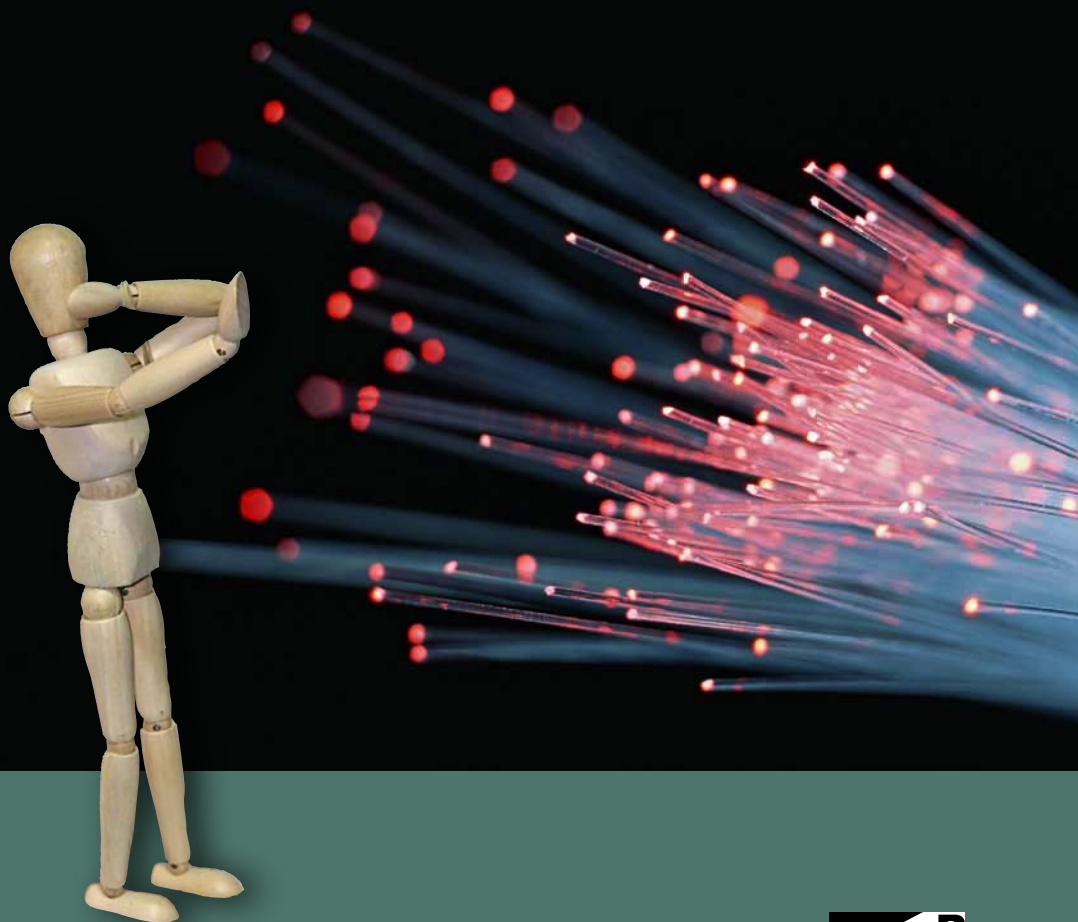


Nanobezpečnost

Petr A. Skřehot
Marcela Rupová



Výzkumný ústav bezpečnosti práce, v.v.i.

Petr A. Skřehot
Marcela Rupová

Nanobezpečnost



Výzkumný ústav bezpečnosti práce, v.v.i.
Jeruzalémská 9, 116 52 Praha 1

PRAHA 2011

Tato publikace shrnuje poznatky získané při řešení projektu Ministerstva práce a sociálních věcí č. HC 213/11 „Analýza kontaminace pracovního ovzduší nanočásticemi a stanovení účinnosti osobních ochranných pracovních prostředků pro ochranu dýchadel před účinky nanočástic na pracovištích“, který v roce 2011 řešil Výzkumný ústav bezpečnosti práce, v.v.i.

Autoři:

RNDr. Mgr. Petr Adolf Skřehot
Ing. Marcela Rupová

Recenzenti:

prof. Ing. Juraj Sinay, DrSc., Dr.h.c. mult. (Technická univerzita Košice)
prof. RNDr. Pavel Danihelka, CSc. (Vysoká škola báňská-Technická univerzita Ostrava)

Citace:

SKŘEHOT, P.A.; RUPOVÁ, M. *Nanobezpečnost*. Praha : Výzkumný ústav bezpečnosti práce, 2011, 240 s. ISBN 978-80-86973-89-0.

© Výzkumný ústav bezpečnosti práce, v.v.i., 2011

Požírování dotisků a kopií publikace nebo jejích částí je dovoleno jen se souhlasem vydavatele.

ISBN 978-80-86973-89-0

Obsah

1	Úvod	10
2	Nanotechnologie a nanomateriály	12
2.1	Nanotechnologie a její vývoj	12
2.2	Nanomateriály.....	16
2.2.1	<i>Obecné poznatky o nanomateriálech</i>	16
2.2.2	<i>Charakteristiky nanomateriálů</i>	17
2.3	Nanomateriály v životním a pracovním prostředí.....	21
2.3.1	<i>Bionanoobjekty</i>	21
2.3.2	<i>Přirozené nanočástice v atmosféře</i>	23
2.3.3	<i>Antropogenní nanočástice v životním prostředí</i>	28
2.3.4	<i>Nanočástice v pracovním ovzduší</i>	28
2.3.5	<i>Nanočástice ve výfukových plynech vznětových a zážehových motorů</i>	30
2.3.6	<i>Nanočástice v domácím ovzduší</i>	32
2.3.7	<i>Cigaretový kouř</i>	34
2.3.8	<i>Prach vznikající při demolicích budov</i>	35
2.3.9	<i>Nanomateriály ve spotřebním zboží</i>	37
2.4	Technické nanomateriály.....	39
2.4.1	<i>Uměle vyráběné nanomateriály</i>	39
2.4.2	<i>Uhlíkové nanotrubky a fullereny</i>	41
2.4.3	<i>Nanomateriály tvořené kovy</i>	42
2.4.4	<i>Nanomateriály tvořené oxidy kovů</i>	43
2.4.5	<i>Kvantové tečky</i>	43
2.4.6	<i>Dendrimery</i>	44
3	Interakce nanomateriálů s organismem	45
3.1	Cesty vstupu nanočástic do organismu.....	45
3.2	Příjem nanočástic dýchacím ústrojím.....	46
3.2.1	<i>Místa průniku</i>	46
3.2.2	<i>Translokace</i>	48
3.2.3	<i>Negativní účinky na zdraví v rámci dýchacího ústrojí</i>	52
3.2.4	<i>Zatížení plic</i>	53
3.3	Příjem nanočástic trávicím ústrojím	54
3.3.1	<i>Místa průniku</i>	54
3.3.2	<i>Translokace</i>	55
3.3.3	<i>Negativní zdravotní účinky spojené s příjmem trávicím ústrojím</i>	56
3.4	Příjem nanočástic přes kůži	58

3.4.1	<i>Místa průniku.....</i>	58
3.4.2	<i>Translokace</i>	60
3.4.3	<i>Negativní zdravotní účinky příjmu přes kůži</i>	60
3.5	<i>Příjem nanočástic injekčním podáním.....</i>	61
3.5.1	<i>Místa průniku.....</i>	61
3.5.2	<i>Translokace</i>	61
3.5.3	<i>Negativní zdravotní účinky příjmu do oběhového systému.....</i>	62
3.6	<i>Působení nanočástic v těle člověka.....</i>	63
3.6.1	<i>Akumulace, metabolismus a vyloučení.....</i>	63
3.6.2	<i>Metabolismus na buněčné úrovni</i>	65
3.6.3	<i>Interakce nanočástic s buněčnou membránou</i>	65
3.6.4	<i>Interakce nanočástic s krevními buňkami.....</i>	68
3.6.5	<i>Antioxidační reakce</i>	69
3.7	<i>Obranné reakce organismu</i>	69
3.7.1	<i>Mukociliární clearance v horních cestách dýchacích.....</i>	71
3.7.2	<i>Fagocytóza a pasivní příjem.....</i>	73
3.7.3	<i>Aktivace krycího povlaku a funkcionalizace.....</i>	76
3.7.4	<i>Adaptace vůči nanomateriálům</i>	76
4	Účinky nanočástic na lidské zdraví	77
4.1	<i>Onemocnění způsobená nanočásticemi a jejich predikce</i>	77
4.2	<i>Faktory ovlivňující toxické účinky nanočástic</i>	79
4.3	<i>Pronikání nanočástic do dýchacího ústrojí.....</i>	81
4.3.1	<i>Pulmonální toxicita.....</i>	81
4.3.2	<i>Depozice v plicích</i>	81
4.3.3	<i>Systémové účinky</i>	83
4.4	<i>Pronikání nanočástic do nervového systému</i>	84
4.4.1	<i>Neuronální absorpce přes olfaktorické nervy.....</i>	84
4.4.2	<i>Neuronální absorpce přes hematoencefalickou bariéru.....</i>	86
4.4.3	<i>Negativní zdravotní účinky neuronálního příjmu nanočástic a léčba</i>	86
4.5	<i>Pronikání nanočástic do jater, sleziny a ledvin.....</i>	88
4.6	<i>Nemoci vyvolané profesionální expozicí aerosolům.....</i>	89
4.6.1	<i>Statistika onemocnění dýchacích cest</i>	89
4.6.2	<i>Silikóza.....</i>	91
4.6.3	<i>Uhlokopská pneumokonióza.....</i>	92
4.6.4	<i>Azbestóza</i>	93
4.6.5	<i>Profesionální alergická rinitida.....</i>	94
4.6.6	<i>Profesionální bronchiální astma.....</i>	95
4.6.7	<i>Exogenní alergická alveolitida.....</i>	97
4.7	<i>Specifické odezvy organismu na vybrané technické nanomateriály</i>	98
4.7.1	<i>Fullereny.....</i>	98
4.7.2	<i>Uhlíkové nanotrubičky.....</i>	99
4.7.3	<i>Organické nanočástice</i>	101

4.7.4	Anorganické nanočástice.....	101
4.7.5	Kvantové tečky a nanokrystaly.....	103
4.8	Antimikrobiální účinky	103
5	Odhad rizik spojených s toxickými účinky nanomateriálů.....	105
5.1	Fyzikálně-chemické vlastnosti ovlivňující toxicitu nanomateriálů	105
5.1.1	Závislost toxicity na dávce.....	105
5.1.2	Závislost toxicity na velikosti částic.....	106
5.1.3	Závislost toxicity na měrném povrchu částic.....	107
5.1.4	Závislost toxicity na hmotnostní koncentraci částic	108
5.1.5	Závislost toxicity na chemických vlastnostech a krystalické struktuře nanočástic	108
5.1.6	Závislost toxicity na tvaru nanočástic	109
5.2	Hodnocení rizika toxického účinku	111
5.2.1	Odhad závažnosti expozice.....	111
5.2.2	Vztah dávky a účinku	114
5.2.3	Stanovení NOAEL a extrapolace na oblast nízkých dávek.....	115
5.2.4	Výpočet expoziční dávky	118
5.2.5	Výpočet rizika karcinogenity	121
5.2.6	Odhad rizika při nedostatku toxikologických údajů.....	122
6	Analýza a hodnocení pracovních rizik	124
6.1	Požadavky na hodnocení pracovních rizik a nejistoty	124
6.2	Metodika IVAM.....	128
6.2.1	Identifikace nebezpečí.....	130
6.2.2	Inventarizace pracovních postupů	131
6.2.3	Odhad pravděpodobnosti expozice nanomateriálům při pracovních činnostech.....	131
6.2.4	Určení kategorie rizika.....	131
7	Opatření pro prevenci rizik na pracovištích.....	134
7.1	Prevence rizik.....	134
7.2	Eliminace nebo snížení rizika u zdroje	135
7.2.1	Design.....	136
7.2.2	Náhrada nebezpečných látek, procesů a vybavení	136
7.2.3	Bariéry.....	136
7.3	Technická opatření.....	137
7.3.1	Nucená výměna vzduchu.....	137
7.3.2	Odtah aerosolů u emisního zdroje.....	137
7.3.3	Čištění vzduchu v uzavřeném okruhu.....	139
7.3.4	Monitoring kontaminace pracovního ovzduší.....	140

7.4	Organizační opatření.....	142
7.4.1	Administrativní prostředky.....	142
7.4.2	Zkrácení expoziční doby.....	142
7.4.3	Předběžná opatrnost.....	142
7.4.4	Školení a výcvik.....	143
7.4.5	Kontrolovaná pásma.....	143
7.4.6	Čistota na pracovišti.....	144
7.4.7	Osobní hygiena.....	144
7.4.8	Lékařské preventivní prohlídky.....	144
7.4.9	Řízení provozu a preventivní údržba.....	145
7.5	Osobní ochrana.....	146
7.5.1	Prostředky pro ochranu dýchacích orgánů.....	146
7.5.2	Ochranné oděvy.....	147
8	Management rizik.....	149
8.1	Současný pohled na nová rizika spojená s nanomateriály.....	149
8.2	Priorizace opatření pomocí metod Control Banding.....	150
8.3	Strategie snižování expozice nanomateriálům.....	153
8.4	Strategie přidělování prostředků osobní ochrany.....	154
8.5	Bezpečnostní list.....	155
8.6	Bezpečnostní značení.....	156
8.7	Likvidace nežádoucích úniků.....	157
9	Měření aerosolů v pracovním ovzduší s důrazem na nanočástice.....	158
9.1	Velikostní parametry měřených aerosolů.....	158
9.2	Používané metody.....	159
9.2.1	Měření na principu urychlení aerosolových částic v proudu vzduchu.....	160
9.2.2	Měření na principu difuze.....	166
9.2.3	Měření využívající foretické jevy.....	168
9.2.4	Měření na principu kondenzace.....	169
9.2.5	Měření na principu pohyblivosti v elektrickém poli.....	170
9.2.6	Měření na základě optických vlastností.....	171
9.2.7	Mikroskopie.....	172
9.3	Umístění měřicího přístroje nebo odběrového systému.....	178
9.4	Strategie měření.....	180
9.5	Měřicí postup.....	181
9.6	Volba podmínek měření.....	182
9.6.1	Reprezentativní měření.....	182
9.6.2	Měření v nejhorším případě.....	182
9.7	Zohlednění vlivu faktorů prostředí a referenční podmínky.....	182
9.8	Odběry vzorků z pracovního ovzduší.....	183
9.8.1	Plán odběrů.....	183

9.8.2	Vyhodnocení vzorku gravimetrickou metodou	184
9.8.3	Vyhodnocení kontinuálního měření pomocí čítačů částic	186
10	Profesionální expozice nanoaerosolům.....	189
10.1	Výběr pracovníků pro stanovení expozice.....	189
10.2	Odhad expozice.....	190
10.2.1	Základní strategie.....	190
10.2.2	Určení možné expozice	191
10.2.3	Určení faktorů ovlivňujících expozici na pracovišti.....	194
10.2.4	Stanovení expozice	194
10.3	Vyhodnocení inhalační expozice.....	196
10.3.1	Konvence.....	196
10.3.2	Stanovení expoziční dávky v respiračním systému.....	198
10.3.3	Výpočet frakce depozice částic v dýchacím systému.....	199
11	Nakládání s odpadem obsahujícím nanomateriály.....	202
12	Použitá literatura.....	203
13	Rejstřík.....	229

Anotace

V souvislosti s nanotechnologiemi a především pak s vlastním využíváním nanoproduktů v praxi se stále častěji volá po obezřetném přístupu. Tento postoj je správný, neboť o nanomateriálech a jejich nebezpečných vlastnostech toho stále ještě mnoho nevíme. Z dosavadních zkušeností však dobře víme, že vhodnou prevencí lze mnoha nežádoucím důsledkům předcházet. Tato prevence ovšem musí být systematická a musí vycházet ze znalostí existujících zdrojů rizik, toxicity nanomateriálů i možností ochrany zdraví člověka před jejich účinky. Usilovný výzkum v této oblasti tak postupně vedl ke vzniku nových multioborových disciplin, jakými jsou nanotoxikologie a nanobezpečnost. Nanotoxikologie se zaměřuje na výzkum interakcí nanostruktur s biologickými systémy s důrazem na objasnění vztahů mezi fyzikálními a chemickými vlastnostmi nanostruktur a toxickou odpovědí biologických systémů. Nanobezpečnost pak v návaznosti na tyto znalosti zavádí přiměřená opatření k tomu, aby byla zajištěna bezpečnost a ochrana zdraví lidí a životního prostředí. Základním předpokladem pro nanobezpečnost je management rizik, který vychází z aktuálních vědeckých a technických poznatků o používaných nanomateriálech, z opatření vyplývajících z právních a ostatních předpisů k zajištění bezpečnosti a ochrany zdraví při práci a z opatření zaměstnavatele přijatých s cílem předcházet nežádoucímu působení (nano)rizik.

S ohledem na své zaměření shrnuje tato kniha nejnovější poznatky o vlastnostech a biologických účincích nanomateriálů, a především pak informace o možné ochraně zdraví zaměstnanců exponovaných nanomateriálům na svých pracovištích. Věříme proto, že tato kniha nalezne uplatnění nejen v podnicích provozujících nanotechnologie, ale také u lékařů, toxikologů či odborníků na BOZP. Množství ohlasů k problematice nanobezpečnosti, které autoři zaznamenali i z akademické sféry, dává dobrý předpoklad, že kniha poslouží také jako výukový materiál pro přípravu nových odborníků na vysokých školách.

Poděkování

Tato kniha vznikla v rámci projektu Ministerstva práce a sociálních věcí č. HC 213/11: „Analýza kontaminace pracovního ovzduší nanočásticemi a stanovení účinnosti osobních ochranných pracovních prostředků pro ochranu dýchadel před účinky nanočástic na pracovištích“, který v roce 2011 řešil Výzkumný ústav bezpečnosti práce, v.v.i. Kromě vlastních poznatků byly pro vytvoření této knihy využity také odborné materiály Evropské komise a vybraných zahraničních výzkumných institucí, jež shrnují nejnovější poznatky o vlastnostech nanomateriálů a nanočástic. Autoři proto tímto děkují níže uvedeným institucím za možnost využití jejich publikací a výstupů.

Poděkování si zaslouží také odborní spolupracovníci projektu, kterými byli Dr. Ing. Vladimír Ždímal a kol., RNDr. Bohumil Kotlík, Ph.D., RNDr. Jaroslav Mráz, CSc., Ing. Karel Lach, CSc., Ing. Vladimír Mička a RNDr. Martin Civiš, Ph.D.

Současně autoři děkují také recenzentům této knihy prof. Ing. Juraji Sinayovi, DrSc., Dr.h.c. mult. a prof. RNDr. Pavlu Danihelkovi, CSc. za jejich podněty, které významně přispěly k celkovému zkvalitnění obsahové stránky tohoto díla.

K vytvoření této knihy byly s laskavým svolením použity dostupné odborné materiály těchto zahraničních subjektů:

Institut de Recherche Robert Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail (IRSST)
Queen's University of Kingston
L'Institut national de recherche et de sécurité (INRS)
Interfacultaire Vakgroep Milieukunde van de Universiteit van Amsterdam (IVAM)
U.S. Environmental Protection Agency (US EPA)
National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)
European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA)

1 Úvod

Aerosol je všudypřítomnou složkou atmosféry země. Jemné a ultrajemné částice v ovzduší a koloidní částice ve vodách se vyskytovaly vždy a byly a jsou součástí životního prostředí na této planetě. Jejimi zdroji jsou především sopečné erupce, lesní požáry, oceány, půda nebo i samotná biosféra (např. jehličnaté stromy, pyl, spory plísní, mikroorganismy aj.). Nejnověji emise aerosolů zvyšuje i člověk, a to nejrůznější činností.

Atmosférický aerosol je definován jako soubor tuhých, kapalných nebo směsných částic o velikosti v rozsahu 1 nm až 100 μm . Významně se podílí na důležitých atmosférických dějích, jako je vznik srážek a teplotní bilance Země. Částice v ovzduší představují různorodou směs kapalného a pevného aerosolu rozličné velikosti a původu, organického a anorganického složení s komplexním toxickým a karcinogenním potenciálem. Nemusí se jednat jen o nebezpečí vycházející z chemické podstaty vlastních částic, ale také ze schopnosti vázat na svůj povrch další nebezpečné agens, jakými jsou chemické látky nebo mikroorganismy.

Živé organismy se během evolučního procesu buď dokázaly přizpůsobit změnám, které nastaly v podmínkách na Zemi nebo zanikly. Zánik nastal převážně v situaci, kdy nastala prudká změna v podnebí nebo jiných životních podmínkách (infekce), na které organismy nedokázaly rychle reagovat. Ty organismy, které však díky své genetické výbavě dokázaly odolat nastalým změnám, přenášely svoji rezistenci na další generace. Předpokládá se tudíž, že zdravý jedinec, včetně člověka, je schopen bez vážného poškození zdraví odolat expozici běžným ultrajemným aerosolům, na jejichž fyzikálně-chemické vlastnosti (morfologii a chemické složení) byl v průběhu evoluce adaptován. Jiná situace se předpokládá, dojde-li ke kontaktu organismu s velkým počtem nanočástic anebo s nanočásticemi umělého původu, na které není lidské tělo zvyklé.

Nanomateriály proto představují ve studiích zabývajících se kontaminací životního a pracovního prostředí nový prvek s velkým významem [7]. Větší pozornost se jim začala věnovat v souvislosti s prvními publikacemi z roku 1980 týkajícími se uhlíkových nanovláken [19], fullerenu [42] a keramických nanočástic [53]. Od té doby se však počty publikovaných vědeckých poznatků a výzkumných prezentací rok od roku dramaticky zvyšuje. V roce 1990 bylo na toto téma evidováno méně

než 1000 publikací ve vědeckých časopisech, zatímco v roce 2004 to bylo již více jak 28 000 [54].

V souvislosti s rozvojem obecných poznatků o nanomateriálech se však začal postupně otevírat nový problém týkající se jejich toxicity a potenciálního ohrožení lidského zdraví. Na přelomu prvního a druhého desetiletí 21. století tak vznikl pojem nanobezpečnost. Nanobezpečnost je dnes chápána jako multioborová disciplína, jejímž cílem je vymezit rizika spojená s nanomateriály a navrhopvat/vyvíjet opatření pro předcházení jejich nežádoucím důsledkům.

Ačkoli se v poslední době stále častěji hovoří o nanočásticích, dlužno podotknout, že nejen v atmosféře, ale také na pracovištích se tyto částice vyskytují odnepaměti coby přirozená součást ovzduší. Díky nejnovějším poznatkům moderní vědy ale začínáme postupně chápat jejich vlastnosti a spolu s tím také rizika, která mohou pro lidské zdraví představovat. Obzvlášť významné se toto téma ukazuje v provozech využívajících nanotechnologie, kde jsou zaměstnanci vystavováni účinkům nanočástic umělého původu (nebo z nepřirodních materiálu), o jejichž toxicitě toho stále ještě mnoho nevíme.

V současné době se většina odborné veřejnosti shoduje na těchto základních oblastech spojených s nanobezpečností, jež představují hlavní směry výzkumu z pohledu lékařského, legislativního a etického:

- identifikace nanomateriálů a popis souvisejících rizik,
- měření expozice nanomateriálům,
- posuzování rizik nanomateriálů v souladu s platnou legislativou,
- in vivo studie pro posouzení zdravotních dopadů nanomateriálů,
- validace metod in vitro a doporučených metod pro stanovení fyzikálně-chemických vlastností jako metod pro stanovení účinků na zdraví,
- definování přípustných expozičních limitů pro profesionální expozici,
- stanovování účinnosti ochranných opatření navržených na ochranu před nanomateriály,
- školení a odborný výcvik pracovníků,
- vydávání příruček s pokyny pro činnosti zahrnující praktickou manipulaci s nanomateriály na pracovišti a všeobecná celospolečenská osvěta.

Pro naplnění některých z výše uvedených cílů vznikla i tato kniha, která je určena především pro odborníky, ale své využití nalezne jistě také u bezpečnostních techniků, hygieniků, lékařů, toxikologů či environmentalistů. Cílem knihy je podat v co možná nejširší míře aktuální informace o základních vlastnostech nanomateriálů a jejich toxicitě, o bezpečnosti práce s nimi a o možnostech ochrany zdraví lidí vystavených jejich účinkům na pracovištích.

2 Nanotechnologie a nanomateriály

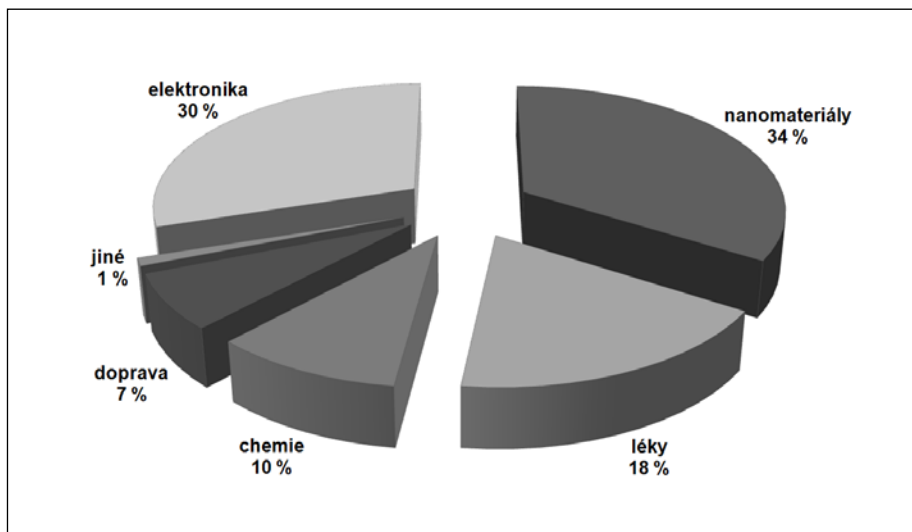
2.1 Nanotechnologie a její vývoj

Nanotechnologie v současnosti vedou k rostoucímu počtu vyspělých materiálových inovací uplatňujících se v mnoha odvětvích, jakými jsou například zdravotní péče, energetika, potravinářství, informatika, kosmetika aj. (viz obrázek 1). Kvůli svým různorodým a často novým vlastnostem mají nanomateriály široké spektrum možného využití (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Aplikace nanotechnologií v praxi.

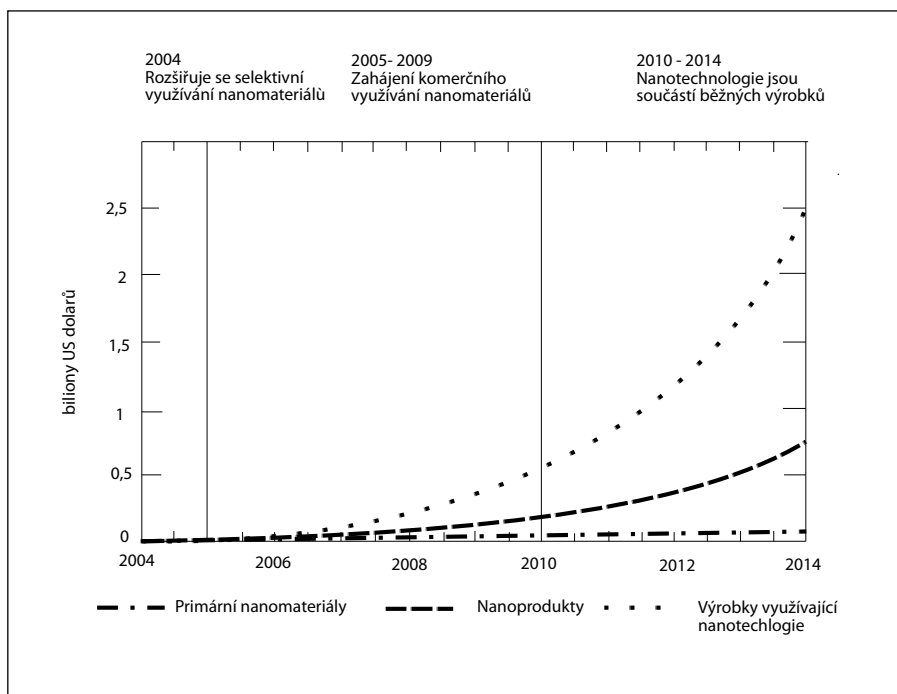
Průmyslový sektor	Příklad současných a potenciálních aplikací
Automobilový průmysl, letectví a kosmonautika	Pevnější a lehčí materiály; světlejší malby, nátěry a laky s barevnými a prostorovými efekty; odolnost proti korozi a špíně; senzory k optimalizaci chodu motorů; ledové senzory na křídlech letadel; aditiva do diesellových paliv ke zlepšení účinnosti spalování; trvanlivější a recyklovatelné pneumatiky.
Elektronika a komunikace	Výkonnější paměťová zařízení a miniaturizované procesory; solární články; čtečky elektronických knih; rychlé počítače a počítačové hry; bezdrátová technologie; ploché obrazovky.
Chemie a materiály	Pigmenty; keramické prášky; inhibitory koroze; multifunkční katalyzátory; špíně odolná a samočistící okna; trvanlivé tkaniny a oděvy; membrány na separaci materiálů pro úpravu vody; funkční vrstvy a multivrstvy; teplotní izolace.
Farmacie, biomedicína a biotechnologie	Aktivní léky a medikamenty; zdravotní nepřilnavé povrchy; léky na míru, působící na specifické orgány; biokompatibilní plochy pro implantáty; orální vakcíny; regenerace kostí a tkání; výrobky schopné samodiagnostikace.
Kosmetika	Průhledné opalovací krémy; abrazivnější zubní pasty; make-up, zejména trvanlivější rtěnky a oční stíny; hydratační přípravky s hojivými a antioxidačními vlastnostmi.

Zdravotní péče	Miniaturizace diagnostických zařízení a technik, nanodetekce, obalování tkání a implantátů ke zlepšení biokompatibility a bioaktivity; multifunkční senzory; DNA testy; membrány na dialýzu; tepelné ničení nádorů; genová terapie: nanovektory pro genový transfer; mikrochirurgie a rekonstrukční medicína: nanoimplantáty a protězy, nanoroboty pro léčbu prováděnou zevnitř těla pacienta.
Energetika	Nová generace fotovoltaických článků; nové typy baterií; chytrá okna; účinnější izolační materiály; umělá fotosyntéza („zelená energie“); skladování vodíku.
Životní prostředí a ekologie	Redukce emisí oxidu uhličitého; odsolování mořské vody; účinnější a méně škodlivé pesticidy a hnojiva; netoxické vrstvy snímačů pro monitorování prostředí; obnova a recyklace stávajících zdrojů; specifické chemické analyzátoři.
Obrana	Detekce a kontrola chemických a biologických čidel; miniaturizované monitorovací systémy; přesnější navigační systémy; lehčí, samoopravitelné látky.
Průmyslový sektor	Přesné inženýrství k produkci nové generace mikroskopů a měřicích zařízení a nových nástrojů k manipulaci s hmotou na atomové úrovni.



Obrázek 1: Ekonomický význam využívání nanotechnologií v jednotlivých odvětvích v roce 2010 [14].

Pro své zajímavé uplatnění představují nanotechnologie stále významnější ekonomickou a technologickou výzvu. Světový trh s nanoprodukty, který se začínal rozvíjet v roce 2001, byl tehdy odhadován na 40 miliard dolarů. Podle předpovědí americké Lux Research Inc. z roku 2004 by však mohl trh s výrobky využívajícími nanotechnologie a nanomateriály do roku 2014 dosáhnout objemu až 2600 miliard dolarů (tj. 2,6 bilionu USD) a trh s meziprodukty vhodnými pro další zpracování či využití pak přibližně 750 miliard dolarů. Z prognózy rovněž vyplývá, že v návaznosti na významný růst produkce a využívání nanoproduktů a nanotechnologií, musí dojít i ke zvýšení produkce primárních nanomateriálů. Předpokládá se však, že bude docházet k postupnému snižování jejich jednotkové ceny, tudíž celkové investice v této oblasti nebudou příliš navyšovány (viz obrázek 2)

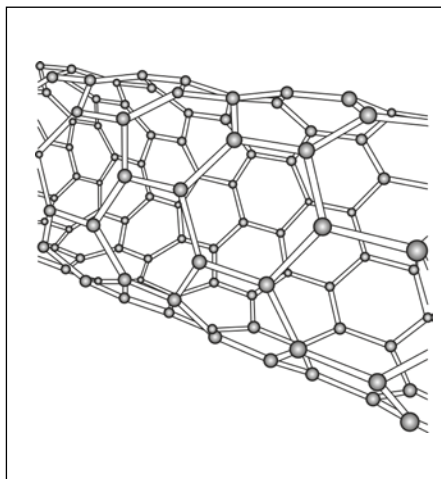


Obrázek 2: Odhad nárůstu trhu s nanomateriály a nanoprodukty v letech 2004 – 2014 [13,15].

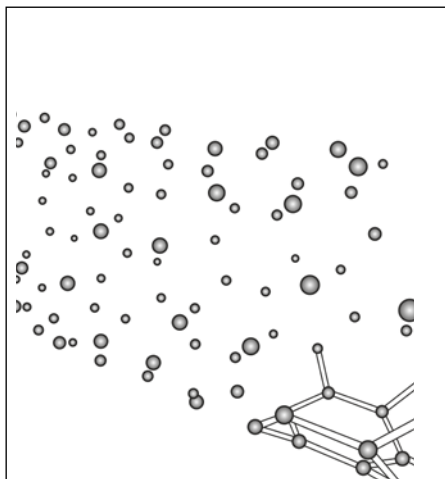
Na trhu se již nyní objevuje široká škála výrobků obsahujících nanomateriály zejména obsažené v kapalném prostředí nebo gelu. Oxid titaničitý, který je součástí různých kosmetických masť a opalovacích krémů, které zabraňují průniku UV záření na pokožku, má rozměry v řádu od 50 do 100 nm. Saze, které jsou používány jako aditivum do automobilových pneumatik, mají rozměr od 50 do 100 nm i více.

Je pravděpodobné, že nanočástice oxidu titaničitého z kosmetických přípravků se dříve či později dostanou do odpadních vod. Na druhé straně převážná část sazí z pneumatik je z velké části recyklována nebo skončí na skládkách pevných odpadů. Avšak i zde dochází ke znatelným inovacím.

Uhlíkové nanotrubky, jedностěnné i víceštěnné (SWCNTs resp. MWCNTs) (viz obrázek 3) s poměrem 50 – 100 : 1 jsou mimořádně tuhé a silné po celé své délce, a proto se staly součástí různých kompozitních materiálů. Předmětem intenzivního výzkumu je kupříkladu jejich využití pro výrobu pneumatik. Dendrimery jsou rovněž součástí různých kosmetických přípravků osobní hygieny a ochrany a detergentů. Nanomateriály jsou přítomny rovněž v textilních materiálech vzdorujících znečištění a vzniku skvrn. Předpokládá se, že i tyto nanočástice proniknou do odpadních vod a současné systémy čištění odpadních vod je nezachytí, takže jejich osud zkončí v povrchových vodách a tocích, příp. budou pronikat až do vod podzemních.



Obrázek 3a: Jednostěnná uhlíková nanotrubka (SWCNT).



Obrázek 3b: Schema vzniku SWCNT spojováním uhlíkových atomů při kondenzaci z plynné fáze.

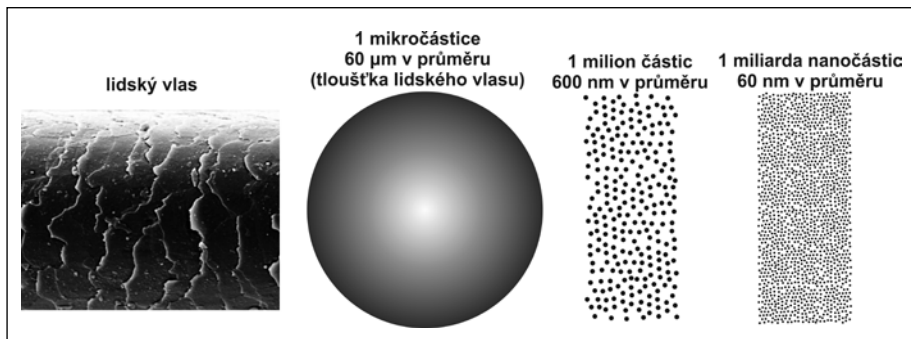
2.2 Nanomateriály

2.2.1 Obecné poznatky o nanomateriálech

Nanomateriál je objekt s jedním či více vnějšími rozměry nebo vnitřní strukturou menší jak 100 nm, a který může projevovat nové vlastnosti ve srovnání se stejným materiálem v mikro či makro měřítku [55,126]. Nanomateriály mohou být v podobě částic, vrstev či vláken anebo nanostrukturovaných objektů menších jak 100 nm. Z hlediska zaměření této knihy jsou klíčové nanočástice (především přítomné v ovzduší – tzv. nanoaerosoly) a proto se i nadále budeme věnovat především této formě nanomateriálů.

Pro získání představy o velikosti nanočástic a o jejich počtu, který může vzniknout pouhým dělením původního materiálu, lze použít srovnání s běžně známými objekty, jako je například lidský vlas. Průměr lidského vlasu činí 60 μm . Pokud bychom si měli kapalnou kulovou částici o tomto průměru, mohli bychom jejím třístěním získat 1 milion identických kulových částic o průměru 600 nm, resp. 1 miliardu částic o průměru 60 nm (viz obrázek 4). Stále by však měl zkoumaný vzorek tutéž hmotnost. Tato aproximace poskytuje zřetelnou představu o významu počtu částic v daném objemu vzduchu, kdy je i laikovi zřejmé, že 1 miliarda částic, kterou by kupříkladu vdechl, představuje pro jeho zdraví vyšší hrozbu, než jedna částice o velikosti 60 μm . Naproti tomu celková hmotnost vdechnutého aerosolu nemá žádnou vypovídací hodnotu, neboť by uvedená osoba v obou případech přijala totéž množství. Proto také stanovování hmotnostní koncentrace aerosolu v daném objemu vzduchu, jak bude blíže uvedeno v dalších kapitolách, nemá pro hodnocení závažnosti expozice žádný praktický význam.

Pro popis nanočástic, resp. nanoaerosolů, se používá obvykle několik fyzikálních parametrů současně. Předně se jedná o velikost částic, jejich tvar, měrný povrch a distribuci hmoty v jednotlivých velikostních frakcích. V případě jasně definovaných makromolekul nebo polymerů se pak analytici stanovuje jejich chemické složení a tedy i molekulová hmotnost. Zjišťování a měření jednotlivých parametrů aerosolů tedy není snadný úkol. Cílem je stanovit jejich aktuální charakteristiky poté, co vstoupí do určité složky pracovního nebo životního prostředí (ovzduší, voda, půda), avšak s ohledem na vlastnosti takto malých částic, se tato směs neustále mění (např. částice se mohou spojovat, sedimentovat apod.). Také je potřeba dokázat odlišit stanovované částice od okolních přirozeně se vyskytujících částic (pozadí), což lze provádět s velkými obtížemi například pomocí měření v duálním systému nebo pomocí analýzy sebraného vzorku elektronovou spektroskopií.



Obrázek 4: Porovnání velikostí částic vzniklých dělením částice o průměru 60 μm odpovídající tloušťce lidského vlasu [16].

2.2.2 Charakteristiky nanomateriálů

Nanomateriály představují pozoruhodnou formu hmoty, u níž se již začínají uplatňovat kvantové jevy doposud známé pouze u atomů a molekul. Zvláště výrazné je to u objektů menších jak 20 nm, přičemž u částic menších jak 5 nm tyto jevy zcela dominují. U struktur menších jak 5 nm již více jak polovina všech molekul vytváří jejich vlastní povrch, což určuje jejich chování. Na strukturu částice v takovém případě již nelze nahlížet klasickým způsobem, neboť povrch není kontinuem. Není možné si ji tedy představovat jako pevnou částičku či prachové zrnko. Vhodnější je přirovnání spíše k pěnovému míčku, který je ve většině svého objemu dutý a je ohraničen povrchovou vrstvou vzájemně spojených molekul mateřské látky. Typickým příkladem mohou být molekuly fullerenu, které již sami o sobě jsou nanočásticemi. Elektronický stav takto malých částic je určen elektronickým stavem jednotlivých molekul, který se může měnit. Jejich konfigurace hraje dominantní roli při uplatnění interakcí částice s molekulami, jinými částicemi, viry a buňkami [123]. Nanomateriály se vyznačují společnými znaky, které jsou závislé na jejich velikosti. Základní strukturou jsou stavební jednotky, které mohou být:

- nanočástice s definovanými vlastnostmi: rozměry, tvarem, atomovou strukturou, mezifázovým rozhraním a chemickým složením. Rozměry jsou limitovány v oblasti od molekul k pevným částicím menším než 100 nm. Vlivem malých rozměrů v některých případech počet povrchových atomů převyšuje počet atomů ve vnitřním objemu;
- shluky velmi různorodě uspořádané v makroskopických multiklastrových materiálech. Chemicky identické částice mohou být těsně uspořádané, samostatné nebo podléhající koalescenci. Mohou vytvářet nanodrátky, nanotrubičky, nanokompozity, keramické nebo jiné tenké filmy nebo vrstvy;

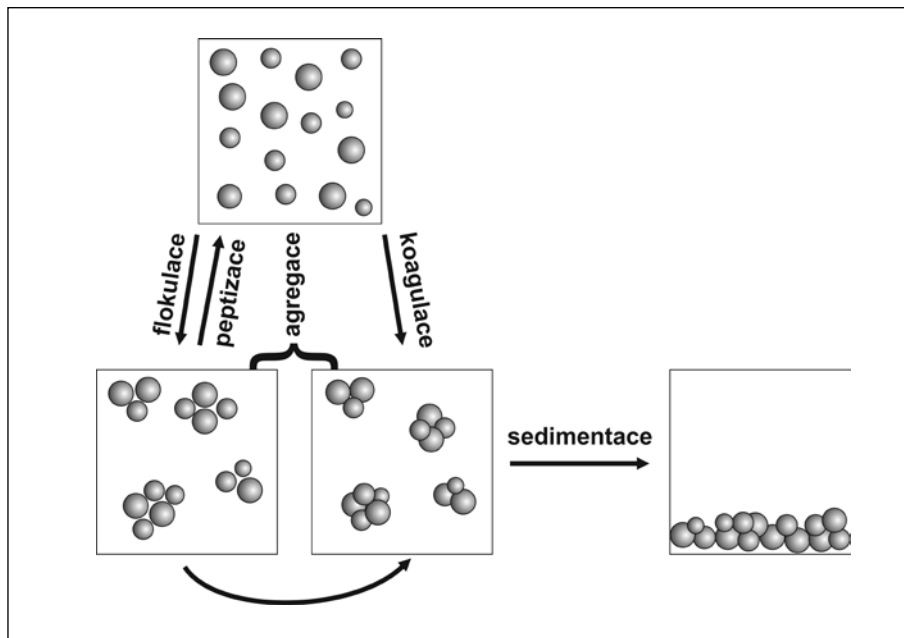
- souvislé celky, které mohou sloužit pro vytváření rozměrnějších struktur a materiálů vhodných pro technické aplikace (textilie apod.).

Ve vodných systémech je jako obecný termín pro nanočástice přijímán koloid. Zde se uvažují nerozpustné částice v rozmezí 1 nm až 1 μm rozptýlené v kapalině. V analytické chemii se však za rozpustné látky běžně uvažují i částice, které projdou membránou s velikostí pórů 450 nm, což je však z fyzikálního hlediska nesprávné. Tato frakce v sobě zahrnuje nejen volné částice, ale i látky koloidní povahy, které jsou živými organismy přijímány zcela jinou cestou než disociované organické látky nebo sloučeniny kovů.

Nejen umělé, ale i přirozeně se vyskytující nanočástice představují prvek mimořádného zájmu. Na této velikostní úrovni totiž probíhá většina přírodních procesů, které nejsou stále dostatečně dobře popsány a definovány. Kapalně koloidy zahrnují makromolekulární organické sloučeniny, jako jsou huminové kyseliny a fulvokyseliny, proteiny, peptidy a anorganické látky v koloidní formě, jako např. hydratované železité ionty a oxidy manganu. Jejich nepatrná velikost a obrovský měrný povrch je činí významnými z hlediska možné asociace s organickými i anorganickými polutanty. Navíc velká povrchová energie, tzv. kvantové uvěznění (quantum confinement) a konformační chování představují významné vlivy na chování koloidních částic.

Vlastnosti nanočástic jsou přímo závislé na jejich rozměrech a ochotě vytvářet větší celky – agregáty. Platí to jak v kapalném, tak plynném prostředí (ovzduší), avšak v kapalinách se tento proces uplatňuje méně díky solvataci a sdílení povrchového náboje s molekulami kapaliny. Samotné nanočástice rozptýlené v ovzduší se díky své nepatrné velikosti chovají stejně jako molekuly plynů. Pro své malé rozměry a velmi nízkou hmotnost nepodléhají sedimentaci, a proto mohou ve vzduchu setrávat po velmi dlouhou dobu. To platí zejména, je-li jejich koncentrace velmi nízká. Při vysokých koncentracích však nanočástice ochotně podléhají procesu agregace.

