazmě
2. Ve folikulárních buňkách probíhá syntéza proteinu tyreoglobulinu a enzymu peroxidázy, které se exocytózou uvolňují do koloidu. Jedna z výchozích aminokyselin pro tvorbu tyreoglobulinu je tyrosin.
3. Probíhá oxidace jodidových aniontů –  $I^-$  na elementární  $I^0$  nebo  $I^3$  za pomoci katalických účinků enzymů peroxidázy. Oxidovaný jod ( $I^0$  nebo  $I^3$ ) je jodtrasferázou přenesen do koloidu v nitru folikulu.
4. V koloidu jodizací 10 % tyrosolových skupin tyreoglobulinu vznikají řetězce polypeptidu monojodtyrosin (T1) a dijodtyrosin (T2).
5. V koloidu sloučením dvou molekul T2 vznikne molekula tyroxinu (T4) a sloučením jedné molekuly T1 a jedné molekuly T2 vznikne molekula tyroxinu (T3) a nepatrné množství reverzního T3, který není biologicky aktivní. Slučují se tyrosilové skupiny vázané na tyreoglobulin. Při slučování molekul je nutná přítomnost enzymu peroxidázy.
6. Folikulární buňky pohltnou pinocytózou částičky koloidu a ve vzniklých lysozomech se působením lysozomálních enzymů uvolní z tyreoglobulinu molekuly T4 T3.

Pohlcování koloidu je spuštěno TSH hormonem.

7. Liposolubilní T4 a T3 projde přes cytoplazmatickou membránu do krevní plazmy.
8. Probíhá transport T4 a T3 v krevní plazmě. Transport probíhá většinou pomocí přepravních bílkovin (Thyroxin Binding Globulin – TBG, Thyroxin Binding Prealbumin – TBPA).

#### **3.3.4.1 Interakce bromidů a jodu ve štítné žláze**

Na rozdíl od většiny tkání, ve kterých brom nahrazuje chlor, ve štítné žláze brom vytěsňuje zejména jod (Vobecký et al. 2000; Pavelka 2004) Tato záměna prvků negativně ovlivňuje činnost štítné žlázy (Leeuwen et al. 1983; Loeber et al. 1983; Pavelka 2000a).

Taurog (1991) prokázal, že brom nezasahuje do syntézy T4. V jeho experimentu ani 200 krát vyšší dávka bromidů než je běžná dávka jodidů v dietě, neměla vliv na schopnost peroxidázy štítné žlázy (TPO) katalyzovat oxidaci jodu, a tím i brominaci tyrosinu (jod se proti bromu snadněji oxiduje a TPO nemá tedy dostatečně silné oxidační účinky).

V minulosti byl výzkum účinků bromidů prováděn na dospělých zvířatech s normálním příjmem jodu. Zkoumal se zejména efekt velkých dávek bromidů (Velický et al. 1997; Pavelka 2004). Jedním z prvních, kdo objevil negativní vliv vysokých dávek bromidů na metabolismus a morfologii štítné žlázy byl Leeuwen (1983) a Loeber (1983). Při vysokých dávkách bromidů dochází k hypothyreóze a hyperplazii štítné žlázy, na druhou stranu při nižších koncentracích bromidů nebyly u potkanů pozorované morfologické změny štítné žlázy (Velický et al. 1997). V krevním séru byla však naměřena snížená koncentrace tyroxinu T4 (Loeber et al. 1983). Ve výzkumu, který provedl Velický (1997) byl zaznamenán pokles T4 v krevní plazmě už od koncentrace bromidu na  $10 \text{ mg l}^{-1}$  pitné vody (ad libitum) po dobu 16 dní. (1 potkan spotřebuje průměrně  $15 \text{ ml d}^{-1}$ ). Při experimentu trvajícím 66 dní nastal v krvi pokles T4 tak i T3 ve stejné dávce bromidů  $10 \text{ mg l}^{-1}$ . V této studii Velického oproti dřívějším výzkumům se vzhledem k dokonalejším analytickým metodám zjistily morfologické změny ve tkáni štítné žlázy již při pravidelném příjmu bromidů v množství  $6,6 \mu\text{g}$  (pitná voda  $10 \text{ mg l}^{-1}$ ) na jednoho potkana. Byl pozorován zvýšený růst folikulárních epitelových buněk, častá mitotická aktivita a pokles objemu folikulů. Strumigenní efekt bromidů existuje i v podmínkách kde je organismus dostatečně zásobený jodem (Velický et al. 1997).

### 3.3.4.2 Distribuce a akumulace jodu v interakci bromu

Za hlavní rezervoár jodu v organismu lze považovat zejména štítnou žlázu (která se také nazývá jodovou pastí (Keating et al. 1949)), mléčnou žlázu a kůži. Kůže je významná vzhledem ke své prostorové velikosti, byť koncentrace jodu v ní uloženého je na  $\text{cm}^3$  relativně malá. Schopnost organismu akumulovat jod je ovlivněna bromidy. Obecně vyšší dávky bromidů snižují zásoby jodu ve štítné žláze, kůži a v mléčné žláze (Vobecký et al. 2005). Vysoké dávky bromidů dle Pavelky (2004) působí na organismus ve dvou paralelních cestách: 1. poklesem zásob jodu ve štítné žláze, kůži a mléčné žláze, 2. nárůstem exkrece jodu v ledvinách, což zkrátí biologický poločas života jodu. Novější údaje naznačují, že toxicita bromu závisí na předchozích zásobách jodu v organismu (Buchberger et al. 1990).

Příznaky snížené činnosti štítné žlázy – hypothyroidismus se zesílí při současném nedostatku jodu a přemíry bromu. Bromidy ovlivňují přenos jodidů do štítné žlázy a tím i jodizaci tyrosinu a jeho derivátů v tyreoglobulin. Jodidové anionty přecházejí do štítné žlázy aktivním transportem. Tento transportní mechanismus postrádá pro anionty látkovou specifitu (na rozdíl od kationtů), proto bromidové anionty kompetitivně potlačují transport aniontů jodu do štítné žlázy, nebo způsobí i vyloučení aniontů jodu ze štítné žlázy. Vlivem chybějící látkové specifity jsou ve štítné žláze akumulovány i jiné anionty. (Velický et al. 1997).

Výzkum interferencí exogenního bromu a jodu ukázal, že štítná žláza reaguje velmi citlivě i na relativně malé množství bromidů (Pavelka et al. 2008b). Toto je velmi důležité vzhledem ke zvyšující se koncentraci bromidů v životním prostředí. Již příjem 0,4-4 mg za den (což odpovídá dávce 0,01-0,1 g bromidu rozpuštěného v 1 litru vody) způsobuje změnu v poměru koncentrací I/Br ve štítné žláze. Po 15 dnech diety s obsahem bromidů se poměr koncentrací I/Br ve štítné žláze ustálil na jedné hodnotě (tabulka 3.4). Je-li organismus dostatečně zásoben jodem, zůstává koncentrace jodu ve štítné žláze stálá. Je-li však v organismu jodu nedostatek, pak nastává zvýšené nahrazování chybějícího jodu bromem. Nadbytečný příjem jodu je však bez efektu na jeho koncentraci ve štítné žláze (Vobecký et al. 1997; Pavelka 2004). U potkanů plnohodnotně zásobených jodem (denní dávka jodu  $>25 \mu\text{g d}^{-1}$ ) se resorbovaný jod v prvních několika hodinách zachycuje v rezervoárech pokožky a odtud se postupně přesouvá do štítné žlázy. Dávka bromidů ( $>150 \text{mg d}^{-1}$ ) zrychluje vylučování jodu ze štítné žlázy i ostatních rezervoárů (pokožka), tj. významně se omezí zásoby jodu. Pokud potkani nemají plnohodnotný příjem jodu (denně  $<1 \mu\text{g d}^{-1}$ ), pak každý přijatý jod, vzhledem ke zvýšenému TSH je přednostně



zachycen aktivovanou štítné žlázou a naopak, příliš se neukládají zásoby jodu v kůži. Příjem bromu ( $>100 \text{ mg d}^{-1}$ ) v těchto případech opět zvyšuje vylučování jodu, tj. ještě více se prohlubuje deficit jodu (hypothyreóza) (Pavelka et al. 2001b; Pavelka 2004). Ve štítné žláze se může nahradit bromem až 40 % jodu (Vobecký et al. 2000; Pavelka 2004), přičemž brom zůstává ve štítné žláze pravděpodobně ve formě bromidového iontu (Pavelka 2004).

### 3.3.5 Mechanismus vylučování bromu z organismu

Exkrece bromidů probíhá hlavně renální cestou (Rauws 1983). Malé množství bromidů je vyloučeno prostřednictvím fekálií, potu, slin, mléka a slz (Coleman et al. 2005). Biologický poločas životnosti bromu v organismu silně závisí na příjmu chloridů nebo sodíku. Tento poločas je rozdílný, jak u jednotlivých druhů zvířat (tabulka 3.3), tak i v různých tkáních a orgánech (tabulka 3.4). Bromid nejdéle zůstává v játrech, slezině a nejrychleji se vylučuje z mozku, kosterního svalstva a tenkého střeva. Biologický poločas života bromidů lze snížit vyšším příjmem chloridů (Czerwinski 1958), nebo naopak prodloužit (až na 25 dnů u potkanů) při omezeném příjmu chloridů (Rauws a Logten 1975). Při nedostatku chloru v organismu, vzroste poločas života bromu až 10 krát. Toto je důvod proč se pro léčení intoxikace bromem používá chlorid sodný NaCl (Klasing et al. 2005). Starší hypotéza mechanismu změny poločasu života bromidů v organismu je vysvětlována následovně: Bromidy v krvi přecházejí do primární moči v glomerulech a jejich zpětná reabsorpce v tubulech je kompetitivně potlačována chloridy. Nejnovější údaje naznačují, že poločas života bromidů je více než chloridy, ovlivněn sodíkem a jeho ionty. Tato hypotéza je založena na základě vlastností homeostáze osmotické aktivity extracelulární tekutiny. Organismus udržuje stálou koncentraci sodíkových iontů, které mají zásadní vliv na osmotický tlak extracelulární tekutiny. V případě nadbytku sodíkových iontů je tento sodík spolu s doprovodnými chloridy, nebo bromidy vyloučen pasivním přenosem v tubulárním systému ledvin do moči (Pavelka et al. 2005; Pavelka et al. 2008a).

Většina bromidů vyloučených ve slinách a žaludečních tekutinách je zpětně reabsorbováno v tenkém střevě a tak ve fekáliích je velmi málo bromidů (Klasing et al. 2005). Za normálních podmínek je vyloučeno 5 % z přijatých bromidů denně (Pavelka 2004). Pokud porovnáme dobu rychlosti vylučování bromu a jodu, zjistíme výrazné odlišnosti. Brom je z organismu vylučován stálou rychlostí. Rychlost vylučování jodu vykazuje dvě maxima. Pro první maximum se udává poločas života jodu

<12 hodin, což představuje nadbytek jodu, který nebyl uložen nebo metabolizován. Pro druhé maximum jodu je poločas života 108 hodin (Pavelka 2004), což je opět nadbytečný jod, avšak uvolněný z degradovaných hormonů štítné žlázy. Koncentrační poměr I/Br se ve štítné žláze ustálí poměrně rychle, z čehož vyplývá, že biologický poločas života bromu ve štítné žláze je kratší než v ostatních částech těla a blíží se biologickému poločasu života jodu. Poločas života pro jod je 108 h (Pavelka 2004) a pro brom 110 h (Vobecký et al. 1997; Pavelka 2004). Celkový průběh exkrece bromu však není štítnou žlázou příliš ovlivněn, zásoby bromu ve štítné žláze jsou totiž malé (Pavelka 2004).

### 3.3.6 Terapeutické využití bromidů

Ve druhé polovině 19 století se bromidové soli využívaly v léčení epilepsie. Využívání těchto látek zahájil Charles Lockok, který se na jednom setkání Royal Medical and Chirurgical Society v Londýně (12. 5. 1857) zmínil o dobrých zkušenostech s léčbou epileptických záchvatů a psychických poruch u žen v menstruaci pomocí bromidu draselného (KBr). Lockok byl inspirován zjištěním, že KBr způsobuje reverzibilní impotenci. Po té co byla tato informace veřejně publikována, byly KBr i jiné bromidové soli využívány k léčbě i různých typů epilepsií (Eadie 2012). Využití KBr k léčbě se již považuje za zastaralé, avšak bromidové soli jsou součástí léčiv dodnes (Rauws 1983). Do začátku 20. století byly bromidy využívány také jako sedativa a k potlačení sexuálního libida (Coleman et al. 2005). Další látky, které mají medicínské využití, jsou halotan a bromoform. Halotan (1,1,1trifluor-2-chlor-2-bromethan) se používá jako inhalační anestetikum s malou toxicitou, anestetické účinky má i bromoform (CHBr<sub>3</sub>) (Hubáček et al. 1988). Bromoform se užívá také při léčbě kašle (Hubáček et al. 1988).

## 3.4 Biologicky významné sloučeniny bromu

### 3.4.1 Methylbromid

Methylbromid - CH<sub>3</sub>Br je bezbarvý plyn, teplota varu je okolo 4 °C, který je těžší než vzduch. S výjimkou velkých koncentrací není cítit. Ve velkých koncentracích má zápach podobný chloroformu. Je lehce rozpustný ve vodě. Methylbromid může penetrovat skrz mnoho materiálů např. kůži, pryž a určité plasty (polypropylen) (Hertel a Kielhorn 1995). Methylbromid bylo možno dříve využít jako fumigant proti

skladištním škůdcům v prázdných skladech a provozech (Hubáček et al. 1988). V řadě zemí se však používal i k omezování hmyzu a hlodavců v zemědělských plodinách (v koncentracích 16-30 mg m<sup>-3</sup>), a také tam kde byla požadována karanténní regulace pro ovoce a zeleninu nebo jako půdní fumigant v předseťové přípravě. Do půdy se aplikuje v tekutém stavu injektáží, nebo se půda zakryje folií a methylbromid se pod ní nechá odpařit. Odpaření methylbromidu probíhá buď působením teploty okolí, nebo se teplo dodává příslušnou technologií. Do půdy se methylbromid aplikoval v dávkách 50-100 g m<sup>-2</sup> (Hertel a Kielhorn 1995). Methylbromid se po svém využití degraduje na bromidy (Pavelka 2004). Při aplikaci je důležitá ochrana zdraví, dodržování bezpečnostních předpisů (Segawa 2004). Methylbromid je buď přirozeného původu, nebo je vyráběn uměle. Přirozeně v přírodě vzniká následujícím způsobem. Bromidové ionty jsou aktivovány enzymy bromperoxidázami. Tyto aktivované bromidy se dalším enzymatickým působením slučují s organickými molekulami (Wisniak 2002). Vzniklý methylbromid se poté stává součástí atmosféry a poškozuje ozónovou vrstvu. Vzhledem ke schopnosti methylbromidu narušovat ozónovou vrstvu byla aplikace methylbromidu „Montrealským Protokolem“ v roce 2001 zakázána (Coleman et al. 2005). Inhalace methylbromidu způsobuje vážné poškození dýchacího systému, má také neurologický efekt a ve vyšších dávkách poškozuje varlata (EPA 2000). Výzkum methylbromidu založený na inhalačních testech odhalil jeho vliv na zánik buněk čichové sliznice. Pokud jsou, však zvířata umístěna v mikroprostředí kde působí jedovaté těkavé plyny z rozkládajících se fekálií v podestýlce (aldehydy, NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>S), pak opakovaná expozice (po 28 dnech regenerace) methylbromidem má menší vliv na tkáň postižené po předchozí expozici plynů. Výsledkem působení methylbromidu a těkavých plynů z podestýlky (amoniak) je hyperplazie epitelu nosní dutiny, záněty, nekrózy epitelu, eroze nosní sliznice a ztráta čichových buněk. Samotný amoniak bez příměsí methylbromidu vyvolává pouze postižení nosních dutin bez ztrát čichových buněk (Bolon et al. 1991).

### 3.4.2 Bromičnany

Bromičnany (BrO<sub>3</sub><sup>-</sup>) znikají jako vedlejší produkt při chloranovové a ozónové dezinfekci vody s obsahem bromidů. Tyto látky se vyskytují jako soli ve vazbě s kovy, nebo jako kyselina bromná. Bromičnany jsou silná oxidační činidla. Při nízkém pH (~1) jsou schopny oxidovat chlorid na chlor a bromid na brom (Quiñones et al. 2006). Při orálním podání jsou bromičnany do dvou hodin částečně vyloučeny močí v koncentraci proporcionální k podané dávce. V tkáních se bromičnany rychle degradují, avšak v krvi,

krevní plazmě a slinách probíhá degradace pomaleji. Působením glutathionu nastává degradace bromičnanů na bromidy (Quiñones et al. 2006). Bromičnany jsou podezřelé z karcinogenní účinků (Coleman et al. 2005).