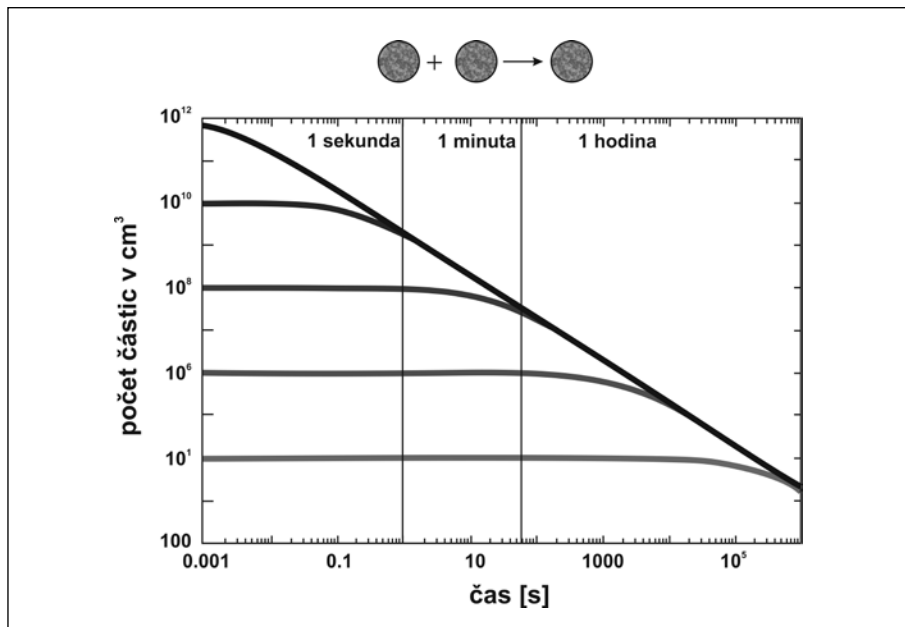
Podstatou agregace jsou vzájemné srážky jednotlivých aerosolových částic, které se tak spojují ve větší celky. V takovém případě střední velikost částic roste, avšak celková hmota částic v jednotce objemu zůstává stejná. V závislosti na prostředí a typu nanomateriálů mohou v relativně krátkém čase vznikat agregáty (asociáty) (podmíněné vznikem chemických vazeb) nebo aglomeráty (uplatnění Van der Waalsových sil, elektrostatické síly, či povrchového napětí). Při agregaci nedochází ke zrušení fázového rozhraní mezi jednotlivými částicemi a disperzním prostředím a ke zmenšení plochy jejich povrchu. Malé částice si zachovávají identitu, pouze ztrácejí kinetickou nezávislost – agregát se pohybuje jako celek (kinetická jednotka).



Obrázek 5: Agregace disperzních částic [114].

Agregace, při níž vznikají shluky volně vázaných částic, se nazývá flokulace. Je to vratná reakce, takže agregáty mohou být velmi mírným zásahem převedeny zpět na koloidní systém (peptizace). Mohou ale také přecházet na pevněji vázané shluky. Pochod, při kterém vznikají agregáty pevně vázaných částic (vzdálenost částic v agregátu je řádově rovna velikosti molekul), je označován jako koagulace. Koagulace není vratná a vytvořený koagulát nelze bez vynaložení dostatečně velké energie peptizovat – převést zpět na koloidní systém. Po dosažení určité velikosti agregátů dochází k sedimentaci, což vede k zániku disperzního systému a jeho rozdělení na makrofáze (viz obrázek 5). Není-li známa povaha agregátu, nebývají tyto termíny rozlišovány a často se používá pouze termínu koagulace [114].

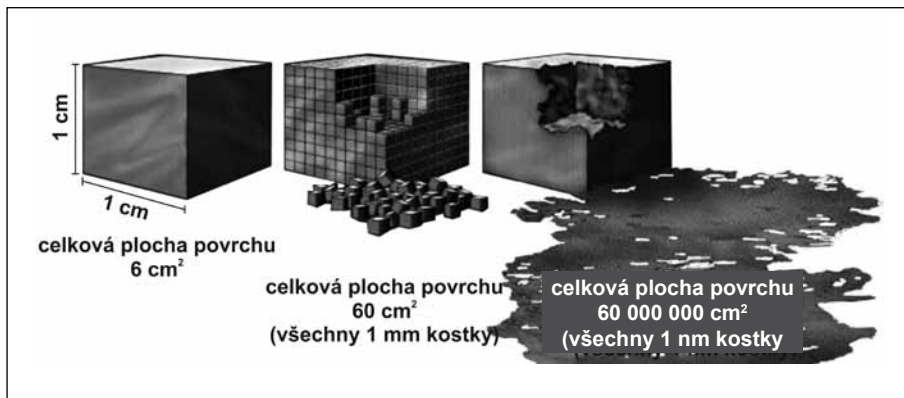
Agregace je děj spontánní a rychlý a v závislosti na koncentraci aerosolu mu jednotlivé nanočástice podléhají již po několika vteřinách od svého vzniku [111]. Z tohoto důvodu z aerosolu neustále mizí velké množství malých částic a současně vzniká mnoho větších agregátů. Například 50 % částic o velikosti 0,5 nm vytvářejících aerosol o koncentraci 1000 mg.m^{-3} podlehne agregaci během pouhých 0,4 mikrosekundy (viz obrázek 6). Naproti tomu u aerosolu tvořeného částicemi o velikosti 5 nm a koncentraci 1 mg.m^{-3} , bude čas potřebný k agregaci 50 % částic 300x delší, tj. 0,12 sekund. Se snižující se koncentrací aerosolu a velikostí převažujících částic bude doba potřebná k agregaci narůstat.



Obrázek 6: Úbytek počtu částic v čase při různých počátečních koncentracích částic v ovzduší v důsledku uplatnění agregace [112].

Uvedené procesy jsou odpovědné za to, že ve velikostním spektru běžného atmosférického aerosolu nacházíme dvě charakteristická maxima – jedno okolo 20 nm a druhé okolo 300 nm. Stejně procesy se uplatňují i u uměle vznikajících nanočástic. Naopak dodáváme-li do systému energii, může docházet ke vzniku malých částic z větších (frakcionalizace). Proto je potřeba na aerosoly vždy pohlížet jako na dynamický systém, což komplikuje jeho měření nejen na pracovištích (zvláště, pokud se parametry emisního zdroje průběžně mění).

S tím, jak se částice zmenšují, zvyšuje se jejich měrný povrch. Podstatu lze vysvětlit pomocí obrázku 7. Zde je znázorněno, jak postupně roste celkový povrch částic vzniklých postupným dělením krychle o délce hrany 1 cm. Při délce hrany vzniklých krychliček 1 mm bude jejich celkový povrch činit 60 cm² a při délce hrany 1 nm pak již neuvěřitelných 6000 m², což odpovídá velikosti fotbalového hřiště. Nárůst měrného povrchu vede ke zvětšení plochy, na které může docházet k chemickým reakcím s molekulami okolní látky, díky čemuž vzrůstá celková reaktivita daného systému. To je důvodem, proč je prach z některých za normálních okolností nehořlavých látek pyroforický (např. kovy jako Fe, Al, U aj.). Tato skutečnost se samozřejmě odráží také ve vysoké bioaktivitě nanočástic, která je způsobena aktivací většího počtu reaktivních skupin na povrchu dané částice.



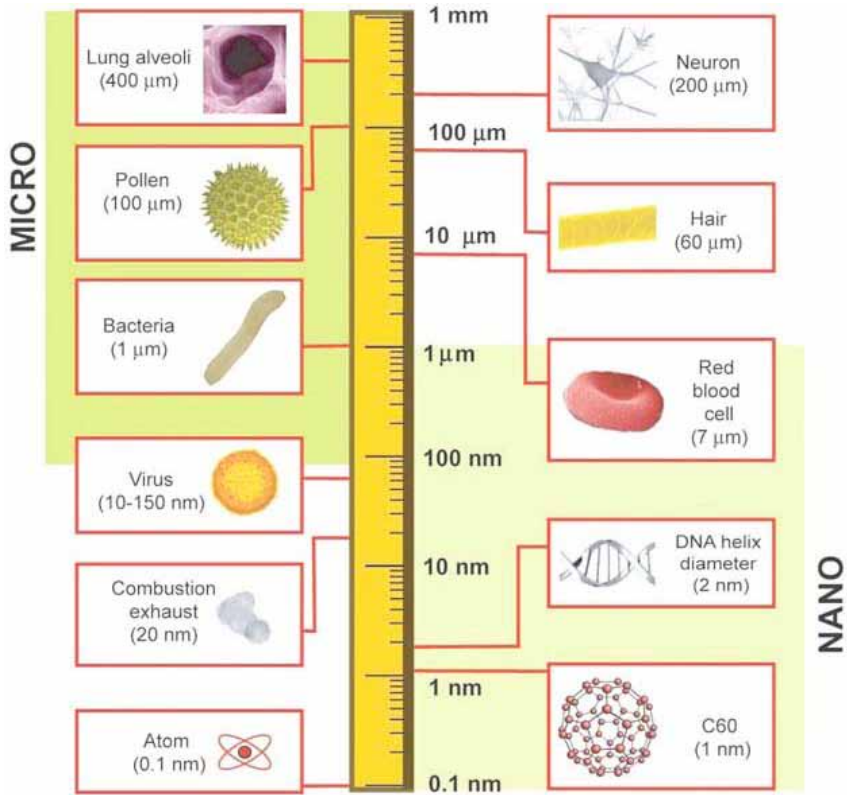
Obrázek 7: *Nárůst měrného povrchu částic při jejich dělení [17].*

Chceme-li tedy predikovat toxikologické vlastnosti nanočástic, musíme dostatečně věrohodně popsat morfologii, velikostní distribuci, fázové složení, měrný povrch, a fyzikální (povrchový náboj, zeta-potenciál aj.) a chemické vlastnosti povrchové vrstvy daných nanočástic. Je zřejmé, že v současné době neexistuje jednoduchý a univerzální, ekonomicky přijatelný a dostatečně rychlý postup pro stanovení všech těchto klíčových vlastností nanočástic, a proto je hodnocení rizik spojených s nanočásticemi těžko řešitelný úkol. Na vyhodnocování určitých parametrů již jsou vypracovány rutinní postupy, uplatňují se však převážně v provozech vyrábějících nanočástice nebo nanomateriály a používají se za účelem sledování kvality vyráběného produktu.

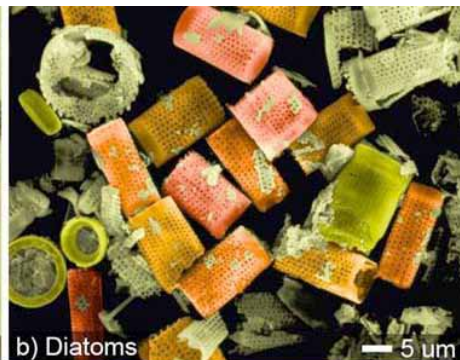
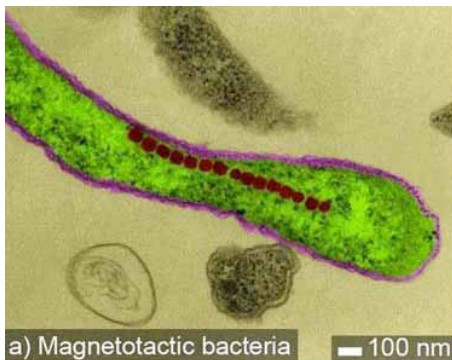
2.3 Nanomateriály v životním a pracovním prostředí

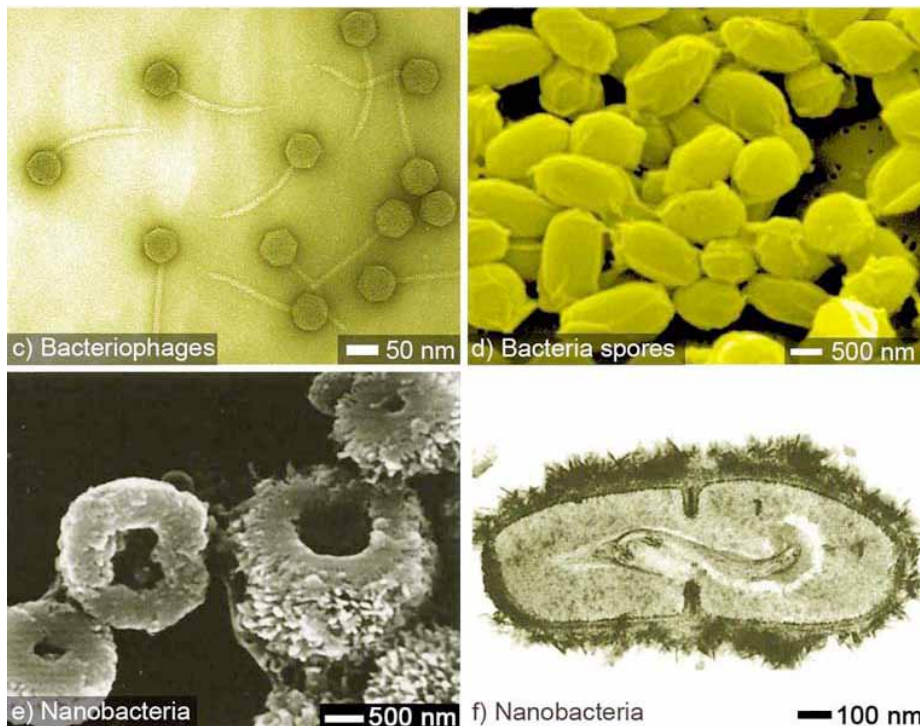
2.3.1 Bionanoobjekty

Ačkoli se v posledních letech hojně hovoří o nanomateriálech (zejména pak v souvislosti s nanotechnologiemi) málo se již zdůrazňuje, že nanoobjekty tvoří přirozenou součást přírody. I naše vlastní existence je na nich de facto založena, protože některé z nich tvoří základní stavební kameny živé hmoty. Mezi tyto bionanoobjekty řadíme buňky a jejich části (jádro, mitochondrie, buněčnou membránu, membránové receptory aj.), viry i samotnou DNA, která je složitou makromolekulou o průměru 2 nm. O několik řádů rozměrnějšími objekty (mikroobjekty) jsou pak pylová zrna, roztoči a jejich trus, šupinky kůže, neuronová síť v mozku či plicní sklípky (viz obrázek 8). Některé z pozoruhodných bioonanoobjektů pak uvádí obrázek 9.



Obrázek 8: Přehled základních bionanoobjektů a jejich velikosti [16].





Obrázek 9: Bionanoobjekty: (a) *Aquaspirillum magnetotacticum* - bakterie v jejichž nitru se nachází nanočástice oxidů železa; (b) rozsivky tvořené křemennou schránkou; (c) bakteriofágy; (d) výtrusy bakterie *Bacillus anthracis*, které jsou schopné přežít po mnoho let; (e) kolonie nanobakterií; (f) *Nanobacterium sanguineum* s charakteristickými chloupky z apatitu [16].

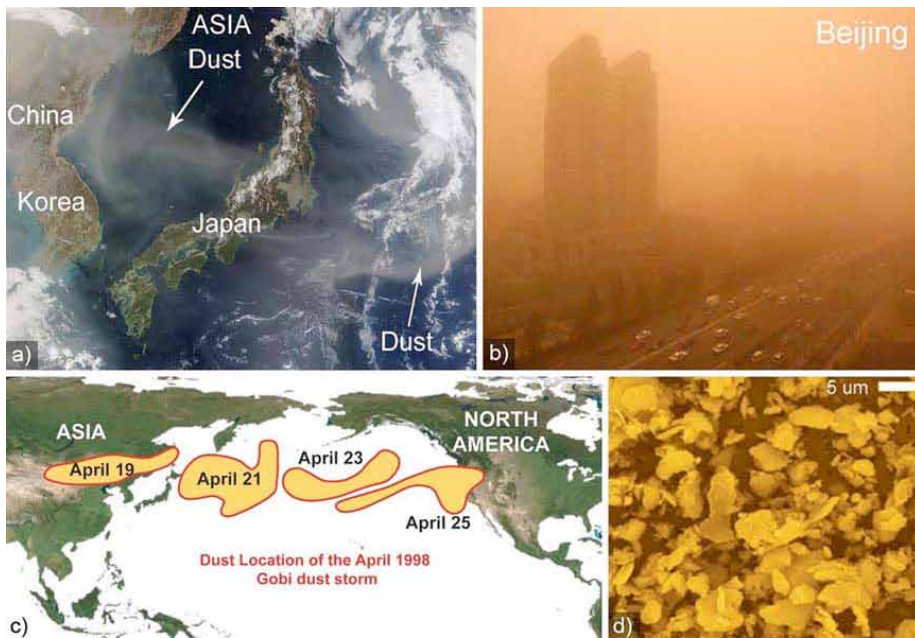
2.3.2 Přirozené nanočástice v atmosféře

Jak již bylo zmíněno v úvodu, nanočástice se v přírodě vyskytují velmi hojně, protože jsou výsledkem celé řady přírodních procesů, jako jsou fotochemické reakce, sopečné erupce, lesní požáry, eroze půd. Mohou být také biogenního původu (rostliny a živočichové). Ačkoliv si obvykle znečištění ovzduší spojujeme s činností člověka (doprava, průmysl, spalování uhlí atd.), naprostou většinu nanočástic produkují abiogenní přírodní procesy [16, 77]. Člověk se dle nejnovějších odhadů podílí na vzniku již více jak 50 % z celkového produkovaného množství aerosolů. Odhaduje se, že nejvýznamnějšími přírodními zdroji atmosférického aerosolu jsou: částice pocházející z půd (větrná eroze) s malým podílem (<1 %) sopečného prachu ($16,8 \cdot 10^6$ tun), mořské soli ($3,6 \cdot 10^6$ tun), přírodní a antropogenní sulfáty ($3,3 \cdot 10^6$ tun), produkty spalování biomasy kromě sazí ($1,8 \cdot 10^6$ tun), průmyslové

zdroje včetně sazí ($1,4 \cdot 10^6$ tun), přírodní a antropogenní uhlovodíky vyjma metanu ($1,3 \cdot 10^6$ tun), přírodní a antropogenní dusičnany ($0,6 \cdot 10^6$ tun) a částice biologického původu ($0,5 \cdot 10^6$ tun) [67].

Nejvýznamnějším zdrojem nanočástic jsou prachové bouře. Migrace jak minerálního prachu tak antropogenních znečišťujících látek mezi kontinenty jsou v poslední době předmětem intenzivního zkoumání. Přibližně 50 % částic atmosférického aerosolu nacházejících se v troposféře jsou minerály pocházející z pouští [16, 68]. Velikost částic při písečné bouři se pohybuje od 100 nm do několika mikronů (viz obrázek 10 d) z čehož 1/3 až 1/2 prachových částic je menších než $2,5 \mu\text{m}$ [16, 77, 68]. Částice o velikosti 100 nm až 200 nm dosahují koncentrací $1500 \text{ částic} \cdot \text{cm}^{-3}$ [16, 69].

Meteorologickým pozorováním a matematickým modelováním bylo odhaleno deset nejvýznamnějších epicenter prachových bouří (viz obrázek 10 e): (1) Solné pláně v Kalifornii, (2) Patagonie, (3) Altiplano, (4) oblast Sahelu, (5) Sahara, (6) pouštní oblasti v Namibii, (7) údolí řeky Indus, (8) poušť Taklimakan, (9) poušť Gobi, (10) údolí jezera Eyre [16, 77].



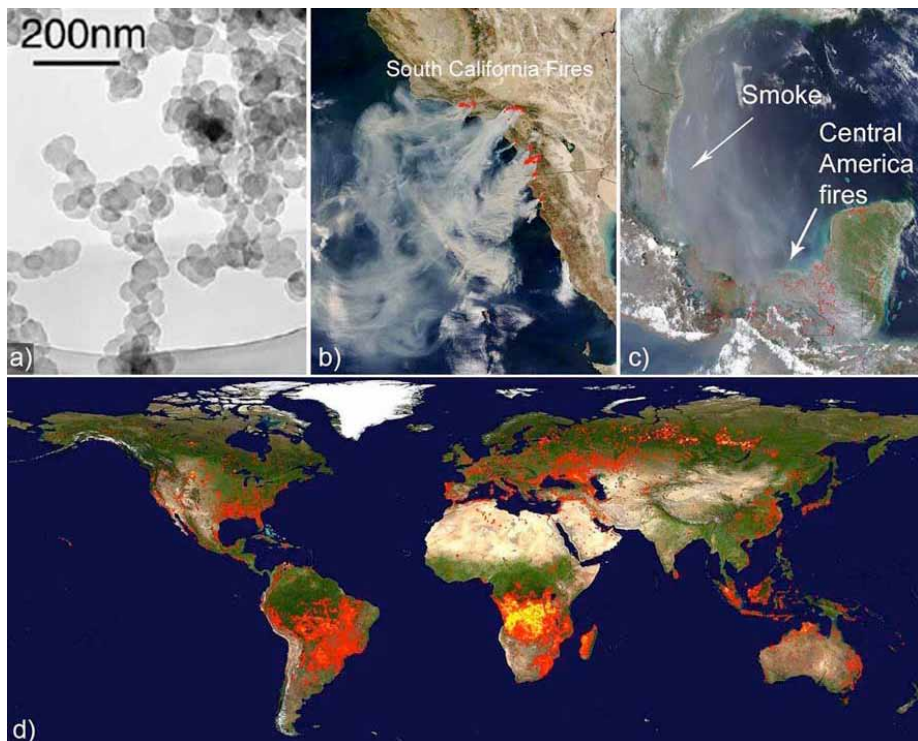


Obrázek 10: Písečné bouře v makro i mikroměřítku. (a) družicový snímek zachycující prach putující z Číny přes Japonské moře do oblasti Tichého oceánu v dubnu 2002 [16, 72]; (b) Peking během písečné bouře; (c) přibližné umístění oblaku prachu šířícího se z pouště Gobi při písečné bouři v dubnu 1998 [16, 70]; (d) částice prachu z písečné bouře 16 března 2002 [16, 68]; (e) deset nejvýznamnějších zdrojů prachu na světě; (f) bakterie nacházející se na částicích prachu z Afriky, jež doputovaly až do Severní Ameriky [16, 77].

Satelitní snímky ukázaly pozoruhodnou dynamiku migrace velkých oblaků prachu napříč kontinenty a prokázaly, že nanočástice vzniklé při těchto událostech mohou ovlivňovat oblasti vzdálené tisíce kilometrů. Například prašné bouře, které se objevují každý rok na jaře v poušti Gobi, významně ovlivňují kvalitu ovzduší v Asii a také v Severní Americe [16, 70, 71]. Trasa prachových mračen postupujících přes Tichý oceán je dobře viditelná na satelitních snímcích (obrázek 10 a) [16, 72]. Přesun oblaku prachu v roce 1998 přes Tichý oceán je znázorněn na obrázku 10 c, poloha oblaku prachu je zobrazena po dnech (viz datum) [16, 70]. Při této konkrétní události oblak prachu dosáhl západního pobřeží Severní Ameriky už 5 až 6 dnů po svém vzniku. Postižené oblasti zaznamenaly intenzivní opar a zvýšené koncentrace částic o průměrné koncentraci 20 až 50 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (s lokálními maximy $>100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) [16, 70, 71].

Když dojde k erupci sopky, popel a plyny obsahující pevné částice ve velikosti nanometrů až mikrometrů jsou vynášeny vysoko do atmosféry, běžně až do výšky 18 000 metrů, ve výjimečných případech i do výšek přes 20 kilometrů. Množství částic takto vypuštěných do ovzduší je enormní – jediná sopečná erupce může být zdrojem až 30 milionů tun popela [16, 77]. Sopečný popel, který dosáhne do horní vrstvy troposféry popř. až do stratosféry, se může rozšířit po celém světě a ovlivnit tak rozsáhlé oblasti po celé Zemi i na několik let. Zatímco některé účinky sopečné erupce jsou znatelné na celém světě, nejvyšší hodnoty koncentrace částic jsou naměřeny obvykle několik desítek kilometrů od sopky [16, 78].

Významným emisním zdrojem jsou také lesní požáry. Velké požáry mohou šířit popel a kouř na plochy o tisících čtverečních kilometrech (obrázek 11 b, c) a vedou ke zvýšené koncentraci částic (i nanočástic) [16, 79]. Satelitní měření ukazují unikátní snímky globálního výskytu požárů. Každý den od února 2000 je pomocí požární signalizace umístěné na satelitu Terra (NASA) monitorována činnost požárů na celém povrchu Země (obrázek 11 d) [16, 66]. Na tomto obrázku je vidět, že velké množství požárů se vyskytuje především na savánách a lesních porostech Afriky, Austrálie, Brazílie, Severní Ameriky, Evropy i Asie.



Obrázek 11: (a) Částice vznikající při lesních požárech v Africe při pohledu elektronovým mikroskopem [16, 75]; (b) kouřová stopa při lesních požárech v jižní Kalifornii [16, 72]; (c) kouřová stopa při lesních požárech ve střední Americe; (d) místa s nejčastějšími lesními požáry na světě [16, 72].

Také z moří a oceánů se do atmosféry dostává velké množství aerosolů tvořených zejména mořskou solí [16, 67]. Tyto aerosoly vznikají při vlnobití, kdy dochází ke tříštění mořské vody. Velikost částic se pohybuje od 100 nm do několika mikrometrů. Nanočástice se mohou tvořit také během srážek, odpařováním a vlivem teplotních změn. Příkladem tohoto fenoménu je jezero Michigan, jehož voda obsahuje

vysoký podíl uhličitanu vápenatého. Po většinu roku je uhličitan vápenatý rozpuštěn ve studené vodě, na konci léta se teplota vody zvyšuje, díky čemuž se snižuje jeho rozpustnost. V důsledku čehož dochází k jeho vysrážení z vody a následkem odparu, se tak vytváří částice CaCO_3 o velikosti v řádech nanometrů. Ty se pak při pohledu z oběžné dráhy jeví jako podivné mlžné víry [16, 100].

Za součást atmosférického aerosolu lze považovat také znečištění ovzduší mikroorganismy. Jedná se jak o viry, které mají velikost od 10 nm do 400 nm tak o bakterie, které mohou být velké od 30 nm do 700 μm . Je třeba však jasně rozlišovat mezi tím, co nazýváme „částice“ (mikro a nanočástice) a nanoorganismy (tj. bionanobjekty) nebo jejich součásti (včetně bakterií, virů, buněk a jejich organel). Buňky, bakterie a viry schopny se samy organizovat a rozmnožovat a mají kratší dobu života než anorganické struktury pevných látek. Nanoorganismy obvykle zmizí, když se vyčerpá jejich zdroj energie. Naopak, nanočástice jsou obvykle anorganické pevné látky, které nevyžadují žádné dodávky energie a zůstávají stabilní. Působí na sebe navzájem, a ztrácí se nebo mění v závislosti na fyzikálních nebo chemických reakcích s okolím. Mnoho organismů, ať už jedno nebo vícebuněčných, produkuje nanočástice anorganických materiálů pomocí intracelulárních a extracelulárních procesů [16, 102]. Například nanočástice magnetitu jsou syntetizovány magnetotaktickými bakteriemi a používají se pro navigaci za pomoci magnetického pole Země. Křemičité materiály jsou produkovány rozsivkami a vrstvy uhličitanu vápenatého produkují S-layer bakterie [16, 102]. Magnetotaktické bakterie se pohybují podél magnetických siločar díky přítomnosti magnetické nanočástice ve svém nitru. Jedná se o vodní mikroorganismy, které obývají sladkovodní a mořské prostředí. Zvláštní postavení ve skupině mikrobiálního bioaerosolu mají rozsivky, které jsou jednobuněčnými řasami s buněčnými stěnami tvořenými oxidem křemičitým. Jsou bohatě zastoupeny v planktonu a v sedimentech mořských a sladkovodních ekosystémů, kde jsou důležitým zdrojem potravy pro další organismy. Některé z těchto organismů se mohou nacházet i ve vlhkých půdách. Rozsivky se používají v oboru forenzní kriminalistiky pro určování příčiny smrti při utonutí na základě pozorování výskytu rozsivek v plicích, krvi, kostní dřeni a tělních orgánech a pomáhají lokalizovat místa utonutí [16, 103]. Velice zvláštním organismem je pak nanobakterie (*Nanobacterium sanguineum*). Tento název se vžil pro kontroverzní útvary, které byly označeny za nejmenší žijící buněčné organismy vůbec. Nanobakterie jsou organismy, které syntetizují skořápku z fosforečnanu vápenatého a pokrývají se jí. Tím nanobakterie připomíná anorganickou částici, což řadu vědců vede k domněnce, že se o živý organismus vlastně nejedná. Velikost této skořápky je 20 nm až 300 nm, je porézní, což umožňuje průtok slizké substance. Tento sliz (pravděpodobně spolu s elektrickým nábojem) podporuje přilnavost nanobakterií k biologické tkáni a napomáhá tak ke vzniku kolonií. Nanobakterie jsou velmi odolné proti působení teploty i gama záření [16, 101].

Nanočástice se hojně vyskytují i mimo naši planetu. Vzorky prachu již byly automatickými sondami sebrány na Měsíci, Marsu či v ohonech komet. Tento prach způsobuje vážné problémy astronautům a zařízením, které se ve vesmíru pohybují [16, 73]. Měsíční prach je oproti tomu zemskému velmi jemný. Více jak polovina jeho částic je menších jak 1 μm [16, 74]. Obsahuje velké množství magnetických nanočástic, které se přichycují na elektrostaticky nabitě povrchy [16, 74] jako jsou obleky astronautů, a které nelze takřka odstranit. Na Marsu se prach usazuje na solárních panelech automatických robotů, čímž se snižuje jejich schopnost pohybu, snímání a komunikace [16, 76]. Aby se zmírnily dopady mimozemského prachu na životní prostředí, na člověka i na zařízení, existuje celá řada výzkumných projektů, které se zaměřují na výrobu filtrů nebo vývoj speciálních nátěrů odpuzujících prach [16, 76].

2.3.3 Antropogenní nanočástice v životním prostředí

Atmosférický aerosol obsahuje významné množství částic vznikajících lidskou činností [18]. Nejvýznamnějším antropogenním zdrojem jsou spalovací procesy, hlavně v automobilových motorech a elektrárnách a dále vysokoteplotní procesy, jako je tavení rud a kovů anebo svařování. Tyto procesy produkují primární částice o velikosti kolem 20 nm. Aerosol může také vznikat větrnou erozí stavebních ploch nebo v důsledku odstranění vegetačního pokryvu z půdy. Dalším zdrojem mohou být zemědělské práce, nebezpečné cesty, těžební činnost a jakékoliv procesy, při kterých se manipuluje s prašným materiálem (např. výroba a použití cementu a vápna). Aerosolové částice mohou také vznikat chemickou reakcí plynných složek (např. oxidu siřičitého s amoniakem) za vzniku částic o velikosti cca 300 nm [16, 107, 108, 109].

Ve městech a městských aglomeracích jsou hlavními zdroji znečištění ovzduší doprava, lokální topeniště a blízké průmyslové výroby. Tyto zdroje emitují prachové částice v celém velikostním rozsahu a odhaduje se, že nanočástice o velikostech pod 10 nm představují až 30 % z celkového počtu aerosolových částic [56].

Z hlediska zdravotního působení atmosférického aerosolu na člověka byly definovány velikostní skupiny částic označované jako PM_x (Particulate Matter), které obsahují částice o velikosti menší než x μm . Běžně se rozlišují PM₁₀, PM₄, PM_{2,5} a PM₁. Legislativa vztahující se k znečištění venkovního ovzduší polévatým prachem se postupně zaměřuje na stále menší velikostní skupiny.

2.3.4 Nanočástice v pracovním ovzduší

Z hlediska pracovních podmínek rozlišujeme dva typy expozice:

- expozice související s procesy, u nichž produkce nanomateriálů není hlav-

ním cílem, ale jejichž zavedení takové částice vytváří (termální a mechanické procesy jako svařování, řezání a broušení kovů a spalování, například potravin);

- expozice související s používáním nanomateriálů, kdy mohou být pracovníci vystaveni nanočásticím v každé fázi produkce – od přijetí a skladování surových materiálů k balení a odesílání hotových výrobků, včetně možného transferu meziproduktů. Mezi zdroje expozice lze řadit také emise způsobené čištěním a údržbou pracovišť a nakládáním s odpadem.

Tabulka 2: Příklady emisních zdrojů pro různé typy pracovních procesů [22].

Typy procesů	Příklady emisních zdrojů
Termální procesy	Tavení a zušlechťování kovů (ocel, hliník, železo, atd.), metalizace (galvanizace, atd.), svařování kovů, řezání kovů (laser, termální řezání, atd.), termální zpracování povrchu (laser, termální opracování, atd.), aplikace pryskyřic, vosků, atd.
Mechanické procesy	Obrábění, pískování, vrtání, leštění.
Spalování	Diesel, benzín nebo výpary plynů, spalování rostlin, termální elektrárny, krematoria, spalování potravin, vytápění plynem.

Hlavní parametry, které ovlivňují úroveň expozice, jsou povaha nanomateriálů (prášek, tekutá suspenze, gel atd.), metody použité k jejich syntéze (mechanické procesy, tekutá fáze nebo metody plynné fáze), množství, se kterým se nakládá, doba a frekvence prací, schopnost uvolňování produktů do vzduchu nebo na pracovní plochy (formování aerosolových kapek) a používání osobních ochranných pracovních prostředků.

Příklady činností, při kterých dochází k nejvýznamnější expozici nanočásticím:

- vzorkování, vážení, suspenze v tekutinách a začleňování nanoprášek do organické a minerální matrice (formování aerosolů),
- míchání a vysoušení tekutých suspenzí obsahujících nanočástice (formování kapiček),
- plnění nebo vyprazdňování reakčních nádob,
- obrábění nanokompozitů: řezání, leštění, vrtání, atd.,
- balení, skladování a manipulace s produkty,
- čištění vybavení a pracovních ploch: čištění nádob, rukávových boxů, pracovních ploch, atd.,

- údržba vybavení a místností: demontáž nádob, výměna použitých filtrů, apod.,
- sběr, balení, skladování a transport odpadů,
- úniky nebo nehody: např. díra v reakční nádobě nebo uzavřeném systému, atd.

Vzhledem k rostoucí produkci nanomateriálů všech typů, narůstá také potenciální riziko jejich uvolnění do životního prostředí a následných dopadů na lidi a ekosystémy. To vzbuzuje stále větší obavy a potřebu řešit tuto hrozbu. Jedinou možností je vhodná regulace, která bude založená na posuzování prokazatelných negativních účinků, anebo s přihlédnutím k principu předběžné opatrnosti v situacích, kdy nemáme dostatek validních informací pro stanovení jasných kvantitativních limitů.

Pro hodnocení závažnosti expozice na pracovištích již dnes vycházíme ze srovnání hodnoty naměřené veličiny a hodnoty příslušného expozičního limitu (v případě prachu se jedná o nejvyšší přípustnou koncentraci prachu v ovzduší NPK-P a přípustný expoziční limit PEL). Tyto hodnoty jsou však stanoveny jen pro některé materiály, přičemž se vyjadřují jako hmotnostní koncentrace velikostní frakce PM10. Pro nanoaerosoly však doposud nebyly žádné expoziční limity zavedeny. Ačkoli nemohou být tyto limity (vyjadřující hmotnostní koncentraci) pro hodnocení toxikologického významu expozice nanočásticím dost dobře použity (viz kapitola 2.2.1), v praxi by mohly posloužit alespoň pro srovnávací hodnocení kontaminace pracovního ovzduší s cílem přispět k ochraně zdraví zaměstnanců. V listopadu 2005 proto navrhl americký institut NIOSH nezávazné prahové limitní hodnoty TLV (Threshold Limit Value = průměrné množství polutantu, jakému může být zaměstnanec vystaven 8 h denně a při 5-ti denním pracovním týdnu, aniž by mu polutant poškodil zdraví = obdoba PEL) pro mikrometrické částice TiO_2 a to ve výši $1,5 \text{ g}\cdot\text{m}^{-3}$ a pro nanočástice (tj. menší jak 100 nm) ve výši $0,1 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$. Přitom hygienický limit pro celkový inhalovatelný TiO_2 (PM10) je doposud stanoven ve výši $10 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$, resp. pro respirabilní frakci ve výši $3 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (PM4). Tento výrazný rozdíl jen dokládá, jak nové poznatky o toxicitě velmi malých částic změnilly naše představy o nebezpečnosti některých nanomateriálů.

2.3.5 Nanočástice ve výfukových plynech vznětových a zážehových motorů

Výfukové plyny ze vznětových a zážehových motorů vozidel jsou hlavním zdrojem nanočástic a mikročástic v ovzduší městských aglomerací rozvinutých států [16, 110]. Většina částic z výfukových plynů vozidel má velikost 20 až 130 nm u vznětových motorů a 20 nm až 60 nm u zážehových motorů (obrázek 12) [16, 150, 104]. Jelikož vznikají kondenzací, mají obvykle přibližně kulovitý tvar.

V nedávné době byly ve výfukových plynech objeveny uhlíkové nanotrubičky a nanovláčka vznikající jako vedlejší produkt spalování motorové nafty [16, 127] a zemního plynu [16, 140]. Charakteristický poměr těchto vláken je srovnatelný s poměrem vláken azbestu zadržovaných v plicích, což naznačuje, že ve výfukových plynech se vyskytují silně karcinogenní částice. Před zveřejněním těchto poznatků se odborníci v oblasti materiálových věd domnívali, že se v životním prostředí nevyskytují a jejich existence byla spojována výlučně se strojírenstvím.

Vysoká koncentrace nanočástic se nachází v blízkosti dálnic až do vzdálenosti stovek metrů, což prokazuje, že znečištění pocházející ze silniční dopravy je hlavním zdrojem nejen polévatého prachu, ale i nanočástic v městských aglomeracích s hustou dopravní infrastrukturou (obrázek 12 b). Denní produkce nanočástic tak odpovídá množství vozidel na silnicích [16, 115]. Epizody vysokého znečištění ovzduší nebo blízkost vysoce frekventovaných silničních komunikací několikanásobně zvyšují hmotnostní koncentraci nanočástic z nízkých úrovní přírodního pozadí, která obvykle dosahuje hodnoty cca 0,5 až 2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ [16, 163]. Nanočástice tvoří 20 % hmotnosti částic, ale více než 90 % z počtu částic pocházejících ze spalování motorové nafty [16, 151]. Z důvodu současných zdravotních obav byly v mnoha městech na různých kontinentech provedeny studie zabývající se distribucí velikostí částic a koncentrací jejich počtu [16, 115].

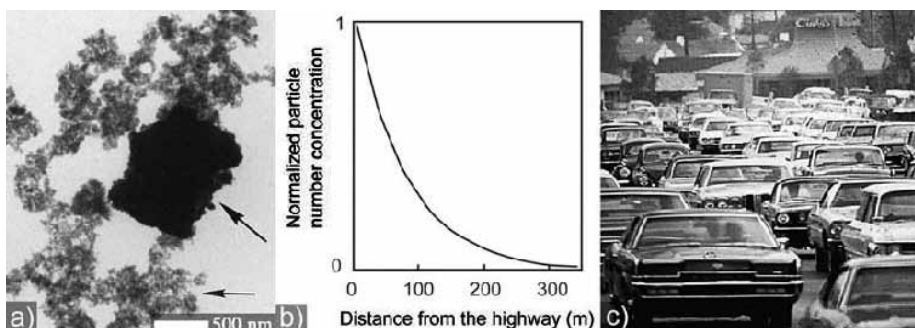
Výzkum prokázal určitou různorodost v závažnosti negativních zdravotních účinků výfukových plynů v různých městech, která pravděpodobně souvisí s komplexností a složením těchto emisí [185]. Obecně je známo, že výfukové plyny vznikající ve vznětových motorech jsou toxické, jelikož obsahují vysoké koncentrace polyaromatických uhlovodíků (PAH) včetně známého karcinogenu benzo(a)pyrenu (BaP) [16, 116].

Znečištění ovzduší částicemi z výfukových plynů vozidel má pravděpodobně hlavní vliv na úmrtnost ve městech a urbanizovaných centrech, kdy existuje úzká souvislost mezi zvýšenou kardiopulmonární úmrtností a životem v blízkosti hlavních silničních tahů [16, 117, 122]. Závěry některých epidemiologických studií se opírají také o měření koncentrací nanočástic v blízkosti dálnic, které se ve vzdálenosti několika stovek metrů od silničního provozu exponenciálně snižují [16, 150]. Rovněž bylo zjištěno, že rakoviny u dětí jsou silně ovlivněny prenatální nebo raně postnatální expozicí plynům vznikajícím při spalování pohonných hmot, a to zejména výfukovým plynům [16, 118].

U profesionálních řidičů se ve zvýšeném počtu vyskytuje infarkt myokardu [16, 121]. Výzkumy provedené na zdravých a mladých policejních strážnících (nekuřácích) prokázaly, že nanočástice pocházející ze silniční dopravy mohou aktivovat

jednu nebo více signalizačních cest, které vyvolávají prozánětlivé, protrombotické a hemolytické reakce (rozpad červených krvinek) [16, 119]. Bylo zjištěno, že variabilita srdeční frekvence byla významně spojena s naměřenými hodnotami znečištění. Epidemiologické studie provedené na strojuvčcích dieselových lokomotiv prokázaly souvislost mezi expozicemi výfukovým plynům ze vznětových motorů na pracovišti a výskytem rakoviny plic mezi těmito pracovníky [16, 120].

Tyto poznatky napovídají, že znečišťující látky pocházející z dopravy poškozují zdraví mnoha lidí a že profesionální řidiči, častí řidiči, cestující a lidé žijící v blízkosti hlavních silničních tahů jsou značně ohroženi. Výsledky těchto studií prokazují, že expozice nanočásticím z výfukových plynů vede dlouhodobě ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních příhod.

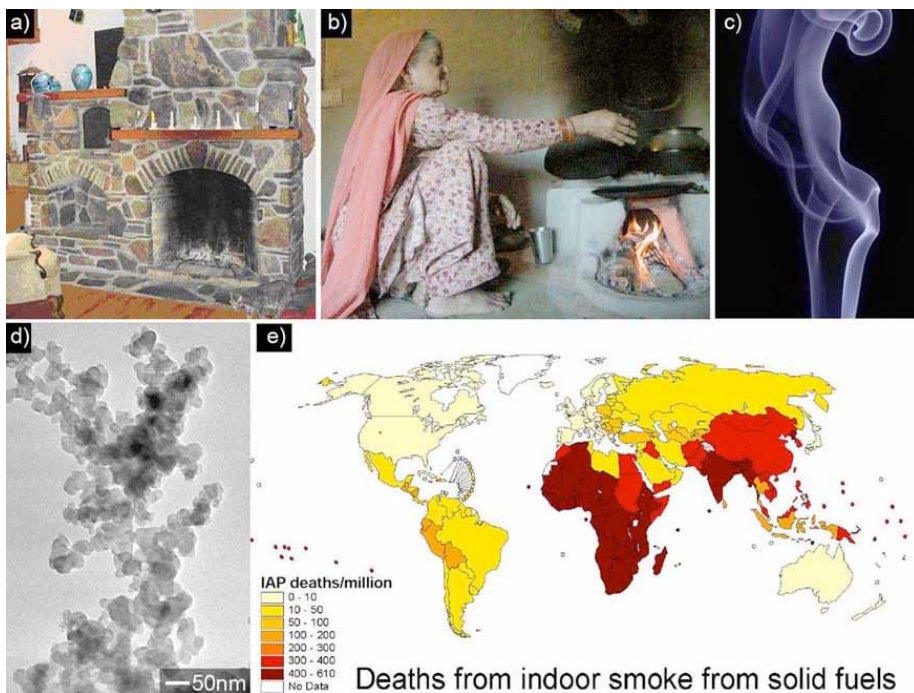


Obrázek 12: (a) částice a agregáty z emisí automobilů; (b) počet částic o velikosti 6-220 nm v závislosti na vzdálenosti od dálnice [16, 150]; (c) Typický obrázek dopravní situace v Los Angeles.

2.3.6 Nanočástice v domácím ovzduší

Podle americké U.S. EPA může být vnitřní ovzduší znečištěno až 10-krát vyššími koncentracemi aerosolů než vnější ovzduší [16, 152]. Lidé a jejich činnosti v domácnosti vedou ke vzniku velkého množství částic (obrázek 13). Nanočástice se tvoří zejména při vaření, kouření, úklidu a spalování (např. svíčky, krby). Proto také můžeme v indooore prostředí nacházet nanočástice z textilních vláken, lidské kůže, dále spory plísní, trus roztočů, chemikálie, kouř ze svíček, vaření a cigaret aj. Při větrání se pak do vnitřního ovzduší dostávají částice z venkovního ovzduší a to často i při zavřených oknech, kdy tyto částice pronikají větracími systémy nebo mikroventilací oken [16, 150]. Jelikož lidé obecně tráví většinu času v uzavřených prostorech (více než 80 % času), znečištění vnitřního ovzduší má přímý vliv na naše zdraví [16, 125]. Zvláště významná se jeví expozice částicích vznikajících během vaření. Při této činnosti se množství částic v ovzduší zvyšuje více než desetinásob-

ně ve srovnání se situacemi, kdy se nevaří [16, 125]. V mnoha oblastech světa, zejména v Africe a Asii (obrázek 13 e), je vysoká míra úmrtí způsobených znečištěním vnitřního ovzduší emisemi ze spalování pevných paliv. Špatně větrané místnosti a nedobře odváděné zplodiny z kamen na biomasu a uhlí jsou hlavní příčinou úmrtí 1,6 milionů lidí ročně, z nichž více než polovina jsou děti ve věku do 5 let [16, 153]. Světová zdravotnická organizace odhaduje, že k vaření a vytápění používá pevná paliva více než 50 % světové populace, a to včetně paliv z biomasy. Pálení dříví je jako zdroj nanočástic často přehlíženo a považováno za příznivé pro životní prostředí a to pouze proto, že dříví je obnovitelný zdroj a je ekology vyzdvihováno jako nejlepší alternativa. Zdravotní riziko, které tento způsob vytápění s sebou přináší, však není vůbec doceněno.

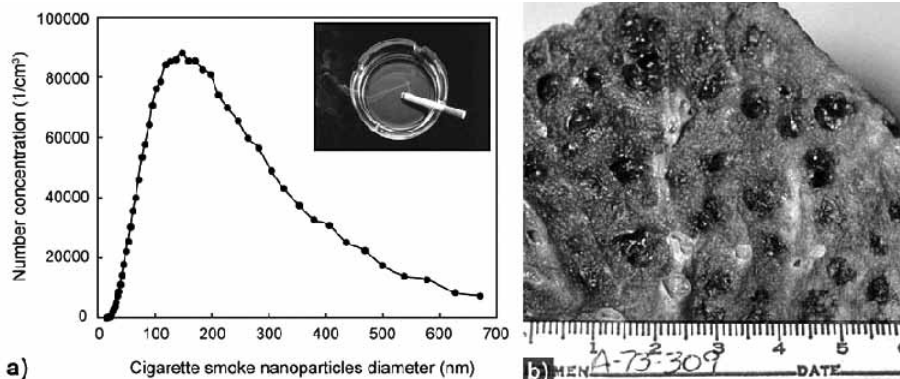


Obrázek 13: Zdroje emisí do vnitřního ovzduší budov (a) ohniště, (b) vaření, (c) kouření nebo vonné svíčky; (d) částice sazí přítomné v domácím ovzduší z uvedených emisních zdrojů; (e) statistika úmrtnosti lidí na světě v důsledku znečištění vnitřního ovzduší emisemi z pevných paliv podle Světové zdravotnické organizace.

2.3.7 Cigaretový kouř

Při spalování tabáku vzniká kouř obsahující velké množství nanočástic o velikostech mezi 10 a 700 nm, přičemž nejvíce zastoupených je částic o velikosti kolem 150 nm (obrázek 14 a) [16, 154]. Tabákový kouř má komplexní složení a obsahuje více než 100 000 chemických látek a sloučenin [16, 154], což z něj činí velice toxickou substanci.

Toxicita tabákového kouře je způsobena jak některými plyny tak i přítomnými nanočásticemi. Negativní účinky byly prokázány nejen u aktivních kuřáků, ale také u lidí vystavených pasivnímu kouření. U dospělých osob je aktivní nebo pasivní kouření spojeno se zvýšeným rizikem výskytu chronických onemocnění dýchacího ústrojí (obrázek 14 b), mezi které patří i rakovina plic, rakovina nosu a kardiovaskulární onemocnění, jakož i zhoubné nádory, jako např. rakovina slinivky [16, 155]. Cigaretový kouř má také genotoxické účinky [16, 130]. U kojenců vystavených cigaretovému kouři se vyskytuje zvýšená četnost výskytu syndromu náhlého úmrtí, u větších dětí se pak jedná hlavně o záněty středního ucha, onemocnění dolních cest dýchacích a astma [16, 155]. U kuřáků je výrazně zvýšená pravděpodobnost vzniku výše uvedených karcinogenních onemocnění i dlouho po té, co daný člověk s kouřením skončil [16, 131]. Bylo však také zjištěno, že riziko vzniku infarktu myokardu se podstatně snižuje do dvou let od skončení kouření, což dokazuje částečnou vratnost zdravotní zátěže vyvolané vdechováním cigaretového kouře [16, 156].

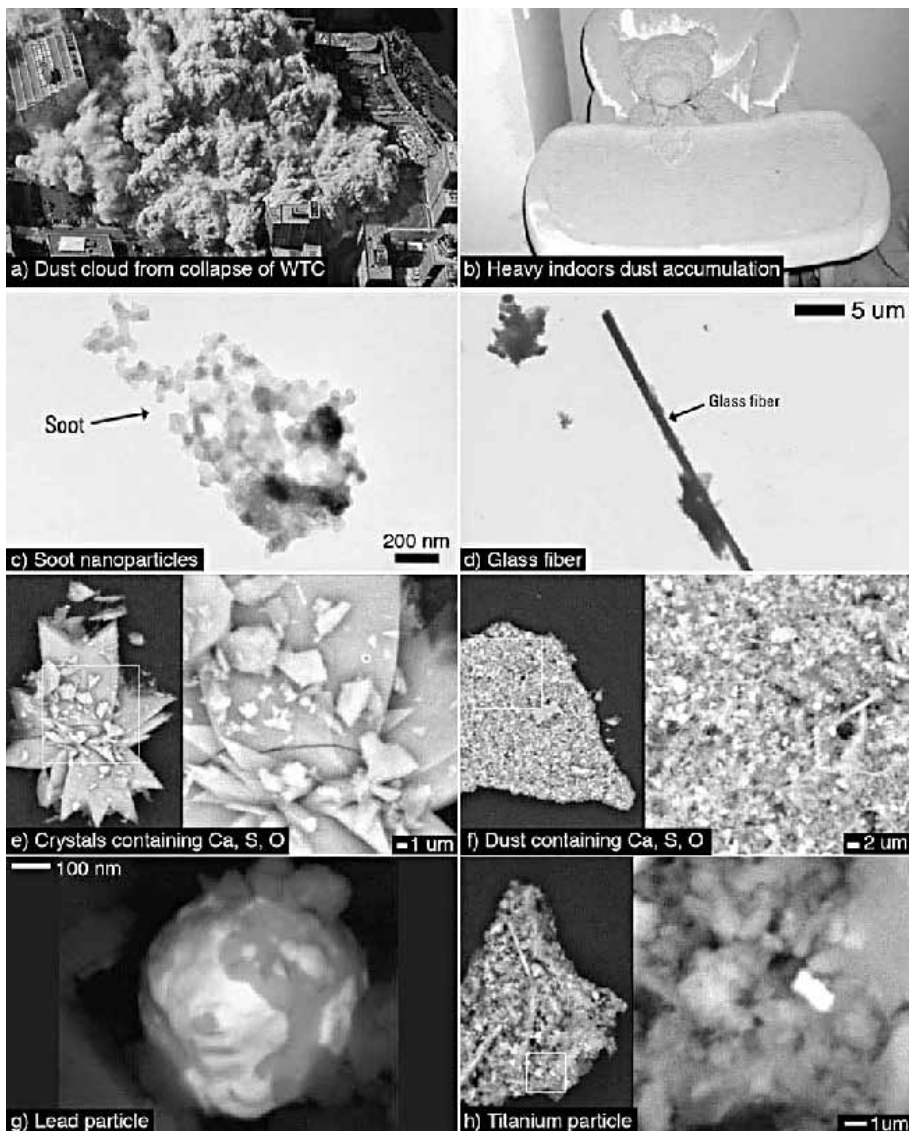


Obrázek 14: (a) Charakteristické velikostní spektrum cigaretového kouře v běžné místnosti po vykouření jedné cigarety; (b) Patologie plicе ukazující silného kuřáka, kde jsou zřetelné usazeniny dehtu a sazí.

2.3.8 Prach vznikající při demolicích budov

Koncentrace částic se může také extrémně zvýšit při demolici velkých budov. Starší budovy byly často postaveny z materiálů, které obsahují toxické látky. Typickými příklady jsou azbest a olovo, ale také sklo, dřevo, papír a jiné. Při demolicích se pak uvolňují oblaka prachu, která obsahují částice těchto materiálů, které mohou migrovat i desítky kilometrů daleko [16, 157].

Účinky na zdraví spojené s expozicí částicím z demolovaných staveb (obrázek 15) nejsou zcela známé. První klinické a epidemiologické studie hasičů zasahujících při pádu budov Světového obchodního centra 11. září 2001 prokázalo významné zdravotní účinky, mezi kterými převládaly respirační příznaky, zejména zhoršený kašel a bronchiální hyperaktivita [16, A134]. Dlouhodobé účinky se však teprve projeví.



Obrázek 15: (a) Oblak prachu ze Světového obchodního střediska po zhroutilí obou mrakodrapů; (b) nánosy sedimentovaného prachu v budově nacházející se v blízkosti zničeného WHO [16, 158]. Částice získané stěry z oblasti okolo zhroutilých objektů WHO: (c) saze [16, 158], d) skleněná vlákna [16, 158], (e, f) prach obsahující Ca, S a O [160], (g) částice olova [16, 158], (h) částice titanu [16, 160].

2.3.9 Nanomateriály ve spotřebním zboží

Použití nanočástic v oblasti kosmetiky je nové, avšak prášky ze sazí a minerálů byly ve starobylém Egyptě využívány pro kosmetické účely již před tisíci lety. V důsledku nedávného rozvoje nanotechnologií byly technické nanomateriály přijaty kosmetickým průmyslem z několika důvodů. Jelikož mají schopnost pronikat hlouběji do ochranných vrstev pokožky, než jakýkoliv jiný dřívější kosmetický přípravek, jsou používány jako prostředky pro dodávání látek vyživujících kůži, jako např. syntetické peptidy, které napomáhají k regeneraci buněk [16, 139]. Některé nanočástice mají také antioxidační vlastnosti [16, 138], což pomáhá udržet mladistvý vzhled kůže. Například do krémů se přidávají funkcionalizované fullereny, které mají údajně výrazné čistící vlastnosti [16, 161]. Z důvodu jejich malé velikosti a zvláštních optických vlastností mají schopnost skrýt vrásky a drobné nerovnosti na povrchu kůže. Příkladem může být i nanoprášek z oxidu hlinitého.

Nanomateriály jsou využívány také do výrobků pro osobní hygienu. Patří mezi ně deodoranty, mýdla, zubní pasty, šampóny, vlasové kondicionéry, ochranné opalovací přípravky, obličejové pudry, rtěnky, řasenky, oční stíny, laky na nehty, parfémy či vody po holení.

V rámci použití technických nanočástic v oblasti kosmetiky existují dva trendy. Prvním je rychlé uplatňování pokroků v nanotechnologiích a rovněž přejmenovávání výrobků, které již nanočástice obsahují, z důvodu zvýšení jejich přitažlivosti pro zákazníky [16, 141]. Druhým trendem je zaměření kosmetických firem, které používají nanočástice. Pro širokou veřejnost a neinformované novináře není velký rozdíl mezi různými typy nanočástic, které se v současnosti v kosmetice používají, jako například lipidové nanočástice, fullereny, křemík atd. Všechno s označením „nanočástice“ je považováno za kontroverzní a někteří lidé takové výrobky odmítají z obav o své zdraví. Tyto trendy jsou částečně důsledkem nedokonalých předpisů určených pro zkoušení kosmetických přípravků před zahájením jejich prodeje [16, 162] na rozdíl od farmaceutických přípravků, které musí projít několikaletým výzkumem a klinickými zkouškami, než jsou uvedeny na trh. Přestože mnoho kosmetických firem se pyšní různými výzkumy a zkouškami, ne vždy jsou jejich výsledky uveřejňovány.

Existují i jiné spotřebitelské výrobky, ve kterých se používají nanočástice nebo mikročástice nejrůznějších materiálů. Níže uvádíme některé z nich včetně jejich charakteristik.

Částice oxidu titaničitého (TiO_2) o průměru nad 100 nm jsou považovány za biologicky neaktivní a to jak u zvířat tak i lidí [16, 142]. Na základě tohoto názoru se nanočástice oxidu titaničitého používají v mnoha výrobcích, např. bílý pigment do

barviv, potravinářství, ochranné opalovací a kosmetické krémy. Nedávno však byly určité negativní účinky nanočástic oxidu titaničitého odhaleny [16]. Nový výzkum se zabývá možným využitím nanostrukturovaných fotokatalytických materiálů z oxidu titaničitého v případě zařízení pro sterilizaci zdravotnických nástrojů [16, 144].

Nanočástice stříbra jsou používány jako protibakteriální/protiplísňová činidla a nacházejí různorodé využití: ve sprejích pro dezinfekci vzduchu, v ponožkách, polštářích, pantoflích, obličejových maskách, vlhčených ubrouscích, čistících prostředcích, mýdlech, šampónech, zubních pastách, vzduchových filtrech, nátěrech ledniček, vysavačích, pračkách, nádobách pro skladování potravin, mobilních telefonů a dokonce v podobě tekutých kondomů [16, 161].

Povlaky z nanočástic (nanovrstvy) jsou široce využívány při úpravě tkanin s cílem získat lepší vlastnosti látek, mezi které patří odolnost proti skvrnám a ušpinění či snížená mačkavost. Kromě toho se již vyrábí také oblečení s ochranou proti UV záření a regulaci vlhkosti. Tkaniny obsahující nanočástice z bambusového uhlí mají údajně protibakteriální a protiplísňové vlastnosti. Používají se například na obličejové látkové masky nebo vložky do obuvi. Nanopovlaky se používají na neoprénových oblecích pro vyšší výkonnost sportovců nebo na samočisticích površích. Textilie obsahující nanočástice o průměru 30 nm pomáhají zabraňovat vnikání pylu do štěrbin ve tkanině [16, 161].

Nanočástice nebo nanovlákná se začínají používat také při výrobě hydrofobních plyšových hraček odolných proti skvrnám nebo pro výrobu matrací odolných proti skvrnám. Impregnační nano-spreje na tkaniny či kůži a hydrofobní roztoky obsahující dispergované nanočástice se nanášejí na beton, dřevo, sklo, látku apod. a vzniklý povrch zlepšuje odpar vody [16, 161].

Všechny zdravotní účinky celého množství nanočástic ve spotřebitelských výrobcích nejsou dosud známy, ačkoliv toxikologické testy již odhalily řadu negativních zdravotních účinků. Například stříbro, široce využívané jako protibakteriální činidlo, je ve formě nanočástic prokazatelně toxické pro lidské či zvířecí buňky, přičemž jeho cytotoxicita je vyšší než u azbestu [16, 140]. Vdechování stříbrných nanočástic vede k jejich migraci do olfaktorického bulbu, kde se ukládají do mitochondrií [16, 163], nebo dochází k jejich translokaci do oběhového systému, odkud pronikají do jater, ledvin a srdce [16, 145]. Stříbrné nanočástice byly nalezeny v krvi pacientů s onemocněními krve [16, 146] a v tlustém střevě pacientů s rakovinou tlustého střeva [16, 147].

Sporným tématem je spojení mezi příjmem hliníku a Alzheimerovou nemocí. Epidemiologické studie zabývající se spojením mezi hliníkem v antiperspirantech, antacidech nebo pitné vodě a Alzheimerovou nemocí jsou nejednoznačné, často až protichůdné. Z důvodu jejich skryté měnící se povahy a mnohočetné etiologii tohoto neurologického onemocnění je obtížné zjistit příčinné souvislosti. Navíc osoby trpící pokročilými neurdegenerativními onemocněními se stěžují, mohou podílet na epidemiologických studiích z důvodu jejich snížené schopnosti komunikovat a vybavovat si vzpomínky, které by odhalily klíčové okamžiky případné expozice hliníku. Kromě toho k Alzheimerově nemoci přispívají vícečetné faktory, například genetická výbava, pokročilý věk, endokrinní podmínky, oxidační stres, záněty, kouření, infekce, pesticidy, elektromagnetické pole [16, 148].

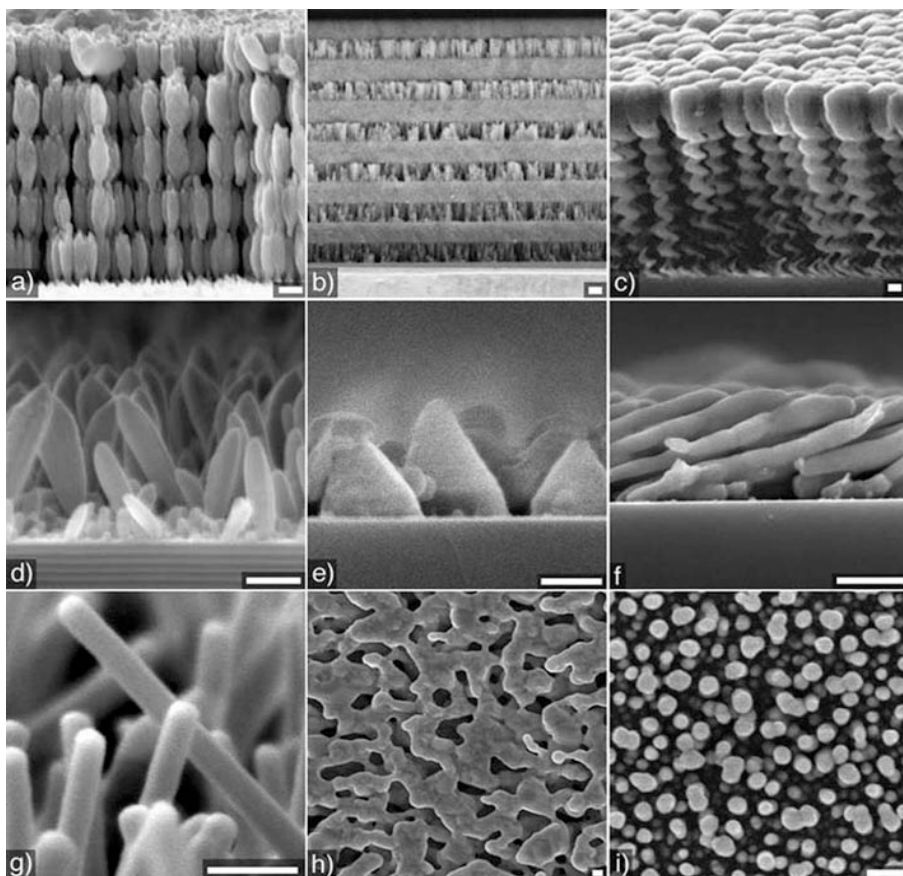
Všeobecně vyvstává několik otázek souvisejících s nanobezpečností spotřebitelských výrobků. Jsou biokompatibilní? Vnikají nanočástice do lymfatického a oběhového systému? Pokud ne, hromadí se v kůži a jaké jsou dlouhodobé účinky této depozice? Jsou příčinou zánětů? Pokud vnikají do lymfatického a oběhového systému, jedná se o významná množství? Jaké jsou dlouhodobé účinky tohoto příjmu? V souvislosti s prospěšnými antioxidačními vlastnostmi některých nanočástic je nutné vedle jejich krátkodobého antioxidačního účinku prozkoumat také jejich dlouhodobý účinek. Co se děje s těmito nanočásticemi v dlouhodobém časovém horizontu? Co nastává, když u těchto nanočástic proběhnou chemické reakce a ztratí své antioxidační vlastnosti? Odpovědi na některé z těchto otázek jsou známy a budou uvedeny v následujících kapitolách.

2.4 Technické nanomateriály

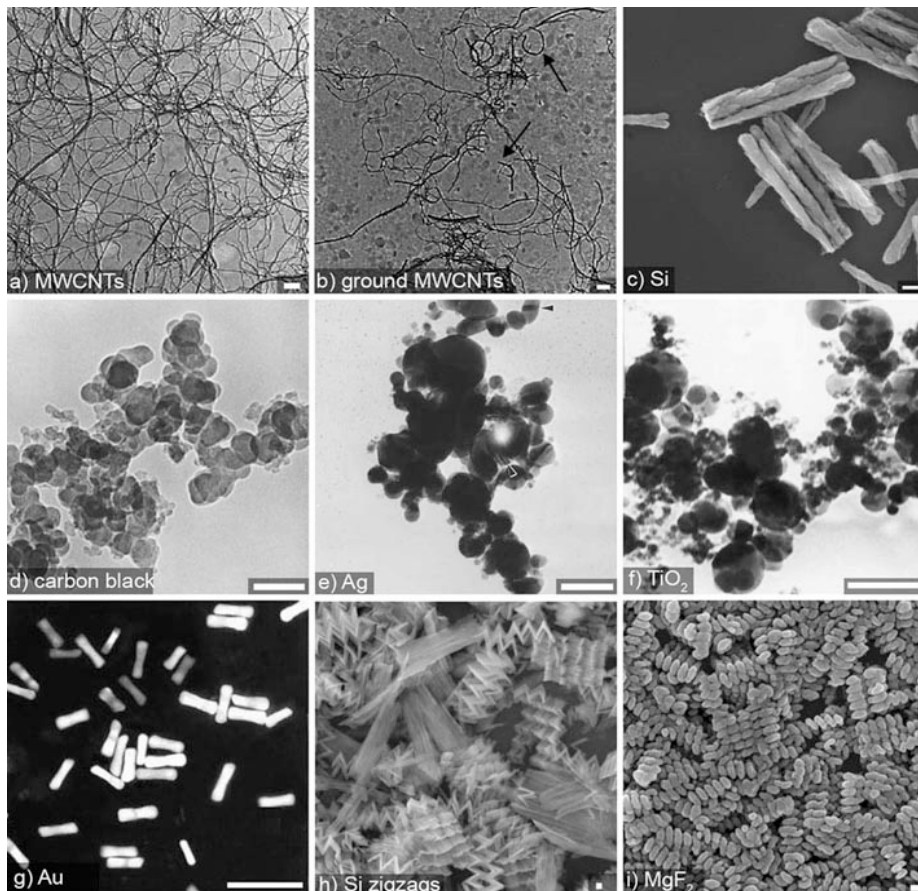
2.4.1 Uměle vyráběné nanomateriály

Průmyslově se nanomateriály připravují nejčastěji přímou syntézou, např. v plazmových hořácích, kdy je za vhodných podmínek dosaženo velmi vysokých výnosů. Nanočástice je možné také získat mechanickým rozmělněním materiálů, hlavně drcením a mletím vstupních surovin o velikosti mikročástic. Výnosnost tohoto způsobu přípravy je ale poměrně nízká. Obtížně se docílí také homogenity vzniklých nanočástic. Rovněž existují limity, které není možno překonat mechanickým drcením, např. pomocí kulového mlýna. Touto cestou se dosahuje maximální jemnosti mletí okolo 300 nm. Mnohem efektivnější se ukázalo mokré mletí s využitím keramických mikrokuliček o průměru 30 μm . V případě krystalických látek můžeme takto získat nanočástice v rozsahu od 1 nm do 10 nm.

Výroba nanočástic je značně obsáhlé a stále se vyvíjející odvětví. Nanomateriály je kromě mechanického mletí možné připravovat syntézou, a to hned několika způsoby – procesy v plynné fázi (pyrolýza, vysokoteplotní vypařování a plazmatická syntéza), depozicí z plynné fáze (elektronové, tepelné, laserové vypařování) a koloidními metodami nebo metodami spojenými s kapalnou fází [16, 149]. Dnes již není problém vytvořit nanočástice jakéhokoliv tvaru či velikosti (viz obrázky 16 a 17). Nanostrukturované materiály zobrazené na obrázku 16 jsou pevně přichyceny k substrátu a pokud se od něj neoddelí, nepředstavují zdravotní riziko. Obrázek 17 ukazuje velké nanostrukturované materiály, které mohou být přenášeny vzduchem, což představuje možné zdravotní riziko.



Obrázek 16: Příklady nanomateriálů v podobě vrstev: (a) křemíkový filtr; (b) vícevrstvý křemíkový filtr Si 12; (c) MgF_2 v podobě spirálovitých elementů; (d) tyčinky z titanu; (e) pyramidy z mědi; (f) sloupky z mědi; (g) tyčinky ZnO; (h) stříbro v podobě pórovité vrstvy; (i) křemík v podobě pórovité vrstvy. Přiložené úsečky představují měřítko 100 nm [16].



Obrázek 17: Volné nanočástice v ovzduší: (a), (b) uhlíkové nanotrubičky (MWCNTs); (c) tyčinky křemíku; (d) saze; (e) stříbro; (f) oxid titaničitý; (g) zlaté „nanorods“; (h) složitější nanočástice složené z křemíku; (i) fluorid hořečnatý v podobě spirál. Uvedené délkové značky představují 100 nm [16].

2.4.2 Uhlíkové nanotrubičky a fullereny

První skupinu synteticky připravovaných nanomateriálů představují uhlíkové nanotrubičky (CNTs) a podobné materiály jako např. fullerén. Fullerén C_{60} prostorově představuje dutou kouli a byl poprvé vyroben v roce 1985 vysokoteplotním odpařováním grafitu. Postupně byly připraveny jeho další deriváty, jako jsou uhlíkové nanotrubičky. Jsou syntetizovány za přesně definovaných podmínek, které umožňují ovlivňovat průměr vznikající trubky. Další cestou produkce je využití elektrického

výboje nebo laserové ablace. První byly jednoduché uhlíkové nanotrubky (CNTs) o délce do 10 μm a průměru mezi 5 nm až 40 nm. Až později byl vyvinut postup přípravy jednoduchých CNTs na Co-Ni katalyzátoru. I fullereny připravené touto cestou měly vynikající tepelnou a elektrickou vodivost. Jednotěnné uhlíkové nanotrubky (SWCNTs) vykazují vynikající pevnost v tahu, která předčí i ocel (viz obrázek 3). Existuje však podezření, že CNTs se mohou chovat jako azbest, takže jejich aplikace do výrobků běžné spotřeby je prozatím spíše opatrná [57]. Ve vodném prostředí mají CNT díky hydrofobnímu povrchu tendenci usazovat se a agregovat. Existuje celá řada derivátů SWCNT, které vytvářejí ve vodném prostředí stabilní suspenze (koloidní systémy). Těchto významných změn parametrů se využívá v mnoha oblastech, především pak v medicíně a chemii.

Odhaduje se, že v roce 2011 překročí světová produkce SWCNT 1000 tun. Fullereny a CNTs jsou vyráběny ve velkých množstvích v provozech, jejichž roční kapacita je vyšší než 1500 tun za rok. Uhlíkové nanotrubky a další deriváty fullerenu se využívají při výrobě plastů, katalyzátorů, baterií a elektrod do baterií, kondenzátorů s vysokou kapacitou, systémů na čištění vod, ortopedických implantátů, vodivých povrchů, adheziv, kompozitních materiálů, senzorů a součástí elektronických obvodů, rovněž nacházejí užití v letectví a kosmonautice či automobilovém průmyslu.

Se zvyšující se produkcí se zvyšuje také pravděpodobnost zanesení syntetických nanomateriálů do životního prostředí. Může k tomu docházet úmyslně nebo náhodně při různých mimořádných událostech, a tím se riziko škodlivých účinků na životní prostředí stále zvyšuje.

2.4.3 Nanomateriály tvořené kovy

Další skupinu nanomateriálů tvoří takzvané nula-valentní kovy. Připravují se téměř výhradně redukcí kovových solí v roztoku. Jejich fyzikální vlastnosti mohou být ovlivňovány použitým redukčním činidlem a redukčními podmínkami. Nejjednodušší způsob přípravy Fe^0 je redukcí Fe^{III} nebo Fe^{II} solí hydridem boritým. Nula-valentní železo se používá pro remediaci vod, sedimentů a solí od dusičnanů a v poslední době rovněž k odstraňování organochlorovaných pesticidů a polychlorovaných bifenyly. Tento postup je v USA značně rozšířený. Nicméně ve Velké Británii je tento způsob zakázán, neboť panuje obava, že Fe^0 využívané při remedičních procesech se uvolňují v podobě nanočástic do podzemních vod [58].

Zdaleka největší počet výrobků pro drobné spotřebitele představují produkty, které obsahují nano-stříbro. Použití našlo v takových výrobcích, jako jsou obvazy, ponožky a jiné textilie, vzduchové filtry, zubní pasty, dětské produkty, vysavače,

chladničky a pračky. V některých případech se jedná o kovové nanočástice Ag, zatímco jindy se jedná o elektrochemicky generované iontové stříbro. Iontové stříbro je vysoce reaktivní, lehce se adsorbuje jak na mikročásticích, tak na koloidních částicích, jako jsou např. hydroxid-oxidy železa nebo přirozené látky organického původu nacházející se v povrchových i podzemních vodách. Antimikrobiální vlastnosti stříbra jsou většinou přičítány rozpuštěnému kationtu stříbra a nikoli metalickým nanočásticím stříbra o vysoké povrchové aktivitě a nízké rozpustnosti. Reaktivita obou těchto forem je dána jejich značnou nestabilitou, což také limituje jejich použití. Proto se hledají způsoby, jak jejich stabilitu zvýšit a prodloužit tak dobu účinnosti při jejich použití v biologii a vodném prostředí [59]. Jinak je tomu u koloidního zlata, které se úspěšně používá již mnoho let v medicíně při léčbě tumorů. Novější aplikace zahrnují jeho využití v elektronice jakožto flexibilního vodivého inkoustu nebo filmu, a také jako katalyzátoru v průmyslu. Do této třídy nanoobjektů můžeme zařadit i bimetalické nanomateriály (Fe-Pd, Fe-Ni, Fe-Ag), které se rovněž nejčastěji využívají k remediacím.

2.4.4 Nanomateriály tvořené oxidy kovů

Samostatnou skupinu tvoří nanomateriály obsahující oxidy kovů. Jedná se o velmi zajímavou skupinu nanomateriálů a zcela oprávněně je jim věnována velká pozornost, neboť nacházejí široké využití v praxi. Přípravují se nejčastěji mletím. Oxid titaničitý (TiO_2) a oxid zinečnatý (ZnO) jsou široce používány pro své fotokatalytické vlastnosti [24]. Oxid titaničitý se díky těmto vlastnostem používá v solárních článcích a barvách. Spolu s oxidem zinečnatým nachází užití v opalovacích krémech, kosmetice a povrchových úpravách skleněných láhví, kde zabraňuje pronikání UV-záření, přičemž jsou tyto materiály v nano-formě transparentní. Odhaduje se, že kosmetický průmysl ve výrobcích na ochranu pokožky představuje roční produkci kolem 1000 tun [60]. Dalšími oxidy kovů patřícími do této skupiny jsou oxid ceričitý (CeO_2), oxid chromičitý (CrO_2), oxid molybdenový (MoO_3), oxid bismutitý (Bi_2O_3) a dále binární oxidy jako BaTiO_2 , LiCoO_2 , InSnO . Oxid ceričitý nachází v současné době hlavní uplatnění jako katalyzátor zlepšující kvalitu spalování u vznětových motorů, což se příznivě odráží ve snížení podílu sazí ve výfukových plynech. Nachází rovněž užití v solárních článcích, ve speciálních čidlech pro detekci plynů, u kyslíkových pump (mikroaktuátory), metalurgii, v sklářském a keramickém průmyslu [61].

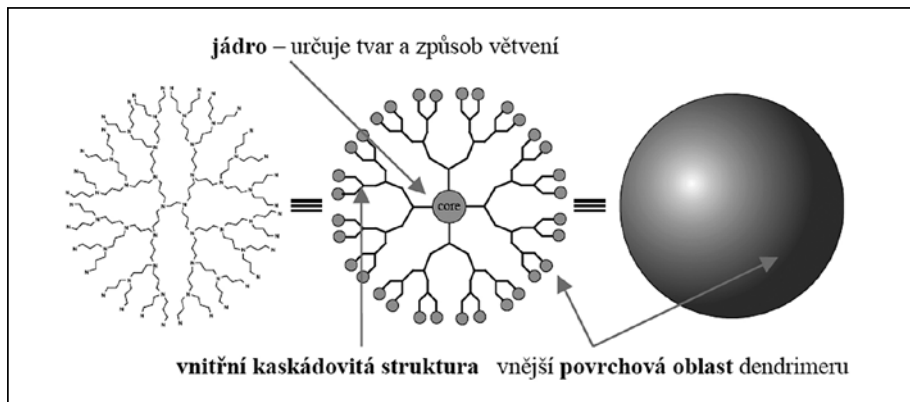
2.4.5 Kvantové tečky

Nanomateriály, které se využívají v polovodičové technice, jsou nazývány kvantové tečky. Mají aktivní jádro, které ovlivňuje jejich optické vlastnosti a tato jádra můžou být vyrobená z kovů nebo polovodičů jako je kadmium selenid (CdSe), kadmium

telurid (CdTe), kombinace předešlých CdSeTe, indium fosfid (InP) nebo selenid zinku (ZnSe). Aktivní polovodičové jádro je obklopeno slupkou tvořenou oxidem křemičitým nebo vrstvou ZnS. Ochranná slupka chrání kvantovou tečku před oxidací a zvyšuje fotoluminiscenci [62]. Přestože se v současné době kvantové tečky využívají hlavně v medicíně pro zobrazovací metody a v cílené terapii, je zaznamenán jejich stále větší význam a použití u solárních článků a fotovoltaice, u bezpečnostních a reflexních barev, a ve fotonice a telekomunikacích [63].

2.4.6 Dendrimery

Dendrimery jsou multifunkční polymery, jejichž velikost, topologie, proměnlivost a molekulární hmotnost může být dále ovlivňována. Jedná se v podstatě o rozvětvenou makromolekulu složitější struktury (viz obrázek 18), která vzniká přesně definovaným postupem. Na rozdíl od běžné chemické polymerace má dendrimer přesně danou chemickou strukturu. Dendrimery se vyznačují především poměrně velkým prostorem ve vnitřní části a značným počtem funkčních skupin na svém povrchu. To umožňuje uzavřít aktivní látku uvnitř dendrimeru a na jeho povrch navázat látky zvyšující biokompatibilitu a receptory pro cílenou aplikaci. Dendrimery nacházejí využití v širokém spektru aplikací, zejména v biologii, materiálovém inženýrství a farmacii při přípravě léčiv s přesně daným cílovým působením a s omezením nežádoucích účinků. Samotná léčivá substance může být uzavřena v centru dendrimeru. Další využití je ve formě makrokapslí, nanolatexu a slouží pro výrobu barevných brýlí, hydrogelů, nosičů léčiv, chemických senzorů, speciálních elektrod, DNA čipů a pomocných přípravků při léčbě chorob vyvolaných priony apod.



Obrázek 18: Základní zjednodušené schéma dendrimeru.

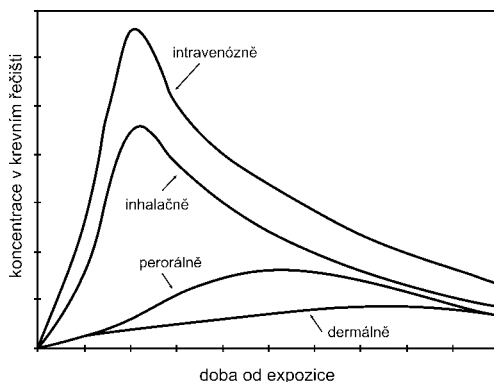
3 Interakce nanomateriálů s organismem

3.1 Cesty vstupu nanočástic do organismu

Expozice je situace charakterizovaná objektivními parametry, při které je člověk vystaven působení chemické látky, fyzikálnímu faktoru či biologické agens. V případě expozice chemickým látkám či aerosolům dochází k interakci organismu s danou škodlivinou, jakmile se látka nebo částice (po proniknutí do těla) dostane do krevního oběhu. Škodliviny mohou vstupovat do organismu:

- dýchacím ústrojím = inhalační expozice;
- zažívacím ústrojím = perorální expozice;
- kůží a viditelnými sliznicemi = dermální expozice;
- přímo do krevního řečiště poškozenou tkání či vpichem = intravenózní expozice.

Nejrychleji se do krevního oběhu dostávají látky přijaté intravenózně. Podobný trend přírůstku koncentrace látky v krvi je ale pozorován také při inhalační expozici. Perorální a dermální cesty vstupu látky do těla exponované osoby jsou charakterizovány spíše plochou křivkou s pomalým nárůstem koncentrace dané látky v krvi, avšak při dlouhodobější expozici také s velmi pomalým poklesem (na rozdíl od intravenózní a inhalační expozice) (viz obrázek 19). Z hlediska obvyklého vstupu představují pro nanočástice nejsnadnější cestu plíce a trávící ústrojí.



Obrázek 19: Rychlost změn koncentrace látky vstupující do organismu při různé expozici.

Výzkumy prokázaly, že některé ultrajemné částice mohou projít přes epitel a dostat se až do intersticiálních tkání [1, 285, 286]. Tento jev se zdá být významnější v případě vyšších savčích druhů, jako jsou psi a opice, než v případě hlodavců [1]. Jakmile částice projdou přes epitel, část z nich se může dostat do lymfatických uzlin prostřednictvím mezibuněčného transportu.

V případě ultrajemných částic jsou známy další dva mechanismy pronikání. Ultrajemné částice mohou proniknout do mimoplicních orgánů přes krevní řečiště. Kromě toho mohou být určité částice transportovány cestou axonů senzitivních nervů do centrální nervové soustavy. Tyto dva mechanismy by mohly hrát zásadní roli při rozvoji některých onemocnění srdce a centrální nervové soustavy, nicméně tento jev musí být ještě dostatečně prokázán u člověka. Katz a kol. již v roce 1984 [1, 287] popsal neuronální přenos mikrosfér o velikosti 20 nm až 200 nm z nosu do mozku. Inhalace radioaktivních uhlíkových částic o velikosti 35 nm vedla ke značnému nahromadění v olfaktorickém bulbu krys 7 dní po expozici. Několik studií prokázalo, že u krys vystavených nanočásticím nebo svařovacím dýmům obsahujícím mangan, dochází k přenosu částic přes hematoencefalickou bariéru přímo z nosu do mozku prostřednictvím olfaktorických nervů, kde se akumulují. Kromě této byly provedeny také další studie zaměřené na přenos rozpustných kovů s obdobnými výsledky [1].

3.2 Příjem nanočástic dýchacím ústrojím

3.2.1 Místa průniku

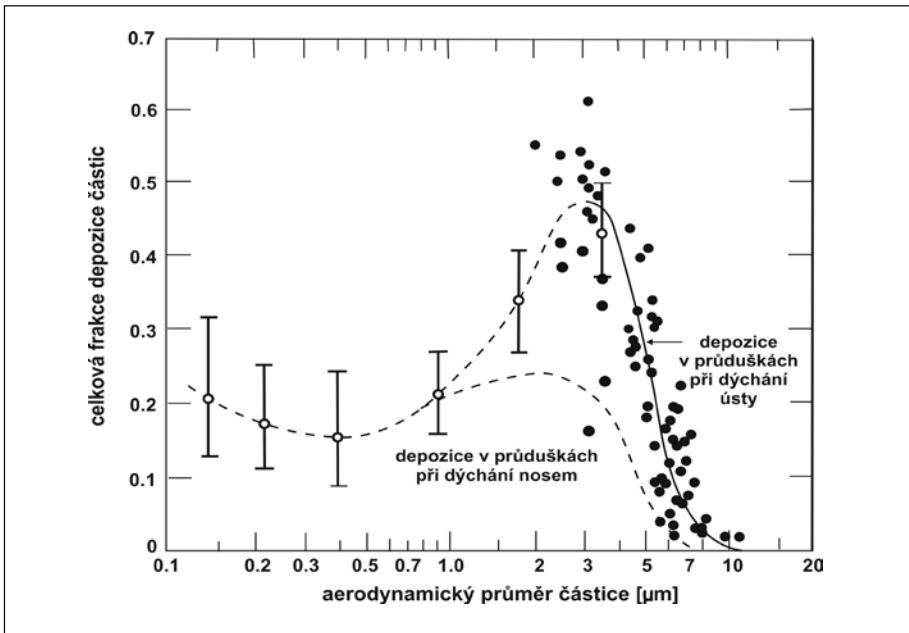
Vdechování nanočástic, tj. inhalační expozice, probíhá stejným způsobem, jako když jsme vystaveni plynům či párám. Absorpce plicemi je velmi rychlá, protože jsou svou stavbou uzpůsobeny k efektivní výměně plynů mezi vdechovaným vzduchem a krví. Tomu odpovídá jak neobyčejně velká efektivní plocha, na které k výměně dochází (kolem 100 m^2 = velikost tenisového kurtu), tak stavba membrány plicních buněk, která umožňuje látkám překonávat tuto bariéru velmi rychle.

Celková expozice částicím z ovzduší závisí na velikosti vdechovaných částic, na jejich koncentraci, na dechové frekvenci exponované osoby a na tom, zda dýchá nosem nebo ústy. Místo, kde se částice ukládají, anebo naopak množství opět vydechnutých částic, závisí na vlastnostech inhalovaných nanočástic, dýchacího ústrojí, na způsobu dýchání a řadě dalších faktorů.

Velikost částic je rozhodující pro jejich průnik a ukládání v dýchacím traktu. Částice větší než $10 \mu\text{m}$ jsou zachyceny v horních cestách dýchacích, odkud jsou částečně vykašlány či vysmrkány a částečně spolknuty, takže se stanou součástí expozice

požitím. Částice hrubé frakce (o velikostech okolo 4 až 10 μm) se dostávají pod úroveň hrtanu do dolních cest dýchacích a částice o velikosti přibližně 2,5 μm pak snadno pronikají až do průdušek. Částice o velikosti mezi 1 až 3 μm představují vážné riziko (zejména částice vláknitého tvaru), protože se v průduškách snadno usazují a setrvávají zde po dlouhou dobu, což může vyvolávat závažná onemocnění, včetně rakoviny plic (viz například azbest). Nejmenší částice o velikostech v řádech desítek až stovek nanometrů pak pronikají až do plicních sklípků, odkud mohou snadno pronikat spolu s plyny až do krevního oběhu, což představuje další vážné riziko. Frakce depozice, tj. procento částic podle jejich velikostí ukládajících se v jednotlivých částech dýchacího systému, zobrazuje obrázek 35.

V alveolární oblasti plic (tj. plicní sklípky) se deponuje až třetina všech částic o velikostech menších jak 100 nm. Nanočástice se však dobře zachytávají také v horních cestách dýchacích (až se 75 % účinností), zejména pak, dýchá-li člověk nosem. Významné rozdíly v účinku zachytu při dýchání ústy a nosem znázorňuje obrázek 20. Z něj vyplývá, že zejména pronikání částic o velikostech okolo 3 μm do dolních cest dýchacích lze velmi účinně snížit dýcháním nosem. S určitou nadsázkou lze tedy konstatovat, že lidský nos je nejúčinnějším ochranným prostředkem bránícím pronikání částic mikronových i submikronových rozměrů do plic.



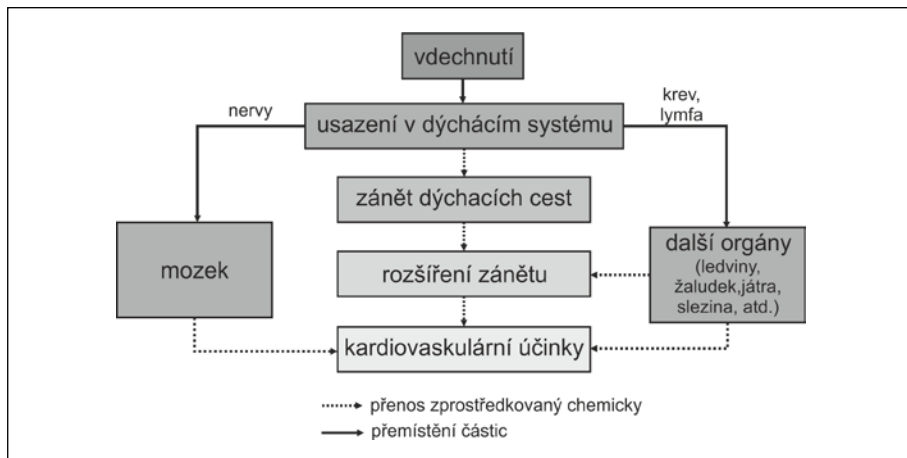
Obrázek 20: Frakce depozice částic různých velikostí v oblasti průdušek při dýchání ústy a nosem [111].

3.2.2 Translokace

Translokace vdechnutých ultrajemných částic do krevního řečiště by mohla mít vliv na endoteliální funkci a podporovat vznik trombózy a jiných problémů oběhového systému, včetně zvýšené srážlivosti krve [1, 205, 206, 246, 247, 248, 254]. Tento jev byl prokázán na křečcích, ale informace vztahující se na člověka jsou stále nejednoznačné.