#### **3.4.2.1 Bromičnan draselný**

Bromičnan draselný –  $\text{KBrO}_3$  je v některých zemích používán jako aditivum (E924) k vylepšení vlastností mouky. Při pečení přispívá k nadouvání těsta, vytváří líbivou povrchovou texturu výsledného produktu (Klasing et al. 2005). V Evropské unii je použití aditiv zakázáno (EC online) Bromičnan draselný je vzhledem k jeho oxidačním vlastnostem více toxický než bromidové soli, ve výživě zvířat se však nevyskytuje (Klasing et al. 2005). Pro tuto sloučeninu byla potvrzena genotoxicita a karcinogenita (Committee on Carcinogenicity 1993). V pitné vodě je doporučeno zachovat jeho hladinu na co nejnižší úrovni. WHO navrhla jeho hodnotu na základě praktických zkušeností na  $10 \mu\text{g l}^{-1}$  pitné vody (Coleman et al. 2005).

#### **3.4.3 Polybromované zpomalovače hoření**

Polybromované zpomalovače hoření (BFR) slouží ke snížení zápalnosti přirozeně hořlavých látek, nebo pokud tato látka již hoří, snižují intenzitu hoření. BFR se přidávají zejména do plastových produktů a výrobků textilního průmyslu. Mechanismus hoření je cyklický děj. Nejprve vlivem tepla proběhne pyrolytický rozklad na těkavé látky. Rozkládané těkavé látky se mísí s kyslíkem, který se účastní exotermické reakce projevující se plamenem dodávajícím zpětně teplo pro pyrolytický rozklad. Výsledek této reakce je teplo a spalovací zplodiny Princip činnosti zpomalovačů hoření spočívá v narušení některé části cyklu hoření, např. zamezí přístupu kyslíku nebo omezí zpětného předávání tepla (Horrock a Price 2001). BFR jsou široce průmyslově využívané látky díky čemuž se, jako kontaminanty dostávají do životního prostředí. Tyto přírodně nepůvodní látky byly nalezeny v široké škále organismů, včetně člověka, kde mohou mít nepříznivý vliv na celou řadu funkcí a orgánů (Coleman et al. 2005). BFR jsou široce průmyslově využívané látky díky čemuž se, jako kontaminanty dostávají do životního prostředí. Tyto přírodně nepůvodní látky byly nalezeny v široké škále organismů, včetně člověka, kde mohou mít nepříznivý vliv na celou řadu funkcí a orgánů (Kim 2014). Společnou vlastností BFR je lipofilie, která umožňuje BFR v tukové tkáni organismů. Nepříznivý vliv sloučenin je dán jejich stálostí, schopností bioakumulace a biomagnifikací (Kim 2014). Do

organismu se BFR dostávají buď přímým výskytem v potravě, prostřednictvím prachu ulpělého na potravě, nebo inhalací prachu rozptýleného ve vzduchu, nebo v důsledku vystavení BFR v pracovním prostředí (Kim 2014). Bylo zjištěno, že organizmy dětí mají vyšší koncentraci BFR než dospělí lidé. Možné příčiny tohoto stavu lze vyvodit z působení následující vlivů: kojení mlékem matky obsahujícím BFR, důsledek olizování prachu z předmětů, životní aktivity dětí probíhají vzhledem k jejich výšce blíže k podlaze, kde se nalézá prach s obsahem BFR. Mladý organismus má omezené schopnosti detoxikace a eliminace cizorodých látek. Vzhledem k růstu a zrání imunitního a neurologického systému jsou děti vysoce citlivé k nepříznivému působení toxických látek. Následky tohoto působení nejsou dosud známé (Kim 2014).

### 3.4.3.1 Polybromované difenylétery

Polybromované difenylétery (PBDE) tvoří třetinu průmyslové produkce polybromovaných zpomalovačů hoření. PBDE se podle počtu atomů dělí na mono-, di-, tri- až deka- difenylétery. Průmyslové sloučeniny jsou složeny z více těchto kongenerů. Tyto směsi se označují podle kongeneru s majoritním zastoupením. V Průmyslu jsou z 80 % využívány dekabromdifenylétery (Darnerud 2003). Toxicita těchto látek se snižuje s rostoucím počtem atomů bromu v molekule PBDE. (PentaBDE je toxické od  $\geq 0,6 \text{ mg kg}^{-1}$  ž. h., OktaBDE od  $\geq 2 \text{ mg kg}^{-1}$  ž. h. a DekabDE od  $\geq 80 \text{ mg kg}^{-1}$  ž. h.) (Darnerud 2003). Sloučeniny PBDE jsou vzhledem dlouhodobějšímu průmyslovému používání běžně nacházeny v organizmech. Chemicky se podobají T4. Vyšší dávky PBDE snižují hladinu hormonů štítné žlázy, mění exprese genů pro kódování regulačních proteinů štítné žlázy a omezují aktivitu regulačních hormonů štítné žlázy (Stapleton 2011). Přítomnost PBDE v pupeční krvi má za následek kryptorchismus, malou porodní hmotnost, poruchy vývoje neurálního systému, poruchy chování, včetně sníženého IQ. U žen snižuje pravděpodobnost oplození (fekundabilitu). (Stapleton et al. 2011). Studie provedená na gravidních ženách naznačuje pozitivní korelaci mezi množstvím kongenerů nízkobromovaných PBDE (obchodní název BDE47, BDE85) a hladinou TSH, ale negativní korelaci mezi vysokobromovaným PBDE (obchodní název BDE-207) (Zota et al. 2011).

**PentaBDE** PentaBDE se využíval jako BFR do flexibilní polyuretanové pěny (molitan) a do čalounických prvků (Kim 2014). V tabulkách 3.5 a 3.6 jsou uvedeny údaje o akutní a chronické toxicitě pentaBDE. Mezi hlavní příznaky otravy patří poruchy růstu, průjem,

třes hrudních končetin, červené skvrny okolo očí, nosu a neustálé žvýkání. PentaBDE významně zasahuje do homeostázy štítné žlázy. Za předpokládaný mechanismus ovlivnění metabolismu štítné žlázy se považuje vazba pentaBDE na transportní protein tyroxinu (TTR), a tak snížení množství tohoto hormonu v krvi (Brouwer et al. 1988; Brouwer et al. 1998) a dále zvýšením aktivity enzymu glukosyltransferázy, která vede k rychlejší degradaci T4 (Zhou et al. 2001). PentaBDE vykazuje výraznou neurotoxicitu. Při „in vitro“ studiích bylo zjištěno, že pentaBDE vede ke smrti cerebrálních granulárních buněk (Kodavanti a Derr-Yellin 2002; Reistad et al. 2002).

Tab. 3.5: Akutní toxikita pentaBDE

Parametr	Hodnota	Zdroj
LD <sub>50</sub>	0,5-5 g kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Esch 1994)
LOAEL (neurobehaviorální efekt)	0,6- 0,8 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Darnerud 2003)

LD<sub>50</sub> – střední smrtelný dávka, LOAEL – nejnížší dávka při které je pozorován nepříznivý vliv, ž. h. – vztaženo na kilogram živé hmotnosti organismu.

**OktaBDE** OktaBDE se hojně využíval v průmyslu plastických hmot (počítačové skříně, monitory) (Kim 2014). V tabulkách 3.7 a 3.8 jsou uvedeny údaje o akutní a chronické toxicitě. OktaBDE vykazuje mírně dráždivý účinek na kůži a oči. Kromě údajů uvedených v tabulce 3.8 oktaBDE při vyšších dávkách vyvolává změny krevního obrazu a patologické změny ledvin a štítné žlázy (Esch 1994).

Tab. 3.7: Akutní toxicita pro OktaBDE

Parametr	Hodnota	Zdroj
LD <sub>50</sub> dermálně	2-28 g kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Esch 1994)
LOAEL (králík - teratogenní efekt)	2 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Darnerud 2003)

LOAEL – nejnížší dávka při které je pozorován nepříznivý vliv.