Epidemiologické studie na kardiovaskulární úrovni a studie na dobrovolnících prokázaly, že množství vdechnutých částic má přímý vliv na kardiovaskulární fyziologii se změnami srdečního rytmu a průměru tepen. Kromě toho některé epidemiologické studie [1, 258, 257, 256, 255] identifikovaly přímý vztah mezi expozicí nanočásticím a respiračními a kardiovaskulárními dopady. Kromě této translokace mohou částice z plic přecházet do nervového systému (viz obrázek 21). Několik epidemiologických studií zjistilo vzájemná propojení a prokázalo, že zvýšené znečištění ovzduší jemnými částicemi pocházejícími převážně z emisí motorových vozidel vede ke zvýšené úmrtnosti jedinců s dýchacími a srdečními problémy [1, 259]. Řízené klinické studie prováděné v laboratoři prokázaly depozici ultrajemných prachových částic po celém bronchiálním stromu doprovázenou kardiovaskulárními problémy [1, 265, 263, 275, 267, 274]. Výzkumy prováděné na hornících z uhelných dolů vystavených ultrajemným částicím prokázaly usazování těchto částic v játrech a slezině [1]. Depozice byla vyšší u horníků, u nichž se vyskytovaly závažné problémy s dýcháním, z čehož vyplývá, že poškozené plíce umožňují snadnější průchod ultrajemných částic do oběhového systému.

Některé nanočástice mohou procházet přes pulmonální bariéru, mohou se stát systémově přístupnými. Toxicita nanočástic pronikajících do různých orgánů není zcela známá [1].



Obrázek 21: Osud nanočástic pronikajících do těla člověka během inhalační expozice.

Translokace nanočástic z plic do lymfatických systémů

Translokace nanočástic do lymfatických uzlin je v současnosti tématem intenzivního výzkumu v souvislosti s aplikací léčiv a zobrazováním nádorů [16, 164]. Postup mnoha typů rakovin (plic, jícnu, pohrudnice atd.) lze vidět na rozšíření rakovinových buněk do lokálních lymfatických uzlin. Detekce a cílené přivádění léčiv do těchto míst jsou kroky používané při léčbě rakoviny. Několik studií potvrdilo, že intersticiálně injekčně aplikované částice prochází přednostně přes lymfatický systém a nikoliv přes oběhový systém, a to pravděpodobně z důvodu rozdílů v propustnosti. Po vniknutí do lymfatického systému se usadí v lymfatických uzlinách [16, 164]. Volné nanočástice, které se dostanou do lymfatických uzlin, jsou pohlceny rezidentními makrofágy. Nanočástice, které dokáží vniknout do oběhového systému, mohou získat přístup také do mezibuněčného prostoru (intersticiu) a odtud jsou odvedeny přes lymfatický systém do lymfatických uzlin v podobě volných nanočástic anebo uvnitř makrofágů [16, 164]. Negativní zdravotní účinky příjmu nanočástic lymfatickým systémem nejsou dostatečně prozkoumány. Nicméně je možné vznést hypotézu, že oxidační stres vytvářený určitými druhy nanočástic, by mohl mít za následek poškozování lymfocytů, lymfatických uzlin anebo sleziny.

Translokace nanočástic z plic do oběhového systému

Inhalační nebo instilační studie u zdravých zvířat ukazují, že kovové nanočástice o velikosti menší než 30 nm přechází rychle do oběhového systému [16, 163, 165, 145, 164, 166], zatímco nekovové nanočástice o velikosti mezi 4 nm až 200 nm

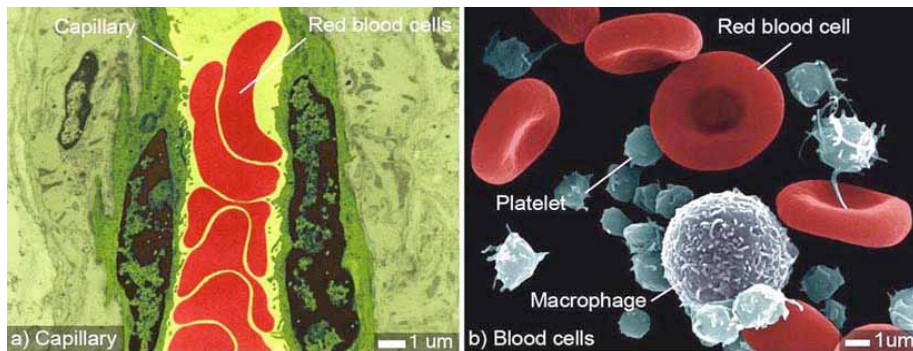
do něj přechází velmi málo nebo vůbec. Oproti tomu subjekty trpící dýchacími nebo oběhovými onemocněními mají vyšší kapilární prostupnost, která umožňuje rychlou translokaci kovové či nekovové nanočástice do oběhu [16, 167, 168, 171].

Dlouhodobá translokace z plic

Na rozdíl od větších částic jsou nanočástice po uložení v plicích schopny translokace přes respirační epitel [16, 163, 166]. Po jejich přechodu přes respirační epitel mohou buď zůstat v mezibuněčném prostoru po mnoho let, anebo mohou proniknout do lymfatického a oběhového systému [16, 145]. Z oběhového systému je možná dlouhodobá translokace do orgánů (např. játra, srdce, slezina, močových měchýř, ledviny, kostní dřev) v závislosti na době trvání expozice. Menší částice (20 nm) jsou z plic vypuzovány rychleji než částice větší (100 nm) možná proto, že malé nanočástice nejsou účinně fagocytovány makrofágy a dokáží do oběhových anebo lymfatických systémů vniknout rychleji [16, 145].

Krátkodobá translokace kovových částic

Pokusy na zvířatech podávají důkazy o rychlé translokaci kovových nanočástic z plic do krevního oběhu a do orgánů. Tyto výsledky ukazují místo výskytu nanočástic o průměru 30 nm (Au) [16, 163] a 22 nm (TiO_2) [16, 166] v plicních kapilárách; 15 nm (Ag) [16, 145] a částice svařovacích dýmů [16, 165] byly nalezeny v krvi, játrech, ledvinách, slezině, mozku a srdci. Pokusy s krysami vystavenými nanočásticím oxidu titaničitého (o průměru 22 nm) dokazují, že tyto částice se mohou přemísťovat do srdce a je možné je objevit v srdeční spojovací tkáni (fibroblasty) [16, 166]. Během 30 minut po expozici byly v krevních destičkách uvnitř plicních kapilár krysy objeveny intratracheálně instilované nanočástice zlata (30 nm) [16, 163], což vede k hypotéze, že nanočástice mohou vyvolávat hromadění krevních destiček s následkem vytvoření krevních sraženin. Obrázek 22 ukazuje zobrazení kapiláry elektronovým mikroskopem, kde jsou dobře patrné červené krvinky. Více informací o interakci nanočástic s krevními buňkami je uvedeno v kapitole 3.6.4.



Obrázek 22: (a) Červené krvinky v kapiláře. (b) krevní destičky, červené a bílé krvinky [16].

Krátkodobá translokace nekovových částic

Neexistují jednoznačné důkazy o rychlé translokaci uhlíkatých nanomateriálů do oběhového systému. Krátkodobá translokace nanočástic značených radioaktivními izotopy z plic do orgánů je v současné době předmětem diskuze, jelikož významná část radioaktivních izotopických značení se od svých nanočástic odděluje, takže pozorovaná radioaktivita po celém těle nemusí být důkazem vlastní translokace nanočástic. Izotop technecia s krátkým poločasem ^{99m}Tc , jehož atom má průměr cca 0,37 nm, je používán pro označení nanočástic, které jsou následně subjektům injekčně aplikovány nebo jsou jimi vdechnuty. V mnoha případech se může radioaktivní izotopické značení oddělit od nanočástic a jít jinou translokační cestou. V přítomnosti kyslíku se může radioaktivní izotopické značení přeměnit na technecistan ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), který má mírně větší průměr, odhadem 0,5 nm. Mnoho studií dokládá velmi malou nebo žádnou translokaci radioaktivně označených polystyrenových nanočástic o průměru 56 nm a 200 nm [16, 167], nebo uhlíkových nanočástic o průměru 5 nm [16, 168], 4 nm až 20 nm [16, 169], 35 nm [16, 171], 100 nm [16, 170], zatímco jiné studie dokládají rychlou a významnou translokaci do krevního oběhu v případě nanočástic o velikosti 5 nm až 10 nm [16, 174], 20 nm až 30 nm [16, 173].

Zatímco krátkodobá mimoplicní translokace do krevního oběhu u zdravých subjektů je stále předmětem diskuzí, zdá se, že existuje shoda ohledně skutečnosti, že rychlá translokace nanočástic do oběhu může být podpořena zánětem plic [16, 167, 168, 171] a zvýšenou mikrovaskulární propustností. Subjekty trpící onemocněními plic a krve mohou být náchylnější na translokaci nanočástic z plic do oběhu a orgánů.

3.2.3 Negativní účinky na zdraví v rámci dýchacího ústrojí

Nedávný výzkum vedl ke zjištění, že žádné částice nejsou zcela inertní a že dokonce i nízké koncentrace nanočástic mohou mít negativní účinky na zdraví. Negativní zdravotní účinky nanočástic závisí na době zadržení v dýchacím ústrojí. Menší částice mají vyšší toxicitu než větší částice se stejným složením a krystalickou strukturou, a vytváří trvale silnější zánětlivou reakci v plicích [16, 175]. Menší nanočástice mají vzájemnou souvislost s negativními reakcemi, jako jsou oslabená makrofágní clearance, záněty, agregace částic a bujení epitelových buněk, s následnou fibrózou, rozedmou plic a výskytem nádorů [16]. Příjem částic a potenciální zdravotní účinky mohou záviset na genetické náchylnosti a zdravotním stavu [16, 178].

Vdechnuté nanočástice se zjevně dostávají do nervového systému prostřednictvím olfaktorických nervů [16, 179, 163, 218] anebo přes hematoencefalickou bariéru [16, 203]. Nanočástice, které se dostanou do plic, jsou vypuzeny převážně prostřednictvím mukociliárního eskalátoru do trávícího traktu (a následně jsou vyloučeny ve výkalech) [16, 178], lymfatického systému [16, 164] a oběhových systémů [16, 163]. Z lymfatických a oběhových systémů se nanočástice mohou rozšířit do orgánů, včetně ledvin, z nichž může dojít k jejich částečnému nebo úplnému vypuzení.

Nedávný výzkum také prokázal, že inhalace nanočástic může mít vliv na obrannou schopnost imunitního systému bojovat s infekcemi [16, 223]. Nanočástice různých složení mohou měnit přirozenou obrannou funkci makrofágů, přičemž mají vliv na jejich schopnost reagovat na infekce. Bylo zjištěno, že několik typů nanočástic (např. ZrO_2) zlepšuje působení některých virových receptorů, kdy jsou makrofágy vystaveny nanočásticím, jež jsou hyperreaktivní na virové infekce, což vede k nadměrným zánětům. Na druhou stranu, expozice jiným nanočásticím (SiO_2 , TiO_2) vede ke snížení projevu některých jiných virových a bakteriálních receptorů, což má za následek nižší odolnost vůči určitým virům či bakteriím.

Z klinických a experimentálních studií také vyplývá, že inhalace nanočástic a mikročástic může mít kardiovaskulární účinky [16, 262]. Přestože existuje intuitivní vztah mezi inhalovanými nanočásticemi a negativními respiračními účinky, příčinná souvislost mezi nanočásticemi v plicích a kardiovaskulárními účinky není zcela zřejmá [16, 185]. Převažoval názor, že zánět plic způsobený nanočásticemi spouští systematické uvolňování cytokynů, což vede k negativním kardiovaskulárním následkům.

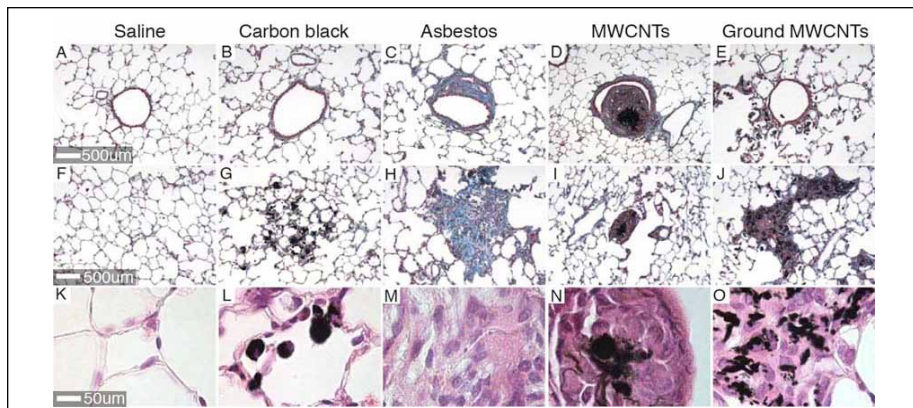
Je prokázáno, že organismy jsou schopny se přizpůsobit určitým environmentálním stresům. Z nedávných studií vyplývá, že předchozí expozice nízkým koncentracím nanočástic podněcuje fagocytickou aktivitu buněk, zatímco jejich vysoká

koncentrace tuto činnost oslabuje [16, 224, 225]. Současně je důležitým faktorem v rámci přizpůsobivosti genotyp [16, 226]. Léčby nemocí souvisejících s inhalací nanočástic zahrnují postupy, jejichž účinnost zlepšuje mukociliární clearanci a ty, které snižují účinky oxidace a zanícení. Mukociliární clearanci lze dvojnásobně zesílit inhalací zvýšených koncentrací solných roztoků [16, 227]. Solný roztok působí jako osmotické činidlo, kdy zvyšuje objem povrchové tekutiny dýchacích cest. Bylo zjištěno, že protizánětlivý lék (chromoglykát sodný) značně snižuje zánet dýchacích cest způsobený nanočásticemi z výfukových plynů pocházejících ze vznětových motorů [16, 117]. Snižuje alergické reakce, takže potlačuje uvolňování mediátorů ze žírných buněk – buněk, jež jsou odpovědné za příznaky alergie. I antioxidační vitaminy (zejména vitamin C) [16, 199], kyselina rozmarýnová [182] a vysoký příjem čerstvého ovoce a některých druhů zeleniny působí jako ochrana proti onemocnění plic [16, 199].

3.2.4 Zatížení plic

Zatížení plic nerozpustnými částicemi může vyvolat řadu toxikologických reakcí, které se liší od reakcí vyvolaných rozpustnými částicemi. Částice, které jsou rozpustné nebo částečně rozpustné (např. cement) se rozloží ve vodném roztoku kolem epitelu (a přejdou do oběhových a lymfatických systémů), zatímco nerozpustné částice (např. saze) musí být odstraněny pomocí jiných mechanismů, jako je například mukociliární eskalátor. Částice, které nejsou v plicích rozpustné nebo odbouratelné, se při trvající expozici rychle nahromadí, jak se ukazuje na příkladech sazí, azbestu či víceštěnných uhlíkových nanotrubech [16, 159]. V případě překročení čistící kapacity makrofágů jsou přemoženy obranné mechanismy plic, což má za následek poškození plicní tkáně.

Negativní účinek vdechnutých nanočástic na plíce závisí na zatížení plic (které je dáno mírou uložení částic v plicích a jejich odstranění) a na době, po kterou se nanočástice zdržují v plicích [183, 203]. Například uhlíkové nanotrubičky se nedají z plic odstranit nebo jen velmi pomalu (81 % těchto částic bylo objeveno v plicích krysa po 60 dnech) [16, 159]. Trvalá přítomnost vdechnutých nanočástic v plicích sklípcích (viz obrázek 23), zejména těch s mutagenním potenciálem, zvyšuje riziko vzniku rakoviny plic [16, 183].



Obrázek 23: Snímky řezů plic krys, které byly vystaveny účinkům inhalovaných nanočástic: (b, g, l) saze; (c, h, m) azbesty; (d, i, n, resp. e, j, o) vícestěnné uhlíkové nanotrubičky; (a, f, k) částice NaCl generované z fyziologického roztoku [16].

3.3 Příjem nanočástic trávicím ústrojím

3.3.1 Místa průniku

Trávicí ústrojí je složitý systém zábran a výměn a je důležitou cestou vnikání makromolekul do těla. Epitel tenkého a tlustého střeva je v těsném kontaktu s přijatým materiálem, který je vstřebáván střevními klky. Příjem nanočástic a mikročástic byl centrem zájmu mnoha zkoumání, z nichž nejstarší pocházejí ze 17. století, přičemž v současnosti se tomuto tématu věnuje množství odborných publikací. Míra absorpce částic v trávicím traktu je ovlivněna velikostí, chemickými vlastnostmi a nábojem povrchu, délkou podávání a dávkou [16, 184].

Exogenní zdroje částic jsou potraviny (např. barviva – oxid titaničitý), léčiva, voda nebo kosmetické přípravky (zubní pasty, rtěnky), zubní protézy a také vdechnuté nanočástice. Denní potravinový příjem nanočástic obyvatele rozvojových zemí je odhadován asi na 10^{12} částic za den [16, 252]. Tvoří je převážně TiO_2 a směsi silikátů. Užívání zvláštních produktů, jako je například zálivka na salát obsahující bělicí činidlo s nanočásticemi TiO_2 , může vést k více než čtyřicetinasobnému zvýšení průměrného denního příjmu [16, 252]. Tyto nanočástice se časem nerozkládají a hromadí se v makrofázích.

Kromě vnějších zdrojů existují také endogenní (vnitřní) zdroje nanočástic, které do trávicího ústrojí pronikají. Ty jsou odvozeny především z vylučování vápníku a fosforečnanů ze střeva [16, 268]. Část nanočástic pronikajících do trávicího traktu

pochází z dýchacího ústrojí, odkud jsou vypuzeny prostřednictvím mukociliárního eskalátoru a následně spolknuty. Bylo rovněž zjištěno, že do trávicího traktu mohou přímo pronikat i stopová množství vdechnutých nanočástic [16, 145].

Absorpce částic v trávicím traktu závisí na jejich velikosti, v případě větších částic příjem klesá [16, 269]. Zkoumání částic polystyrenu o velikosti mezi 50 nm a 3 μm prokázalo, že se příjem snižuje se zvyšující se velikostí částic, a to od 6,6 % v případě nanočástic o průměru 50 nm, 5,8 % u nanočástic o průměru 100 nm, 0,8 % u nanočástic o průměru 1 μm až po 0 % v případě nanočástic o velikosti 3 μm .

Doba, kterou nanočástice potřebují k překonání vrstvy střevní sliznice, závisí na velikosti částic, přičemž menší částice pronikají rychleji než částice větší: nanočástice latexu o průměru 14 nm prochází do 2 minut, částice o průměru 415 nm do 30 minut a částice o průměru 1000 nm (tj. 1 μm) touto zábranou již téměř nepronikají [16, 184]. Částice, které projdou sliznicí, se dostanou k enterocytům a mohou se přesunovat dále. Enterocyty jsou druhem epitelových buněk povrchové vrstvy tkáně tenkého a tlustého střeva, které napomáhají při absorpci živin. Jakmile jsou nanočástice v kontaktu s podslizniční tkání, mohou vnikat do lymfatického systému a kapilár a následně se mohou dostat k různým orgánům [16, 184].

Zvýšenou absorpci částic v trávicím ústrojí může způsobovat onemocnění cukrovkou. Například krysy s experimentálně vyvolanou cukrovkou měly stonásobně vyšší absorpci polystyrenových částic o průměru 2 μm [16, 184] oproti krysám bez cukrovky. Zánět může rovněž vést k přijímání a translokaci větších částic o velikosti až 20 μm [16, 266].

Kinetika částic v trávicím traktu záleží výrazně na elektrostatickém náboji částic, například kladně nabitě částice latexu jsou zadrženy v záporně nabitě sliznicové vrstvě, zatímco záporně nabitě nanočástice přes sliznicovou vrstvu pronikají [16, 184].

3.3.2 Translokace

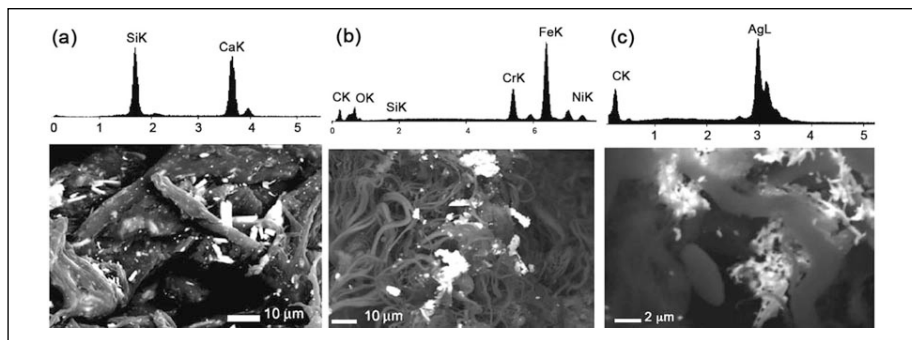
Polknuté částice, které jsou menší než 1 μm , mohou projít střevní bariérou a vstoupit do krevní oběhu. Některé práce uvádějí, že do krevního oběhu mohou pronikat i částice velké až 20 μm [1, 276]. Hillyer a Albrecht [1, 277] uvádí, že z mnohých biofarmakologických výzkumných studií vyplývá, že částice latexu, polystyrenu a profylaktické polyglykolové kyseliny v rozsahu velikostí od 50 nm do 20 μm jsou absorbovány hlavně prostřednictvím Peyerových plátek tenkého střeva, aniž by byly významným způsobem přemístovány do nelymfoidních tkání střeva. Střevní absorpce by tak souvisela s velikostí částic, kdy se snadněji vstřebávají nejmenší částice. Významným faktorem je rovněž polarita, protože přednostně jsou zachycovány hydrofóbní částice na rozdíl od částic hydrofilních. Translokace se může zvýšit, po-

kud jsou inertní částice sdruženy s proteiny, jako např. s lecitinem nebo invazinem. Změna vlastností nanočástic, např. změna velikosti, povrchového náboje, vazby ligandů nebo povrchově aktivních látek, dává možnost lokálně specifického zacílení na různé oblasti trávicího ústrojí [16, 184]. Většina studií zabývajících se metabolismem polknutých nanočástic prokázala jejich rychlé vyloučení: 98 % stolici do 48 hodin a většina zbývajících močí [16, 163]. Jiné studie však uvádí, že některé nanočástice se mohou dostat do krve, sleziny, jater, kostní dřeně [16, 269], lymfatických uzlin, ledvin, plic a mozku, a lze je rovněž nalézt v žaludku a tenkém střevě [16, 270]. Orální příjem polystyrenových kuliček o různých velikostech (50 nm až 3 μm) vedl u krys k jejich systémovému rozšíření do jater, sleziny, krve a kostní dřeně [16, 269]. Částice větší než 100 nm do kostní dřeně nepronikly, přičemž částice větší než 300 nm se v krvi nevyskytovaly vůbec [16, 269]. Výzkumy využívající iridium neprokázaly významný příjem, ale nanočástice oxidu titaničitého byly objeveny v krvi a játrech [16, 163]. Po několik dnů po orální inokulaci myši relativně biologicky inertním rostlinným virem o velikosti v řádu nanometrů (virus mozaiky vigny) se tento vir nacházel v široké škále tkání po celém těle, včetně sleziny, ledvin, jater, plic, žaludku, tenkého střeva, lymfatických uzlin, mozku a mozkové dřeně [16, 270]. Přesné pořadí translokace z trávicího ústrojí do orgánů a krve není známé, nicméně z případové studie porcelánových pozůstatků zubních protéz internalizovaných střevní absorpcí vyplývá, že po absorpci částic na střevu následuje jaterní clearance, po níž se částice dostávají do všeobecného oběhu a ledvin [16, 266].

3.3.3 Negativní zdravotní účinky spojené s příjmem trávicím ústrojím

V trávicím ústrojí se nachází složitá směs chemických látek, enzymů, stravy, bakterií atd., které na sebe s polknutými nanočásticemi vzájemně působí a někdy snižují jejich toxicitu [16, 184]. Bylo prokázáno, že částice in vitro jsou méně cytotoxické v médiu s vysokým obsahem bílkovin.

Nanočástice byly objeveny ve tkáni tlustého střeva subjektů postižených rakovinou, Crohnovou chorobou a ulcerativní kolitidou (viz obrázek 24), zatímco u zdravých subjektů se nanočástice nevyskytovaly [16, 147]. Nanočástice přítomné u nemocných subjektů měly různá chemická složení a nejsou ve volné formě považovány za toxické. Mikroskopická a energicky-disperzivní spektroskopická analýza sliznice tlustého střeva poukázala na přítomnost uhlíku, keramických fylosilikátů, sádry, síry, vápníku, křemíku, nerezové oceli, stříbra a zirkonia [16, 147]. Velikost pozůstatků se pohybovala mezi 50 nm a 100 μm , přičemž čím byla částice menší, tím dále pronikala. Uvedené částice byly nalezeny také na rozhraní mezi zdravou a rakovinnou tkání. Tato zjištění nasvědčují tomu, že bariéra trávicího traktu je neúčinná v případě částic menších než 20 μm [16, 266].



Obrázek 24: Morfologie a spektrální analýza částic různé velikosti přítomných v tlustém střevě u pacientů trpících rakovinou tlustého střeva. Částice jsou složeny hlavně z: (a) vápníku a křemíku, (b) železa, (c) stříbra [16].

Crohnova choroba se projevuje zejména u lidí v rozvinutých zemích a vyskytuje se jak u původního obyvatelstva tak u přistěhovalců. Vyskytuje se přibližně u jednoho člověka z tisíce. Příčinou Crohnovy choroby je pravděpodobně genetická predispozice spolu s vlivy faktorů životního prostředí [16, 244]. V nedávné době bylo naznačeno, že existuje spojitost mezi vysokými úrovněmi nanočástic v potravinách (o velikosti 100 nm až 1 µm) a Crohnovou chorobou. Exogenní nanočástice byly objeveny v makrofázích nahromaděných v lymfoidních tkáních tlustého střeva, přičemž lymfoidní agregáty jsou nejčasnějším příznakem Crohnovy choroby [16, 244]. Mikroskopické zkoumání prokázalo, že makrofágy, které se nacházejí v lymfoidní tkáni, ochotně přijímají sférické nanočástice anatasu (TiO_2) o velikosti 100 nm až 200 nm pocházející z potravinářských přídatných látek, dále vločkovité aluminosilikáty o velikosti 100 nm až 400 nm obvykle se vyskytující v přírodním jílu a také silikáty z okolního prostředí o velikosti 100 nm až 700 nm [16, 271]. Strava s nízkým obsahem exogenních částic pravděpodobně zmírňuje příznaky Crohnovy choroby [16, 244].

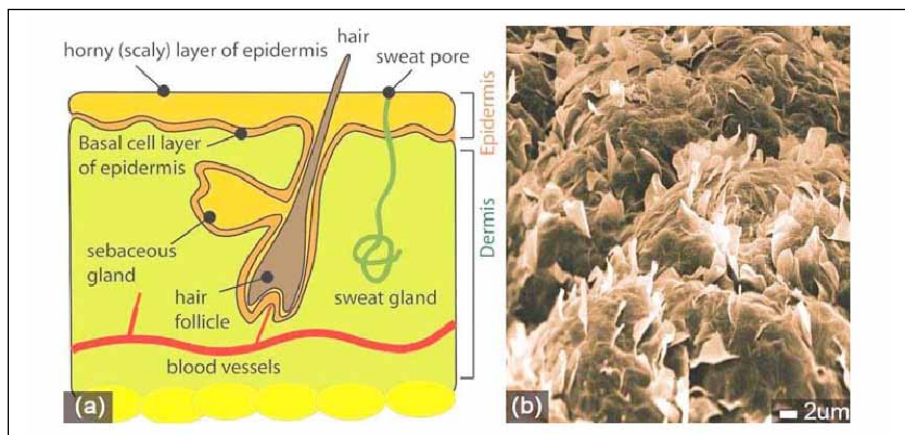
Zmíněné výsledky jsou však stále sporné a někteří odborníci tvrdí, že příčinou této nemoci není nadměrný příjem nanočástic v potravinách, ale abnormální reakce na ně [16, 268]. Přesněji, někteří lidé mohou mít genetickou predispozici způsobující, že příjem nanočástic má na ně větší vliv a z toho důvodu u nich vzniká Crohnova choroba [16, 252]. Z některých důkazů vyplývá, že nanočástice v potravinách mohou při Crohnově chorobě aktivovat zánětlivé reakce [16, 268]. Tyto studie měřily příjem potravinových nanočástic, ale neanalyzovaly úroveň vnějšího a vnitřního znečištění nanočásticemi v obydlích daných subjektů.

Na onemocnění spojená s příjmem nanočástic přes trávicí ústrojí (jako např. Crohnova choroba a ulcerativní kolitida) neexistují léky a často vyžadují chirurgický zásah. Léčba má za cíl udržet dané onemocnění v mírné podobě a spočívá v podávání protizánětlivých léčiv a speciálně složené tekuté stravy [16, 244]. Pokud se nezvratně prokáže, že potravinové nanočástice způsobují tato chronická onemocnění, mělo by být jejich používání v potravinách zakázáno nebo přísně regulováno.

3.4 Příjem nanočástic přes kůži

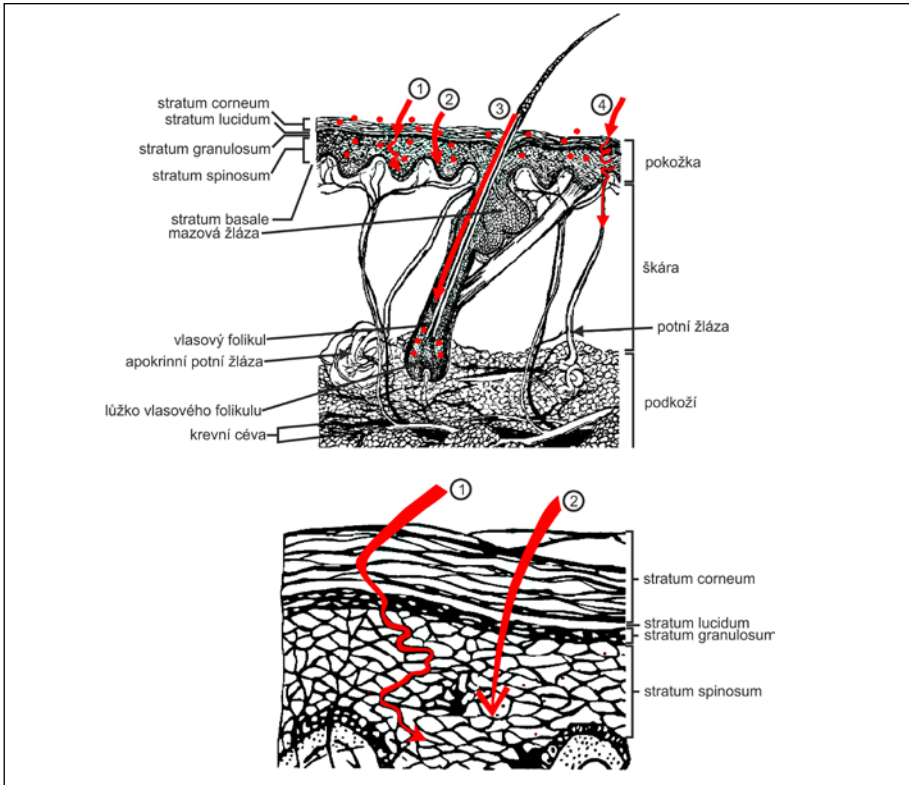
3.4.1 Místa průniku

Kůži tvoří tři rozdílné na sobě naskládané vrstvy: pokožka (epidermis), škára (dermis) a vnitřní podkožní vrstva (obrázek 25 a). Vnější stěnu epidermu (stratum corneum) tvoří mrtvé kožní buňky, které leží jedna na druhé a pohromadě je drží keratin. Povrch pokožky má velmi složitou mikrostrukturu. Má šupinatý vzhled a je protkána potními póry, mazovými žlázami a chloupky, tzv. folikuly. Tato vrstva má však velký význam, neboť tvoří bariéru, která za normálního stavu účinně chrání před pronikáním prachu, a u tekutin se rychlost absorpce liší podle jejich fyzikálně-chemických vlastností.



Obrázek 25: (a) schéma příčného řezu kůží.; (b) povrch lidské pokožky [16].

Ačkoli je kůže všeobecně poměrně účinnou bariérou proti cizorodým látkám, bylo potvrzeno, že poměrně snadno jí mohou pronikat nanočástice lipofilní povahy, které nejlépe pronikají přes potní žlázy či podél chlupů a vlasů, popřípadě se postupně „protlačí“ všemi vrstvami kůže [128], jak ukazuje obrázek 26.



Obrázek 26: Způsoby možného pronikání nanočástic kůží [128].

Pronikání částic TiO_2 kůží jednoznačně prokázal Lademann et al. [1, 278]. Zjistil, že tyto nanočástice nepronikají přes stratum corneum vyjma kůže na hlavě (za přítomnosti vlasů). Tyto výsledky potvrdil také Schultz et al. [1, 281]. Ve svém hodnocení zdravotních rizik pracovníci britského HSE [1, 279, 280] vyvodili závěr, že systémová toxicita vznikající následkem absorpce nerozpustných nanočástic kůží by neměla způsobovat významné problémy. S ohledem na systémové účinky vznikající následkem této absorpce však neexistují podstatné rozdíly mezi rozpustnými nanočásticemi a mikročásticemi. Riziko rozpuštění určitých složek těchto částic a nebezpečí vzniku toxických účinků, které s nimi mohou být spojeny, jsou obdobné jako v případě hrubších částic.

Nerozpustné částice mikrometrických rozměrů však kůží takřka nepronikají, protože cesty vstupu přes kůži jsou pro ně příliš úzké. Většina studií nezjistila zásadní problémy vznikající při styku takto velkých částic s kůží, kromě stavů lokálního podráždění, oděrek nebo přecitlivění na některé kovy jako následek rozpouštění

nanočástic na povrchu kůže [279]. Některé nedávné studie ale odhalily kožní penetraci v případě ultrajemných částic berylia [1, 282] a tvorbu kožních uzlíků. I přes rozsáhlé výzkumy uskutečněné v posledních letech, se průnik nanočástic kůží považuje za stále diskutabilní [16, 179]. Většinou se udává, že nanočástice jsou schopny proniknout přes stratum corneum [16], a nejlépe k tomu dochází přes folikul chloupku [16, 272], v místě kožních ohybů [16, 273] nebo přes oděrky [16, 163]. Kulovité částice o průměru mezi 750 nm a 6 μm procházejí kůží selektivně v místech folikul chloupků s maximální hloubkou průniku přes 2400 μm (2,4 mm) [16, 272]. Porušená kůže umožňuje vnikání široké škály větších částic (500 nm až 7 μm) [16, 163]. Naopak neporušená kůže se ukázala být odolnou vůči tomuto průniku.

V současnosti se diskutuje o tom, zda kůží pronikají nanočástice TiO_2 používané v komerčně dostupných opalovacích přípravcích a ochranných mastích. Například aplikace ochranného opalovacího přípravku s obsahem 8 % nanočástic (10 nm až 15 nm) na lidskou kůži neprokázala žádný průnik, zatímco u emulzí oleje ve vodě byl průnik prokázán, přičemž jeho intenzita byla vyšší v případě ochlupené kůže ve folikulách chloupků nebo v pórech [16, 239]. Množství pronikajících nanočástic je velmi malé – méně než 1 % z celkového množství v rámci aplikovaného ochranného opalovacího přípravku, který byl nalezen v daném folikulu chloupku [16, 240].

3.4.2 Translokace

Škára je bohatě zásobena krví a makrofágy, lymfatickými cévami, dendritickými buňkami a nervovými zakončeními. Z toho důvodu se částice, které projdou přes stratum corneum stávají potenciálně dostupné a mohou interagovat s imunitním systémem.

Translokaci nanočástic přes kůži do lymfatického systému dokazují půdní částice objevené v lymfatických uzlinách pacientů se sloní nemocí (elefantiáza) [16]. Neuronální přenos malých nanočástic senzoryckými kožními nervy je možný podobně jako v případě prokázané cesty viru herpes [16, 163].

3.4.3 Negativní zdravotní účinky příjmu přes kůži

Při mnoha výrobních procesech dochází na pracovištích k expozicím pracovníků nanočásticím a nanovláknům, které mohou být přijímány buňkami pomocí epidermálních keratinocytů [16]. Tato skutečnost také pomohla vysvětlit reakce organismů pracovníků, kteří byli vystaveni nanočásticím berylia [16, 273]. Podobné souvislosti se ukazují také v případě latexu a ostatních materiálů, které vyvolávají u exponovaných osob dermatologické reakce.

Příjem nanočástic sopečného původu přes lymfatický systém je spojováno s elefantiázou [16] a Kaposiho sarkomem. V současnosti je sporným tématem také toxi-

cita oxidu titaničitého pocházejícího z kosmetiky. Jelikož nanočástice z TiO_2 odráží, rozptylují a pohlcují sluneční UVA a UVB záření, jsou povrchově velmi aktivní, což má za následek tvorbu reaktivních forem kyslíku v lidském těle včetně superoxidových anionových radikálů, hydrogen peroxidu, volných hydroxylových radikálů a singletového kyslíku. Tyto reaktivní formy kyslíku mohou způsobovat značné poškození DNA [16, 142]. Bylo prokázáno, že po ozáření UV světlem potlačují částice oxidu titaničitého růst nádoru v kultivovaných rakovinných buňkách lidského močového měchýře, a to prostřednictvím reaktivních forem kyslíku [16, 241]. Bylo pozorováno, že slunečním zářením ozářené částice oxidu titaničitého v ochranném opalovacím přípravku působí jako katalyzátory poškození DNA, ať již in vitro nebo in vivo [16, 143, 242].

Pokud se jedná o nanočástice stříbra, je známo, že stříbro má antibakteriální účinky pokud se používá při obvazování ran, přičemž v počátečních fázích snižuje vznik zánětů a usnadňuje hojení [16, 243, 232]. Existují však rozporné studie z celého světa týkající se cytotoxicity nanočástic a iontů stříbra. O stříbru je známo, že má smrtící účinek na bakterie, ale tato vlastnost může být nebezpečná i pro lidské buňky. Koncentrace, které jsou smrtelné pro bakterie, mohou být smrtelné také pro lidské keratinocyty a fibroblasty [243].

3.5 Příjem nanočástic injekčním podáním

3.5.1 Místa průniku

Injekční vstřikování je zavedení tekutiny do podkožního vaziva, svalu, krevních cév nebo tělních dutin. Intravenózně injekčně aplikované nanočástice jsou velice rychle translokovány do celého těla. Kromě translokace se však mohou v oběhovém systému zdržovat nebo mohou pronikat do cílových míst, kde jsou akumulovány. Bylo zjištěno, že při nitrožilním příjmu se nanočástice v těle zdržely déle než v případě polknutých nanočástic. Například po týdenní expozici zůstává v těle 90 % injekčně zavedených funkcionalizovaných fullerenu [16, 163]. Pro své možné využití při aplikaci léčiv, je výzkum intravenózní cesty vstupu nanočástic do lidského těla podrobován velkému zájmu.

3.5.2 Translokace

Translokace nanočástic po injekčním vstříknutí závisí na místě vpichu. Nitrožilně (intravenózně) aplikované nanočástice se rychle rozšiřují do celého oběhového systému, což následně vede k jejich translokaci do orgánů; nitrokožní (intradermální) injekce má za následek jejich příjem přes lymfatické uzliny; nitrosvalová

(intramuskulární) injekcí pak vede k translokaci nanočástic přes neurony a také do lymfatického systému [16, 163]. Například injekční aplikace magnetických nanočástic menších než 100 nm do jazyků a obličejových svalů myši vedlo k příjmu přes synapse [16, 163].

Translokace nanočástic do oběhového systému byla vzájemně provázána s výskytem trombů (krevních sraženin) [16, 117, 238]. Časový rámec tohoto procesu je velmi krátký, kdy trombóza nastává již v průběhu první hodiny po expozici. Zkoumání křečků s tracheálně nebo nitrožilně zavedenými nanočásticemi polystyrenu (60 nm) [16, 117] a částicemi z výfukových plynů vznětových motorů (20 nm až 50 nm) [16, 117, 261] prokázala významné zvýšení tvorby trombů v tepnách a žilách během první hodiny po podání a protrombotické účinky přetrvávaly ještě 24 hodin po zavedení [16, 184]. Kromě vzniku trombů se intravenózně injekčně zavedené nanočástice (kvantové tečky, fullereny, polystyren, rostlinný virus) ochotně usazují v řadě cílových míst, zejména v játrech, slezině, kostní dřeni, lymfatických uzlinách [16, 163], tenkém střevě, mozku či plicích [16, 270]. Částice mastku byly objeveny také v játrech nitrožilních uživatelů drog [16].

Distribuce částic v těle je funkcí jejich povrchových vlastností a jejich velikosti. Potažení nanočástic různými typy a koncentracemi povrchově aktivních látek před jejich injekční aplikací má vliv na jejich distribuci v těle [16]. Například potažení polyethylenglykolem nebo jinými látkami téměř zcela zabraňuje jaterní a slezinové lokalizaci. Dalším příkladem je modifikace povrchu nanočástic kationtovými sloučeninami, které usnadňují jejich příjem tepnami až desetinásobně [16, 233].

3.5.3 Negativní zdravotní účinky příjmu do oběhového systému

Negativní zdravotní účinky injekčně aplikovaných nanočástic jsou funkcí jejich chemického složení a povrchového náboje. Častým vedlejším účinkem injekční aplikace nanočástic je hypersenzitivita (přecitlivělost), což je reakce, která se vyskytuje u velkého počtu exponovaných osob a její příčinou je pravděpodobně komplementární aktivace [236].

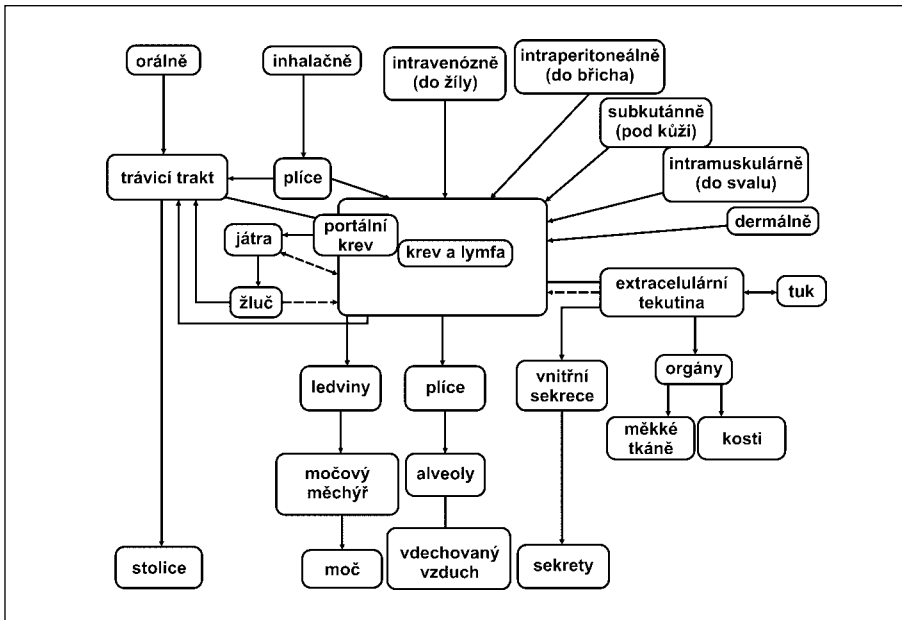
Předmětem spekulací je, zda mohou nanočástice pronikat do červených krvinek nacházejících se v plicích kapilárách [16, 203]. Pokud by tomu tak bylo, daly by se očekávat negativní zdravotní účinky v podobě anémie, z důvodu snížené kapacity přenosu kyslíku červenými krvinkami.

3.6 Působení nanočástic v těle člověka

3.6.1 Akumulace, metabolismus a vyloučení

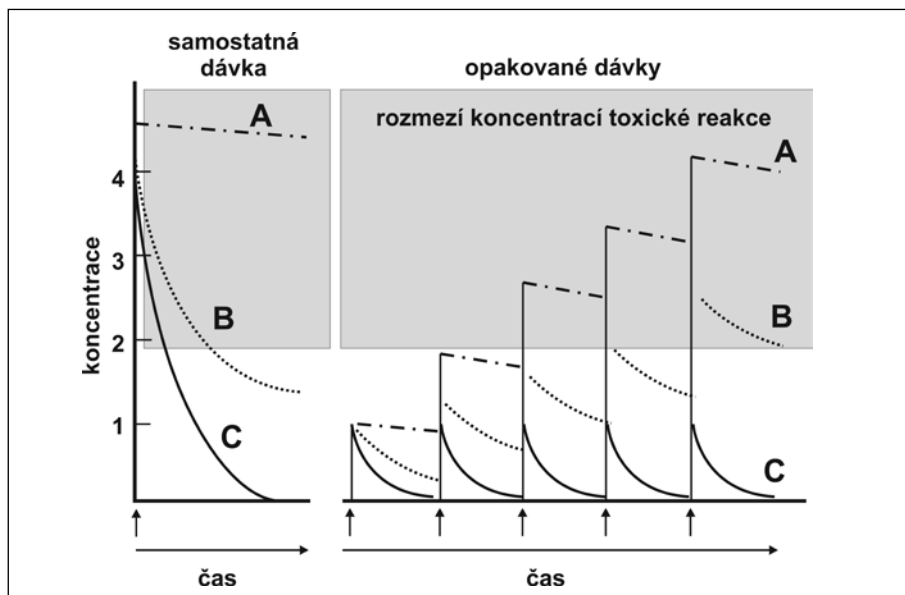
Nanočástice jsou stotisíckrát menší než buňky lidského těla. Pokud dojde k jejich vdechnutí nebo požití jsou schopny překonávat biologické bariéry a nejen krevním oběhem migrovat do různých míst v lidském těle. Zkušenosti ukazují, že pro nanočástice jsou (s ohledem na charakter nejčastější expozice) nejméně účinnou bariérou plíce. Experimenty bylo prokázáno, že rychlost přestupu nanočástic přes plíce do krve je značně závislá na charakteru materiálu, který nanočástici tvoří.

Proniknou-li nanočástice až do krevního oběhu, mohou podobně jako molekuly látek či viry postupně pronikat až do buněk, prostupovat přes nejrůznější biomembrány, účastnit se metabolismu anebo se dlouhodobě ukládat v některých orgánech. Nejcitlivější jsou proto orgány, které jsou nejvíce zásobovány krví, jako jsou játra, srdce, slezina či mozek, kde lze očekávat také nejzávažnější poškození (viz výše). Kromě krevního oběhu pronikají nanočástice poměrně snadno skrz nosní membránu odkud jsou přes čichové a lebeční nervy transportovány až do centrálního nervového systému (viz obrázek 27).



Obrázek 27: Schéma procesů a orgánů, které nanomateriály v lidském těle ovlivňují.

Osud nanočástic pronikajících do těla exponované osoby je ovlivněn jednak rychlostí přísunu a jednak rychlostí jejich odbourávání (metabolismu) či vylučování. Kupříkladu látky s velmi pomalým vylučováním (s biologickým poločasem $t_{1/2}$ větším než 1 rok) (viz obrázek 28 – křivka A) se při opakované expozici, tj. zejména z pracovního prostředí, postupně akumulují v těle pracovníka, a to i přes jejich opakované vyloučení při pobytu mimo pracoviště. To je většinou případ částic s fibrogenním účinkem. U částic, které jsou vylučovány rychlostí srovnatelnou s frekvencí dávkování ($t_{1/2} \sim 1$ rok) (viz obrázek 28 – křivka B) má doba relaxace mezi expozicemi výrazný vliv na její odstraňování z těla, což je velice důležité při prevenci nemoci z povolání. Relativně nejmenší nebezpečí představují částice s velmi rychlou eliminací ($t_{1/2} \sim 5$ hod) (viz obrázek 28 – křivka C), které se velice rychle odstraňují a čas mezi expozicemi (doba odpočinku) plně postačuje k tomu, aby se jejich koncentrace v těle exponované osoby průběžně snižovala na minimum.



Obrázek 28: Eliminace nanočástic z těla exponované osoby v závislosti na biologickém poločase a době expozice.

Jelikož je chování nanočástic tvořených různými materiály a o různých velikostech značně rozličné, není jednoduché předvídat jejich chování v těle člověka, a tím spíše ne akutní nebo chronické zdravotní následky u osob exponovaných na pracovištích. Většina dostupných toxikologických dat tak vychází ze studií s často limitovaným zaměřením prováděných na buněčných kulturách nebo na zvířatech, a je tudíž obtížné je extrapolovat na člověka.

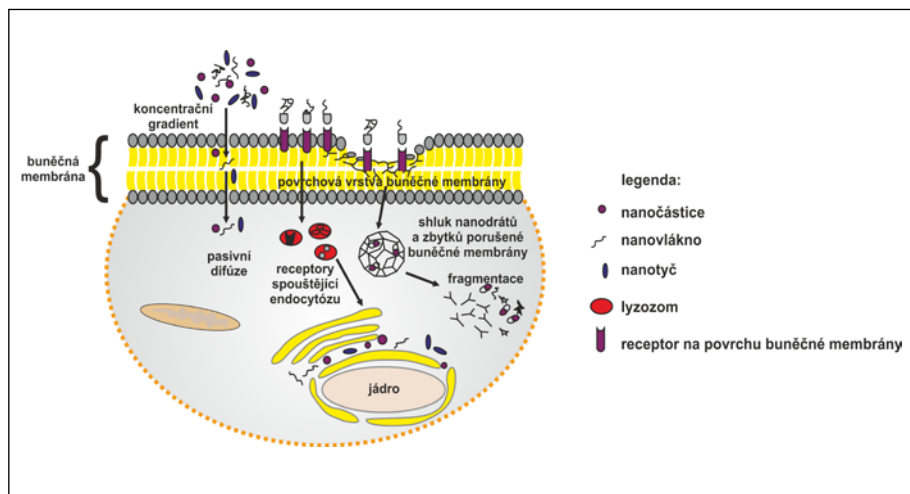
3.6.2 Metabolismus na buněčné úrovni

Toxikologické účinky nanočástic na buňku nejsou ještě zdaleka objasněny, na druhé straně je znám pravděpodobný mechanismus interakce s buňkou zahrnující narušení membrány nebo membránového potenciálu, oxidaci proteinů, narušení transdukce energie, vytváření reaktivních oxidačních meziproduktů, uvolňování toxických látek. Toxických vlastností některých nanočástic je v určitých situacích s úspěchem využíváno v praxi, nejčastěji je v této souvislosti zmiňováno nano-stříbro. U magnetických nanočástic se magnetického pole využívá ke generaci tepla v tkáni postižené zhoubným bujením a tím i k ničení tumorů [80]. Nanočástice zlata zachycené na povrchu bakterií jsou schopny adsorbovat světlo, což umožňuje použití laserů k jejich tepelné likvidaci. Nicméně stále zde existuje možnost širšího, příp. specifického toxického účinku, který nemůžeme zcela vyloučit, a který je ovlivněn řadou ne zcela jasných faktorů i v rámci jedné třídy nanočástic, např. fullereny a nanostříbro. Kupříkladu fullerol ($C_{60}[OH]_x$, hydroxylovaná forma C_{60}) generuje atomární kyslík a může být tím pádem považován za potenciální oxidační činidlo v biologických systémech, avšak doposud nebyly zaznamenány jeho cytotoxické účinky [81]. Vytvořením filmu z polyvinylpyrolidinu na povrchu fullerenu C_{60} získáme nanočástice, které mají silný oxidační účinek na lipidy a další buňky [82]. Zatímco jiné studie s fullerenovou suspenzí (nC_{60}) potvrdily antibakteriální aktivitu bez přítomnosti světla nebo kyslíku, což však popírá teorii o výjimečném působení atomárního kyslíku [83]. Podobně nanočástice stříbra mohou být toxické různými mechanismy. Morones a kol. [84] popsal několik možných způsobů jejich působení. Nanočástice stříbra zachycené na buněčných membránách změní jejich vlastnosti, a tím jejich permeabilitu a metabolismus na buněčné úrovni. Mohou dále penetrovat dovnitř buňky a poškodit DNA, rovněž mohou uvolňovat do buňky toxické Ag^+ ionty. Rozklad liposacharidů, vytvářením trhlin a dalších deformací v buněčné membráně, včetně změny její propustnosti bylo popsáno v práci [85].

3.6.3 Interakce nanočástic s buněčnou membránou

Buněčná stěna je polopropustná membrána, která zabezpečuje důležité buněčné funkce jako je řízení přenosu hmoty a materiálu důležitého pro správnou funkci buňky, transdukci energie a také slouží ke vzájemné komunikaci mezi buňkami. Většina studií, které pracují se zobrazením nebo značením buněk, je zaměřena právě na zviditelnění buněčné membrány nějakou fluorescenční nebo scintilační látkou. Jelikož kvantové tečky menší než 5 nm nebo nano-stříbro o velikosti částic 80 nm mohou pronikat až do vnitřního kompartmentu buňky [87,88], je i v případě bakterií nepravděpodobné, že by mohly asimilovat větší nanočástice. Avšak ukazuje se, že některé nanočástice se mohou napojit na povrch buněčné membrány a ohrozit, případně i poškodit její celistvost, a tím pádem i její správnou

funkci. Kupříkladu křemíkové nanočástice a některé deriváty fullerenu se mohou integrovat do buněčné membrány [89]. Karboxyfullereny způsobily poškození buněčné membrány u gram-pozitivních bakteriálních kmenů, které vyústilo v buněčnou nekrózu [90]. Bylo dokumentováno, že nanočástice zlata způsobují oslabení membrány s následným tepelným šokem u *Escherichia coli* [91]. Nanočástice mohou poškodit membránu přímo tím, že generují reaktivní oxidické radikály a sloučeniny. Ty jsou schopny oxidovat dvojitě vazby u mastných kyselin membránových fosfolipidů. Dochází k projevům oxidačního stresu, s následnou tvorbou nestálých a reaktivních radikálů a oxidačních produktů (ROS). Důsledkem je zvýšení permeability a fluidity. Buňky jsou následně více citlivé na osmotický stres a ochranu příjmu potravy. Peroxydizované mastné kyseliny mohou spouštět reakce, které vytvářejí volné radikály, ty opět atakují buněčnou membránu a DNA (viz obrázek 29).



Obrázek 29: Možné interakce různých nanočástic s buněčnou membránou [359].

Interakce mezi proteiny a nanočásticemi byly a stále jsou předmětem výzkumu. Vícevrstvé uhlíkové nanotrubičky se zachyceným laktátem dehydrogenázy nebo alkohol dehydrogenázou byly použity jako biosenzor na laktózu resp. alkohol [92,93]. Toxické účinky nanočástic na proteiny jsou buď fyzikální povahy, nebo mohou nanočástice aktivovat chemické změny, kdy dochází ke tvorbě různých oxidačních a peroxo- sloučenin a radikálů, které vyvolávají oxidační stres s chemickou destrukcí proteinů. Nanomateriály, které vyvolávají produkci těchto kyslíkových a peroxo-sloučenin mohou porušit vazbu mezi železem a sírou vyskytující se pravidelně v klastrech, které jsou kofaktory v mnoha enzymatických reakcích. Výsledkem je děj nazývaný jako Fentonova reakce, která katalyzuje vznik dalších oxidických pro-

duktů [94]. Reaktivní oxidické produkty mohou iniciovat vznik disulfidické vazby mezi dvěma aminokyselinami. Změní se tím významně struktura aminokyseliny, a tím i její funkce.

Interakce nanočástic s nukleovými kyselinami se využívá při značkování DNA nebo jejím štěpení. Nukleotidy mohou být značkovány nanočásticemi jako např. kvantovými tečkami, které hrají hlavní roli při jejich vizualizaci. Jiná metoda využívá superparamagnetických oxidů nanočástic kovů (nejčastěji železa), kdy je povrch upravován sekvencemi DNA. Tyto částice lehce vstupují do buněk za využití receptor-mediátorového endocytózního mechanismu v kombinaci s gradientem magnetického pole. Po vstupu do buňky, je DNA uvolněna a následně může vstoupit do buněčného jádra. Tato takzvaná non-virální transfekce má speciální význam pro genovou terapii [95]. Metaloidní a kovové oxidy a rovněž fullereny produkující ROS jsou využívány při fotodynamické terapii účinkující přímo na cílové buňky nebo DNA [96]. Protikladem této prospěšné terapie jsou popisovány nepříznivé účinky konjugace nanočástic na DNA. Fullereny nějakou formou navázané na DNA mohou způsobit deformaci jejího vlákna a ovlivnit její stabilitu a funkce [97]. Produkci ROS mohou nanočástice nepřímo poškodit samotnou DNA narušením její struktury, vznikem nových vazeb na báze a cukry.

Nanočástice oxidu titaničitého generují reaktivní oxidické radikály schopné porušit svinutou DNA [98]. Přes tato nesporná negativní zjištění bylo publikováno jen málo studií zabývajících se genotoxicitou nanomateriálů pomocí Amesova testu [99] nebo některého jiného doporučeného postupu a v současné době je stále velmi málo známo o potenciálních mutagenních a teratogenních efektech nanomateriálů.

Studie karcinogenity nanočástic se zaměřují nejčastěji na plíce a celkovou dýchací soustavu savců. Jako nejvážnější se jeví jak uplatnění povrchových struktur, tak reaktivita. Na základě získaných výsledků je však obtížné extrapolovat a generalizovat poznatky ve vztahu k celkové dávce, testovanému organismu a vhodně zvolené matrice. Je docela možné, že nanomateriály mohou iniciovat vznik tumorů způsobený poškozením DNA a se zrychlením buněčného dělení a vznikem zánětů.

S ohledem na výše uvedené mechanismy jsou nanočástice usilovně zkoumány ve snaze využít jejich vlastností v medicíně. Zejména schopnost pronikat buněčnou membránou, lze vhodně využít pro přenášení účinné léčebné látky [86]. Již byla ověřena možnost přenosu cysteinu za účelem inhibice cystein-proteázy, enzymu podílejícímu se na vzniku a šíření tumorů.

3.6.4 Interakce nanočástic s krevními buňkami

Existují tři hlavní typy krevních buněk: červené krvinky, které mají na starost přenos kyslíku, bílé krvinky odpovídající za boj proti infekcím a krevní destičky, které pomáhají zastavovat krvácení tvorbou krevních sraženin. Interakce nanočástic s každým z těchto typů krevních buněk je podstatně odlišný.

Příjem nanočástic červenými krvinkami (které nemají fagocytické schopnosti z důvodu nedostatku fagocytických receptorů) je závislý pouze na velikosti částic [16, 203], zatímco náboj nebo druh materiálu nanočástice hraje jen malou roli [16, 237]. Oproti tomu náboj nanočástic hraje podstatnou roli v případě jejich příjmu krevními destičkami a jejich vlivu na tvorbu krevních sraženin [16, 238]. Nenabitě polystyrenové nanočástice nemají vliv na tvorbu krevních sraženin; záporně nabitě tvorbu sraženin významně potlačují; kladně nabitě nanočástice podporují hromadění krevních destiček a vznik trombózy [16, 238]. Interakce mezi krevními destičkami a kladně nabitými nanočásticemi je pravděpodobně důsledkem přítomnosti záporného náboje na povrchu krevní destičky. Pozitivně nabitě nanočástice působí na záporně nabitě krevní destičky a snižují jejich povrchový náboj, což vede k jejich hromadění. Dosud převažoval názor, že krevní sraženiny se tvoří ze tří hlavních důvodů: při zabraňování nebo zpomalení toku krve, při poškození vasculárních edoteliálních buněk nebo z důvodu chemických vlastností krve. Podle nejnovějších poznatků se však zdá, že nanočástice mohou působit jako centra formování jader krevních sraženin [16, 146, 260]. Bylo zjištěno, že instalace ultrajemných částic (400 nm) způsobuje zánět plic s podobnou intenzitou jako v případě zánětu způsobeného částicemi o velikosti 60 nm, avšak nevede k periferní trombóze. To, že větší částice nemají trombotický účinek, napovídá tomu, že samotný zánět plic není dostatečným důvodem pro vytvoření trombózy [16, 184], a že tvorba krevních sraženin je umožněna přímou aktivací krevních destiček [16, 117, 238]. Mikroskopová a energeticky disperzivní spektrometrická (EDS) analýza krevních sraženin u pacientů s krevními poruchami odhalila přítomnost cizích nanočástic. Krevní sraženiny byly odebrány půl rok po zavedení filtrů do vena cava, které jsou prevencí vzniku plicní embólie u pacientů s krevními poruchami [16, 146]. Především u pacientů se stejným typem krevní poruchy se objevují sraženiny vláknité tkáně s uloženými nanočásticemi různého složení: zlato, stříbro, kobalt, titan, antimon, wolfram, nikl, zinek, rtuť, baryum, železo, chrom, křemík, sklo, slída, nerez ocel. Společný jmenovatel těchto částic je jejich velikost, která se pohybuje od desítek nanometrů do několika mikronů.

3.6.5 Antioxidační reakce

Bylo prokázáno, že deriváty fullerenu [16, 186] a nanočástice tvořené sloučeninami s kyslíkovými atomy (CeO_2 a Y_2O_3) [16, 187] mají neuroprotektivní vlastnosti a působí antiapoptoticky. Deriváty fullerenu zabraňují apoptóze jaterních, ledvinových a neuronálních buněk, kdy tato skutečnost je přisuzována jejich antioxidačním vlastnostem. Menší výskyt apoptotické buněčné smrti souvisí s neutralizačními reaktivními formami kyslíku *in vitro*, jakož i *in vivo*. Neurodegenerativní poruchy, jako např. Parkinsonova a Alzheimerova choroba, vykazují nadprodukcii reaktivní formy kyslíku a oxidu dusnatého [16, 186]. Oxidační stres způsobený radikály kyslíku vyvolává nestabilitu buněk lavinovitými jevy vedoucími k buněčné smrti. Bylo prokázáno, že využití fullerenu jako pohlcovačů radikálů snižuje výskyt neuronální smrti. Funkcionalizované fullereny mohou reagovat s formami kyslíku, které napadají lipidy, bílkoviny a DNA, což jim dává neuroprotektivní vlastnosti. Především polyhydroxylované fullereny (fulleroly) $[\text{C}_{60}(\text{OH})_n]$ jsou výbornými antioxidanty a poskytují výjimečné neuroprotektivní vlastnosti, jelikož mají vysokou rozpustnost a jsou schopny procházet přes hematoencefalickou bariéru [16, 186].

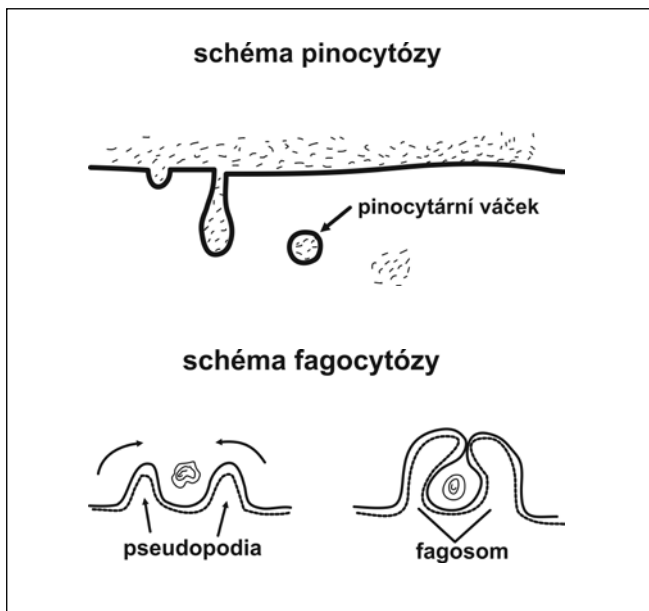
3.7 Obranné reakce organismu

O způsobu přenosu látek rozhoduje velikost částic, jejich náboj nebo skupenství. V tělech všech organismů se jako odezva na přítomnost cizorodé látky uplatňují procesy, jako je clearance (fagocytóza), pinocytóza a prolínání.

- **Clearance** je proces, který spočívá ve schopnosti transportu nečistot zachycených v dýchacím ústrojí směrem ven. Clearance má dvě fáze: **mukociliární** (rychlou) a **fagocytózu** (pomalou). Mukociliární fáze se uplatňuje v tracheobronchiální oblasti plic, kde se nacházejí bičíkovité buňky, které kmitají a vytlačují za pomoci hlenu zachycené částice směrem ven. V dolních cestách dýchacích je rychlost pohybu asi $1 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$, v průdušnicích je to však až $2 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$. Pomalá fáze, tj. fagocytóza, všeobecně představuje pohlcování především tuhých částic větších rozměrů (buněk, virů, bakterií, exogenních pigmentů, aj.). Fagocytující buňka obklopí fagocytující částici výběžky své cytoplazmy (pseudopodii) a uzavře ji do svého nitra, vzniká tzv. fagosom. Dojde ke splynutí fagosomů s primárními lyzosomy a vznikají fagolyzosomy, ve kterých dochází k degradaci fagocytované částice.
- **Pinocytóza** se vyskytuje častěji než fagocytóza. Tímto způsobem jsou do buňky přijímány látky tekuté anebo látky submikroskopických rozměrů. Mechanismus pinocytózy spočívá v deponování přijímaných látek do záhybů cytoplazmatické membrány buňky a následném zaškrcení. Tím se vytvářejí váčky (pinocytotické vesikuly o velikosti 5 nm až 20 nm) vyplněné pohlcenou látkou, které mohou (ale nemusejí) spolu splývat. Vesikuly jsou

následně tráveny lyzozomálními enzymy po splynutí s primárními lyzozomy (viz obrázek 30). Intenzivní pinocytózou se vyznačují zejména endotelové buňky, enterocyty, buňky proximálních kanálků ledvin, aj.

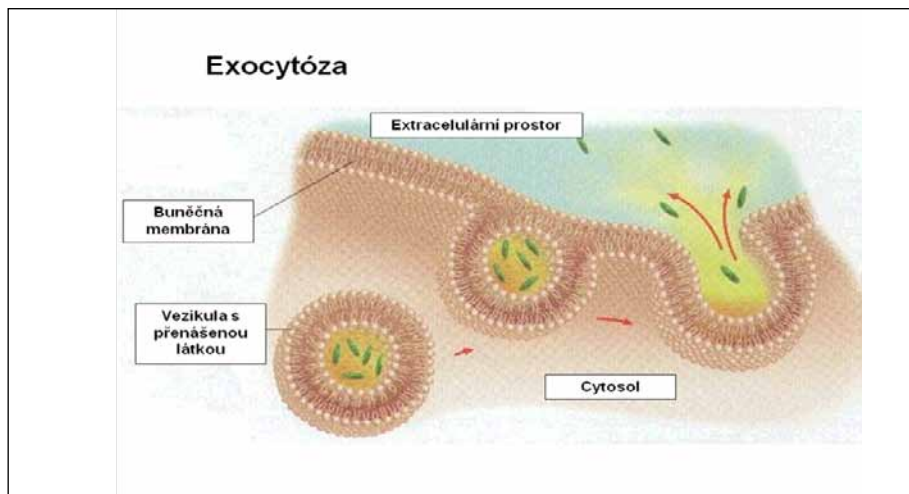
- **Prolínání** látek do buňky je nejčastějším způsobem příjmu látek. Prolínáním jsou do buňky transportovány látky ve stavu rozpuštěném, štěpené na malé molekuly, aby mohly projít povrchovou vrstvou buňky.



Obrázek 30: Schéma pinocytózy a fagocytózy.

Při pronikání nanočástic do buňky se tělo brání všemi třemi způsoby přenosu. Lidské tělo má i další obranné mechanismy pro odstraňování nežádoucích částic. Podílí se na tom dva procesy: 1) chemické rozpouštění v případě rozpustných částic a vyloučení látky exocytózou a 2) fyzická translokace, která představuje přesun z jednoho místa na druhé v případě nerozpustných nebo špatně rozpustných částic. Rozpustné ultrajemné částice budou působit v místě rozpouštění a nebudou zde zmiňovány, jelikož jejich účinky se velmi různí v závislosti na složení [1].

Výdej látek z buňky (exocytóza) probíhá převážně prolínáním (viz obrázek 31).



Obrázek 31: Schéma exocytózy.

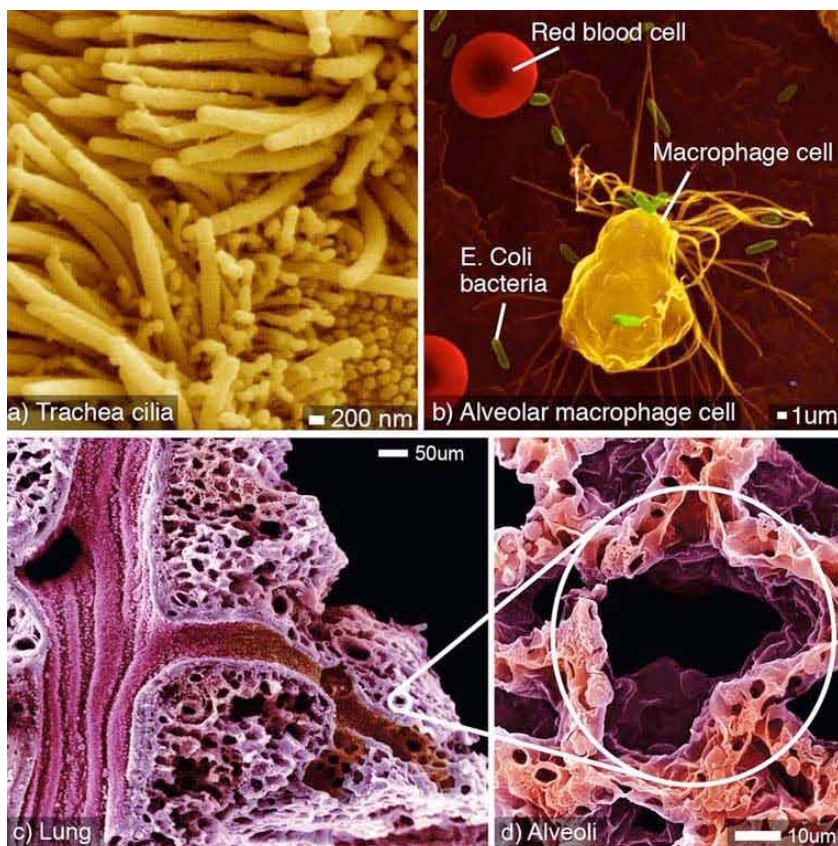
Špatně rozpustné nebo nerozpustné částice uložené v dýchacím ústrojí, přesněji řečeno v bronchiálním stromu plic, jsou z dýchací soustavy odstraňovány prostřednictvím translokace. Hrubší částice, které se obvykle ukládají v horní části plic, převážně v tracheobronchiální oblasti, jsou eliminovány prostřednictvím mukociliárního eskalátoru. Na alveolární úrovni se makrofágy postarají o likvidaci nerozpustných částic prostřednictvím fagocytického mechanismu (viz kapitola 3.7.2). Makrofágy částice obklopí, pokud možno je rozloží a nasměrují je do mukociliárního eskalátoru k eliminaci.

3.7.1 Mukociliární clearance v horních cestách dýchacích

Výzkum pulmonární retence (zadržování v plicích) a clearance (transport a vylučování) probíhá již mnoho let. Padesátá léta 20. století se vyznačovala velkým zájmem o pneumokoniózu (zaprášení plic) a studiím účinků vdechování radioaktivních částic, zatímco v devadesátých letech 20. stol. se výzkumy zaměřily na negativní zdravotní účinky nanočástic a mikročástic v dýchacím ústrojí vlivem kontaminace pracovního ovzduší [16, 188].

V horních cestách dýchacích je clearance částic prováděna převážně prostřednictvím mukociliárního eskalátoru [16, 188]. Ten funguje tak, že membrány tracheobronchiální sliznice jsou pokryty řasinkovými buňkami, jež kmitají a posouvají zachycené částice směrem vzhůru. Po vdechnutí se nanočástice v dýchacím ústrojí

dostávají nejprve do styku s obalovou tekutinou složenou s fosfolipidů a bílkovin [16, 202]. Tento kontakt vede ke zvlhčení částic a jejich přemístění do epitelu vlivem povrchového napětí na rozhraní mezi tekutinou a vzduchem [16, 203]. Při styku s buňkami epitelu jícnu je umožněna absorpce nanočástic těmito buňkami [16, 204]. Řasinky průduškových epitelových buněk (obrázek 32 a) přesouvají krycí sliznici spolu s částicemi ven z plic do hltanu, což je proces, který vyžaduje většinou až několik hodin. Nanočástice, které jsou vyloučeny z plic prostřednictvím mukociliárního eskalátoru, přechází do trávicího ústrojí [16, 145, 178]. Za normálních okolností se jedná o účinný mechanismus, který odstraní částice, včetně těch ultrajemných, během 24 hodin [16, 247]. Vrstva sliznice obsahuje ochranné antioxidanty, které ale mohou být při vdechnutí velkého množství oksylichujících látek vyčerpány [16, 202].



Obrázek 32: (a) obraz epitelu průdušnice, kde se nacházejí řasinkové buňky zajišťující mucociliární clearanci; (b) makrofág nacházející se na dásních pohlcující buňku *Escherichia coli*, vedle je červená krvinka; (c, d) plicní sklípek [16].

3.7.2 Fagocytóza a pasivní příjem

Do dolních cest dýchacích může proniknout částice menší než 10 μm [16, 207]. Odstranění částic z plicních sklípků se děje převážně prostřednictvím makrofágní fagocytózy. Makrofágy jsou buňky, které působí jako prostředky transportu pro fyzické odstraňování částic z plicních sklípků do mukociliárního eskalátoru nebo přes alveolární epitel do lymfatických uzlin v plicích nebo do uzlin spojených s plícemi [16, 203]. Pokud jsou plíce vystaveny dlouhotrvajícímu příjmu částic, jsou na pomoc povolány bílé krvinky z oběhového systému (neutrofilly). Fagocyty zachytí a postupně chemicky rozloží patogenní mikroorganismy, poškozené buňky a inertní částice [16, 209]. Kromě „profesionálních čističů“ – fagocytů (neutrofilů a monocytů/ makrofágů, viz obrázek 32 b) má fagocytickou schopnost většina buněk [16, 209]. Hlavním rozdílem mezi schopností fagocytózy profesionálních a neprofesionálních fagocytů souvisí s přítomností vyhraněných receptorů schopných rozlišovat molekuly patřící do patogenů, což jsou molekuly, které se velmi liší od molekul, jež se nachází v lidském těle. Fagocytóza je velmi složitý mechanismus z důvodu různorodosti receptorů, jejich pochopení vyžaduje důkladnou znalost chemických procesů na molekulární úrovni. Mnoho fagocytických receptorů má dvojí funkci, kterými jsou adheze a internalizace částic [16, 209]. Fagocytóza částic je účinnější, pokud jsou částice vyznačeny zvláštními molekulami (jako jsou protilátky nebo komplementární molekuly) schopnými fagocytózu urychlit, což je proces označovaný nazývaný opsonizace. Opsoniny se nachází v pohrudniční tekutině [16, 207]. Hydrofobní částice se rychle obalují opsoniny a následně jsou tak zpřístupněny pro fagocytózu [16, 208]. Povlak částic s hydrofilními polymery, např. polyethylenglykol, oslabuje opsonizaci částic, čímž se snižuje pravděpodobnost jejich fagocytace. Neopsonizované částice jsou nicméně nakonec fagocytovány prostřednictvím makrofágů [210]. Fagocytóza trvá několik hodin a má několik fází.

- **1. fáze:** Zvláštní receptory na membráně fagocytů se naváží na zvláštní molekuly (ligandy), které se nachází na povrchu částice [16, 209, 210]. Starší studie tvrdí, že opsonizace s komplementární bílkovinou 5a může být odpovědná za chemotaktický (týkající se pohybu buňky ve směru odpovídajícím koncentračnímu gradientu) signál nanočástic [16, 163], zatímco nové studie uvádí, že v případě aktivace čistících receptorů může u některých druhů nanočástic (např. oxid titaničitý, oxid železitý, křemen) hrát roli elektrický náboj [16, 211]. V případě nenabitých nanočástic, např. na bázi uhlíku (výfukové plyny vznětových motorů), někteří autoři tvrdí, že za rozpoznávání těchto nanočástic (jakož i bakterií, virů a plísní) odpovídají receptory podobné genu Toll (toll-like receptor - TLR) [16, 212].
- **2. fáze:** Po vytvoření vazby mezi fagocytickým receptorem a ligandem se přeskupí cytoskelet (síť proteinových vláken) fagocytu, což má za následek vytvoření pseudopodie (panožka) a nakonec vede k internalizaci částice vytvořením fagocytické vakuoly (fagozomu) [213].

- **3. fáze:** Fagozom se spojí s lysozomem (organela obsahující trávící enzymy) a vytvoří tak fagolysozom. Vytvoření této fúze může trvat od 30 minut až po několik hodin v závislosti na chemické interakci mezi povrchem částice a membránou fagozomu [16, 209]. Lysozomy spouští proteinázu (která štěpí bílkoviny) a NADPH oxidázu (kyslíkové radikály). Tento proces napomáhá k chemickému rozpadu částice [16, 213]. Podle typu receptoru použitého k detekci částice mohou makrofágy rovněž vysílat mezibuněčné chemické přenašeče upozorňující imunitní systém na výskyt infekce.
- **4. fáze:** Pokud je částice rozložena lysozomálními enzymy, exocytózou jsou vypuzeny zbytky. Pokud se tak nestane, následuje po fagocytóze postupný přesun makrofágů s internalizovanými částicemi směrem k mukociliárnímu eskalátoru, což je proces, který může u člověka trvat až 700 dní [16, 163]. V případě, že makrofág není schopen částici rozložit a tato částice způsobí poškození fagozomální membrány následkem peroxidace, oxidační sloučeniny a cytoskelet makrofágu na sebe budou pravděpodobně vzájemně působit, což povede ke snížení pohyblivosti buňky, oslabení fagocytózy, buněčné smrti makrofágu [16] a nakonec ke snížené schopnosti transportovat a vyloučit částice z plic [16, 215]. Buněčná smrt makrofágu může vést k vypuštění oxidačních lysozomálních sloučenin ven z buněk. Pokud nejsou částice vyčištěny, mohou způsobit buněčnou smrt makrofágů následně vzniklých za účelem jejich vyčištění a vytvořit tak zdroj oxidačních sloučenin a zánět nahromaděním zbytků makrofágu (hnis). Oxidační stres je spojován s výskytem různých onemocnění, např. s rakovinou, neurodegenerativními a kardiovaskulárními nemocemi.

Tento proces je poměrně pomalý a u lidí činí biologický poločas takto zachycené částice déle než 100 dní [279, 280, 274]. Účinnost fagocytózy však ve velké míře závisí na formě a velikosti částice. Zdá se, že několik studií prokazuje, že neaglomerované ultrajemné částice uložené v plicních sklípcích nejsou makrofágy fagocytovány účinně. Makrofágy jsou však velmi účinné v rozsahu 1 μm až 3 μm , to znamená v případě hrubých částic [1, 284, 283]. Makrofágy v dýchací soustavě nemohou účinně přijímat vlákna delší než 20 μm . Neúčinné přijetí ultrajemných částic prostřednictvím makrofágů může vést ke značnému nahromadění částic, pokud expozice trvá, a k větší interakci těchto částic s alveolárními epitelovými buňkami.

Tento mechanismus alveolárního čištění není dokonalý, jelikož umožňuje malým nanočásticím proniknout alveolárním epitelem a dostat se do mezibuněčného prostoru. Z mezibuněčného prostoru mohou nanočástice vniknout do lymfatických a oběhových systémů a dostat se do jiných míst po celém těle [16, 150, 145]. Fagocytóza nastává v různých oblastech těla, fagocyty nacházející se v plicích, slezině, játrech atd., mají různá jména podle místa, na kterých se nachází, např. alveolární makrofágy, slezinné makrofágy, případně Kupferovy buňky [16, 193].

Vliv velikosti částic na fagocytózu

Makrofágy mohou zachytit částice o velikosti srovnatelné s jejich vlastními rozměry, ale jsou podstatně méně účinné pro částice výrazně větší či menší. Lidské alveolární makrofágy měří 14 μm až 21 μm , zatímco krysí alveolární makrofágy měří jen 10 μm až 13 μm [16, 190]. Z experimentálních údajů vyplývá, že ve srovnání s většími částicemi jsou nanočástice menší než 100 nm více schopny vyhnout se fagocytóze alveolárních makrofágů [16, 203], vniknout do plicních mezibuněčných prostorů a vzájemně na sebe působit s epitelovými buňkami za účelem získání přístupu do oběhových a lymfatických systémů [16, 163, 145].

S ohledem na fagocytózu nanočástic menších než 100 nm jsou k dispozici rozporné informace. Studie in vitro prokazují, že se nanočástice aktivují a jsou fagocytovány alveolárními makrofágy. Ze studií oživení makrofágů laváží však vyplývá, že nanočástice menší než 100 nm nejsou účinně fagocytovány na rozdíl od částic o velikosti 1 μm až 3 μm [16, 163, 145]. Studie 12-týdenní inhalační expozice nanočástic krysami prokázala, že 20 nm nanočástice oxidu titaničitého se vyznačují delší dobou zadržení v plicích a zvýšenou translokací do mezibuněčných prostorů ve srovnání s většími nanočásticemi (250 nm) ze stejného materiálu [16, 175]. Menší nanočástice, které obcházejí alveolární makrofágy, pronikají alveolárním epitelem, což má za následek jejich pomalejší vylučování z plic a možnou pozdější translokaci do oběhového nebo lymfatického systému.

Vliv koncentrace na fagocytózu

Při vysokých koncentracích mají nanočástice tendenci se shlukovat, přičemž vytváří agregáty často o velikosti nad 100 nm. Větší částice (>100 nm) mohou být snadno fagocytovány alveolárními makrofágy [16, 145, 217]. Z výsledků studií zahrnujících inhalaci nebo intratracheální podání vysokých koncentrací nanočástic (stříbro, železo, čínská tuš nebo oxid titaničitý) menších než 100 nm, které se spojují do větších částic, vyplývá, že většina nanočástic je opravdu zastavena alveolárními makrofágy [16, 145]. Studie na krysách založené na inhalaci nízkých koncentrací nanočástic stříbra o průměru 15 nm prokázaly, že brzy po vdechnutí (30 minut) se nanočástice rozšířily do krve a mozku a následně do orgánů jako srdce, ledviny, zatímco plíce se od nanočástic rychle vyčistily [16, 145]. Proto může být v případě nepatrných koncentrací nanočástic o velikosti do 100 nm vyšší pravděpodobnost jejich translokace do oběhového systému a orgánů (a vzniku poškození) než v případě vysokých koncentrací stejných částic, které inklinují k utváření agregátů, a jejichž translokaci zabrání fagocytóza makrofágů.

3.7.3 Aktivace krycího povlaku a funkcionalizace

Povrchově aktivní látky mohou výrazně měnit fyzikálně-chemické vlastnosti nanočástic, např. jejich magnetické, elektrické, optické vlastnosti a chemickou reaktivitu [16], což má vliv na jejich cytotoxicitu. Krycí povlaky mohou snižovat nebo zvyšovat toxicitu některých částic. Přítomnost kyslíku, ozonu, kyslíkových radikálů a přechodných kovů na površích nanočástic má za následek tvorbu reaktivních forem kyslíku a vyvolávání zánětů. Například specifická cytotoxicita oxidu křemičitého je úzce spjata s výskytem povrchových radikálů a reaktivních forem kyslíku [16, 184]. Pokusy provedené na křečcích prokázaly, že tvorba krevních sraženin je významnější pokud je povrch nanočástic polystyrenu aminován [16, 238]. Částice obsažené ve výfukových zplodinách ze vznětových motorů, na které bylo působeno ozonem, způsobovaly v plicích krys výrazně závažnější záněty než samotné primární částice [16, 182]. Nanočástice feritu niklu s kyselinou olejovou zakotvenou na jejich povrchu, resp. bez ní, vykazují různou cytotoxicitu [16, 234]. Cytotoxicita molekul fullerenu C_{60} systematicky koreluje s chemickou funkcionalitou v rámci lidských (kožních a jaterních) nádorových buněk, u nichž nastává buněčná smrt z důvodu oxidace tuků způsobené tvorbou kyslíkových radikálů [16, 235]. Kulovité nanočástice zlata s různými krycími povlaky nejsou pro lidské buňky toxické, přestože jsou internalizovány [16, 189, 191]. Toxicitu kvantových teček CdSe lze odstranit, pokud jsou potaženy dalším nanomateriálem [192]. Zdá se tedy, že povrchové úpravy nanočástic mají velký potenciál v budoucím materiálně-technickém využívání nanočástic.

3.7.4 Adaptace vůči nanomateriálům

Z řady studií vyplývá, že předchozí expozice nižším koncentracím nanočástic nebo kratší doba expozice vyvolává fagocytickou aktivitu buněk, přičemž vysoké koncentrace nanočástic tuto aktivitu oslabují [16]. V důsledku toho se prostřednictvím několika předchozích krátkých expozic stejným nanomateriálům výrazně snižuje vznik zánětu plic [16, 177]. Silné pulmonální zánětlivé reakci pozorované u krys po 15 minutách expozice částicím z teflonových výparů o koncentraci 50 g.m^{-3} a průměru cca 16 nm lze předejít třemi předchozími expozicemi těmto výparům prováděnými 5 minut denně [16, 177]. Během této třídení adaptace nevykazovala pokusná zvířata žádné klinické příznaky respiračních účinků na rozdíl od neadaptované skupiny krys, které byly silně zasaženy, a u nichž se začalo projevovat obtížné dýchání po 1 hodině expozice. Počet alveolárních makrofágů byl významně nižší u neadaptované skupiny.

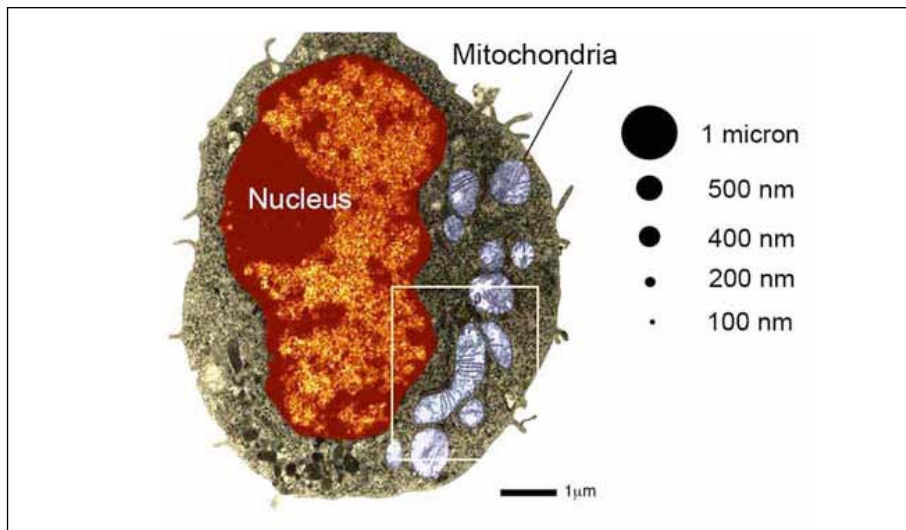
4 Účinky nanočástic na lidské zdraví

4.1 Onemocnění způsobená nanočásticemi a jejich predikce

Jak již bylo zmíněno výše, ačkoli je k dispozici široké spektrum výsledků nejrůznějších toxikologických studií, stále nemáme dostatek komplexních informací, které by mohly být použity pro jednoznačné závěry o nebezpečnosti nanočástic. Pro účely této knihy jsme však vybrali některé práce shrnující zásadní informace o zdravotních účincích nanočástic, které byly dosud publikovány uznávanými institucemi nebo autory [1].

Díky své malé velikosti mohou nanočástice ovlivňovat základní buněčné procesy, jako je proliferace (bujení), metabolismus a odumírání. S dysfunkcí těchto základních procesů lze spojovat mnoho nemocí. Například rakovina vzniká z nekontrolované buněčné proliferace, zatímco neurodegenerativní onemocnění jsou z části způsobována předčasným odumíráním buněk [16, 148]. Oxidační stres je zodpovědný za mnohá onemocnění, včetně kardiovaskulárních a neurologických onemocnění, pankreatitidy a rakoviny [16, 182]. Silný zánět je pokládán za první krok [16, 194] při výskytu autoimunitních onemocnění (systémový lupus erythematosus, sklerodermie a revmatická artritida) spojených s expozicí některým nanočásticím, např. nanočásticím oxidu křemičitého a azbestu [16, 172, 176].