**DekaBDE** DekaBDE se používá na výrobu houževnatého polystyrenu, elektrotechnických materiálů, v automobilovém a textilním průmyslu (Kim 2014). Akutní a chronická toxicita dekaBDE jsou uvedeny v tabulkách 3.9 a 3.10. U dekaBDE nebyly zaznamenány žádné závažné nepříznivé vlivy na funkci organismu bránící jeho využití v průmyslu. Oproti ostatním používaným kongenerům je při normálním využívání relativně neškodný. Aitio (1990) ve své publikaci uvádí, že při vysokých

Tab. 3.6: Chronická toxicita pro pentaBDE (myš, potkan)

Parametr	Hodnota	Doba	Poznámka / Zdroj
Porfýrie	100 mg kg <sup>-1</sup> ž. h. a den (DE-71)	13 týdnů	(Esch 1994)
Mutagenní aktivita	negativní		Ames test (Esch 1994)
Morfologické změny jater a štítné žlázy	10 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.		(Esch 1994)
Imunologický efekt	72 mg kg <sup>-1</sup>	14 dní	antiSRBC (Fowles et al. 1994)
↓ počet makrofágů, ↓ produkce IgG protilátek	18 mg kg <sup>-1</sup> ž. h. (BDE 47, Bromkal 70)	14 dní	(Thuvander a Darnerud 1999)
Změny v homeostázi štítné žlázy, ↓ jaterního retinolu	10-18 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	4 a 14 dní	(Hallgren a Darnerud 2002; Zhou et al. 2001)
Vliv na hladinu T4	Od ≥0,8 mg kg <sup>-1</sup> ž. h. bez vztahu na hladinu T4		(Fowles et al. 1994)
↑ aktivita EROD, MROD, PROD	6-10 mg kg <sup>-1</sup> ž. h. (BDE 47)		(Zhou et al. 2001)
Toxicita pro matku a plod	100 a 200 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	6-15 den březosti	↓ hmotnosti, ↓ T4 a T3 (Esch 1994)
Teratogenní účinky	10 mg kg <sup>-1</sup> ž. h. (DE-71)	od 6 dne březosti do 21 dne PP	↓ thyroxin T4 u potomků (Zhou et al. 2002)
Poruchy chování, učení, paměti, motoriky	≥0,6 mg kg <sup>-1</sup> ž. h. (BDE 99) a vyšší dávky BDE 47	10 dne PP, od 6 dne březosti do 21 dne PP	(Branchi et al. 2002; Ericsson et al. 2001)
AntiSRBC – anti Sheep Red Blood Cells, IgG – imunoglobulin G, PP – po porodu, T4 – thyroxin, T3 – trijodthyronin, EROD – ethoxyresorufin-O-deethylase, MROD – 7-methoxyresorufin O-demethylation, PROD – pentoxyresorufin-O-dealkylase (DE-71, BDE 47, BDE 99 Bromkal 70) – obchodní názvy kongenerů.			

Tab. 3.8: Chronická toxicita pro OktaBDE

Parametr	Hodnota / Živočich	Doba	Poznámka / Zdroj
Porfyrie	10 µg ml <sup>-1</sup>	24 h	(Darnerud 2003)
Genotoxicita	neprokázána		Ames test (Esch 1994)
	10-25 mg kg <sup>-1</sup> ž. h. potkan		↓ hmotnost, poruchy osifikace, resorpce embrya (Esch 1994)
Teratogenita	2 mg kg <sup>-1</sup> ž. h. králík	7-19 den březosti	opožděná osifikace (Breslin et al. 1989)
	5 mg kg <sup>-1</sup> ž. h. králík	7-19 den březosti	poruchy růstu mláďete (Breslin et al. 1989)
Toxicita pro matku a její plod	15 mg kg <sup>-1</sup> ž. h. králík	7-19 den březosti	poruchy růstu matky, zvětšení jater (Breslin et al. 1989)

dávkách dekaBDE vykazuje karcinogenitu. Běžné koncentrace dekaBDE však nejsou karcinogenní (Darnerud 2003).

Tab. 3.9: Akutní toxicita pro DekabDE

Parametr	Hodnota	Zdroj
LD <sub>50</sub> orálně, dermálně	2-5 g kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Esch 1994)
LOAEL	80 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Darnerud 2003)

LD<sub>50</sub> – střední smrtelná dávka, LOAEL – nejnižší dávka při které je pozorován nepříznivý vliv.

### 3.4.3.2 Tetrabrombisfenol A a deriváty

Tetrabrombisfenol A a jeho deriváty (TBBPA) tvoří třetinu průmyslové produkce BFR. Vedle čistého TBBPA existují také jeho deriváty. U této látky se předpokládá nízká toxicita. Údaje o akutní a chronické toxicitě TBBPA jsou uvedeny v tabulkách 3.11 a 3.12. V „in vitro“ studiích byla u TBBPA oproti T4 zjištěna 10 krát zvýšená vazebná rychlost na transportní protein. Což se nepodařilo prokázat ve studiích „in vivo“ (Meerts et al. 2000). Z dalších „in vitro“ Z dalších „in vitro“ studií vyplývá, že TBBPA vyvolává hemolýzu erytrocytů a zasahuje do permeability biomembrán (Inouye et al. 1979; Esch 1995).



Tab. 3.10: Chronická toxicita pro DekabDE

Parametr	Hodnota	Doba	Poznámka / Zdroj
Hyperplazie štítné žlázy, zvětšení jater, degenerace ledvin	80 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.		(Esch 1994)
Změny hematokritu, počtu červených krvinek	800 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.		(Esch 1994)
Jaterní a pankreatické adenomy (potkan)	1 200 a 2 500 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	103 týdnů	(Matthews et al. 1986)
Jaterní karcinomy, karcinomy štítné žlázy (myš)	3 500 a 7 000 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	103 týdnů	(Matthews et al. 1986)
Reprodukční schopnost	bez vlivu		(Esch 1994)
Teratogenita	100 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	6.-10. den březosti	resorpce plodu (Esch 1994)
	1 000 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	6.-10. den březosti	edémy plodu, opožděná osifikace (Esch 1994)

Tab. 3.11: Akutní toxicita pro TBBPA a deriváty

Parametr	Hodnota	Zdroj
LD <sub>50</sub> orálně (králík, potkan, myš)	>5-10 g kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Esch 1995)
LD <sub>50</sub> (ryby)	0,5 mg l <sup>-1</sup> (96h)	(Esch 1995)
LD <sub>50</sub> – střední smrtelná dávka.		

### 3.4.3.3 Hexabromcyklododekan

Hexabromcyklododekan (HBCD) se využívá ve výrobě plastických hmot (polystyren) a textilním průmyslu. HBCD podobně jako další sloučeniny bromu je absorbován gastrointestinálním traktem a má schopnost akumulace v tukové tkáni (Darnerud 2003). Negativní vliv této látky postihuje zejména játra a štítnou žlázu (LOAEL je 100 mg kg<sup>-1</sup> ž. h. a den, některé zdroje uvádějí toxicitu ale i pro 0,9 mg kg<sup>-1</sup> ž. h.) (Darnerud 2003). Údaje o akutní a chronické toxicitě HBCD jsou uvedeny v tabulkách 3.13 a 3.14. HBCD není dráždivý pro kůži a lehce dráždí oči, nicméně dráždivost je v kladné korelaci s vyšší dávkou. Při akutních otravách je u jedinců pozorována snížená

Tab. 3.12: Chronická toxicita pro TBBA a deriváty

Parametr	Hodnota	Doba	Poznámka / Zdroj
NOAEL – orálně	700 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	90 dní	(Esch 1995)
↓ tělesná hmotnost, ↑ hmotnost sleziny, změny krevního obrazu	2 200 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	90 dní	(Esch 1995)
Mutagenita	neprokázána		Ames test (Helleday et al. 1999)
Poškození ledvin	250 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	1-2 týdny	(Frydrych a Szimanska 2001)
Teratogenita	10 g kg <sup>-1</sup> ž. h.	6.-16. den březosti	(Esch 1995)
	denně	10.-16. den březosti	T4 a T3 beze změny u matky i plodů, ↑ TSH u plodů, neprokázala se vazba TBBPA na TTR „in vivo“ (Darnerud 2003)

NOAEL – nejvyšší dávka při které není pozorován nepříznivý efekt, TBBPA – tetrabrombisfenol A, T3 – trijodthyronin, T4 – thyroxin, TTR – tranthyretin.

aktivita, zákal rohovky, svěšená víčka a průjem (Darnerud 2003).

Tab. 3.13: Akutní toxicita pro HBCD

Parametr	Hodnota	Zdroj
LD <sub>50</sub> orálně (myš)	>6 400 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Darnerud 2003)
LD <sub>50</sub> orálně (potkan)	>10 000 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Darnerud 2003)
NOAEL dermálně	<20 g kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Darnerud 2003)
Inhalace (dyspnoe)	200 mg l <sup>-1</sup> vzduchu	(Darnerud 2003)
LOAEL(myš – behaviorální efekt)	≥0,9 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	(Ericsson et al. 2006)

LD<sub>50</sub> – střední smrtelná dávka, NOAEL – nejvyšší dávka při které není pozorován nepříznivý efekt, LOAEL – nejnižší dávka při které je pozorován nepříznivý vliv.

#### 3.4.3.4 Polybromované bisfenyly

V průmyslu se používají směsi několika kongenerů polybromovaných bisfenylů (PBB). PBB jsou identické polychlorovaným bifenyly (PCB), pouze na místě chloru se nachází brom. Proto PBB vykazují podobné toxické vlastnosti jako PCB. Údaje o akutní a chronické toxicitě jsou v tabulkách 3.15 a 3.16. Pro tuto látku byla pozorována karcinogenita (dávka 10 mg kg<sup>-1</sup>) a nepříznivý vliv na reprodukční orgány. (pro karcinogenitu je stanoven NOAEL 0,15 mg kg<sup>-1</sup> ž. h. a den, TDI je stanoveno

Tab. 3.14: Chronická toxicita pro HBCD

Parametr	Hodnota	Doba	Poznámka / Zdroj
↑ hmotnost jater, změny v homeostáze hormonů štítné žlázy	$\geq 100 \text{ mg kg}^{-1} \text{ ž. h.}$	28 a 90 dní	(Darnerud 2003)
Hyperplazie štítné žlázy, inhibice oogeneze	500 a $2\,500 \text{ mg kg}^{-1} \text{ ž. h.}$	28 dní	(Darnerud 2003)
Změny v játrech (tumory)	13- $1\,300 \text{ mg kg}^{-1} \text{ ž. h.}$	18 měsíců	nekróza, infiltrace tuku, hepatocelulární tumory (Darnerud 2003)
Teratogenita	$\leq 750 \text{ mg kg}^{-1} \text{ ž. h.}$	0-20 dní březosti	snížený příjem potravy matky, ↑ hmotnost jater matky, bez vlivu na potomky (Darnerud 2003)
NOAEL (teratogenita)	$75 \text{ mg kg}^{-1} \text{ ž. h.}$		(Darnerud 2003)
Behaviorální efekt	0,9- $13,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ ž. h.}$	10. den PP	změny v aktivitě (Ericsson et al. 2006)
LOAEL ( <i>Daphnia magna</i> )	$5,6 \mu\text{l l}^{-1}$	21 dní	úhyn (Darnerud 2003)

NOAEL – nejvyšší dávka při které není pozorován nepříznivý efekt, LOAEL – nejnižší dávka při které je pozorován nepříznivý vliv, T4 – thyroxin, TSH – hormon stymulující štítnou žlázu, PP – po porodu.

na  $0,15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ ž. h.}$ ). Mutagenita nebyla jednoznačně prokázána (Darnerud 2003). Pro PBB je typické, že příznaky otravy nastupují se značným zpožděním (včetně smrti). PBB vyvolávají změny v celé řadě orgánových systémů. Bylo prokázáno, že PBB zasahují do homeostázy štítné žlázy (pokles T4 a T3) (Werner a Sleight 1981; Byrne et al. 1987), ovlivňují hladiny steroidních hormonů (Bonhaus et al. 1981). Autoři Gross (1994) a Hoque (1998) ve svých publikacích také uvádějí vliv PBB na neurologické funkce a rizika této látky pro vznik karcinomu zažívacího aparátu.

Tab. 3.15: Akutní toxicita PBB

Parametr	Hodnota	Zdroj
LD <sub>50</sub> orální, dermální (potkan)	$1-21 \text{ g kg}^{-1} \text{ ž. h.}$	(Darnerud 2003)
LD <sub>50</sub> 24h ( <i>Daphnia magna</i> )	$66 \text{ mg l}^{-1}$	(Gross et al. 1994)
LD <sub>50</sub> – střední smrtelná dávka.		

Tab. 3.16: Chronická toxicita PBB

Parametr / Živočich	Hodnota	Doba	Poznámka / Zdroj
LD <sub>50</sub>	65- 145 mg kg <sup>-1</sup> (potkan)	denně	(Gupta et al. 1979)
Toxicita (Makak rhesus)	1,3-300 mg kg <sup>-1</sup> krmiva	dlouhodobě	↓ tělesné hmotnosti, ztráta srsti, postižení kůže, edémy, změny v klinickém chemismu (Allen et al. 1979)
↑ hmotnost jater, ↓ hmotnosti brzlíku (myš)	0,3 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	opakovaně	zvětšování a vakuolizace hepatocytů, proliferace endoplazmatického retikula a nekróza buněk (Gupta et al. 1983)
Porfýrie (myš)	0,3 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	opakovaně	(Gupta et al. 1983)
Hepatocelulární karcinomy (myš)	0,5-5 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	2 roky a 18 měsíců	(Gross et al. 1994)
Teratogenita (norek)	1 mg kg <sup>-1</sup> krmiva	pravidelně	(Aulerich a Ringer 1979)
Teratogenita (Makak rhesus)	0,01 mg kg <sup>-1</sup> ž. h.	12,5 měsíce	pokles vitality (Allen et al. 1979)

## 3.5 Další hospodářsky významné sloučeniny bromu

### 3.5.1 Diquat

Diquat (1,1'-etylo-2,2'-bipyrididiliumdibromid) se využívá jako desikant a herbicid v zemědělských, lesních a vodních hospodářstvích. Jeho obchodní název je Reglone (Hubáček et al. 1988). Diquat patří mezi metabolické jedy, postupně omezuje látkovou výměnu, až dojde k úhynu (Svobodová et al. 2008). Diquat je nebezpečný pro včely. Prvním příznakem otravy je ojedinělý výskyt bezletných včel, ty pak padají z česna na zem a lezou ve směru, kterým dříve vylétaly. Ve včelstvu nápadně mizí včely a zůstávají neobsazené plástve. Zasažené včely jsou umazané od vyvrhnutého medného váčku, černají a při větším množství včel může dojít až k zapaření. Po smrti včely nastává rychlý rozklad vnitřních orgánů včetně toxických látek, což omezuje jejich vyšetření. Pokud nebyl vzorek otráveného včelstva zmrazen, pak již za 72 hodin nelze ve vzorku prokázat toxické látky. Ochrana včel před působením pesticidů je ošetřena vyhláškou č. 273/2004 Sb. Diquat je také toxický pro psy v dávce  $\geq 100$  mg kg<sup>-1</sup> ž. h. a pro kočky v dávce  $\geq 35$  mg kg<sup>-1</sup> ž. h. (Svobodová et al. 2008).

### 3.5.2 Bromadiolon

Bromadiolon je antikoagulační rodenticid, účinnější než warfarin. V komerčních rodenticidech bývá koncentrace bromdiolonu 0,002 5-0,005 %. Otrava může nastat i po jednorázové dávce. Není vyloučena ani sekundární otrava pozřením otráveného hlodavce. Náchylní jsou mladá, stará, nebo zvířata s hypotyreózou, oslabení jater a sníženou tvorbou vitamínu K střevní mikroflórou v důsledku užívání antibiotik. Rodenticidy jsou rychle absorbovány trávicím traktem a po té se vážou na plazmatické bílkoviny. Nejvyšší koncentrace rodenticidu v krevní plazmě nastala 12 hodin po aplikaci. Poločas rozpadu rodenticidu v organismu zvířete může trvat až 6 dní. Rodenticidy se metabolizují v játrech, jejich exkrece se děje močí a žlučí (Svobodová et al. 2008).

Akutní toxicita  $LD_{50}$  pro kočku je  $25 \text{ mg kg}^{-1}$  ž. h. a pro psa  $10 \text{ mg kg}^{-1}$  ž. h., pro prase  $3 \text{ mg kg}^{-1}$  ž. h. V případě chronického podávání se toxicita snižuje o řád. Účinek je protrahovaný, klinické příznaky se projeví za 3 až 5 dnů po přijetí. Snížená srážlivost krve trvá až 21 dní po příjmu rodenticidu. Na zvířatech pozorujeme apatii, slabost, zábrany v příjmu krmiva. Díky pleurální hemoragii vzniká dušnost, až krvavý kašel. Při vážných otravách dochází ke krvácení z tělních otvorů i do břišní, hrudní i lebeční dutiny. To způsobí anémii, šok a smrt vykrvácením (Svobodová et al. 2008).

## 3.6 Analytické stanovení bromu v biologických materiálech

Při analytickém stanovení, je nutné zohlednit, jaká forma bromu má být stanovena. Musíme rozlišit mezi anorganickou a organickou formou látky a zároveň je nutné zohlednit rychlost rozpadu hledané látky. Toto se týká zejména stanovení methylbromidu který se velmi rychle rozkládá na svou anorganickou formu (Klasing et al. 2005). První postupy, které se zabývaly mechanismy bromu v organismu byly založeny na metodách chemické analýzy (Mason 1935).