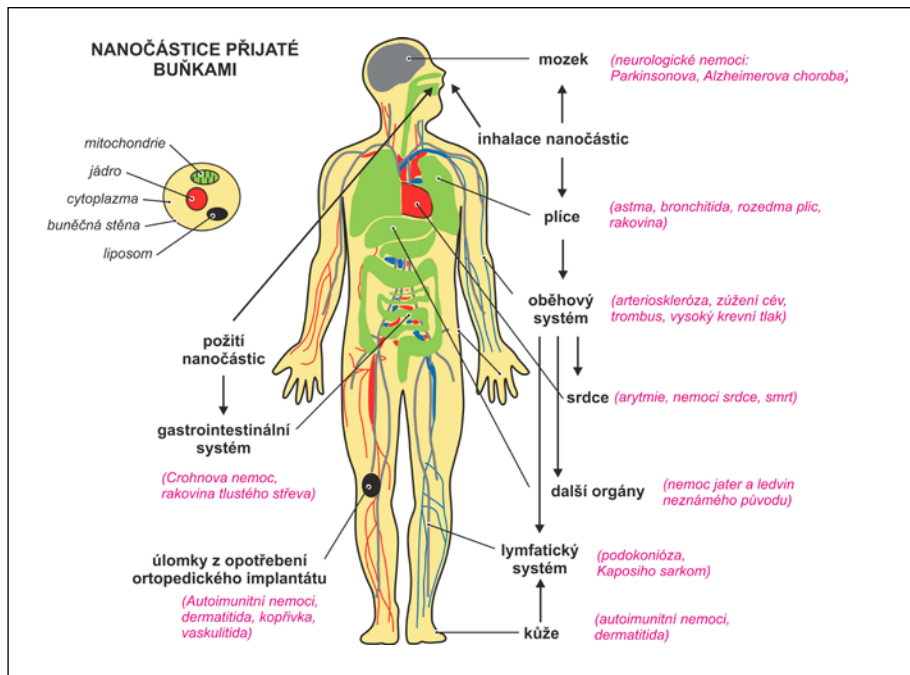
Nanočástice jsou schopny po průniku do organismu rychle translokovat pomocí oběhového a lymfatického systému do tělesných tkání a orgánů. V závislosti na jejich složení a velikosti mohou některé nanočástice způsobit nevratné poškození buněk prostřednictvím oxidačního stresu nebo poškození organel. Obrázek 33 znázorňuje velikost buňky a jejích organel v porovnání s nanočásticemi různých velikostí, což usnadňuje pochopení toho, proč jsou nanočástice schopny proniknout až do buněk a vzájemně na sebe působit s různými buněčnými prvky (jádro, mitochondrie atd.).



Obrázek 33: Srovnání velikosti kryšího makrofágu a různě velkých nanočástic (poznámka: lidské makrofágy jsou až dvakrát větší než kryši) [16].

Na obrázku 34 je podán souhrn možných negativních účinků na zdraví spojených s vdechnutím, spolknutím a dermálním kontaktem s nanočásticemi. Ne všechny nanočástice však způsobují negativní účinky na zdraví – toxicita nanočástic závisí na různých faktorech, mezi které patří velikost, agregace, složení, krystalizace, funkcionalizace atd. Kromě toho toxicitu jakékoliv nanočástice pro organismus determinuje genetická výbava jedince, která poskytuje biochemické prostředky, pomocí nichž se může organismus přizpůsobit toxickým látkám a bojovat s nimi. Přestože budou tyto účinky podrobně rozebírány v dalších kapitolách, níže uvádíme souhrn nejčastějších negativních účinků na zdraví způsobovaných nanočásticemi.

Onemocnění spojená s vdechnutými nanočásticemi jsou astma, bronchitida, rozedma plic, rakovina plic a neurodegenerativní onemocnění jako Parkinsonova nemoc a Alzheimerova nemoc. Nanočástice v trávicím ústrojí byly spojovány s již zmiňovanou Crohnovou chorobou a rakovinou tlustého střeva. Nanočástice, které vniknou do oběhového systému, jsou spojovány s výskytem arteriosklerózy a dále s krevními sraženinami, srdeční arytmií, srdečními chorobami a nakonec se zástavou srdce. Translokace do jiných orgánů, jako jsou játra, slezina atd., může vést rovněž k onemocnění těchto orgánů. Expozice některým nanočásticím souvisí s výskytem autoimunitních onemocnění, jako jsou systémový lupus erythematosus, sklerodermie a revmatická artritida.



Obrázek 34: Schématický přehled nejčastějších účinků nanočástic na lidské zdraví [110].

4.2 Faktory ovlivňující toxické účinky nanočástic

Základní faktory, které rozhodují o toxickém působení nanoobjektů na lidské tělo jsou:

- faktory vztažené k expozici: vstupní cesty do lidského těla, trvání a frekvence expozice;
- faktory vztažené k tělu exponované osoby: individuální citlivost, provádění fyzických cvičení, místa ukládání, evoluce a translokace nanoobjektů po průniku do organismu;
- faktory vztažené k nanoobjektu: chemické složení, možná přítomnost adsorbovaných látek (kovy, polycyklické aromatické uhlovodíky, atd.), fyzikálně–chemické charakteristiky, jako například velikost, distribuce velikostních částic, specifická plocha, reaktivita plochy, počet, tvar, pórovitost, krystalinika, rozpustnost, elektrické napětí a stupně agregace a aglomerace. Toxicitu vyráběných nanoobjektů pravděpodobně ovlivňují produkční metody, ošetření ploch a stárnutí.

Jak již bylo uvedeno výše, pro hodnocení potenciální závažnosti expozice nanočásticím není důležité, jaké hmotnostní koncentrace dosahuje kontaminace ovzduší aerosolem, nýbrž jaká je početní koncentrace částic přítomných v jednotce objemu vzduchu a jaké má tento aerosol velikostní charakteristiky (distribuci velikostí částic). Tyto skutečnosti potvrdila již celá řada studií. Jednu z prvních studií popisujících tento účinek provedl Ferin et al. [1, 288], který se zaměřil na částice TiO_2 . Vědci vystavili krysy aglomerovaným nanočásticím TiO_2 , jejichž základní částice měly střední průměr 21 nm s aglomerátem o průměru 250 nm. Také je vystavili částicím TiO_2 o průměru 250 nm. Jelikož tyto dvě frakce mají stejné granulometrické vlastnosti z důvodu agregace nanočástic, vědci předpokládali, že částice se budou ukládat na stejném místě v plicích exponovaných zvířat. Tyto dvě frakce (nanometrická a submikrometrická) vyvolaly zánětlivé reakce na alveolární a intersticiální úrovni. Nicméně reakce způsobená nanočásticemi byla mnohem silnější (až 43-krát) a trvalejší než v případě mikrometrických částic. Tyto dva produkty měly za následek plicní fibrózu, která byla mnohem prudší v případě nanometrické frakce. U nanometrické frakce bylo zaznamenáno poškození epitelu, které se u hrubší frakce neprojevovalo. Co se týče hmotnosti, u nanočástic byla clearance asi třikrát pomalejší než u mikročástic. Přestože byly pozorovány značné rozdíly související s hmotností produktu, jakmile vědci místo toho posuzovali povrch produktů, výsledky byly srovnatelné. Nejmenší částice mají větší měrný povrch než částice hrubší při stejné hmotnosti (viz obrázek 7), přičemž rozdíl v reaktivitě pravděpodobně souvisí s tímto větším povrchem nanočástic. Závěry, ke kterým dospěl Ferin et al. ve své studii [1, 288] byly potvrzeny několika výzkumnými týmy zabývajícími se různými produkty. Zejména to platí v případě oxidu hlinitého Al_2O_3 , kovového kobaltu, oxidu titaničitého TiO_2 a sazí [1]. Driscoll pak uvádí, že v případě různých nerozpustných a necytotoxických částic byly u krys pozorovány plicní nádory, jakmile se celkový povrch inhalovaných částic dostal přes $2\,000\text{ cm}^2$ [1, 289]. Tran et al. [1, 290] navrhl mezní hodnotu 200 až 300 cm^2 , za kterou částice TiO_2 s různými granulometrickými vlastnostmi způsobují zánět plic. Ve svém přehledu současných vědomostí HSE [1, 279] zmiňuje také, že fyzikálně-chemické vlastnosti, povrchové vlastnosti a katalytické vlastnosti s vysokým potenciálem k vytváření volných radikálů [1, 291, 292] jsou faktory, které přispívají k vyšší toxicitě nanočástic ve srovnání s mikročásticemi. Zhang et al. [1, 292] prokázal, že nanočástice kovového niklu způsobují zánět ve větším rozsahu než v případě kovového kobaltu nebo TiO_2 . Kobalt měl vyšší zánětlivý potenciál než TiO_2 . TiO_2 vykazoval nízkou schopnost vytvářet volné radikály, zatímco uvedené dva kovy prokazovaly srovnatelný potenciál. Dalším faktorem, který by mohl mít vliv na toxicitu nanočástic, je jejich schopnost se v plicích deaglomerovat. Oberdörster et al. [1, 285] tak prokázal translokaci nanočástic do plicního intersticia. Tento jev byl v případě nanočástic TiO_2 výraznější ve srovnání se sazemi. Autoři připisovali tento rozdíl relativní snadnosti deaglomerace nanočástic v plicích.

4.3 Pronikání nanočástic do dýchacího ústrojí

4.3.1 Pulmonální toxicita

Nejčastějším plicním onemocněním jsou pneumokoniózy, které mohou být způsobovány vláknitými či nevláknitými aerosolovými částicemi a představují změnu plicní struktury vzniklou v důsledku nahromadění prachu v plicích. Pneumokonióza se může značně lišit co do závažnosti, od velmi mírné až po velmi prudkou. V mírných případech má nahromadění prachu v plicích pouze nezhoubné účinky na plicní strukturu bez škodlivých následků. Jedná se například o expozici částicím železa nebo cínu, které mohou nakonec vést ke vzniku siderózy nebo stanózy [1]. V závažnějších případech, které nastávají často následkem expozice azbestu (azbestóza) a oxidu křemičitému (silikóza), způsobují vláknité částice zachycené v plicích závažná onemocnění projevující se také zhoršením výměny plynů. Kapacita plic se tak prudce snižuje a dané onemocnění může být smrtelné. V některých případech mohou vláknité částice způsobovat i rakovinu plic. Expozice azbestovým vláknům může mít za následek rovněž vznik rakoviny pohrudnice [1, 280, 274].

Také profesní astma může být způsobováno aerosoly. V případě astmatu se plíce stávají hypersenzitivní a podléhají stahování, čímž se ucpávají dýchací cesty. Tato reakce je často alergenní. Bronchitida je zánět průdušek, který může být také následkem nahromadění prachu v bronchiální oblasti. Tento stav může rovněž zablokovat dýchací cesty a bronchitida je charakterizována silnou sekrecí slizu [1, 280, 274]. Rozedma plic, často spojená s kouřením cigaret, je typická narušením funkce alveolárních stěn. Příмым důsledkem je, že výměna plynů se stane obtížnější, jelikož se snižuje aktivní povrch alveol.

Toxicitu nanočástic i celých aglomerátů mohou zcela změnit povrchové úpravy [1, 293]. Na úrovni dýchacího systému se zdá být zřejmé, že toxicita souvisí s oxidačním stresem způsobeným přítomností tranzitivních (přechodných) kovů, organické frakce nebo uložených prachových částic s velmi vysokým měrným povrchem. Tento oxidační stres může vést k zánětu epitelových buněk.

4.3.2 Depozice v plicích

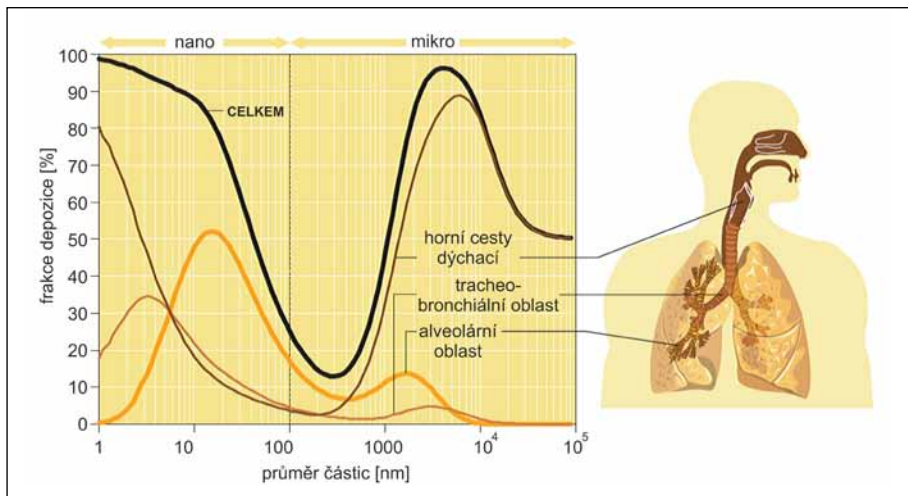
Depozice částic v oblasti horních cest dýchacích je silně proměnlivá a záleží na několika faktorech, včetně toho, zda k dýchání slouží nos nebo ústa, na množství vzduchu za časovou jednotku a na velikosti částic. Vzduch vdechovaný nosem je při svém průchodu přes spirálovité útvary v nosních cestách ohříván a zvlhčován. Největší částice jsou odstraňovány ze vzduchu usazováním a impakcí na nosních chloupkách a v ohybech dýchacích cest. Tyto částice se usazují na řasovém povrchu

nosní dutiny a jsou odstraněny do hltanu a spolknuty do zažívacího traktu. Při dýchání ústy při vdechovaném množství $1,8 \text{ m}^3 \cdot \text{hod}^{-1}$ ($30 \text{ dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$) je přibližně 20 % částic o průměru $5 \mu\text{m}$ a 70 % částic o průměru $10 \mu\text{m}$ usazeno ještě před tím, než vdechovaný vzduch dojde k hrtanu.

Tyto účinnosti se významně zvyšují se zvyšující se dechovou frekvencí. Může nastat výrazné míšení vdechovaného vzduchu s rezervním vzduchem v prvních několika částech tracheobronchiální oblasti a to kvůli turbulenci v těchto oblastech dýchacích cest. Toto míšení dopravuje částice z vdechovaného vzduchu do rezervního vzduchu a usnadňuje tak následující depozici submikrometrických částic v alveolární oblasti. Velmi malé částice, zvláště menší než 10 nm , mají zvýšenou schopnost depozice v tracheobronchiální oblasti kvůli svému rychlému Brownovu pohybu.

Alveolární depozice se obvykle vyjadřuje jako frakce vdechovaných částic, procházejících dýchacími cestami hlavy, která se nakonec usadí v alveolární oblasti. Kvůli depozici částic, v tracheobronchiální oblasti, částice větší než $10 \mu\text{m}$ obvykle nedosáhnou alveolární oblasti a částice o velikosti $2 \mu\text{m}$ až $10 \mu\text{m}$ dosáhnou této oblasti jen v omezené míře. Depozice nejen v alveolární oblasti záleží na velikosti částic, na dechové frekvenci a na dechovém objemu. Jak je uvedeno na obrázku 35, alveolární depozice je omezena tehdy, kdykoli je tracheobronchiální depozice a depozice v hlavě vysoká. Takže tyto rychle se pročišťující oblasti slouží k ochraně mnohem zranitelnější alveolární oblasti. Inhalovaný vzduch proniká skrz alveolární oblast s tenkým parabolickým rychlostním profilem podél osy každé dýchací cesty. Při normálním dýchání vrcholy parabol nedosahují do alveol a výměna plynů probíhá pomocí molekulární difúze přes poslední milimetr. Při malých rychlostech vzduchu a malých rozměrech v této oblasti je difúze plynu rychlejším mechanismem dopravy plynu než proud vzduchu. Vdechované submikrometrické částice nejsou přímo usazovány v alveolární oblasti, protože usazování je příliš malé a jejich difúze je o řád pomalejší, než difúze molekul plynu.

Depozice těchto částic je řízena jejich přenosem z vdechovaného vzduchu do rezervního vzduchu v tracheobronchiální oblasti, po kterém následuje usazování ze zachyceného rezervního vzduchu v alveolární oblasti. Následkem toho dosahuje alveolární depozice pro částice o velikostech 100 nm až $1 \mu\text{m}$ mezi 10 % a 20 % podle velikosti [111, 34].

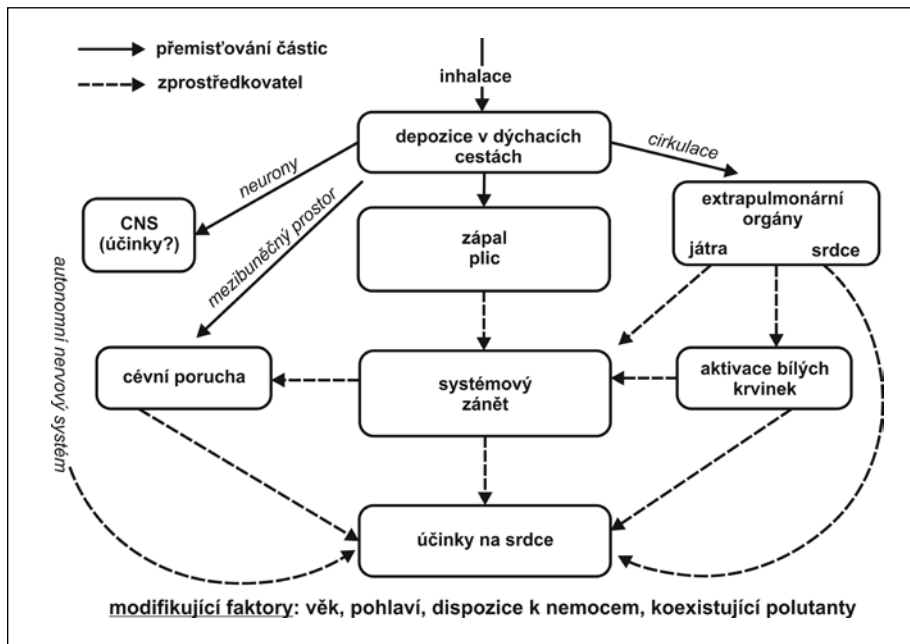


Obrázek 35: Celková a regionální depozice, předpokládaná podle modelu depozice ICRP-66, za podmínky lehkého cvičení (při dýchání nosem). Průměrné údaje pro muže a ženy [111, 34].

4.3.3 Systémové účinky

Možné systémové účinky nanočástic vyplývají z několika studií [1, 279, 280, 294, 295]. Někteří autoři uvádí, že jemné frakce znečišťujících částic s rozměry v řádu nanometrů přechází z plic přímo do krevního oběhu, mění viskozitu krve a jsou tak odpovědné za pozorované účinky [1, 295]. Z jiných studií vyplývá, že slévárenská horečka, která se objevuje po akutní expozici, je rovněž spojena s nanočásticemi obsahujícími různé kovy (např. zinek nebo kadmium) vytvářenými během slévárenských a svářečských činností [1, 296].

Pokud jsou částice reaktivní a vyskytují se v dostatečném množství, mohou aktivovat nebo ničit makrofágy či epitel a vytvářet zánětlivý mechanismus, který je patogenní pro fungování dýchacího ústrojí. V případě vysoké a opakované expozice plic aerosolům nemusí být přirozené obranné mechanismy již dostatečně účinné. V rámci svého modelu vysvětlil Faux et al. [1, 297] způsob, jakým může přetížení špatně rozpustnými částicemi vytvářet volné oxidační radikály, vést k antioxidačnímu deficitu, tvorbě oxidačního stresu a vzniku zánětu. Následně je aktivována celá řada reakcí, které mohou vést ke vzniku nemocí z povolání dýchacích orgánů. Ultrajemné částice a nanočástice pronikají do těla převážně inhalací. Oberdörster [1, 274] předkládá souhrn účinků inhalace nanočástic. Translokované částice mohou kromě vlastních účinků způsobovat sekundární účinky díky toxickým látkám adsorbovaným na jejich povrchu. Obrázek 36 shrnuje uvedené potenciální účinky vdechnutých ultrajemných částic.



Obrázek 36: Potenciální účinky inhalovaných ultrajemných částic.

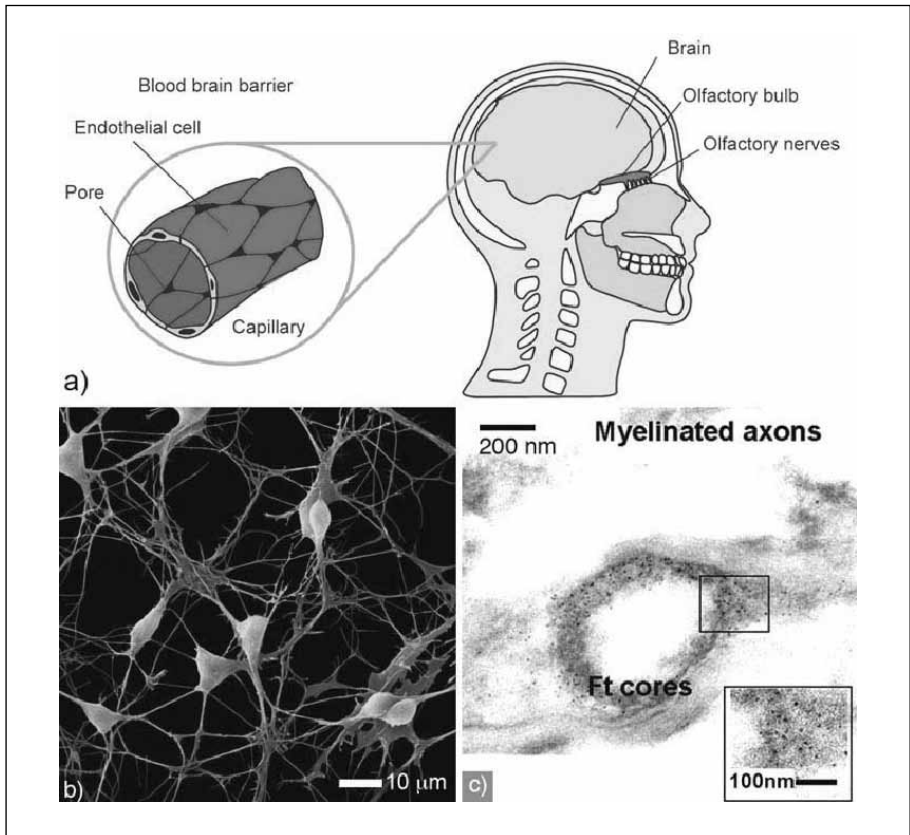
4.4 Pronikání nanočástic do nervového systému

Nervový systém tvoří mozek, mícha a nervy. Kromě příjmu nanočástic vdechnutím může příjem do nervového systému nastávat jinými cestami (např. dermálně). Mezi nejprobádanější cesty patří příjem přes olfaktorické nervy a hematoencefalickou bariéru [16, 179, 203].

4.4.1 Neuronální absorpce přes olfaktorické nervy

V nasální a tracheobronchiální oblasti jsou přítomna sensorická nervová zakončení [16, 163], která mohou posloužit jako vstupy pro cizorodé látky včetně nanočástic. Jak bylo před několika desetiletími prokázáno v případě poliovirů (30 nm) a stříbrem potažených nanočástic zlata (50 nm) u opic, nosem nakapané viry a částice migrovaly do olfaktorických nervů a bulbu axonální přenosovou rychlostí kolem 2,5 mm.h⁻¹ [16, 163]. Stříbrem potažené nanočástice zlata, které se dostaly do olfaktorického bulbu, se převážně ukládaly do mitochondrií, což oprávněně vyvolalo velké obavy. Novější studie potvrdily příjem vdechnutých nanočástic z olfakto-

rické sliznice prostřednictvím olfaktorických nervů v olfaktorickém bulbu [16, 179, 163, 218, 173]. Například výsledky experimentů na krysách exponovaných inhalací nanočástic oxidu hořečnatého o velikosti 30 nm [16, 200] a nanočástic uhlíku o velikosti 20 nm až 30 nm [16, 173] naznačují, že nanočástice se do olfaktorického bulbu přemísťují [16, 200]. Pokud se jednalo o vdechování pouze jednou nosní dírkou, bylo nahromadění pozorováno pouze na straně otevřené nosní dírky [16, 163]. Z pokusů vyplývá, že mikročástice o průměru větším než 1 μm olfaktorickým nervem neprojdou, což se dalo předpokládat na základě geometrických omezení, které vyplývají z průměru olfaktorických axonů s pouhými 100 nm až 200 nm (obrázek 37 a). Rovněž translokace nanočástic do hlubších struktur mozku je možná, čemuž napovídá pohyb virů přes neurony [16, 163, 145].



Obrázek 37: (a) schéma absorpce nanočástic přes čichový nerv a jejich průnik do mozku; (b) kortikální neurony (nervové buňky). Neurony jsou poměrně velké a jsou vzájemně spojeny s okolními neurony; (c) částice železa deponované v mozku [16].

4.4.2 Neuronální absorpce přes hematoencefalickou bariéru

Průchod nanočástic do nervového systému je rovněž možný přes hematoencefalickou bariéru (obrázek 37 a). Hematoencefalická bariéra je fyzickou zábranou se záporným elektrostatickým nábojem mezi krevními cévami a mozkem [16, 249], která selektivně zabráňuje přístupu určitých látek. Tato aniontová bariéra pravděpodobně zastavuje většinu záporně nabitých iontů nebo molekul, zatímco kationty zvyšují propustnost hematoencefalické bariéry neutralizací náboje. Byly provedeny rozsáhlé studie této cesty za účelem přivádění léčiv do mozku [16, 179, 249]. Propustnosti hematoencefalické bariéry tedy závisí na náboji nanočástic [16, 249]. Pokusy prováděné na krysách s makromolekulami ferritinu (o velikosti kolem 10 nm) injekčně zavedenými do mozkomíšního moku prokázaly proniknutí ferritinu do hlubokých struktur mozkové tkáně. Ve srovnání s neutrálními nebo aniontovými nanočásticemi tato bariéra propouští velký počet kationtových nanočástic z důvodu narušení její celistvosti. Jak je vidět na zobrazení magnetické rezonance (MRI), kdy byly použity magnetické nanočástice, znemožňuje u zdravých subjektů hematoencefalická bariéra, aby se některé proteiny a viry nacházející se ve vasculárním systému přesunuly do mozku [16, 179]. Avšak subjekty se specifickými onemocněními oběhového systému (např. hypertenze), zánětem mozku, zánětem dýchacích cest (zvýšené hladiny cytokinů, které prochází hematoencefalickou bariérou a způsobují zánět) [16, 203] mohou mít zvýšenou propustnost hematoencefalické bariéry, která umožní přístup nanočástic do nervového systému.

4.4.3 Negativní zdravotní účinky neuronálního příjmu nanočástic a léčba

Z experimentů vyplývá, že propuknutí a postup neurodegenerativních onemocnění, jako jsou například Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, Pickova choroba, jsou spojeny s oxidačním stresem a nahromaděním kovů (např. měď, hliník, zinek, ale především železo) v těch oblastech mozku, které jsou spojeny se ztrátou funkčnosti a poškozením buněk [16, 245, 250]. Železo je nezbytné pro mnoho buněčných funkcí, zejména v mozku, kde se podílí na mnoha neuronálních procesech. V nadbytečném množství je však pro buňky toxické. Mozek železo nepřetržitě hromadí, následkem čehož dochází postupem věku k nárůstu jeho celkového množství. Za účelem ochrany před jeho toxicitou si organismy vytvořily způsob ukládání nadbytečného množství železa do proteinů nazývaných feritiny (Ft). Dysfunkce feritinu způsobená nadměrným nahromaděním železa (obrázek 37 c) může vést k oxidačnímu stresu a rozpadu myelinu (elektroizolačních povlaků axonů) [16, 180]. U neurodegenerativních onemocnění se vyskytuje jak nerovnováha homeostázy kovů, tak neuronální ztráta. Homeostáza je stav zachování dynamické rovnováhy nutné pro správné fungování živého organismu. Není známo,

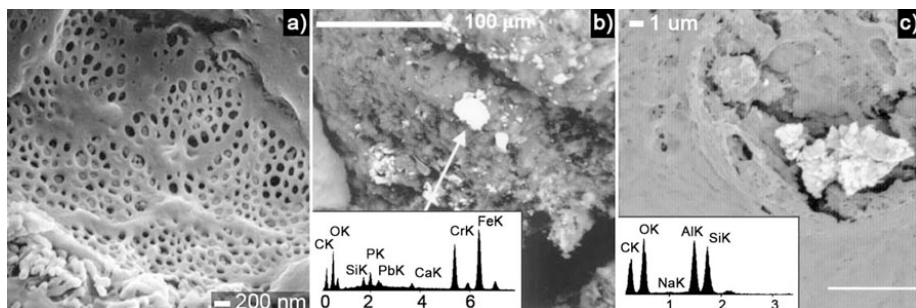
zda přítomnost kovů v mozku subjektů s neurodegenerativními onemocněními způsobuje to, že se do mozku přemístí nanočástice samotné nebo jejich rozpustné sloučeniny [16, 165].

Přestože etiologie neurodegenerativních onemocnění není doposud známá, při jejich rozvoji hrají pravděpodobně zásadní roli environmentální faktory [16, 181, 250]. Nedávné studie týkající se poškození DNA v nasálních a mozkových tkáních psů vystavených látkám znečišťujícím ovzduší prokázaly vznik chronického zánětu mozku a neuronové dysfunkce. Patologické nálezy se v těchto případech podobaly těm, které se vyskytují v počátečních fázích Alzheimerovy choroby [16, 203, 251]. Významné oxidační poškození bylo zjištěno v mozku okounka pstruhovitého po jeho vystavení fullerenu C_{60} [16, 252]. Studie krys vdechujících dým ze svařování oceli prokázaly, že se v krvi, játrech a mozku hromadí mangan [16, 165]. Z epidemiologických studií vyplývá jasná souvislost mezi vdechováním částic s obsahem manganu a neurologickým onemocněními horníků a svářečů [16]. U některých svářečů se vyvine Parkinsonova choroba mnohem dříve, obvykle ve věku mezi 40 a 50 lety, ve srovnání s věkem po šedesátce u ostatní populace [16, 148]. Zánět mozku se zdá být postupným procesem a dlouhodobé účinky na zdraví nemusí být odhaleny desítky let [16, 203]. V současnosti ve Spojených státech amerických trpí Alzheimerovou chorobou 1,5 milionu lidí a po celém světě odhadem asi 18 milionů lidí [16, 253].

V případě negativních účinků na zdraví způsobených neuronální absorbcí nanočástic jsou možnými prostředky léčby antioxidanty a chelátory kovů. Chelátory kovů přenesené přes hematoencefalickou bariéru se zdají být velmi slibnou možností léčby neurodegenerativních onemocnění [16, 245]. Funkcionalizované fullereny [16, 186] a nanočástice ze sloučenin, které disponují kyslíkovými vakancemi, vykazují vynikající antioxidační vlastnosti [16, 187]. Fulleroly nebo polyhydroxylované fullereny jsou skvělými antioxidanty s vysokou rozpustností a schopností procházet hematoencefalickou bariérou, přičemž vykazují slibné výsledky jako neuroprotektivní chemické prostředky. Nanočástice CeO_2 a Y_2O_3 mají silné antioxidační účinky na buňky nervového systému hlodavců [16, 187]. Oxid ceričitý bývá nestechiometrický, kdy atomy Ce mohou mít dvojitý oxidační stav (+3 nebo +4), což vede k vytvoření kyslíkových vakancí. Dvojitý oxidační stav prokazuje antioxidační vlastnosti nanočástic CeO_2 a pravděpodobně Y_2O_3 , které pomáhají přežít buňkám v podmínkách oxidačního stresu. Zdá se, že antioxidační vlastnosti závisí na struktuře částice, ale jsou nezávislé na její velikosti v rozsahu 6 nm až 1 μ m.

4.5 Pronikání nanočástic do jater, sleziny a ledvin

Endoteliální buňky (buňky, které pokrývají vaskulární systém) tvoří fyzickou bariéru pro nanočástice, jelikož mají velmi těsné spoje, které jsou obvykle menší než 2 nm [16, 264]. Nicméně byly podány zprávy o větších hodnotách – od 50 nm [16, 195] do 100 nm [264] – v závislosti na orgánu nebo tkáni. V případě určitých orgánů, například v játrech, jsou v endotelu póry o průměru až 100 nm umožňující průchod větších částic (obrázek 38 a). Při výskytu zánětu se propustnost endotelu zvyšuje a je tak umožněn větší průchod částic.



Obrázek 38: (a) myší játra s okénkovitými jaterními endoteliálními buňkami; (b) spektrální analýza částic objevených v játrech nebo (c) ledvinách pacientů [16].

Pozůstatky mikročástic a nanočástic byly zjištěny elektronovou mikroskopií v orgánech a krvi pacientů s ortopedickými implantáty, drogovou závislostí, opotřebovanou zubní protézou, onemocněními krve, rakovinou tlustého střeva, Crohnovou chorobou, ulcerativní kolitidou a s nemocemi s neznámou etiologií [16]. Pitvy provedené na hornících z uhelných dolů prozrazují zvýšená množství částic v játrech a slezině ve srovnání s pracovníky, kteří do styku s uhlím nepřicházeli [16, 165]. Pracovníci s diagnostikovanými plicními chorobami mají ve svých orgánech více nanočástic než zdraví pracovníci [165]. Cesta expozice s největší pravděpodobností zahrnuje translokaci vdechnutých nanočástic z plic do oběhu s jejich následným příjmem orgány.

Případová studie ukazuje, že použití zubních můstků vede k nahromadění odřehných nanočástic v játrech a ledvinách [16, 266]. Za nejpravděpodobnější absorpční cestu byla považována střevní absorpce. Zobrazovací elektronová mikroskopie a energeticky-disperzivní mikroanalytické techniky potvrdily stejné chemické složení částic v biopsiích jater a ledvin, jakož i ve stolici shodující se se složením porcelánu ze zubních protéz. Maximální velikost částic zjištěných v játrech (20 μm) byla větší než v ledvinách (pod 6 μm), z čehož vyplývá, že nanočástice jsou vstřebávány

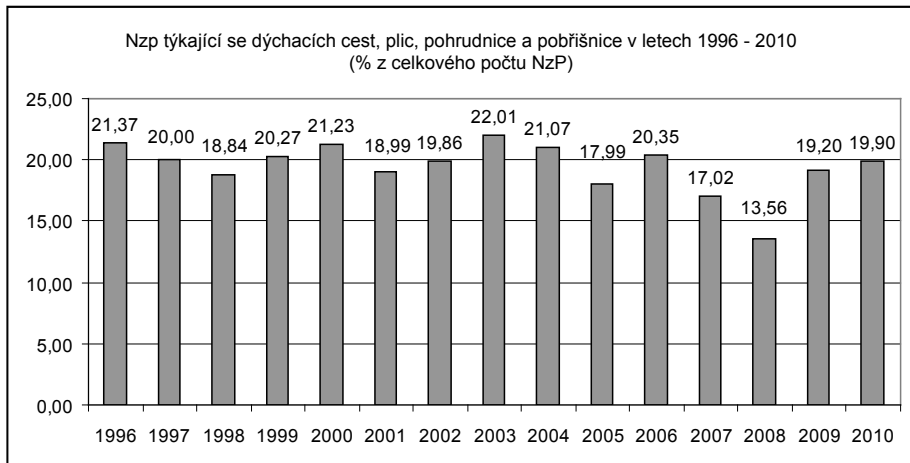
střevní sliznici do jater ještě před tím, než se dostanou do oběhového systému a ledvin. Po odnětí zubních můstků nebyly ve stolici částice nadále pozorovány.

4.6 Nemoci vyvolané profesionální expozicí aerosolům

4.6.1 Statistika onemocnění dýchacích cest

Nemoc z povolání je takové onemocnění, které vzniká nepříznivým působením chemických, fyzikálních, biologických nebo jiných škodlivých vlivů za podmínek uvedených v seznamu nemocí z povolání (viz příloha nař. vl. č. 290/1995 Sb.). Nemocí z povolání se rozumí též akutní otrava vznikající nepříznivým působením chemických látek. Posouzení toho, zda je hlášené onemocnění možné považovat za nemoc z povolání, provádějí specializovaná pracoviště klinik pracovního lékařství. Seznam nemocí z povolání obsahuje pět základních skupin (kapitol), z nichž kapitolou III jsou onemocnění dýchacích cest, plic, pohrudnice a pobříšnice.

Nemoci dýchacích cest tvoří poměrně dlouhodobě nezanedbatelnou část okolo 20 % z celkového počtu hlášených nemocí z povolání a upozorňují tak na dlouhodobou závažnost problematiky kvality pracovního ovzduší. Trend procentuálního zastoupení nemocí z povolání kapitoly III vůči celkovému počtu hlášených nemocí z povolání v letech 1996 – 2010 je znázorněn na obrázku 39. Vývoj počtu hlášených případů jednotlivých typů nemocí z povolání týkající se dýchacích cest, plic, pohrudnice a pobříšnice v letech 2002 – 2010 znázorňuje tabulka 3. Nejčastěji se v uplynulých 9 letech jednalo o pneumokoniózy způsobené SiO_2 a o astma bronchiale včetně alergických onemocnění dýchacích cest. Akutní inhalační poškození dýchacích cest a plic (tzv. chemické inhalační trauma) lze většinou zařadit mezi nemoci z povolání způsobené chemickými látkami (kapitola I), v ostatních případech se po formální stránce jedná spíše o pracovní úraz.



Obrázek 39: Procentuální zastoupení nemocí z povolání týkající se dýchacích cest, pohrudnice a pobříšnice (kapitola III) v celkovém počtu hlášených NzP v letech 1996 - 2010 v ČR [48].

Tabulka 3: Vývoj počtu hlášených případů nemocí z povolání týkající se dýchacích cest, plic, pohrudnice a pobříšnice v letech 2002 - 2010 pro ČR [47].

NzP/rok	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002
pneumoniózy způsobené SiO ₂	99	106	86	84	96	100	117	168	132
nemoci plic, pohrudnice nebo pobříšnice způsobené azbestem	44	36	28	35	28	42	23	24	34
rakovina plic z radioaktivních látek	15	13	5	15	16	20	15	33	33
asthma bronchiale včetně alergických onemocnění dýchacích cest	80	74	58	70	90	78	119	93	98
ostatní NzP	8	10	3	5	4	1	6	9	7
NzP týkající se dýchacích cest, plic, pohrudnice a pobříšnice celkem	246	239	180	209	234	241	280	327	304
NzP celkem	1236	1245	1327	1228	1150	1340	1329	1486	1531

4.6.2 Silikóza

Silikóza je jednou z nejčastěji se vyskytujících kolagenních pneumokonióz. Onemocnění je vyvoláno inhalací prachu s obsahem krystalického oxidu křemičitého (SiO_2), který je hlavní složkou celé řady minerálů a hornin. Vyskytuje se buď volný (není chemicky vázaný), nebo ve formě křemičitanů ve vazbě s různými kationty. Volný SiO_2 se nachází ve třech hlavních formách – krystalický, kryptokrystalický a amorfní (který není fibrogenní). Tři hlavní modifikace krystalické formy oxidu křemičitého jsou: křemen, tridymit, kristobalit, přičemž tridymit a kristobalit jsou více fibrogenní než křemen [46].

Při inhalaci prachu se do alveolu dostávají jen částice menší než $10\ \mu\text{m}$, tzv. respirabilní frakce a současně větší než $600\ \text{nm}$. Trvale deponována v plicích zůstává jen malá část, protože většina je fagocytována (pohlčena) alveolárními makrofágy a buď je vykašlána, nebo se spolknutím dostane do zažívacího traktu. Pouze nepatrná část prachu přechází v makrofázích stěnou alveolu do intersticia plic a tkáňovým mokem je zanášena do mizných uzlin [46]. V intersticiu dochází k novotvorbě uzlíků z kolagenního vaziva a zániku elastických vláken – vazivová tkáň postupně nahrazuje normální plicní tkáň. Dochází k trvalé, ireverzibilní změně nebo destrukci alveolární struktury, vazivové reakci podpůrné vazivové tkáně plic a jejich trvalému svrašťování. Důsledkem je porucha plicní funkce (zvl. ventilace a difúze plynů), rozvoj chronické respirační insuficience¹, atd. Onemocnění je nevratné a zhoršuje se i po ukončení práce v riziku fibrogenního prachu [49].

Dle průběhu rozlišujeme tři formy. **Akutní forma silikózy** vzniká do 3 až 5 let masivní expozice velmi agresivnímu prachu. Je typická rychlou progresí a často fatálním koncem. U nás se v současnosti prakticky nevyskytuje. **Akcelerovaná forma silikózy** představuje přechod mezi akutní a chronickou formou. Rozvíjí se po 5 až 15 letech expozice SiO_2 . **Klasická „chronická“ forma silikózy** dnes naprosto převažuje. Má typický chronický průběh s rozvojem a manifestací po 15 až 30 letech expozice SiO_2 [49].

Kromě krystalinity, velikosti částic a jejich respirability je pro rozvoj onemocnění podstatné i stáří povrchu částic (doba, která uplynula od vzniku lomných ploch do vdechnutí – čerstvé částice jsou více fibrogenní), koncentrace prachu v pracovním prostředí, délka práce, po kterou je pracovník exponován a osobní dispozice jedince [46].

¹ Insuficience = nedostatečnost, selhání činnosti, slabost, neschopnost plnění [50].

Profesionální expozice je všude tam, kde dochází k rozpojování a opracovávání hornin, které obsahují značné procento křemene jako je žula, pískovce a břidlice [46]. Rizikovými profesemi jsou horníci hlubinných rudných dolů, minéři při ražení tunelů, cídiči odlitků ve slévárnách, dělníci kamenolomů a kameníci pracující s pískovcem, žulou a rulou, dělníci v keramickém průmyslu (porcelánky, šamotky), při výrobě ohnivzdorných cihel a při práci s nimi (stavba a opravy pecí v hutích a sklárnách, tzv. bílí zedníci) [49].

4.6.3 Uhlokopská pneumokonióza

V České republice jde v současnosti o nejvíce rozšířenou formu pneumokoniózy. Onemocnění se podobá silikóze. Vzniká u horníků při dobývání uhlí. Prach, kterému jsou pracovníci při této činnosti vystaveni, obsahuje částice uhlíku s různým podílem SiO_2 . Ten je podstatně větší u uhlí černého než hnědého a hlubinného než povrchového; riziko vzniku onemocnění proto představují téměř výhradně hlubinné doly na černé uhlí. Fibrogenita uhelného prachu je menší než fibrogenita prachu, který vzniká při hornických činnostech v rudných dolech, nebo při lamačských pracích. Fibrogenita je způsobena příměsí SiO_2 . Uhelný prach s obsahem krystalického SiO_2 nad 15 % může vyvolat postupující onemocnění, které připomíná silikózu [46].

Uhlokopská pneumokonióza je postupující mezitkáňové plicní onemocnění představující přechodnou formu mezi nekolagenními a kolagenními pneumokoniózami s patologickou tkáňovou odpovědí na uhelný prach. Od silikózy se liší hlavně morfologicky, tj. přítomností uhelného prachu v plicích, menší vazivovou reakcí, výraznějším sklonem ke kavitaci² u komplikovaných forem [49]. Rozlišujeme tři hlavní formy tohoto onemocnění. **Uhlokopskou pneumokoniózu prostou** projevující se typickým rentgenovým nálezem drobných okrouhlých opacit u asymptomatického³ jedince. **Uhlokopskou pneumokoniózu komplikovanou** typickou rentgenovým nálezem opacit větších než 10 mm, odpovídajících uzlům masivní fibrózy, námahovou a později i klidovou dušností a produktivním kašlem. Posledním typem je **uhlokopská pneumokonióza s aktivní tuberkulózou**.

2 Kavítace: tvoření dutin uvnitř proudící kapaliny uvolňováním pohlceného kyslíku nebo jiného plynu [50].

3 Asymptomatický: probíhající bez symptomů. Např. asymptomatická choroba je taková choroba, která probíhá bez subjektivních příznaků. Symptomy neboli subjektivní příznaky jsou příznaky pozorované pacientem. Symptomem je například bolest. Objektivním příznakem je příznak pozorovatelný zvnějšku např. lékařem nebo laboratorně, to může být např. hodnota ukazatele v krevním obraze [50].

Profesionální expozice je u horníků v kamenouhelných dolech při dobývání uhlí, jak při ručním ražení, tak při ražení kombajny. Pacienti s iniciálními známkami pneumokoniózy jsou vyraženi mimo expozici uhelnému prachu. Jedním z důvodů, proč prostá uhlokopská pneumokonióza po vyražení mimo riziko uhelného prachu postupuje jen výjimečně je to, že v posledních dvaceti letech jsou vyražováni pracovníci s minimálním prašným nálezem. Dalšími preventivními opatřeními jsou monitorování osobní prašné expozice jednotlivých pracovníků, sledování limitní kumulativní dávky prachu, technická opatření (zavlažování uhelných slojí, odsávání prachu od místa zdroje, používání osobních ochranných pracovních prostředků a pravidelný lékařský dohled nad exponovanými pracovníky. Onemocnění málokdy vzniká po kratší, než dvacetileté expozici uhelnému prachu [46].

4.6.4 Azbestóza

Azbestóza náleží spolu s **pleurální hyalinózou** (vazivové změny na pleuře, neboli pohrudnici, tj. bláně, která obklopuje plíce) a **akutní pleuritidou** (rovněž lokální reakce na přítomnost azbestu na pohrudnici) k nenádorovým onemocněním způsobeným expozicí azbestu. Azbest je souhrnný název pro jemně vláknité minerální odrůdy některých silikátů, které se v přírodě vyskytují ve dvou hlavních formách, jako serpentiny a amfiboly. Společnou vlastností všech azbestových minerálů je jejich vláknitá struktura, přičemž délka vlákna mnohonásobně převyšuje průřez. Vlákna jsou nehořlavá, odolná vůči kyselinám a zásadám. Serpentinová vlákna jsou dlouhá, ohebná, zkroucená a propletená, takže se lépe hodí k textilnímu zpracování, sprádkání a tkaní. K průmyslově zpracovávaným amfibolovým azbestům patří 5 typů: krocidolit (modrý azbest), amozit, antofyllit, aktinolit a tremolit. Amfibolová vlákna jsou, až na amozit, kratší než vlákna serpentinová, jsou křehká a velmi odolná vůči kyselinám [46].

Za optimálních podmínek jsou azbestová vlákna zanesena proudem vdechovaného vzduchu až do alveolu, zde deponovaná vlákna vykazují pleurotropii, tj. schopnost migrovat k pohrudnici a akumulovat se. Vlákna zadržena v plicní tkáni zůstávají po krátkou dobu holá, později se kolem nich vytvoří obal a vznikají tzv. azbestová tělíška. Některá z nich nejsou v intersticiu pevně fixována a dokáží vycestovat na povrch výstelky dýchacích cest a tím zpět do bronchiálního (průduškového) sekretu. Významnou roli v tomto procesu hraje tvar vláken a jejich relativní nezníčitelnost. Azbestová vlákna delší než 15 μm nedokáže organismus účinně eliminovat. Za nejvíce riziková – především z hlediska karcinogenity – se považují vlákna o rozměrech: délka větší než 5 μm , průměr menší než 3 μm a poměr délky k průměru větší než 3:1 [49]. Inhalována vlákna mohou v plicích přetrvávat po řadu let [46].

Rozvoj onemocnění z azbestu je velmi pozvolný a trvá minimálně 15 let, častěji déle. K šíření onemocnění dochází i po ukončení expozice. Azbestóza může dlouho probíhat bez subjektivních příznaků nemocného, později se rozvine dušnost, dráždivý kašel, slabost, úbytek tělesné hmotnosti, rozvoj chronického chorobného zvětšení pravé srdeční komory, paličkovité prsty, modrofialové zbarvení kůže a sliznic způsobené nedostatečným okysličováním krve [49].

K profesionální expozici dochází při dobývání hornin obsahujících azbest v hlubinných i povrchových dolech, při jejich přepravě i mletí a při dalším průmyslovém zpracování azbestových vláken [46]. V České republice se však azbest netěží. Průmyslově byl používán především k výrobě ohnivzdorných materiálů pro odolnost vůči teple a chemickým látkám a možnost vlákna spřádat a tkát. K výrobě azbestocementových materiálů pro střešní krytiny (eternit), vodovodní a odpadní potrubí, obkladové desky, postříkové azbestové malty. Z azbestových textilií byly vyráběny ochranné oděvy pro hasiče a pracovníky hutních provozů. V současnosti je v České republice práce s azbestem zakázána zákonem č. 309/2006 Sb. o dalších požadavcích na BOZP [45] s výjimkou výzkumných a analytických prací, likvidace nepotřebných zásob azbestu, odpadů a zařízení obsahujících azbest a prací při jeho zneškodňování. Jiné činnosti spojené s používáním azbestu podléhají individuálnímu schválení orgánů ochrany veřejného zdraví [335].

4.6.5 Profesionální alergická rinitida

Profesionální alergická rinitida je definována jako zánětlivé onemocnění nosní sliznice, které vzniká jako reakce na vzdušný alergen vyskytující se na pracovišti. **Akutní účinky** se projevují svěděním a drážděním v nose, kýčáním a vodnatou sekrecí, pocitem ucpaného nosu, které jsou často spojeny s překrvením nosní sliznice a někdy doprovázeny přidruženými očními a ušními příznaky a dechovými obtížemi. Poněvadž jde o imunitní reakci I. typu, symptomy se objevují během několika minut po zahájení expozice a odeznívají v krátkém čase po jejím ukončení. V průběhu pracovního týdne se většinou obtíže zhoršují. Ke zlepšení nebo vymizení příznaků dochází o víkendech a prázdninách [46].

U nepoznané a neléčené profesionální rinitidy může onemocnění (po měsících až letech) přejít do chronicity. **Chronickými účinky** tohoto onemocnění jsou pocity ucpaného nosu, produkce hustého hlenu, ne vždy doprovázené chronickými konjunktiválními změnami, otoky víček, zvýšeným slzením, event. dýchacími obtížemi. Kýčání a svědění je v tomto stádiu nemoci málo časté až žádné [46].

Za profesionální alergeny jsou považovány buď obecné alergeny, které se vyskytují běžně v životním prostředí, ale na pracovišti jsou ve zvýšené míře (mouka

v pekárnách, obilné prachy u zemědělců), nebo alergeny, které jsou specifické pro určitá průmyslová pracovní prostředí (anhydridy kyselin při výrobě plastů, sole platiny při galvanování). Stejně jako v případě profesionálního bronchiálního astmatu se při vzniku profesionální alergické rinitidy uplatňují jak látky vysokomolekulární (živočišné a rostlinné proteiny, obilné prachy, antigeny hmyzu, latex, proteolytické enzymy), tak nízkomolekulární sloučeniny (diisokyanáty, anhydridy kyselin, látky obsažené v kalafuně, antibiotika a další) [46].

Obdobně jako u profesionálního bronchiálního astmatu se za závažnou expozici považuje práce v prostředí známých ofenzivních alergenů, což je práce při zpracování mouky (pekaři, mlynáři), manipulace s obilím (zemědělci), při ošetřování laboratorních a hospodářských zvířat (pracovníci laboratoří, zemědělci). Onemocnění může dále vyvolat častý kontakt s desinfekčními prostředky (zdravotnictví), práce se dřevem na pilách a v nábytkářském průmyslu. K profesionální expozici dochází i v potravinářství a při výrobě čistících a pracích prostředků, kde mohou být pracovníci exponováni proteolytickým enzymům. V průmyslu plastických hmot a v chemickém průmyslu lze očekávat expozici isokyanátům, akrylátům, anhydridům kyselin, v elektrotechnickém průmyslu bývají při spojovacích procesech pracovníci vystaveni dýmům kalafuny. Míra profesionální expozice významně ovlivňuje riziko vzniku profesionální alergické rinitidy [46].

4.6.6 Profesionální bronchiální astma

Astma je definováno jako chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest. Za profesionální bronchiální astma je označováno onemocnění astmatem vyvolané inhalací škodlivých nox, kterým je pracovník vystaven v práci. Odhady podílu profesionálních astmat na všech onemocněních astmatem se pohybují v různých zemích mezi 2 až 15 %. Dosud je známo více než 200 látek, které mohou být příčinou profesionálního astmatu a jejich počet se neustále zvyšuje s rozvojem nových technologií a uváděním nových materiálů do výroby. Jako vyvolávací činitel profesionálních astmat se uplatňují vysokomolekulární látky (živočišné a rostlinné proteiny) i nízkomolekulární sloučeniny (isokyanáty, anhydridy kyselin, sole platiny). Dále iritačně i farmakologicky působící chemické látky, jimž jsou pracovníci vystaveni ve formě dýmů, kouře, výparů a aerosolu (chlór, čpavek, insekticidy). Za určitých okolností i faktory fyzikální (chlad) [46].

Stanovení diagnózy profesionálního astmatu, kdy je třeba vyhledat a označit jediný, resp. převažující vyvolávající alergen, což má svá četná úskalí. Jako profesní alergeny mohou působit škodliviny odlišných imunologických a fyzikálně chemických vlastností, z nichž některé navíc nejsou dosud přesně definovány. Jednotlivé složky pracovního prostředí mívají komplexní alergogenní efekt. Často není

možné označit a vybrat jedinou noxu zodpovědnou za vznik zdravotních obtíží. Na postižené pracovníky působí vedle škodlivin z pracoviště soubor faktorů životního prostředí, jejichž podíl je nezbytné zvažovat a zkoumat při rozhodování o možné profesionalitě onemocnění. K nejčastějším a nejzávažnějším příčinným faktorům neprofesionálního charakteru patří domovní a bytové alergeny (domácí roztoči, zvířecí alergeny, plísňe), alergeny zevního životního prostředí (pyly, venkovní plísňe), případně léky (zejména aspirinová senzitivita), potraviny a potravinová aditiva. Jako podpůrný faktor vzniku astmatu a dalších alergických onemocnění dýchacích cest působí především kouření cigaret, znečištění zevního ovzduší (oxid siřičitý, oxidy dusíku, ozón), znečištění vnitřního prostředí (oxid uhelnatý a uhlíčitý, oxidy dusíku, formaldehyd, diizokyanáty, ...), infekční vlivy (především virové infekce dýchacích cest) [51].

Bronchiální astma se projevuje reverzibilními záchvaty dušnosti s expiračními pískoty, kašlem a pocity tíže na hrudi, které jsou poměrně často doprovázeny výskytem očních příznaků a záněty nosní sliznice nebo pocity nosní blokády. U profesionálního bronchiálního astmatu se potíže horší v průběhu pracovního týdne a ustupují o víkend, dovolených či změně pracovního prostředí. Pokud expozice přetrvává, mohou se příznaky stát chronickými a ztratit jednoznačný vztah k pracovní expozici [46].

Známy příčinami profesionálního bronchiálního astmatu jsou živočišné proteiny, rostlinné a mikrobiální zdroje, přírodní organické chemické látky, syntetické organické i anorganické chemické látky, sole kovů. Závažná profesionální expozice senzibilizujícím, či iritačně působícím látkám bývá v našich podmínkách při manipulaci s obilím (pracovníci sil, zemědělci), při zpracování mouky (mlynáři, pekaři, cukráři), při ošetřování a manipulaci s laboratorními a hospodářskými zvířaty (výzkumné laboratoře, živočišná výroba). Ve zdravotnictví je nejvíce riziková práce s desinfekčními prostředky. Významné riziko bývá při zpracování přírodních i syntetických vláken (textilní průmysl), při práci se dřevem (pily, nábytkářský průmysl), zejména práce s tvrdými, vzácnými dřevy. S expozicí proteolytickým enzymům se setkávají jak pracovníci potravinářství, tak při výrobě čistících a pracích prostředků. Vzácné není ani astma vznikající po inhalaci dýmů (např. kalafuny). V posledních letech je pozorován nárůst profesionálních astmat z chemických provozů, kde jsou pracovníci vystaveni isokyanátům a jejich derivátům, akrylátům, pryskyřicím, pigmentům barev a řadě dalších nox. Profesionální astma může vzniknout jak při každodenní i nižší expozici různě dlouho trvající, tak při krátkodobých jednorázových vysokých expozicích v havarijních situacích [46].

4.6.7 Exogenní alergická alveolitida

Exogenní alergická alveolitida (EAA) patří do rodiny intersticiálních plicních nemocí a rozvíjí se po opakované inhalační expozici některým antigenům. Nejznámější, nejlépe popsané a relativně nejčastější formy EAA jsou „**farmářská plíce**“ a „**holubářská plíce**“. Choroba může probíhat akutně, subakutně a chronicky [52]. Akutními účinky po opakované intenzivní inhalaci antigenu jsou po 4 až 6 hodinách příznaky připomínající chřipku: horečka, třesavka, zimnice, malátnost, bolesti hlavy, svalů, kašel a dýchací obtíže. Akutní forma onemocnění se obvykle rozvíjí během 18 až 24 hodin. Poté dochází k pozvolné úzdavě, zpravidla do 1 až 2 týdnů. Při opakované expozici stačí k vyvolání příznaků i nízká koncentrace příslušného antigenu. Po opakovaných atakách akutního onemocnění nebo při opakujících se nízkých expozicích antigenu se může zcela plíživě vyvinout chronická forma onemocnění. Typická pro ni je pozvolna postupující dušnost, kašel, pocity celkové únavy, váhový úbytek [46].

Antigenní částice, jejichž inhalací může být onemocnění vyvoláno, jsou většinou látky organického původu, které se dělí do dvou hlavních skupin: 1) spory plísní a hub, bakterie a měňavky 2) živočišné proteiny, zejména ptačího původu. Vedle nich se jako další vyvolávající příčina mohou uplatnit i různé chemické látky. Pro vznik onemocnění je podstatné, aby částice antigenu byly dostatečně malé, aby většina z nich mohla pronikat hluboko do dýchacích cest a deponovat se v oblasti respiračních bronchiolů a alveolů. Velikost spor různých plísní se pohybuje v průměru od 700 nm do 3,5 μm , shluky ptačích proteinů jsou ještě menší. Vedle určitého poškození imunoregulačních mechanismů exponovaného jedince je nutný opakovaný kontakt s určitým antigenem a jeho vysoká expoziční hladina, proto je onemocnění obvykle spojováno s profesionální expozicí nebo intenzivní zájmovou činností. Z hlediska profesionální expozice jsou v našich podmínkách nejvíce ohroženou skupinou pracovníci rostlinné i živočišné zemědělské výroby, u kterých se může po opakované expozici plesnivému senu, slámě a zrní rozvinout onemocnění „**farmářskou plící**“. Dále přichází v úvahu „**mlynářská plíce**“ u osob pracujících s plísní kontaminovanou moukou, „**plíce sladovníků**“ (plesnivý slad), „**plíce výrobců sýrů**“ (plísně na sýrech), „**plíce kožešníků**“, „**plíce z paprikového prachu**“, „**plíce chovatelů ptáků**“, „**plíce pracovníků s detergenty**“ a „**isokyanátová plíce**“ u pracovníků exponovaných toluen-diisokyanátům (nátěrové hmoty ve sprejích – autolakýrníci, rychle tuhnoucí izolační pěny ve stavebnictví) [46].

4.7 Specifické odezvy organismu na vybrané technické nanomateriály

4.7.1 Fullereny

Po podání fullerenu C_{60} do břišní dutiny (intraperitoneální) myši objevil Moussa et al. [1, 298] jejich přítomnost v krvi, játrech a slezině, přičemž Tsuchiya et al. [1, 299] prokázal, že tyto fullereny prochází také placentální bariérou myši a šíří se přes embryo a žloutkový vak. Na úrovni metabolismu může C_{60} snižovat aktivitu jaterních enzymů glutathionu in vitro u lidí a hlodavců. Nelson et al. [1, 300] zkoumal účinky aplikace fullerenů na kůži myši. Subchronická studie počátku a postupu karcinogeneze neprokázala žádný dopad na syntézu DNA, ale vyskytl se mírný nárůst aktivity enzymu, který podporuje epidermální nádory, aniž by byl pozorován tento nárůst v kožních nádorech. Sera et al. [1, 301] pozoroval mutagenní aktivitu in vitro u tří kmenů *Salmonella* vystavených fullerenu C_{60} a viditelnému světlu za přítomnosti systému metabolické aktivace. Zakharenko et al. [1, 302] nepozorovala žádné genotoxické účinky fullerenu C_{60} při testu in vitro na *Escherichia coli* a při testu in vivo na larvách mušky octomilky (*Drosophila melanogaster* larvae). Expozice in vitro fullerenu C_{60} (12,5 $\mu\text{g } C_{60}$ -cyklodextrin) vyvolává oxidační poškození jaterních mikrozomů krys. Toto poškození může být regulováno antioxidanty a vychytáváním volných radikálů [1, 303].

Bylo provedeno několik studií s chemicky modifikovanými nebo rozpustnými fullereny. Bylo doloženo mnoho účinků a zdá se, že toxicita se ve velké míře mění v závislosti na povaze funkční skupiny [1, 304]. Oberdörster [1, 305] zkoumal účinky fullerenů a peroxidu vodíku na rybí populaci. Při 48-hodinové expozici koncentrací 0,5 ppm ve vodě zaznamenal zvýšení peroxidace tuků (lidově žluknutí) v mozku. Byly provedeny také experimenty na virech HIV, z nichž vyplynuly pozitivní závěry. Fullereny C_{60} mohou inhibovat některé katalytické reakce, které jsou pro přežití viru HIV v lidském těle klíčové, což do budoucna otevírá zajímavé možnosti využití těchto látek při léčbě.

Standardní toxikologická studie pulmonální expozice fullerenům však nebyla doposud provedena. Nejsou k dispozici proto žádné podstatné informace týkající se potenciálních dopadů jednorázové nebo opakované expozice na pracovišti. Jediným možným závěrem je, že fullereny pravděpodobně nejsou schopny kožního podráždění. Přijmout stanovisko s ohledem na oxidační schopnost fullerenů je obtížné, jelikož většina studií byla prováděna za zvláštních podmínek.

4.7.2 Uhlíkové nanotrubky

Výzkumnou studii funkce plic guinejských prasat po inhalaci jedné dávky 25 mg jednotěnných uhlíkových nanotrubeček provedl Huczko et al. [1, 306]. Nebyl pozorován žádný účinek na funkci plic (aktuální objem, dechová frekvence a resistance dýchacích cest) nebo na tekutinu z bronchoalveolární laváže. Warheit et al. [1, 307] zkoumal pulmonální toxicitu akutní expozice samců krys prostřednictvím intratracheální instilace přípravku s jednotěnnými uhlíkovými nanotrubečkami. Jednalo se o nahromaděné saze obsahující 50 až 60 % nanotrubeček o průměru cca 30 nm, 30 až 40 % amorfního uhlíku, 5 % niklu a 5 % kobaltu. Při 5 mg.kg⁻¹ byla zaznamenána vysoká míra úmrtnosti (~15 %) způsobená mechanickým zablokováním horních cest dýchacích, zánětlivou reakcí, zvýšeným bujením buněk plicního epitelu a zvýšeným počtem multifokálních pulmonálních granulomů. Byl rovněž pozorován nárůst anomálií bronchoalveolární laváže spojených s hmotností plic a anomálie laváže plic. Nebyl zaznamenán žádný účinek na plicní makrofágy. Plicní reakce byla podobná, avšak méně výrazná ve srovnání s reakcí krys vystavených oxidu křemičitému.

Lam et al. [1, 308] zkoumal pulmonální toxicitu akutní expozice samců myší prostřednictvím jednorázové intratracheální instilace tří přípravků s jednotěnnými nanotrubečkami. Tyto tři přípravky obsahovaly čištěné uhlíkové nanotrubky (2 % zbytek železa), nečištěné uhlíkové nanotrubky (27 % železa) a uhlíkové nanotrubky s 26 % niklu a 5 % yttria. Oxid křemičitý a saze byly použity jako ovladače a byly injekčně aplikovány ve stejných dávkách. Po expozici 0,1 mg oxidu křemičitého nebo sazí nebyly pozorovány žádné klinické příznaky, avšak u krys vystavených výše uvedeným třem typům uhlíkových nanotrubeček se vyskytly záněty a plicní granulomy, ať již se jednalo o čištěné nebo nečištěné nanotrubky. Granulomy se často vyskytovaly v mezibuněčných prostorech. Vědci pozorovali vysokou mortalitu (56 %) v případě nanotrubeček s obsahem niklu 0,5 mg, ale v případě uhlíkových nanotrubeček s obsahem železa nebyla pozorována úmrtnost žádná, ať již se jednalo o čištěné nebo nečištěné nanotrubky. Po silné expozici byly zaznamenány různé klinické příznaky u všech těchto forem nanotrubeček, jakož i zvýšený počet plicních granulomů. V případě sazí nebylo pozorováno žádné podráždění ani granulomy. Expozice vysoké koncentraci oxidu křemičitého měla za následek zánětlivou reakci na alveolární a intersticiální úrovni a mírnou granulomatózní reakci po 7 dnech expozice. Z těchto výsledků, jakož i s výsledků, ke kterým dospěl Warheit et al. [1, 307], vyplývá, že tvorba granulomů je spojena s jednotěnnými uhlíkovými nanotrubečkami, které by tak byly cytotoxické.

Huczko et al. [1, 306] zkoumal účinky expozice uhlíkovým nanotrubečkám na kůži a oči. Aplikace filtru nasyceného roztokem s obsahem nanotrubeček nezpůsobila u

dobrovolníků podráždění ani alergie. Nakapání vodné suspenze nanočástic do očí králíků nezpůsobilo podráždění. Shvedova et al. [1, 309, 310] zaznamenala, že jednotlivé uhlíkové nanotrubky způsobily podstatné snížení buněčné životnosti a výskyt biomarkerů oxidačního stresu spojeného s reakcí na dávku, jakož i zvýšenou peroxidaci tuků u lidských epidermálních keratinocytů. Ze svých výsledků vyvodili závěr, že expozice nečištěným jednotlivým uhlíkovým nanotrulkám může v případě vystavených pracovníků vést ke zvýšení kožní toxicity.

Zheng et al. [1, 311] prokázal, že jednovláknová DNA (neurčitěho původu) in vitro se může rozvinout kolem uhlíkové nanotrubky s odpovídajícím průměrem a elektrickými vlastnostmi. Cui et al. [1, 312] dokázal, že jednotlivé uhlíkové nanotrubky by mohly spouštět buněčné bujení, vyvolávat apoptózu a snižovat přilnavost zárodečných buněk ledvin u lidských embryí in vitro. Jia et al. [1, 313] provedl srovnávací studii cytotoxicity jednotlivých uhlíkových nanotrubeč, vícečetných uhlíkových nanotrubeč a fullerenu C₆₀ na alveolárních makrofázích guinejských prasat. V případě fullerenu nebyla pozorována žádná cytotoxicita. Jednotlivé uhlíkové nanotrubky však vykazovaly vyšší toxicitu než vícečetné uhlíkové nanotrubky, které vedly k vyšší cytotoxicitě než křemen. Jednotlivé uhlíkové nanotrubky měly za následek snížení fagocytózy při nižší dávce než při dávce potřebné pro pokles spuštěným prostřednictvím vícečetných uhlíkových nanotrubeč.

Pantarotto et al. [1, 314] zkoumal mezibuněčný přenos funkcionalizovaných jednotlivých nanotrubeč, tj. kombinovaných s lysinem, na lidských fibroblastech a na myších in vitro. Prokázali, že se mohou dostávat přes buněčnou membránu, hromadit v buňce a nakonec skončit v buněčném jádře.

Z výzkumu Wang et al. [1, 315] vyplývá, že hydroxylované jednotlivé uhlíkové nanotrubky podané intraperitoneální cestou se rozšiřují do celého těla kromě mozku, prochází několika úseky a jsou zadrženy v kostech. Jiné použité cesty (intravenózní, podkožní a intubační) neměly na distribuci hydroxylovaných jednotlivých uhlíkových nanotrubeč žádný vliv. Wang et al. také uvádí, že 11 dnů po expozici bylo cca 80 % hydroxylovaných jednotlivých uhlíkových nanotrubeč podaných intraperitoneální cestou vyloučeno, a to v poměru 94 % prostřednictvím moči a 6 % prostřednictvím stolice. Cherukuri et al. [1, 316] prokázal, že uhlíkové nanotrubky by mohly být u myší pohlcovány peritoneálními makrofágy. Monteiro-Riviere et al. [1, 317] objevil uhlíkové nanotrubky v cytoplazmatických vakuolách lidských epidermálních keratinocytů in vitro (o průměru až 3,6 μm) způsobující snížení životaschopnosti buněk a podstatné zvýšení hladiny interleukinu-8, což je marker zánětu. Uhlíkové nanotrubky se zdají být schopny pronikat buňkou a způsobovat podráždění.

4.7.3 Organické nanočástice

Organické nanočástice jsou materiály, v nichž je zachycena, zapouzdřena nebo na povrchu adsorbována biologická látka. Jsou zajímavé, jelikož se využívají při přenášení a cílené aplikaci léčiv. Průzkum literatury zabývající se použitím nanočásticových systémů při cerebrálním transportu různých léčiv kromě jiných provedli Lockman et al. [1, 318, 319]. Různé systémy (potažené nebo nepotažené polymery atd.) se ukázaly být účinným nástrojem pro překonávání hematoencefalické bariéry, což lze vhodně využít pro zvýšení účinnosti léčiv (dalargin, doxorubicin atd.). Byly provedeny zkoušky s různými typy nanočástic polymerovými, koloidními a nanosferickými lipidovými [1]. Léčebné výsledky jsou slibné, zejména v případě polymerových nanočástic, ale údaje jsou nedostačující s ohledem na jejich toxicitu v pracovním prostředí z důvodu použití neověřených postupů a omezených informací týkajících se jejich toxikologického posouzení.

4.7.4 Anorganické nanočástice

Potenciální dermální absorpce oxidu titaničitého (TiO_2), který je přidáván do ochranných opalovacích přípravků je zásadní z důvodu možné tvorby volných radikálů a možných změn v rámci buněčné DNA a tím potenciálního přispívání ke vzniku rakoviny. Ačkoli se tato možnost neustále diskutuje, Lademann et al. [1, 278], který se tomuto problému věnoval již v roce 1999, při svých pokusech nezaznamenal žádnou významnou absorpci potažených nanotobolek TiO_2 (17 nm) v podkožní vrstvě dobrovolníků, kteří si preparát nanесли na kůži. Podobné výsledky přinesl rovněž Schulz et al. [1, 281], který použil různé preparáty, v nichž byl TiO_2 přítomen v podobě částic různých velikostí, forem, stupni kompatibility a tvaru. Jejich výsledky napovídají tomu, že absorpce částic TiO_2 do šikary a transport látek prostřednictvím krevního řečiště jsou nepravděpodobné, nicméně bylo publikováno několik prací, které tyto závěry vyvracejí. Zdá se, že tento problém nebyl ještě zcela objasněn, protože pronikání nanočástic kůží ovlivňuje řada faktorů.

Jednu z prvních a nejvýznamnějších srovnávacích studií anorganických ultrajemných částic (250 nm) a nanočástic (20 nm) TiO_2 publikoval Oberdörster et al. v roce 1994 [1, 320]. Ten se zaměřil na inhalační expozici provedené na krysách vystavených podobným hmotnostním koncentracím těchto aerosolů. Větší množství částic o průměru 20 nm bylo detekováno v lymfatických uzlinách, což poprvé odhalilo, že nanočástice dokáží pronikat přes mezibuněčné prostory. Autoři zaznamenali rovněž významný nárůst příznaků nebo parametrů zánětu v případě částic o průměru 20 nm ve srovnání s částicemi o průměru 250 nm. Poškození plicního epitelu, ucpání Kohnových pórů, tvorba intersticiálních fibrogenních ohnisek a modifikace

funkcí makrofágů byly podstatně většího rozsahu. Parametrem, který nejlépe koreloval s pozorovanými účinky, byla specifická povrchová plocha. V současnosti NIOSH doporučuje nižší expoziční normu pro TiO_2 nanometrických rozměrů, než pro stejný produkt s většími rozměry [1, 321].

Při zkoumání intratracheální instilace krys prováděném Hohrem et al. [1, 322] byl prokázán nárůst plicních neutrofilů, prvních příznaků zánětu, v případě 20 nm až 30 nm nanočástic TiO_2 . Tento účinek se významně neprojevil v případě podání částic o průměru 180 nm. Autoři tak potvrdili závěr Oberdörstera, že rozhodujícím parametrem zánětu plic je měrný povrch částic. V pokusu, který měl vyhodnotit hemokompatibilitu různých forem oxidu titaničitého, Maitz et al. [1, 323] zkoumal různé parametry jako například shlukování krevních destiček a dobu koagulace, a nepozoroval žádný dopad nanokrystalické formy na lidskou plazmu bohatou na krevní destičky.

Studie in vitro, kterou provedl Lucarelli et al. [1, 324] prokázala, že nanočástice SiO_2 a kobaltu vykazují významnou prozánětlivou aktivitu u lidských myelomonocytických buněk, zatímco aktivita nanočástic TiO_2 a ZrO_2 byla daleko méně intenzivní. Při zkoumání endoteliálních buněk dospěl Peters et al. [1, 325] k podobným závěrům, konkrétně k tomu, že nanočástice kobaltu vykazují značný prozánětlivý potenciál, zatímco TiO_2 a SiO_2 mají tento potenciál nižší.

V rámci zkoumání ingesce u myši Hillyer a Albrecht zaznamenali zachycení koloidních nanočástic zlata střevem, jejich cestu krví a jejich rozšíření do mozku, plic, ledvin, střeva, žaludku, jater a sleziny. Tento účinek byl nepřímo úměrný velikosti nanočástic. Čím menší částice, tím větší průnik. Paciotti et al. [1, 326] a Hainfeld et al. [1, 327] zkoumali koloidní nanočástice zlata vstříkované nitrožilně do myši s nádorovými buňkami zavedenými do tlustého střeva a prsou. Nanočástice se šířily přednostně směrem k místu nádoru, aniž by se významně hromadily v játrech, slezině a ostatních zdravých orgánech zvířat, což je důvodem k přesvědčení, že tento typ léčebného preparátu je málo toxický. Pokud jde o zlato, Paciotti et al. nezaznamenal při svých pokusech žádné pozorovatelné toxické účinky u myši vystavených preparátu koloidních nanočástic zlata. Důvodem byly patrně nízké koncentrace podávaných nanočástic. Myši s vyvolanými nádory v rámci zkoumání, které provedl Hainfeld et al., měly vysoký stupeň přežití (86 %) po jednom roce, pokud byla maximální dávka nanočástic zlata podána nitrožilně před zahájením radioterapie (ozařování). Paciotti et al. dospěl k závěru, že k získání stejného protinádorového účinku, je nutné aby nanočásticový preparát byl podáván v malých dávkách.

V rámci studie in vitro zabývající se trajektoriemi farmakologických nosičů (modifikované nanočástice zlata), Tkachenko et al. [1, 328] odhalila různé stupně zachycení částic prostřednictvím lidských nádorových buněk děložního čípku a jater a prostřednictvím myších fibroblastů. Tyto nanočástice byly schopny projít přes tři buněčné bariéry. Nanočástice TiO_2 vykazují ještě menší potenciál, i když stále pozorovatelný, a to přestože je tato látka často považována za biologicky inertní. Nanočástice PVC a niklu tyto účinky nevykazují.

4.7.5 Kvantové tečky a nanokrystaly

Kvantové tečky se mimo jiné používají jako fluorescentní sondy v rámci lékařského diagnostického zobrazování při léčení; pro tyto účely jsou používány z důvodu svých optických vlastností a jejich schopnosti vytvářet kovalentní vazby s peptidy, protilátkami, nukleovými kyselinami a ostatními molekulami s nízkou molekulární hmotností [1, 333]. Studie uvedené v literatuře se zabývají kvantovými tečkami potaženými různými látkami [1]. Některé z těchto přípravků jsou pravděpodobně schopny přednostně napadat rakovinné buňky, zatímco jiné povlaky mají zásadní dopad na zachycování nanočástic různými orgány. Několik studií in vivo údajně prokázalo, že kvantové tečky nejsou toxické pro normální vývoj organismů. Nicméně podle některých vědců dlouhodobou stabilitu těchto komplexů a jejich úplnou degradaci před vyloučením je nutné ještě posoudit. V rámci studie in vitro provedené za účelem posouzení cytotoxicity kvantových teček CdSe pro buňky jater objevil Derfus et al. [1, 334], že cytotoxicita je poměrně reálná a že povrchová oxidace kvantových teček vytváří ionty Cd^{2+} , které jsou považovány za karcinogenní. Zapouzdření kvantových teček prostřednictvím ZnS mělo tendenci tento účinek snižovat, přičemž klesl téměř na nulu zapouzdřením prostřednictvím boviních sérových albuminů.

4.8 Antimikrobiální účinky

Některé druhy nanočástic jsou známé svým antibakteriálním účinkem, jako například stříbro [16, 161], oxid titaničitý [16, 229], fullereny [16, 186], oxid zinečnatý [16, 230] nebo oxid hořečnatý [236]. Antimikrobiální působení fullerenů bylo pozorováno u různých bakterií, jako např. E. Coli, Salmonella, Streptococcus spp. [16, 186]. Bakteriocidní působení je pravděpodobně způsobováno zpomalením energetického metabolismu následující po internalizaci nanočástic bakteriemi. Nanočástice oxidu zinečnatého jsou bakteriocidní tím, že narušují propustnost membrány a jsou internalizovány baktérií Escherichia coli [16, 230]. Nanočástice a ionty stříbra jsou širokým spektrem prostředků [16, 231]. Antibakteriálně působí díky destabilizaci vnější membrány bakterií a snížením úrovně adenosintrifosfátu, což je molekula, která je základní formou energie přímo využitelnou buňkou.

Bylo prokázáno, že fullereny působí rovněž proti viru HIV, a to pravděpodobně z důvodu dobrého geometrického „zapadání“ C_{60} do aktivního místa (o průměru cca 1 nm) v základním enzymu (proteináza HIV), který je nezbytný pro přežití viru HIV, což vede k silným Van der Waalsovým interakcím mezi tímto enzymem a fullerenem [16, 186]. Dále bylo prokázáno, že nanočástice stříbra prochází na velikosti závislou interakcí s virem HIV-1, při níž se k tomuto viru připojují nanočástice výlučně o průměru 1 nm až 100 nm [16, 219]. Na základě této interakce nanočástice stříbra potlačují schopnost viru vázat se na hostitelské buňky, jak bylo prokázáno in vitro.

5 Odhad rizik spojených s toxickými účinky nanomateriálů

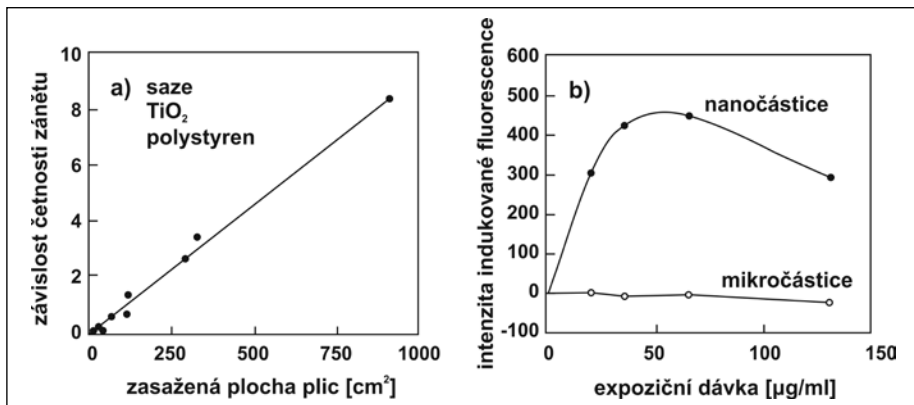
5.1 Fyzikálně-chemické vlastnosti ovlivňující toxicitu nanomateriálů

Z předchozích znalostí toxikologických vlastností vláknitých mikročástic (např. azbestu) bylo vyvozeno, že nejdůležitějšími parametry při určování negativních zdravotních účinků nanočástic jsou počet, rozměr (tvar) a životnost (biologický poločas) částice [16, 190]. Nicméně nedávné studie poukazují na složité vzájemné vztahy mezi různými fyzikálně-chemickými vlastnostmi a souvisejícími zdravotními účinky nanočástic.

Jako nejdůležitější parametry ovlivňující toxicitu nanočástic byly prokázány: početní koncentrace, charakteristiky velikostní distribuce částic, velikost aktivního povrchu, krystalická struktura, resp. tvar částic, schopnost agregace, hydrofilní/lipofilní charakter aj. Níže jsou jednotlivé parametry a jejich vliv na toxicitu nanočástic rozvedeny podrobněji.

5.1.1 Závislost toxicity na dávce

Dávka je definována jako množství látky, které se dostane do biologického systému. Dávka je závislá na expozici, resp. na hmotnostní koncentraci látky v příslušném médiu (vzduch, strava, voda) vynásobené dobou trvání styku organismu s danou látkou. Jak již bylo uvedeno výše, negativní zdravotní účinky nanočástic nekorelují s hmotnostní dávkou nanočástic (viz obrázek 40) [16, 163, 185], což poprvé prokázal Oberdörster již v devadesátých letech 20. století. Při srovnání zdravotních účinků vdechnutých nanočástic TiO_2 o různých velikostech stojí za povšimnutí, že následkem expozice nízkým dávkám (10 mg.m^{-3}) částic o velikosti 20 nm byl pozorován větší výskyt plicních nádorů než v případě expozice vysokým dávkám (250 mg.m^{-3}) částic o průměru 300 nm [16, 184]. Měřítkem, které koreluje s účinky je povrchová plocha a nikoliv hmotnostní dávka (obrázek 40 a) [16, 163, 175, 220].



Obrázek 40: (a) závislost četnosti zánětu vzniklého následkem příjmu nízko toxických látek (saze, TiO₂ a polystyren) na přijaté dávce vyjádřené jako zasažená plocha orgánu; (b) závislost oxidací indukované fluorescence pro nanočástice a mikročástice na dávce [16].

5.1.2 Závislost toxicity na velikosti částic

Nedávné toxikologické studie prokázaly, že malé nanočástice (<100 nm) mají negativní respirační účinky na zdraví, přičemž obvykle způsobují větší záněty než větší částice ze stejného materiálu [16]. Experimenty na krysách [124] prokázaly, že krysy exponované ultrajemným částicím (tvořené TiO₂ nebo saze) utrpěly mnohem významnější poškození plic a patologické změny, než tomu bylo u krys, jež byly vystaveny aerosolům tvořených mnohem většími částicemi (v řádech mikrometrů) z týchž materiálů a při stejné hmotnosti prachu usazeného v plicích. Mechanismus účinků a interakce částic deponovaných v plicích je již poměrně dobře poznán, avšak není stále zřejmé, jaké faktory tyto interakce ovlivňují. Zjevné je však to, že klíčový faktor je měrná velikost povrchu deponovaných částic, která úzce souvisí s reaktivitou. Některé studie zmiňují zajímavý fakt, že povrchy částic tvořených organickými látkami o velikostech menších jak 20 nm již snadno disociují H⁺ ionty a chovají se podobně jako kyseliny. Zvláštnosti v chování nanočástic pak dokládají experimenty s chemicky velmi inertním polytetrafluoroethylenem (PTFE). Částice z tohoto materiálu o velikostech 26 nm vznikající z par PTFE vyvolávaly u krys silné zápaly plic s krvácením a následným úmrtím po 10 až 30 minutové expozici. Přitom koncentrace aerosolu dosahovala jen 0,7-1,0×10⁶ částic v m³, což v přepočtu na hmotnostní koncentraci uvedeného aerosolu činilo 60 µg.m⁻³. Klíčovým faktorem fatálních následků na zdraví krys tedy nebyl počet částic, které se jim v plicích deponovaly, ale celková reaktivita jejich povrchu [123].

Jiné experimenty provedené na krysách, které byly exponovány aerosolům tvořeným různě velkými částicemi TiO_2 (o průměru 20 nm a 250 nm), které však měly stejnou krystalickou strukturu, ukázaly, že menší částice vedly k trvale silnější zánětlivé reakci v plicích ve srovnání s částicemi větších velikostí. V průběhu poexpozičního období (do 1 roku) bylo pozorováno, že menší částice měly podstatně delší dobu zadržení, zvýšenou translokaci do plicního intersticia a persistenci nanočástic v plicích [16, 175].

5.1.3 Závislost toxicity na měrném povrchu částic

Experimenty bylo prokázáno, že u jedinců, kterým byly podány stejné dávky částic o stejném chemickém složení i krystalické struktuře avšak o různých velikostech částic, byly pozorovány různé účinky. Obecně závažnější důsledky způsobovaly nanočástice menší, což vedlo k závěru, že zánětlivý účinek úzce závisí na povrchové ploše nanočástic. Tato zjištění dala podnět ke změnám definic a předpisů, které se vztahují k dávkovými a expozičním limitům, jež se tak ukázaly jako nevhodné.

Jak již bylo ukázáno na začátku této knihy, menší nanočástice mají větší měrný povrch a současně vyšší počet částic na jednotku hmotnosti dané látky rozptýlené v ovzduší, než je tomu u větších částic. Tělo proto také odlišně reaguje na stejnou hmotnostní dávku přijaté látky, kterou tvoří miliardy nanočástic, než na stejnou hmotnostní dávku tvořenou několika mikročásticemi. Větší povrchová plocha vede ke zvýšené reaktivitě a je významnějším zdrojem reaktivních forem kyslíku, jak dokazují ostatně pokusy in vitro. Oxidační schopnosti nanočástic tak v buňkách způsobují až poškození DNA [16, 182, 185]. Tyto závěry byly potvrzeny pokusy s buněčnými kulturami.

Matematické modelování ukládání částic v dýchacích cestách naznačuje, že některá místa mohou pojmout až stokrát více částic [16], než by se očekávalo prostou depozicí na povrchu plicního epitelu. Důvodem je vliv tvaru částic. Nejrůznější studie také prověřovaly, jaká je prahová hodnota zasažené plochy v plicích, která již vede ke vzniku zánětu. Výsledky ukázaly, že u myší je horní hranicí 20 cm^2 , takže při extrapolaci na člověka se jedná o $30\,000 \text{ cm}^2$ [16, 220]. Tato plocha ale může být výrazně snížena depozicí částic atmosférického aerosolu. Kupříkladu v urbanizovaných centrech je koncentrace nanočástic v ovzduší až $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Při specifické povrchové ploše tohoto nanoaerosolu ($110 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$) a při 70 % účinnosti depozice tak u průměrného dospělého člověka dochází k zasažení plochy cca $150 \text{ cm}^2\cdot\text{den}^{-1}$. Pokud se uložené nanočástice v plicích hromadí a jejich průběžné odstraňování je miminální, je výše uvedené prahové hodnoty dosaženo asi za půl roku [16, 220]. Výsledkem je propuknutí zánětu. U subjektů s dýchacími nebo kardiovaskulárními onemocněními anebo u kuřáků, může k dosažení prahové hodnoty dojít mnohem dříve.

Byly však zaznamenány také pokusy o vyvrácení teorie, že toxicita závisí na povrchové ploše [221]. Jedna studie tvrdí, že byla testována toxicita různě velkých nanočástic TiO_2 a ze získaných výsledků vyplynulo, že oba typy částic vedly ke stejným následkům [16, 221]. Později se však ukázalo, že byly použity dvě různé formy oxidu titaničitého: rutil a anatás, které vedou k tvorbě různých oxidačních sloučenin [16, 142]. Podobné složení tedy nutně neznamená podobné chemické vlastnosti a reaktivitu. Nejlepším příkladem je uhlík, mezi jehož alotropy patří grafit, diamant, uhlíkové nanotrubičky a fullereny, které mají odlišné fyzikální a biologické vlastnosti.

5.1.4 Závislost toxicity na hmotnostní koncentraci částic

Toxické účinky nanočástic při jejich různých koncentracích byly předmětem řady výzkumů. Některé tyto studie prokázaly, že určité materiály nejsou tak toxické, jak se původně očekávalo. Jak se později ukázalo, tato skutečnost byla ovlivněna tendencí nanočástic agregovat, přičemž agregace nanočástic probíhá jinak ve vzduchu než ve vodě, což má za následek výrazné rozdíly mezi výsledky inhalačních studií a pokusů prováděných instilací anebo in vitro. O agregaci bylo pojednáno v kapitole 2.2.2 a proto není potřeba zde tento proces blíže diskutovat.

Je však nutné zdůraznit skutečnost, že agregace nanočástic má zásadní vliv na účinnost fagocytózy. U větších částic je mnohem účinnější, takže toxicita agregátů větších jak 100 nm je proto výrazně nižší než u primárních částic [16, 163, 145]. Agregace částic, jak již bylo také ukázáno v kapitole 2.2.2., je výraznější při vysokých koncentracích nanočástic. Většina pozorovaných agregátů je větších než 100 nm, což je velikost, která se zdá být z pohledu negativních účinků na zdraví jako prahová. Proto kontaminace ovzduší vyššími koncentracemi nanočástic, které budou agregovat, nemusejí pro lidské zdraví představovat takové riziko jako nízké koncentrace stejně velkých nanočástic.

5.1.5 Závislost toxicity na chemických vlastnostech a krystalické struktuře nanočástic

Přestože bylo navrhováno, že při rozhodování o míře toxicity nanočástic by se mělo přihlížet především k jejich velikostem [16, 182], obecně nelze tento přístup považovat za dostatečný. Je známa totiž celá řada studií, jež prokazují podobné toxické účinky nanočástic o různém chemickém složení. Chemické vlastnosti částic hrají v tomto ohledu velmi důležitou roli, byť není jednoduché z jejich znalosti predikovat sílu toxického účinku.

Chemické vlastnosti částic jsou obzvláště významné z hlediska molekulárních interakcí na buněčné úrovni a také při oxidačním stresu. Ovlivňují totiž mechanismy buněčného příjmu, zejména pak subcelulární lokalizaci, enzymatické reakce a také tvorbu reaktivních forem kyslíku [16, 228].

V této souvislosti je však nutné rozlišovat mezi chemickým složením a chemickými vlastnostmi daného materiálu. Přestože mohou mít částice stejné složení, mohou mít různou krystalickou strukturu a z toho pramenící různé chemické vlastnosti. Toxicita materiálu na krystalické formě velice závisí [16, 142]. Jak už bylo uvedeno výše, různé allotropy oxidu titaničitého (rutil a anatas) mají rozdílné chemické a fyzikální vlastnosti, které významně ovlivňují celkovou toxicitu jednotlivých nanočástic. Kupříkladu nanočástice rutilu (200 nm) vyvolávají (při absenci světla) oxidační poškození DNA, avšak stejně velké částice anatasu nikoli [16, 142].

Materiál tvořící některé nanočástice může například interakcí s vodou nebo jinými kapalinami měnit svou krystalickou strukturu. Je doloženo, že nanočástice sulfidu zinečnatého ZnS (o průměru 3 nm, tvořené cca 700 atomy) v přítomnosti vody přeskupují a zaujímají energeticky výhodnější uspořádání [16, 222].