Ke konci 50-tých let se již objevují studie využívající vlastnosti radioizotopu  $^{82}\text{Br}$  (Cole et al. 1958; Söremark 1960; Ullberg et al. 1964) Analytické metody založené na vlastnostech radioizotopu  $^{82}\text{Br}$  porovnávají koncentraci radioaktivního  $^{82}\text{Br}$  v analyzované tkáni oproti radioaktivní koncentraci radioizotopu  $^{82}\text{Br}$  v krvi. Díky citlivosti tehdejších přístrojů bylo možno měřit pouze 72 hodin po aplikaci radioizotopu  $^{82}\text{Br}$  do organismu (Poločas rozpadu  $^{82}\text{Br}$  je 35,3 h). Moderní gama paprskové spektrometry s polovodičovým

detektorem mohou analyzovat koncentraci Br až 396 h po aplikaci radioaktivního markeru (Pavelka 2000a). Stanovení bromu (bromid) lze také nepřímo využít ke zjištění objemu extracelulárního prostoru (Hellerstein et al. 1960).

### 3.6.1 Stanovení bromičnanů

Při stanovení bromičnanů v krevní plazmě je nutno zohlednit skutečnost, že bromičnany poměrně rychle degradují na bromidy. Kolorimetrická metoda lze použít pro měření bromičnanů v krevní plazmě. Je však neselektivní a má malou citlivost (cca  $500 \mu\text{g ml}^{-1}$ ) (Quiñones et al. 2006). Vzhledem k nízkému orálnímu příjmu bromičnanů z ozónem ošetřené pitné vody ( $<1 \mu\text{g kg}^{-1}$  ž. h.) a k následné degradaci bromičnanů v organismu bylo nutné najít vhodnější analytickou metodu pro stanovení bromičnanů „in vivo“. Za vhodnou metodu lze považovat iontovou chromatografii s indukčně vázanou plazmou a hmotnostním spektrometrem (IC-ICP/MS). IC-ICP/MS je přesnější než kolorimetrická metoda i přesnější než iontová chromatografie s vodivostním senzorem (Quiñones et al. 2006).

## 4. ZÁVĚR

Cílem práce bylo zpracovat literární přehled o výskytu bromu v prostředí a biologickém účinku bromu a jeho sloučenin. Významný je fakt, že brom ve formě bromidů je přirozenou součástí ekosystému avšak jeho koncentrace se zvyšuje lidskou činností. Významné je zjištění nepostradatelnosti bromu v metabolismu much čeledi *Drosophilidae* (octomilky). Pro zjištění zdali je brom nepostradatelný i pro další živočišné druhy a pro stanovení množství v jakém organismus brom potřebuje, by bylo vhodné pokračovat v dalších výzkumech. Důležité je, že brom a jeho sloučeniny jsou ve větším množství toxické. Nebezpečný je zejména jeho vliv na štítnou žlázu, zejména pro matku a pro sající mláďata. Do přírody se vlivem člověka dostávají i další složitější sloučeniny bromu a to zejména bromované zpomalovače hoření a sloučeniny používané jako fumiganty.

## 5. LITERATURA

1. AITIO, A. et al. (1990): *IARC Monographs on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Human – Some Flame Retardants and Textile Chemicals, and Exposures in the Textile Manufacturing Industry*. Volume 48. Lyon, France: World Health Organization – International Agency for research on Cancer. 355 s., ISBN 93–832–1248–7, ISSN 0250–9555.
2. ALLEN, J.R. et al. (1979): Reproductive effect of halogenated aromatic hydrocarbons on nonhuman primates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 320, s. 419 – 429.
3. AULERICH, R. J. a RINGER R. K. (1979): Toxic effects of dietary polybrominated biphenyls on mink. *Environmental Contamination and Toxicology*, 8, s. 487 – 498.
4. BOLON, B. et al. (1991): Toxic Interactions in the Rat Nose: Pollutants from Soiled Bedding and Methyl Bromide. *Toxicologic Pathology*, 19(4)(2), s. 571 – 579.
5. BONHAUS, D. W. et al. (1981): Effects of polybrominated biphenyls on hepatic microsomal metabolism of estrogens and uterotrophic action of administered estrogens in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 8(1 – 2), s. 141 – 150.
6. BRANCHI, I., ALLEVA, E. a COSTA, L. G. (2002): Effects of Perinatal Exposure to a Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE 99) on Mouse Neurobehavioural Development. *NeuroToxicology*, 23, s. 375 – 384.
7. BRESLIN, W.J., KIRK, H.D. a ZIMMER, M. A. (1989): Teratogenic Evaluation of Polybromodiphenyl Oxide Mixture in New Zealand White Rabbits following Oral Exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12, p. 151 – 157.
8. BROUWER, A. et al. (1988): Study on the mechanism of interference of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl with the plasma retinol-binding proteins in rodents. *Chemico-Biological Interactions*, 68(3 – 4), s. 203 – 217.
9. BROUWER, A. et al. (1998): Interaction of persistent environmental organohalogenes with the thyroid hormone system: mechanisms and possible consequences for animal and human health. *Toxicology and Industrial Health*, 14(1–2), s. 59 – 84.



10. BUCHBERGER, W., HOLLER, W. a WINSAUER, K. (1990): Effects of sodium bromide on the biosynthesis of thyroid hormones and brominated/iodinated thyronines. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health an Disease*, 4(1), s. 25 – 30.
11. BYRNE, J. J., CARBONE, J. P. a HANSON, E. A. (1987): Hypothyroidism and abnormalities in the kinetics of thyroid hormone metabolism in rats treated chronically with polychlorinated biphenyl and polybrominated biphenyl. *Endocrinology*, 121(2), s. 520 – 527.
12. COLE, R. T. a PATRICK, H. (1958): Tissue uptake and excretion of bromine-82 by rats. *Archives of Biochemistry an Biophysics*, 74(2), s. 357 – 361.
13. COLEMAN, P., MASCARENHAS, R. a RUMSBY, P. (2005): *A Review of the Toxicity and Environmental Behaviour of Bromine in Air*. Bristol: Environment Agency. s. 51, ISBN 1844323536.
14. CZERWINSKI, A. L. (1958): Bromide excretion as affected by chloride administration. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 47(7), s. 467 – 471.
15. DARNERUD, P. O. (2003): Toxic effect of brominated flame retardants in man and in wildlife. *Environment International*, 29, s. 841 – 853.
16. DISSE, M. et al. (1996): Prenatal exposure to sodium bromide affects the postnatal growth and brain development. *Journal fur Hirnforschung*, 37(1), s. 127 – 134.
17. EC online (2015): URL: <[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/international\\_conventions/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/international_conventions/index_en.htm)> [cit. 15–05–04]
18. EPA (2000): *Methyl Bromide (Bromomethane) 74-83-9 Hazard Summary-Created in April 1992; Revised in January 2000 [online]* [cit. 15–02–15] <<http://www.epa.gov/airtoxics/hlthef/methylbr.html>>
19. EPA online (2015): URL: <<http://www.epa.gov/oppt/existingchemicals/pubs/qanda.html>> [cit. 15–02–04]
20. EADIE, N.J. (2012): Sir Charles Locock and patassium bromide. *The Journal od the Royal of Physicians of Edingurgh*, 42, s. 247 – 249.

21. ERICSSON, P., JAKOBSSON, E. a FREDRIKSSON, A. (2001): Brominated Flame Retardants: A Novel Class of Developmental Neurotoxicants in Our Environment. *Environmental Health Perspectives*, 109(9), s. 903 – 908.
22. ERICSSON, P. et al. (2006): Impaired behaviour, learning and memory, in adult mice neonatally exposed to hexabromocyclododecane (HBCDD). *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 21, s. 317 – 322.
23. ESCH, G. J. (1994): *Environment Health Criteria 162 – Brominated diphenylethers*. International Programme On Chemical Safety. Geneva: World Health Organization. ISBN 92-4-157162-4, ISSN 0250-863X.
24. ESCH, G. J. (1995): *Environmental Health Criteria 172 – Tetrabromobisphenol A and Derivatives*. International Programme On Chemical Safety. Geneva: World Health Organization. ISBN 92-4-157172-1, ISSN 0250-863X.
25. EURELL, J. A. C., FRAPPIER, B. L. a DELLMANN, H. D. (2006): *Dellmann's textbook of veterinary histology*. 6th ed. Iowa: Blackwell, 416 s. ISBN 0781741483.
26. FOWLES, J. R. et al. (1994): Immunologic and endocrine effects of the flame-retardant pentabromodiphenyl ether (DE-71) in C57BL/6J mice. *Toxicology*, 86(1-2), s. 49 – 61.
27. FRYDRYCH, B. a SZYMANSKA, J. A. (2001): Nephrotoxicity of tetrabromobisphenol-A in rats after repeated exposure. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 34(1), s. 1 – 5.
28. GAN, J. a YATES, S. R. (1988): Production of methyl bromide by terrestrial higher plants. *Geophysical Research Letters*, 25(19), s. 3595 – 3598
29. GLINOER, D. (1997): The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology. *Endocrine Reviews*, 18(3), s. 404 – 433.
30. GRIBBLE, G. W. (2003): The diversity of naturally produced organohalogenes. *Chemosphere*, 52, p. 289 – 297.
31. GROSS, W., KIELHORN, J. a MELBER, C. (1994): *Environmental Health Criteria 152 – Polybrominated Biphenyls*. International Programme On Chemical Safety. Geneva: World Health Organization. ISBN 92-4-157152-7, ISSN 0250-863X.

32. GUPTA, B. N. a MOORE, J. A. (1979): Toxicologic assessments of a commercial polybrominated biphenyl mixture in the rat. *American Journal of Veterinary Research*, 40(10), s. 1458 – 1468.
33. GUPTA, B. N. et al. (1983): Effects of a polybrominated biphenyl mixture in the rat and mouse: I. Six-month exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 68(1), s. 1 – 18.
34. HALGREN, S. a 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, s. 227 – 243.
35. HARDEN, R. McG et al. (1969): A comparison between the gastric and salivary concentration of iodide, pertechnetate, and bromide in man. *Gut*, 10, s. 928 – 930
36. HELLEDAY, T. et al. (1999): Brominated flame retardants induce intragenic recombination in mammalian cells. *Mutation Research*, 439, s. 137 – 147.
37. HELLERSTAIN, S. at al. (1960): The distribution of bromine and chloride in the body. *The Journal od Clinical Investigation*, 39(2), s. 282 – 287.
38. HERTEL, R. F. a KIELHORN, T. (1995): *Environment Health Criteria 166 – Methyl Bromide*. International Programme On Chemical Safety. Geneva: World Health Organization. ISBN 92-4-157166-7, ISSN 0250-863X.
39. HOQUE, A. et al. (1998): Cancer among a Michigan cohort exposed to polybrominated biphenyls in 1973. *Epidemiology Resources*, 9(4), s. 373 – 378.
40. HOROCKS, R. A. a PRICE, D. (2001): *Fire Retardant Material*. Reprinted 2003, 2004. Abington Cambridge: Woodhead Publishing Limited. 421 s. ISBN 1-85573-419-2.
41. HUBÁČEK, J. et al. (1988): *Chemie pro vysoké školy zemědělské*. První vydání. Praha: SZN. 768 s.
42. INOUYE, B. et al. (1979): Effects of aromatic bromine compounds on the function of biological membranes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 48(3), s. 467 – 477.
43. JELINEK, P. et al. (2003): *Fyziologie hospodářských zvířat*. První vydání. Brno: Mendelova zemědělská a lesnická univerzita. 414 s. ISBN 80-7157-644-1.

44. KASILO, O. M. J. a EDELMAN P. A. (1999): *Bromine*. International Programme on Chemical Safety – Poisons Information Monograph 080.
45. KEATING, F. R. et al. (1949): The Measurement of The Iodine–Accumulating Function of The Human Thyroid Gland. *The Journal of Clinical Investigation*, 29(2), s. 217 – 227.
46. KIM, Y. R. (2014): Health consequences of exposure to brominated flame retardants: A systematic review. *Chemosphere*, 106, s. 1 – 19
47. KLASING, C. Kirk et al. (2005): *Mineral tolerance of animals*. Second revised edition. Washington: The National Academies Press. Kapitola 8, s. 72 – 78.
48. KODAVANTI, P. R. S. a DERR-YELLIN, E. C. (2002): Differential Effects of Polybrominated Diphenyl Ethers and Polychlorinated Biphenyls on [ 3 H]Arachidonic Acid Release in Rat Cerebellar Granule Neurons. *Toxicological Sciences*, 68, s. 451 – 457.
49. KUČERA, T. (2012): Možná rizika plynoucí z dezinfekce pitné vody [online]. c. 7.5.2012 [cit. 15–02–04] <<http://voda.tzb-info.cz/vlastnosti-a-zdroje-vody/8568-mozna-rizika-plynouci-z-dezinfekce-pitne-vody>>
50. LEEUWEM, F. X. R., TONKELAAR, E. M. a LOGTEN, M. J. (1983): Toxicity of sodium bromide in rats: Effects on endocrine system and reproduction. *Food and Chemical Toxicology*, 21(4), s. 383 – 389.
51. LEEUWEN, F. X. R., HANEMAAIJER, R. a LOEBER, J. B. (1988): The Effect of Sodium Bromide on Thyroid Function. *Archives of Toxicology*, 12, p. 93 – 97.
52. LOEBER, J. G., FRANKEN, M. A. M. a LEEUWEN, F. X. R. van. (1983): Effect of sodium bromide on endocrine parameters in the rat as studied by immunocytochemistry and radioimmunoassay. *Food and Chemical Toxicology*, 21(4), s. 391 – 404.
53. MANÖ, S. a ANDREAE, M. O. (1994): Emission of Methyl Bromide from Biomass Burning. *Science*, 263(5151), s. 1255 – 1257.
54. MARCH, P. A., PODELL, M. a SAMS, R. A. (2002): Pharmacokinetics and toxicity of bromide following high-dose oral potassium bromide administration in healthy Beagles. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(6), s. 425 – 432.

55. MARVAN, František et al. (2003): *Morfologie hospodářských zvířat*. Třetí vydání. Praha: Česká zemědělská univerzita v nakladatelství Brázda. 303 s. ISBN 80–209–0319–4
56. MASON, F. M. (1935): Halide distribution in body fluids in chronic bromide intoxication. *The Journal of Biological Chemistry*, 113, s. 61 – 74.
57. MATTHEWS. H. B. et al. (1986): *Toxicology and carcinogenesis studies of decabromodiphenyl oxide (CAS NO. 1163–19–5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies)*. National Toxicology Program – Technical Report Series No. 309. North Carolina: Research Triangle Park. no. 86–2565, 244 s.
58. MCCALL, A. S. et al. (2014): Bromine Is an Essential Trace Element for Assembly of Collagen IV Scaffolds in Tissue Development and Architecture. *Cell*, 157(6), s. 1380 – 1392.
59. MEERTS, I. A. T. M. et al. (2000): Potent Competitive Interactions of Some Brominated Flame Retardants and Related Compounds with Human Transthyretin in Vitro. *Toxicological Sciences*, 56, s. 95 – 104.
60. NÁTR, L. (2002): *Fotosyntetická produkce a výživa lidstva*. První vydání. Praha: ISV nakladatelství. 423 s., ISBN 80–85866–92–7.
61. PAVELKA, S. (2000a): Bromide Kinetics and Distribution in the Rat I. *Biological Trace Element Research*, 76, s. 57 – 66.
62. PAVELKA, S. (2004): Metabolism of Bromide and Its Interference with the Metabolism of Iodine. *Physiological Research*, 53(1), s. S81 – S90, ISSN 0862–8408.
63. PAVELKA, S. et. al. (2000c): Bromide Kinetics and Distribution in the Rat. II. *Biological Trace Element Research*, 76, s. 67 – 74
64. PAVELKA, S. et al. (2001a): Effect of High Bromide Levels in the Organism on the Biological Half-life of Iodine in the Rat. *Biological Trace Element Research*, 82, s. 125–132
65. PAVELKA, S. et al. (2001b): High Bromide Intake Affects the Accumulation of Iodide in the Rat Thyroid and Skin. *Biological Trace Element Research*, 82(1–3), s. 133 – 142.

66. PAVELKA, S et al. (2002): Impact of high bromide intake in the rat dam on iodine transfer to the sucklings. *Food and Chemical Toxicology*, 40, s. 1041 – 1045.
67. PAVELKA, S., BABICKÝ, A. a VOBECKÝ, M. (2005): Biological Half-life of Bromide in the Rat Depends Primarily on the Magnitude of Sodium Intake. *Physiological Research*, 54, s. 639 – 644.
68. PAVELKA, S., BABICKÝ, A. a VOBECKÝ, M. (2008a): Simultaneous use of <sup>82</sup>Br and <sup>24</sup>Na radionuclides in the whole-body counting of animals by high-resolution gamma-ray spectrometry. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 278(3), s. 571 – 574.
69. PAVELKA, S., VOBECKÝ, M. a BABICKÝ, A. (2008b): Halogen speciation in the rat thyroid: Simultaneous determination of bromine and iodine by short-term INAA. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 278(3), s. 575 – 579.
70. QUIÑONES O. et al. (2006): Analisis of bromate and bromide in blood. *Toxicology*, 221, s. 229 – 234.
71. RAUWS, A. G. (1983): Pharmacokinetics of bromide ion – an overview. *Food and Chemical Toxicology*, 21(4), s. 379 – 382.
72. RAWES, A.G. a LOGTEN, M.J. V. (1975): The influence of dietary chloride on bromide excretion in the rat. *Toxicology*, 3(1), s. 29 – 32.
73. REISTAS, T., MARIUSSEN, E. a FONNUM, F. (2002): The effects of brominated flame re- tardants on cell death and free radical formation in cerebellar granule cells. *Oraganhalogen compounds*, 57, s. 391 – 394, ISSN 1026–4892.
74. SANDER, R. et al. (1997): Modeling the chemistry of ozone, halogen compounds, and hydrocarbons in the arctic troposphere during spring. *Tellus*, 49B, s. 522 – 532.
75. SEGAWA, R. (2004): *Guadance Manual - Methyl Bromide (In Combination With Chloropicrin) Field Soil Fumigationi*. Hollister, California: Bolsa Research Associates. 69 s.
76. STAPLETON, H. M. et al. (2011): Associations between Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Flame Retardants, Phenolic Metabolites, and Thyroid Hormones during Pregnancy. *textitEnvironmental Health Perspectives*, 119(10), s. 1454 – 1459.

77. SVOBODOVÁ, Z. et al. (2008): *Veterinární toxikologie v klinické praxi*. První vydání. Praha: Profi Press r.r.o. 253 s., ISBN 978–80–86726–27–4.
78. SÖREMARK, R. (1960): The Biological Half–Life of Bromide in Human Blood. *Acta Physiologica Scandinavica*, 50(2), s 119 – 123.
79. TAUROG, A. a DORRIS, M. L. (1991): Peroxidase-catalyzed bromination of tyrosine, thyroglobulin, and bovine serum albumin: Comparison of thyroid peroxidase and lactoperoxidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 287(2), s. 288 – 296.
80. THUVANDER, A a DARNERUD, P. O. (1999): Effects of polybrominated diphenyl ether (PBDE) and polychlorinated biphenyl (PCB) on some immunological parameters after oral exposure in rats and mice. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 70(1–2), s. 229 – 242.
81. ULLBERG, S. et al. (1964): A comparison of the distribution of some halide ions in the body. *Biochemical Pharmacology*, 13(3), s. 407 – 412 IN9 – IN12.
82. VACÍK, J et al. (1995): *Přehled středoškolské chemie*. Třetí doplněné vydání. Praha: SPN. 368 s. ISBN 80–85937–08–5.
83. VELICKÝ, J. et al. (1997): Potassium bromide and the thyroid gland of the rat: morphology and immunohistochemistry, RIA and INAA analysis. *Annals of Anatomy*, 179, s. 421 – 431.
84. VOBECKÝ, M. et al. (1997): Biological half-life of bromine in the rat thyroid. *Physiological Research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 46(5), s. 385 – 389.
85. VOBECKÝ, M et al. (2000): Determination of bromine and iodine in the rat thyroid by short-term INAA. *Journal of trace and microprobe techniques*, 18(3), s. 467 – 473.
86. VOBECKÝ, M., PAVELKA, S. a BABICKÝ, A. (2005): Bromide Transfer Through Mother's Milk and Its Impact on the Suckling Rat. *Biological Trace Element Research*, 103, s. 37 – 48.
87. WERNER, P. R. a SLEIGHT, S. D. (1981): Toxicosis in sows and their pigs caused by feeding rations containing polybrominated biphenyls to sows during pregnancy and lactation. *American Journal of Veterinary Research*, 42(2), s. 183 – 188.
88. WISNIAK, J. (2002): The history of bromine from discovery to commodity. *Indian Journal of Chemical Technology*, 9, s. 263 - 271.

89. ZHOU, T. et al. (2001): Effects of short-term in vivo exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicological Sciences*, 61(1), s. 76 – 82.
90. ZHOU, T. et al. (2002): Developmental Exposure to Brominated Diphenyl Ethers Results in Thyroid Hormone Disruption. *Toxicological Sciences*, 66, s. 105 – 116.
91. ZOTA, A. R. et al. (2011): Polybrominated Diphenyl Ethers, Hydroxylated Polybrominated Diphenyl Ethers, and Measures of Thyroid Function in Second Trimester Pregnant Women in California. *Environmental Science & Technology*, 45(18), s. 7896 – 7905.



## 6. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

<b>ACTH</b>	AdrenoCorticoTropic Hormone – Hormon stimující produkci glukokortikoidů v nadledkách
<b>ADI</b>	Acceptable Daily intake – Trvalý akceptovatelný denní příjem látky bez znatelného vlivu na zdraví
<b>AhR</b>	Aryl hydrocarbon Receptor – Transkripční faktor regulující metabolismus enzymu CYP 450
<b>AntiSRBC</b>	Anti Sheep Red Blood Cells – primární protilátka proti ovčím červeným krvinkám
<b>BFR</b>	Brominated Flame Retardant – Bromovaní zpomalovače hoření
<b>CNS</b>	Centrální Nervová Soustava
<b>CYP 450</b>	Cytochrom P450 – Skupina enzymů uplatňující se mimo jiné u metabolismu xenobiotických látek
<b>DNA</b>	Deoxyribonukleová kyselina
<b>EEG</b>	ElektroEncefaloGrafie – Diagnostická metoda používaná k záznamu elektrické aktivity mozku
<b>EPA</b>	Environment Protection Agency – Organizace zabývající se ochranou životního prostředí v USA
<b>EROD</b>	Ethoxyresorufin-O-deethylase – Biomarker užívaný pro měření aktivity enzymů CYP 450
<b>FAO</b>	Food and Agriculture Organization – Organizace pro výživu a zemědělství pracující pod záštitou Organizace Spojených Národů
<b>FSH</b>	Folicle Stimulating Hormone – Folikuly stimující hormon
<b>HBCD</b>	HexaBromoCyclododecane – Bromovaný zpomalovač hoření
<b>hERG</b>	Humam Ether-à-go-go-Related Gene – Iontový transportní kanál který ovlivňuje cardiac action potential
<b>KO</b>	Knock Out gene – Metoda genetického inženýrství spočívající ve vyřazení určitého genu z genomu
<b>LC<sub>50</sub></b>	Střední smrtelná koncentrace – Taková koncentrace látky, která usmrtí v určitém čase polovinu zúčastněných jedinců

<b>LD<sub>50</sub></b>	Střední smrtelná dávka – Taková dávka látky, která usmrtí v určitém čase polovinu zúčastněných jedinců
<b>LOAEL</b>	Lowest Observed Adverse Effect Level – Nejnižší dávka nebo koncentrace pro kterou je pozorován negativní vliv
<b>MROD</b>	7-methoxyresorufin O-demethylation – Biomarker užívaný pro měření aktivity enzymů CYP 450
<b>NOAEL</b>	No Observed Adverse Effect Level – (Nejvyšší) dávka nebo koncentrace při které není pozorován negativní vliv
<b>PBB</b>	PolyBromované Bifenylly
<b>PBDE</b>	PolyBromované DifenylEtery
<b>PCB</b>	PolyChlorované Bifenylly
<b>PROD</b>	Pentoxyresorufin-O-dealkylase – Biomarker užívaný pro měření aktivity enzymů CYP 450
<b>TBBPA</b>	TetraBrombisfenol A – Bromovaný zpomalovač hoření
<b>TBG</b>	Thyroxin Binding Globulin – Transportní bílkovina thyroxinu
<b>TBPA</b>	Thyroxin Binding PreAlbumin – Transportní bílkovina thyroxinu
<b>TDI</b>	Total Daily Intake – Denní množství látky, které bylo ohodnoceno jako neškodné pro zdraví, při dlouhodobém (celoživotním) příjmu
<b>TPO</b>	Thyroid PerOxidase – Peroxidáza štítné žlázy (enzym)
<b>TSH</b>	Thyroid Stimulatin Hormone – Hormon stimulující štítnou žlázu
<b>TTR</b>	Transthyretin – Souhrnný název pro transportní bílkoviny thyroxinu a retinolu
<b>WHO</b>	World Health Organization – Světová zdravotnická organizace pracující pod záštitou Organizace Spojených Národů