5.1.6 Závislost toxicity na tvaru nanočástic

Bylo zjištěno, že čím větší poměr stran částice má, tím více je toxická. Rakovina plic vznikající následkem expozice azbestovým vláknům kratším jak 10 μm je dobře prozkoumaná již delší dobu, stejně jako rakovina pohrudnice vyvolaná vlákny delšími než 5 μm , či azbestóza s vlákny delšími než 2 μm . Všechna tato vlákna však mají minimální tloušťku okolo 150 nm [16, 201]. Dlouhá vlákna (v případě člověka delší než 20 μm) nejsou z dýchacího ústrojí účinně vypuzována díky neschopnosti makrofágů je fagocytovat [16, 184]. Příčinou je jejich malá velikost vzhledem k velikosti uvedených částic (alveolární makrofágy dosahují velikosti 14 μm až 21 μm) [16, 190]. Biopersistence těchto vláken spolu s fibrotickými vlastnostmi tak časem vede ke karcinogenním účinkům.

Toxicita vláken s velkým poměrem stran souvisí úzce s jejich biologickým poločasem. Biologický poločas vlákna závisí na jeho rozpustnosti a na mechanických vlastnostech. Delší vlákna, které se lámou v kolmém směru, se mohou postupně zkracovat a lze je tak postupně odstraňovat prostřednictvím makrofágů. Azbestová vlákna se však lomí podélně, což má za následek vznik většího počtu stejně dlouhých vláken avšak s menším průměrem, která takřka nelze vyloučit z plic. Pokud je navíc snižována účinnost clearance, o to déle se tato vlákna v plicích zdrží a o to je vyšší pravděpodobnost vzniku nežádoucích důsledků. Vlákna, která jsou alespoň částečně rozpustná v plicní tekutině, mohou zmizet v průběhu několika

měsíců, avšak nerozpustná vlákna se v plicích mohou deponovat po neomezenou dobu. Dokonce i krátká nerozpustná vlákna, která jsou účinně fagocytována alveolárními makrofágy, mohou vyvolávat biochemické reakce (uvolňování cytokinů, reaktivních forem kyslíku a jiných přenašečů).

Technické nanočástic s velkým charakteristickým poměrem, např. uhlíkové nanotrubičky (CNTs), jsou nové materiály s rostoucím technologickým významem a v poslední době přitahují značnou pozornost z důvodu jejich podobnosti k azbestu [16]. Doposud však nebyly provedeny srovnávací studie, které by lépe popsaly jejich chování v dýchacím ústrojí člověka. Některé dílčí znalosti, které již máme, jsou však ve vzájemném rozporu. Tyto výsledky by mohly souviset s různou morfologií, velikostí a chemickou funkcionalizací povrchu nebo zakončení těchto vláken. Uhlíkové nanotrubičky mohou být jednoděnné (SWCNTs) nebo víceděnné (MWCNTs), s různým průměrem a délkou, s uzavřenými anebo otevřenými konci. Kromě toho, že existuje mnoho forem nanotrubek, mohou se navíc chemicky modifikovat. Průměr CNTs se pohybuje mezi 0,4 nm až 100 nm. Jejich délky mohou měřit od několika nanometrů do několika centimetrů. Mají hydrofóbní vlastnosti a snadno podléhají agregaci [16, 197]. Ve snaze vyrobit ve vodě lépe rozpustné formy, jsou CNTs často oxidovány a hydroxylovány, s cílem navázat na jejich konce –OH a –COOH skupiny zvyšující jejich hydrofilitu.

Obecné závěry výzkumu cytotoxicity uhlíkových nanotrubek však ukazují, že CNTs jsou velmi toxické a vyvolávají buněčnou smrt při dostatečně velkých dávkách (400 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ v případě lidských T-lymfocitů [16, 198], resp. 3,06 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ v případě alveolárních makrofágů [16]). Buněčné kultury s přidanými SWCNTs v mnohem nižších dávkách (3,8 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) cytotoxicitu nevykazovaly [16, 196]. Různé studie se však neshodují na dávce způsobující zánět či buněčnou smrt. Bylo zjištěno, že buňky aktivně reagují na SWCNTs vylučováním proteinů za účelem jejich agregace a obalení [16, 196].

Dále bylo zjištěno, že částice SWCNTs s velkým charakteristickým poměrem stran mají významnou pulmonální toxicitu ve srovnání se sférickými nanočásticemi (amorfní saze) [16]. Zavedení SWCNTs do hlitanu krysu vedlo ke vzniku akutního zánětu a nástupu fibrózy a granulomů [16, 216, 214]. Například stejné dávky nanočástic sazí nebo oxidu křemičitého nevyvolaly granulomy, ale způsobily pouze slabý zánět a lokální drobné poškození epitelu [16, 216].

5.2 Hodnocení rizika toxického účinku

5.2.1 Odhad závažnosti expozice

Pro odhad závažnosti expozice aerosolovým částicím ve vnitřních prostorách budov lze použít jednoduchý postup definovaný v normě ČSN EN 689 založený na prostém podílu hodnoty průměrné celosměnové koncentrace (PCK) a limitní hodnoty pro danou látku (velikostní frakci aerosolů) (LH). Průměrná celosměnová koncentrace poskytuje reprezentativní popis situace expozice za normálních provozních podmínek, a je definována jako osmihodinová časově vážená koncentrace dané látky v ovzduší.

Uvedený postup byl navržen pro rychlé a formální hodnocení expozice pracovníků chemickým látkám v ovzduší a nelze jej tedy použít jako jediný hodnotící přístup, nýbrž pouze jako orientační hodnocení. Navíc, jak již bylo zdůrazněno výše, odhad toxických účinků na základě znalosti dávky coby hmotnostní veličiny, není v případě nanočástic příliš validní. Přesto je ale tento přístup možno použít pro orientační screeningové hodnocení kontaminace pracovního ovzduší aerosoly. Výpočet se provádí podle rovnice 1[4]:

$$I = \frac{PCK}{LH} \quad (\text{rovnice 1})$$

Hodnoty indexu I umožňují vyvozovat následující závěry:

- Je-li index pro první směnu $I \leq 0,1$, je koncentrace během expozice pod limitní hodnotou. Je-li navíc možno věrohodně prokázat, že i v budoucnosti bude tato hodnota reprezentativní pro dlouhodobé podmínky na pracovišti, je možno pozdější periodická měření vypustit.
- Je-li každý jednotlivý index nejméně ve třech různých směnách $I \leq 0,25$, je koncentrace během expozice pod limitní hodnotou. Je-li navíc možno věrohodně prokázat, že i v budoucnosti bude tato hodnota reprezentativní pro dlouhodobé podmínky na pracovišti, je možno pozdější periodická měření vypustit.
- Jsou-li indexy nejméně ve třech různých směnách $I \leq 1$, a geometrický průměr všech měření je $\leq 0,5$, je koncentrace během expozice pod limitní hodnotou.
- Je-li index $I > 1$, koncentrace během expozice je nad limitní hodnotou a je nutné provést podrobnější hodnocení expozice.

Chceme-li využít výše uvedený postup pro orientační hodnocení expozice aerosolům, musíme vycházet z limitních koncentrací pro jednotlivé prachy, resp. frakce PM_{2,5} a PM₁₀, které jsou stanoveny pro pracovní ovzduší v Příloze 3 nařízení vlády č. 361/2007 Sb. (v tomto případě LH = PEL_c) a pro vnitřní prostory staveb vyhláškou č. 6/2003 Sb. (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Limitní hodnoty (LH) pro vybrané prachy (aerosoly) [11,12].

Ovzduší ve vnitřních prostředích budov (mg.m ⁻³)	LH (mg.m ⁻³)
frakce PM ₁₀	0,15
frakce PM _{2,5}	0,08
Pracovní ovzduší (mg.m ⁻³)	LH (mg.m ⁻³)
dinas grafit prach černouhelných dolů koks slída talek ostatní křemičitany (s výjimkou azbestu) šamot horninové prachy slévárenský prach baryt cement čedič tavený dolomit železo a jeho slitiny hliník a jeho oxidy (s výjimkou gama Al ₂ O ₃) hnědé uhlí a lignit magnezit ocelářská struska ledek amonný oxidy železa popílek prach z umělého brusiva (karborundum, elektrit) půdní prachy sádra siderit škvára vápenec, mramor vysokopecní struska	10,0
amorfní SiO ₂	4,0
svářečské dýmy	5,0
dusičnan sodný	6,0

siřičitan vápenatý	5,0
chrom	5,0
bentonit	6,0
saze	2,0
bavlna len konopí hedvábí	2,0
sisal juta	6,0
syntetická vlákna textilní	4,0
peří	4,0
vlna srst ostatní živočišné prachy	6,0
mouka tabák čaj káva zelená koření	4,0
prach obilní ostatní rostlinné prachy	6,0
toxická a výrazně senzibilizují (exotická) dřeva	1,0
tvrdá (karcinogenní a senzibilizující) dřeva	2,0
ostatní (nesenzibilizující a nekarcinogenní) dřeva	5,0
fenolformaldehydové pryskyřice polyakrylátové pryskyřice polyesterové pryskyřice polyvinilchlorid (PVC) polyethylen (PE) polypropylen (PP) polystyren (PS) sklolamináty ostatní polymerní materiály	5,0
prach z broušení pneumatik, guma	3,0
epoxidové pryskyřice	2,0
papír	6,0
škrob	4,0
kyselina citrónová	4,0
umělá minerální vlákna (vlákna všech rozměrů)	4,0

5.2.2 Vztah dávky a účinku

Vztah dávka–účinek se hodnotí za účelem určení toxicity při opakované dávce a toxicity pro reprodukci. Cílem je stanovit hodnotu dávky (koncentrace), při které ještě není pozorován nepříznivý účinek dané látky (NOAEL). Není-li možné stanovit hodnotu NOAEL, stanoví se nejnižší dávka nebo koncentrace odpovídající prvním pozorovaným nepříznivým účinkům (LOAEL).

Pro akutní toxicitu (např. žíravost a dráždivost) obvykle není možné hodnotu NOAEL nebo LOAEL stanovit a proto se používá hodnota LD_{50} nebo LC_{50} , které jsou pro danou látku známé (např. viz bezpečnostní list chemické látky nebo přípravku). U ostatních účinků pak obvykle postačí uvést, zda látka takové účinky má, anebo se u ní předpokládají. Totéž platí také pro vyjádření rizika mutagenity a karcinogenity. Avšak v případě, kdy se má prokázat, zda látka, která je identifikovaná jako karcinogen, není i genotoxická, je potřeba stanovit NOAEL nebo LOAEL.

Problematika hodnocení dávky a účinku je velice komplikovaná a pro jednotlivé agens (chemické látky nebo částice) jsou zpracovány obsáhlé studie. Příkladem může být oxid titaničitý v podobě nanočástic, kterému se zevrubně věnuje práce americké agentury EPA s názvem „*Nanomaterial Case Studies: Nanoscale Titanium Dioxide in Water Treatment and in Topical Sunscreen*“, která byla vydána v roce 2009. Tento dokument zdůrazňuje, že při hodnocení rizika by se mělo přihlížet nejen k různým expozičním vstupům, ale také k možnosti agregované expozice, tj. expozice dané agens emitované z různých zdrojů („*Aggregate Exposure*“) a kumulativní expozice, tj. expozice dané agens při současné expozici jiným látkám v daném prostředí („*Cumulative Exposure*“) [128].

Odezva organismu na určitou dávku, kterou obdrží exponovaný jedinec, také pomáhá odhadovat, jaké potenciální riziko daná látka představuje. Ovšem odhad rizika by měl zvažovat kvalitu dostupných dat, protože ta se mohou za určitých podmínek i značně rozcházet. Analýza dávky a účinku informuje o množství látky, které způsobilo během sledovaného času konkrétní odpověď (podle toho, na co se daná studie zaměřuje). V zásadě lze hodnocení vztahu dávka–účinek rozdělit do dvou kroků:

1. První krok je analýza odpovědi, tj. biologické reakce organismu, na obdrženou dávku – často pro tento krok slouží experimentální pozorování nebo epidemiologické studie. Snahou je získat co nejširší okruh experimentálních dat o hodnotách dávky a jimi způsobených následků.
2. Druhý krok je extrapolace získaných dat na oblast nízkých dávek. Jedná se o velmi složitý postup, který musí zohledňovat vlivy všech známých činitelů a mechanismů působení. Rozlišujeme lineární a nelineární přístupy extrapolace.

První krok sestává z vyhodnocení pozorovaných následků působení dané látky v určitém koncentračním rozmezí, které způsobuje ještě pozorovatelné změny. Pro odhad rizika jsou však nejvýhodnější data z epidemiologických studií, provedených na relevantním vzorku jedinců. Jelikož však není možné provádět tyto studie na lidech, jsou základem pro analýzu rizika výsledky testů na zvířatech, které jsou následně extrapolovány na lidský druh ve snaze odhadnout možné následky na zdraví člověka. Potíž v tomto směru nastává u nízkých dávek (resp. koncentrací), pro jejichž účinky je nutné provádět velmi dlouhé biologické testy, anebo u látek specificky působících. Také trend křivky vyjadřující specifický účinek v závislosti na dávce může u velmi nízkých dávek být jak lineární, tak nelineární. V takových případech se extrapolace stává velmi složitou a to i za využití sofistikovaných biologických modelů [129].

Při analýze dávky a účinku se zohledňují také různé scénáře expozice, cesty vstupu látky do organismu a specifické reakce vnímavých jedinců. V těchto případech je důležité diskutovat významné nejistoty stanovení, které je provázejí. Některé odezvy sledovaných jedinců je nutné dokonce vyloučit z analýzy, zejména pokud neposkytují dostatečně jasný důkaz o účinku obdržené dávky dané látky [129].

Dávka získaná orální cestou, je odhadována na základě znalostí o denní aplikované dávce přepočtené na celoživotní expozice v poměru k tělesné hmotnosti jedince umocněné faktorem 3/4. Pro dávku získanou inhalační cestou využívá standardní metodologie odhadu množství vzduchu vyměňovaného dýcháním a odhadu přestupu daných plynů nebo částic do krevního oběhu. Jedná se tedy o toxikokinetické modely, které většinou neuvažují dynamické procesy. To sice umožňuje zjednodušit řešení tak složitého problému, jakým je právě hodnocení vztahu dávka-účinek, nicméně často to zatěžuje výsledek relativně vysokou chybou [129].

5.2.3 Stanovení NOAEL a extrapolace na oblast nízkých dávek

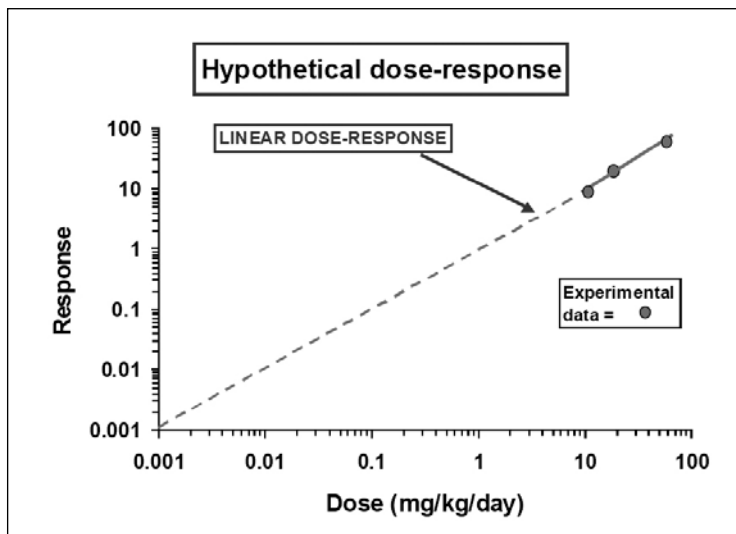
V praxi je hodnotu NOAEL pro nanočástice obtížné získat, protože doposud chybí věrohodné výsledky epidemiologických studií jak pro různé materiály, tak pro různé velikostní frakce. Nejlépe prozkoumána je subchronická inhalační expozice (28 dní) pro krysy. Přehled hodnot NOAEL pro některé částice jsou uvedeny v tabulce 5 níže.

Tabulka 5: Příklady hodnot NOAEL pro některé nanočástice.

Látka	Velikost částic	NOAEL (mg.m ⁻³)	Zdroj
Saze a TiO ₂	20-50 nm	1 mg.m ⁻³ (krysa) 20 mg.m ⁻³ (člověk)	[132] [136]
Stříbro	20 nm	0,1 mg.m ⁻³	[133]
Zlato	<10 nm	0,00038 mg.m ⁻³	[134]
BaSO ₄	?	40 mg.m ⁻³	[135]
Titan	?	4 mg.m ⁻³	[136]
Fulleren C ₆₀	1-100 nm	0,12 - 0,35 mg.m ⁻³	[134,137]

Z uvedených hodnot lze říci, že NOAEL se pro subchronickou inhalační expozici nanočásticím tvořených většinou materiálů o velikostech částic pod 50 nm pohybuje v hodnotách cca od 0,0001 mg.m⁻³ do 100 mg.m⁻³ (tj. v rozpětí 6 řádů!); nejčastěji však v rozmezí 0,1 až 10 mg.m⁻³. Takto velký rozptyl poukazuje na skutečnost, jak výrazně nebezpečné mohou nanočástice být i ve velmi malých koncentracích (v podobě nanoaerosolu) a nabádá nás k velké ostražitosti při zajištění prevence rizik na pracovištích. Z uvedených doposud známých faktů se zdá, že částice tvořené kovy nebo složitými strukturami (např. fullereny) mohou být všeobecně nebezpečnější (tj. mají nižší NOAEL) než nekovové částice tvořené například chemicky stabilními solemi nebo oxidy (tj. mají vyšší NOAEL).

Řešení tak složitého problému jako je určení karcinogenity nanočástic se kromě určení NOAEL komplikuje také posouzením vlivu velmi nízkých dávek, které souvisejí s velmi nízkými hmotnostními koncentracemi nanočástic v pracovním ovzduší. V toxikologii se již dlouhou dobu používají modely pro extrapolace na nízké dávky. Nejběžnější způsoby extrapolace na nízké dávky jsou modely dávky a účinku, které umožní charakterizovat riziko jako pravděpodobnost vzniku následku při různých úrovních expozice. Jestliže není model dávka-účinek pro nízké dávky navržen, je nutné extrapolaci na nízké dávky provést pouze expertním odhadem, který bude vycházet z předpokládaného relevantního nebezpečí, které by mohla hodnocená nízká dávka způsobit. Jedná se tedy o kvalitativní hodnocení respektující princip předběžné opatrnosti, které však nemá oporu v kvantitativních datech a není možné ji tak použít například pro Cost-Benefit analýzy. Jelikož pro velké množství látek, včetně nanočástic chybí podrobné toxikologické informace, je v současnosti expertní odhad používán jako standardní přístup pro odhad rizika karcinogenity pro většinu látek vykazujících v oblasti nízkých dávek nelineární mechanismus působení.



Obrázek 41: Lineární extrapolace na nízké dávky [129].

Pro extrapolaci se používají dva základní přístupy:

- **Lineární extrapolace** (viz obrázek 41) – měla by být použita tehdy, pokud mechanismus působení signalizuje, že křivka dávka-účinek bude mít v oblasti pod bodem odchylení (Point of Departure) lineární charakter (tj. pod bodem, který vykazuje počátek odchylení při malých hodnotách extrapolovatelných dávek). Agens, u kterých se předpokládá lineární závislost v oblasti nízkých dávek, jsou:
 - látky, které mohou poškozovat DNA, a které vykazují přímou mutagenní aktivitu (tj. riziko je spojeno se známou úrovní expozice), nebo
 - látky, které mohou být za určitých okolností prekurzory vzniku rakovinného bujení (tj. expozice dané látce je spojená s minimálním rizikem, avšak není možné z principu karcinogenní účinky vyloučit).
- **Nelineární extrapolace** – obecně by měla být použita v případech, kdy mechanismus působení dané agens v oblasti nízkých dávek je znám a lze jednoznačně prohlásit, že nemá lineární charakter. Současně musí být potvrzeno, že agens nemá mutagenní aktivitu nebo nejví známky chování coby prekurzoru vzniku rakovinného bujení. Zvláštní pozornost je však nutné věnovat takovým látkám, u nichž vykazuje v oblasti nízkých dávek křivka dávky a účinku nelineární charakter, ale daná látka má prokázané mutagenní účinky, anebo se tyto účinky u ní předpokládají (např. na základě

chemické podobnosti s látkou mutagení). V nejednoznačných případech je obecně doporučováno, aby byla extrapolace na nízké dávky dané látky podrobena jak lineární tak nelineární aproximaci.

5.2.4 Výpočet expoziční dávky

Pro určení expoziční dávky se používá výpočet hodnoty chronického denního příjmu. Pro inhalační cestu vstupu platí následující obecný vztah (rovnice 2):

$$CDI = \frac{EC \times IR}{BW} = \frac{C_i \times IR \times ET \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

(rovnice 2)

kde EC je expoziční koncentrace, C_i je koncentrace kontaminantu ve vzduchu ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$), IR je dechové množství ($\text{m}^3\cdot\text{hod}^{-1}$), ET je doba expozice ($\text{hod}\cdot\text{den}^{-1}$), EF je frekvence expozice ($\text{den}\cdot\text{rok}^{-1}$), ED je trvání expozice (rok), BW je hmotnost exponovaného jedince (kg), AT je zprůměrnovaná doba expozice (den).

Výše uvedený vztah nám však kromě kvantitativního určení množství přijaté agens za časovou jednotku nesděluje žádnou další informaci, neboť neuvažuje žádné toxikokinetické mechanismy (např. množství částice deponovaných v dýchacím ústrojí). Proto jej nelze pro charakterizaci možného ohrožení exponované osoby nebezpečí použít. Hodnocení závažnosti expozice je tak nutné provádět jinými způsoby, jako například:

- výpočtem z referenčních hodnot (například RfC nebo RfD) anebo
- výpočtem z předvídatelného rizika rakoviny pro inhalační expozici (IUR).

Oba tyto přístupy vycházejí z metodik US EPA a vlastní hodnoty RfD (referenční dávka) a RfC (referenční koncentrace) jsou dostupné například v databázi IRIS. Jedná se však o značně obecné metody, které lze použít pouze pro odhad, zda za daných podmínek existuje reálné nebezpečí či nikoli.

Při hodnocení expozice by se proto mělo vycházet z fyziologických a toxikokinetických modelů (PBPK). Tyto modely dokáží popsat zejména lokální účinky dané látky (tj. působení v cílovém orgánu) a transformovat data získaná z experimentů na zvířatech na data validní pro člověka ($HEC = \text{human equivalent concentration}$). PBPK modely umožňují také odvozovat chronické expozice z dat získaných z experimentů při subchronických expozicích. Ne pro všechny případy a všechny chemické látky jsou validní PBPK modely navrženy. V případech, kdy není kompletní PBPK model dostupný, využívají se údaje o specifických účincích dané látky [27].

Většina experimentů zaměřených na studium inhalační expozice u pokusných zvířat je založena na odvozování hodnot RfC a IUR z dat získaných při 4 až 6 hodinové expozici denně po dobu 5 až 7 dní týdně během 13 a více týdnů. Podle délky života zvířete tento časový úsek zahrnuje 10 a více procent doby života zvířete, což je postačující. Než je možné přejít k přepočtu na hodnoty validní pro člověka, je nutné nejprve vypočítat přepočtenou hodnotu $NOAEL_{(ADJ)}$ pro danou dobu expozice zvířete a následně přepočítat hodnotu $NOAEL_{(ADJ)}$ na $NOAEL_{(HEC)}$, tj. hodnotu validní pro ekvivalentní dávku pro člověka (HEC). Postup je následující [27]:

$$NOAEL_{(ADJ)} = E \times D \times W \quad (\text{rovnice 3})$$

kde E ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$) je hodnota $NOAEL$ nebo analogické úrovně expoziční dávky získané z prováděných experimentů na zvířatech, D ($\text{h}\cdot\text{h}^{-1}$) je celkový počet hodin v jednom dni, během kterých probíhala expozice vydělený 24, a W ($\text{den}\cdot\text{den}^{-1}$) je počet dní v jednom týdnu, během kterých probíhala expozice vydělený 7 [27].

$$NOAEL_{(HEC)} = NOAEL_{(ADJ)} \times DAF = NOAEL_{(ADJ)} \times RDDR_r \quad (\text{rovnice 4})$$

kde DAF (resp. $RDDR_r$) je přepočtení faktor pro specifické místo, kde dochází k pozorovanému účinku (například pro jednotlivé části dýchacího ústrojí – index r (thorakální, alveolární, respirabilní).

Parametr DAF je obecně založen na poměru vybraných fyziologických parametrů pro testované zvíře a člověka. Hodnota DAF závisí také na povaze kontaminantu (je rozdíl mezi účinkem částic nebo plynů) a na cílovém místě, kde nastává toxický účinek dané látky [27].

Pro částice je DAF ekvivalentní poměru deponovaného množství, tzv. Regional Deposited Dose Ratio (RDDR), které se počítá z minutového respiračního objemu, plochy povrchu dané části dýchacího systému, frakce depozice v dané části dýchacího systému, tělesné hmotnosti exponované osoby a z hmotnostní koncentrace aerosolu, který je inhalován (viz rovnice 5) [27].

$$RDDR_r = \frac{\left(10^{-6} \times C_i \times \frac{V_e}{SA_r} \times F_r\right)_{zvíře}}{\left(10^{-6} \times C_i \times \frac{V_e}{SA_r} \times F_r\right)_{člověk}} = \frac{\left(10^{-6} \times C_i \times V_e \times F_r\right)_{zvíře}}{\left(10^{-6} \times C_i \times V_e \times F_r\right)_{člověk}} \times \frac{(NF)_{člověk}}{(NF)_{zvíře}}$$

(rovnice 5)

kde V_e je frekvence dýchání ($m^3 \cdot min^{-1}$), F_r frakce depozice částic v dané oblasti dýchacího systému (r) a SA_r plocha povrchu oblasti (m^2), kde nastává pozorovaný účinek, C_i koncentrace aerosolu v ovzduší ($mg \cdot m^{-3}$), NF je normalizační faktor pro člověka, resp. experimentální zvíře.

Poznámka 1: výše uvedená rovnice je validní pro kulové částice větší jak 500 nm – neměla by být tedy použita pro částice vláknitého tvaru nebo částice menší jak 500 nanometrů.

Poznámka 2: $(SA_r)_{člověk}$ pro extrathorakální oblast činí 200 cm^2 ; pro tracheobronchiální oblast 3200 cm^2 a pro pulmonální (plicní) oblast 54 m^2 ; $(SA_r)_{krysa}$ pro extrathorakální oblast činí 15 cm^2 ; pro tracheobronchiální oblast 22,5 cm^2 a pro pulmonální (plicní) oblast 0,34 m^2 .

Poznámka 3: Výše uvedené rovnice pro výpočet frakce depozice se vztahují pouze k monodisperznímu aerosolu. Pakliže máme aerosol polydisperzní, je nutné výpočet provádět jako integrál přes celou velikostní distribuci [26].

Při odhadu expoziční dávky je nutno zohlednit také skutečnost, že se částice mohou uvnitř dýchacího ústrojí rozpouštět nebo se účastnit chemických reakcí. Standardní rovnice používané pro odhad frakce depozice jsou však založeny na předpokladech, že částice jsou nerozpustné, nehygroskopické, bezprostředně chemicky nereagují a že 100 % z deponovaného množství částic zůstává v dýchacím ústrojí (tj. neuplatňuje se mechanismus clearance) [27]. Hodnoty V_e shrnuje tabulka 6.

Tabulka 6: Orientační hodnoty frekvence dýchání pro různé činnosti.

Činnost	Celková V_e ($m^3 \cdot min^{-1}$)
Těžká fyzická zátěž (muž)	0,0500
Těžká fyzická zátěž (žena)	0,0450
Lehká fyzická zátěž (muž)	0,0250
Lehká fyzická zátěž (žena)	0,0208
Chůze (muž)	0,0175

Sezení (muž)	0,0154
Sezení (žena)	0,0126
Chlapec (15 let)	0,0140
Dívka (15 let)	0,0109
Dítě (10 let)	0,0106
Dítě (5 let)	0,0061
Dítě (1 rok)	0,0036
Kojenec (3 měsíce)	0,0020

5.2.5 Výpočet rizika karcinogenity

Standardní přístup pro určování míry rizika vzniku rakoviny (IUR) se provádí podle metodiky US EPA, která vychází z lineární extrapolace křivky dávka-účinek v oblasti nízkých dávek. Vychází se z experimentálních dat o toxických účincích řady látek na zvířata, nebo z dostupných epidemiologických dat. Jak bylo uvedeno výše, základním parametrem pro určení míry rizika je směrnice lineárně extrapolované křivky, přičemž jednotkou pro IUR je $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. U.S. EPA definuje IUR jako „horní hranici rizika vzniku rakoviny vzniklé následkem celoživotní expozice dané agens přítomné v ovzduší o koncentraci $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ “ [27,25]. Níže uvedená rovnice 6 představuje lineární extrapolaci pro LEC_{10} vztaženou k bodu odchylení na křivce dávka-účinek (POD) [27].

$$IUR = \frac{0,1}{\text{LEC}_{10(\text{HEC})}}$$

(rovnice 6)

Výsledný výpočet rizika se pak provádí podle níže uvedené rovnice 7:

$$\text{Risk} = IUR \times C_i$$

(rovnice 7)

Pokud je expoziční koncentrace dané agens C_i nižší než koncentrace odpovídající hodnotě POD, využívá se hodnot získaných lineární extrapolací pro oblast nízkých dávek (např. LEC_{10}). V ostatních případech se C_i ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) počítá z rovnice uvedené výše [27].

Koeficient nebezpečí se vypočítá z níže uvedené rovnice 8:

$$HQ = \frac{C_i}{\text{RfC} \times 1000}$$

(rovnice 8)

Je-li v ovzduší přítomno více nebezpečných agens, je nutné HQ pro jednotlivé látky této směsi sečíst. Tím získáme index nebezpečnosti HI (rovnice 9):

$$HI_{směs} = \sum_{i=1}^n HQ_i \quad (\text{rovnice 9})$$

Vypočtené hodnoty se následně srovnávají s kritérii přijatelnosti rizika, která jsou následující [27]:

- **HI > 1** → **existuje riziko poškození zdraví;**
- **HI > 4** → **havarijní situace, okamžitý zásah nutný.**

5.2.6 Odhad rizika při nedostatku toxikologických údajů

Výše uvedené postupy, které jsou používány pro odhad rizika spojených s expozicí plynům, vyžadovaly znalost nejenom expozičních parametrů, ale především hodnot NOAEL nebo LOAEL. Ovšem v praxi se setkáváme často s tím, že pro řadu látek a především pak nanočástic není hodnota NOAEL nebo LOAEL stanovena. Při charakterizaci rizika se v takovém případě musí vycházet pouze z jednotlivých známých účinků těchto látek na zdraví lidí nebo experimentálních zvířat a z hodnocení pravděpodobnosti, že tyto účinky v reálu nastanou. K tomuto využíváme kvantitativní nebo kvalitativní údaje o expozici, které jsou vystaveny uvažované skupiny lidí.

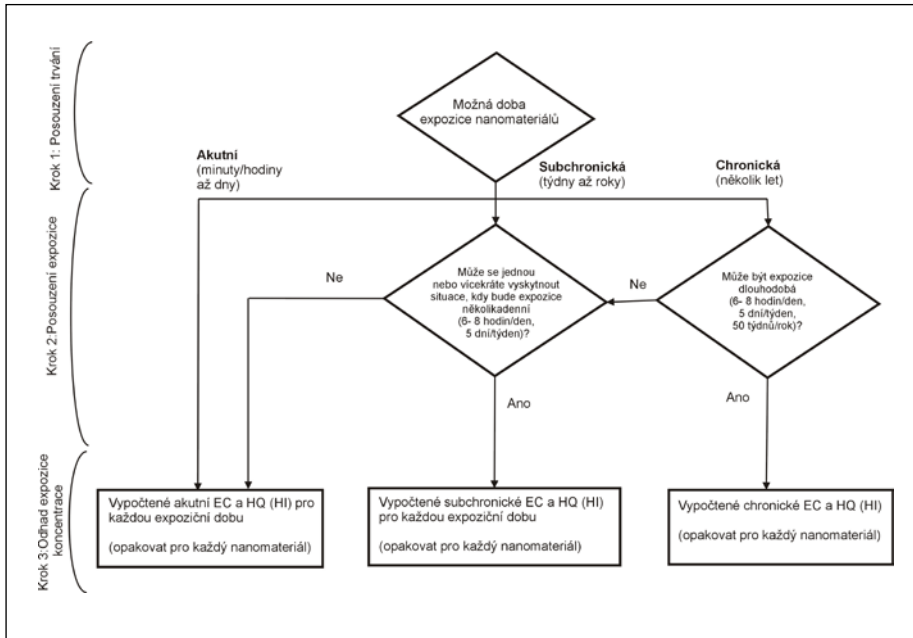
Tam, kde hodnota NOAEL nebo LOAEL nebyla stanovena, avšak výsledky zkoušek ukazují na existenci vztahu mezi dávkou/koncentrací a závažností nežádoucího účinku na zdraví anebo tam, kde při aplikaci metody, která zahrnuje použití pouze jedné dávky nebo koncentrace, je možné vyhodnotit relativní závažnost účinku, je třeba brát takové informace v úvahu při hodnocení pravděpodobnosti výskytu účinku. Při rozhodování o závažnosti možných účinků se mimo jiné přihlíží [3]:

- k nejistotě, která vyplývá, kromě jiných faktorů, také z rozptylu experimentálních údajů a vnitrodruhových i mezidruhových rozdílů,
- k charakteru a závažnosti účinku na skupiny obyvatelstva, na něž se vztahují kvantitativní nebo kvalitativní údaje o expozici.

Takový přístup, resp. výsledky hodnocení rizika, jsou pouze kvalitativní a vyjadřují spíše než riziko pouhou nejistotu či míru obavy z toho, že se nežádoucí účinky mohou projevit u významného vzorku exponované populace/skupiny.

Ačkoli by se mohlo zdát, že nejvíce jsou lidé ohroženi na pracovištích, kde jsou v ovzduší dosahovány nejvyšší koncentrace nejrůznějších polutantů, výzkumy

ukázaly, že na rozdíl od plynů tento vztah v případě nanočástic neplatí. To mělo za následek, že obecné schéma pro posuzování profesionální expozice nanočásticím a jejich možných zdravotních následků bylo nutné upravit tak, aby reflektovalo jak různé účinky nanomateriálů, tak i nedostatek dostupných toxikologických informací. Způsoby posuzování toxicity nanomateriálů v závislosti na délce expozice zachycuje schéma na obrázku 42.

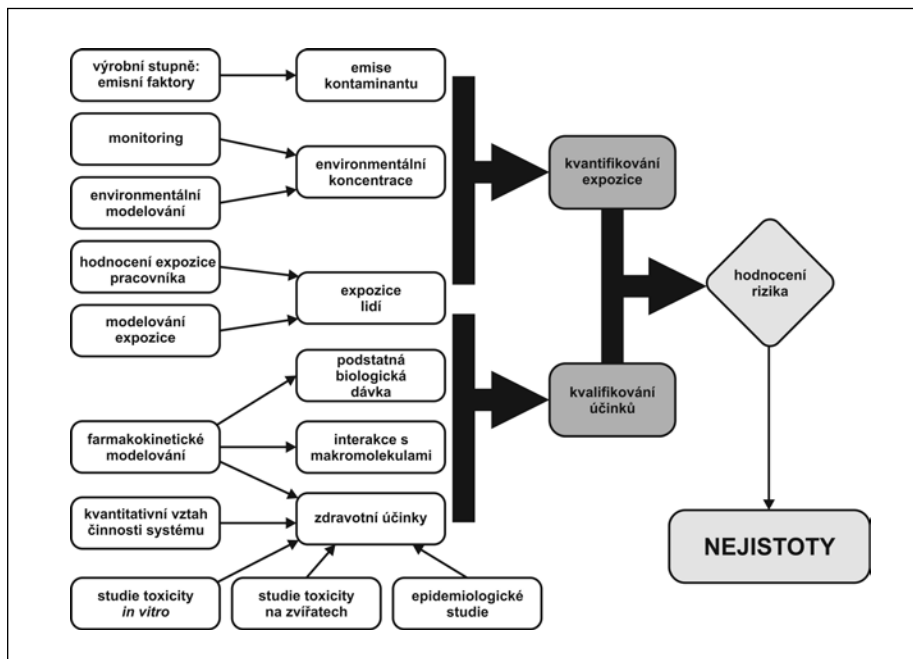


Obrázek 42: Schéma pro posuzování expozice a jejích možných důsledků na zdraví osob [27].

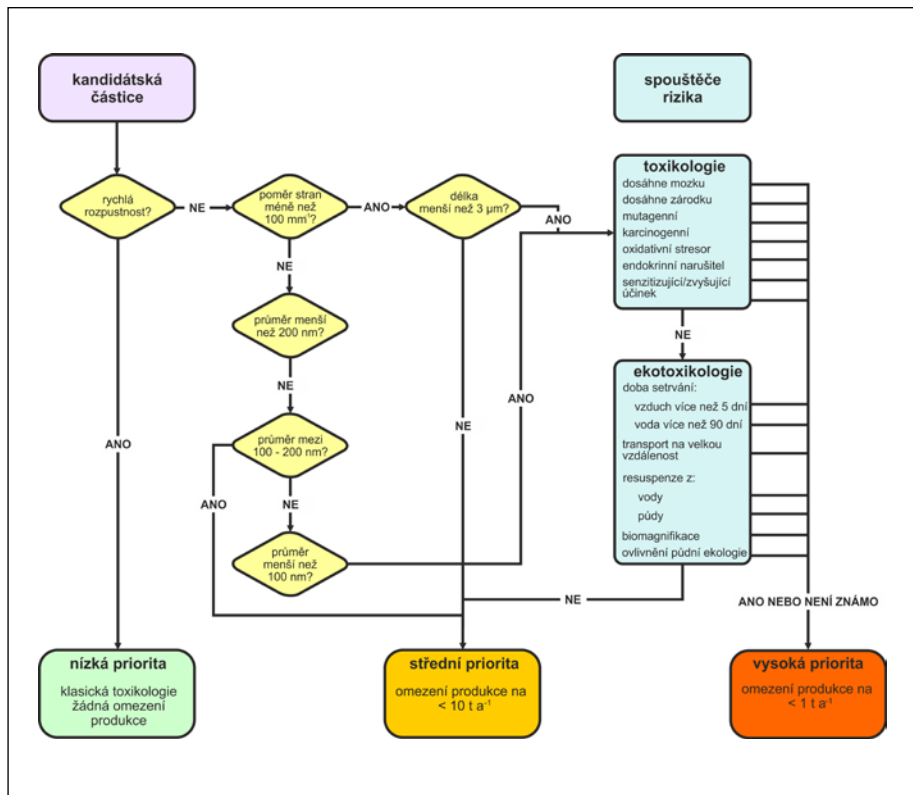
6 Analýza a hodnocení pracovních rizik

6.1 Požadavky na hodnocení pracovních rizik a nejistoty

V současnosti neexistuje mnoho přístupů, které by v konkrétních rysech nabízely metodiku vhodnou pro hodnocení rizik spojených s expozicí nanočásticím na pracovištích. Některé se opírají o klasické postupy používané při analýze a hodnocení rizik souvisejících s expozicí nebezpečným látkám [24] (viz obrázek 43), jiné naopak zavádějí přístupy zcela nové, které jsou však s ohledem na nedostatek potřebných informací pouze orientační (např. obrázek 44) [8, 9, 23, 24]. V tomto ohledu hraje velkou roli tzv. nejistoty, tj. informace kusé, zatížené kvalitativní či kvantitativní chybou, jejichž velikost či význam nejsme schopni určit (viz tabulka 7).



Obrázek 43: Informace potřebné pro hodnocení rizik při expozici nanočásticím a jejich vzájemné vazby [24].

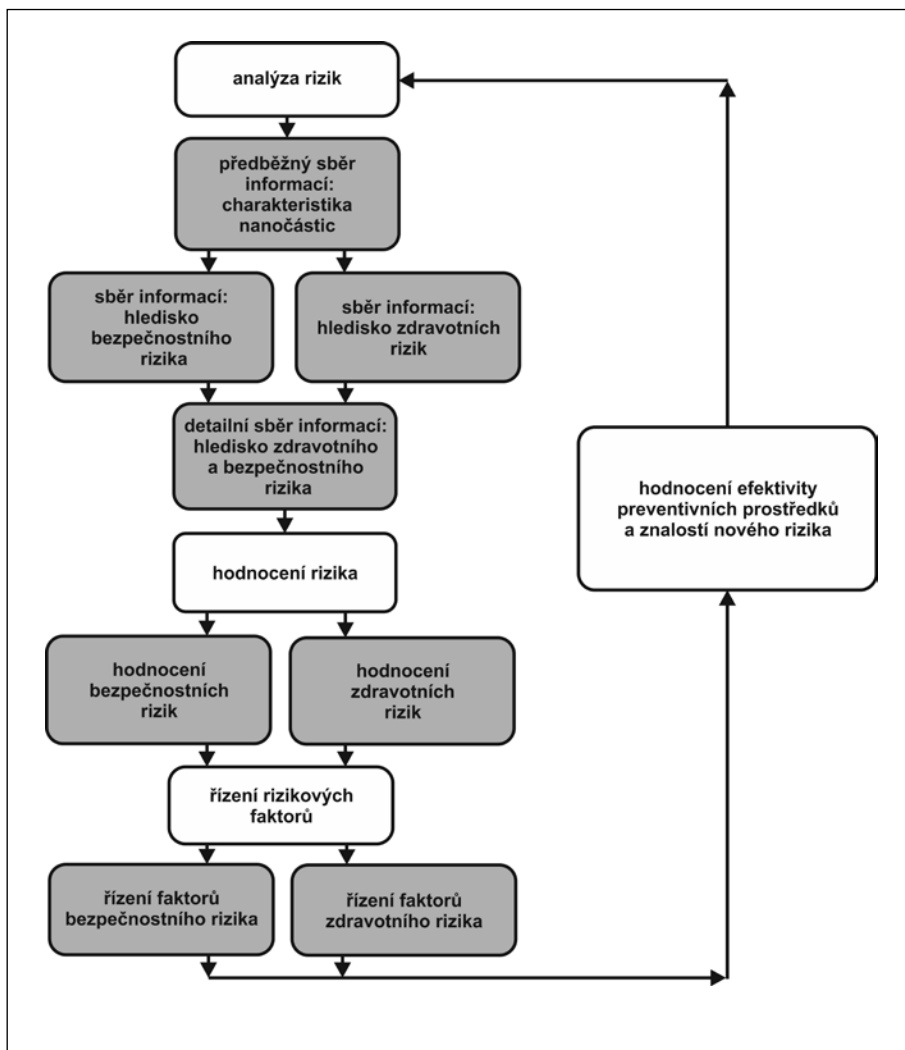


Obrázek 44: Postup pro hodnocení rizik souvisejících s expozicí nanočásticím podle materiálu „Communication from The Commission: Towards a European Strategy for Nanotechnology. Brussels: Commission of the European Communities, 2004.“ [6].

Tabulka 7: Rizika a nejistoty v odhadu vlivu aerosolových částic na lidské zdraví, bezpečnost práce a životní prostředí [6].

Druh částice	Míra nejistoty Kvalita stávajících poznatků	Zdravotní rizika		Pracovní rizika		Rizika pro životní prostředí	
		Známa (existující)	Neznámá (předpokládaná)	Známa (existující)	Neznámá (předpokládaná)	Známa (existující)	Neznámá (předpokládaná)
Ultrajemné částice	Nízká Vědecky dobře prozkoumané, vč. toxických účinků	Vysoká	Vysoká	Střední	Střední	Střední	Střední
Nanočástice z přírodních zdrojů	Střední Fyzikálně dobře prozkoumané, toxické účinky jsou ale určovány na základě odborných odhadů	Vysoká	Střední až vysoká	Střední	Nízká	Střední	Vysoká
Umělé nanočástice	Vysoká Velmi málo informací, znalosti o toxických účincích kusé	Nízká	Vysoká	Vysoká	Nízká	Nízká	Vysoká

Analýza rizik souvisejících s expozicí nanočásticím na pracovištích musí předem předpokládat detailní znalost o používaných nanomateriálech, informace o jejich toxicitě, úrovni expozice během pracovní doby (při jednotlivých pracovních činnostech a také v různých místech pracoviště) [24]. Sběr dat před samotnou analýzou rizik je tedy naprosto klíčový a hraje nejdůležitější roli v prevenci rizik. Velmi důležitý je také systematický postup, který by měl být dodržován, aby nebyla některá rizika přehlédnuta. Obecný systémový přístup je schématicky uveden na obrázku 45 [24].



Obrázek 45: Obecné schéma postupu při analýze a hodnocení rizik spojených s expozicí nanočásticím při pracovních činnostech podle institutu IRRST [24].

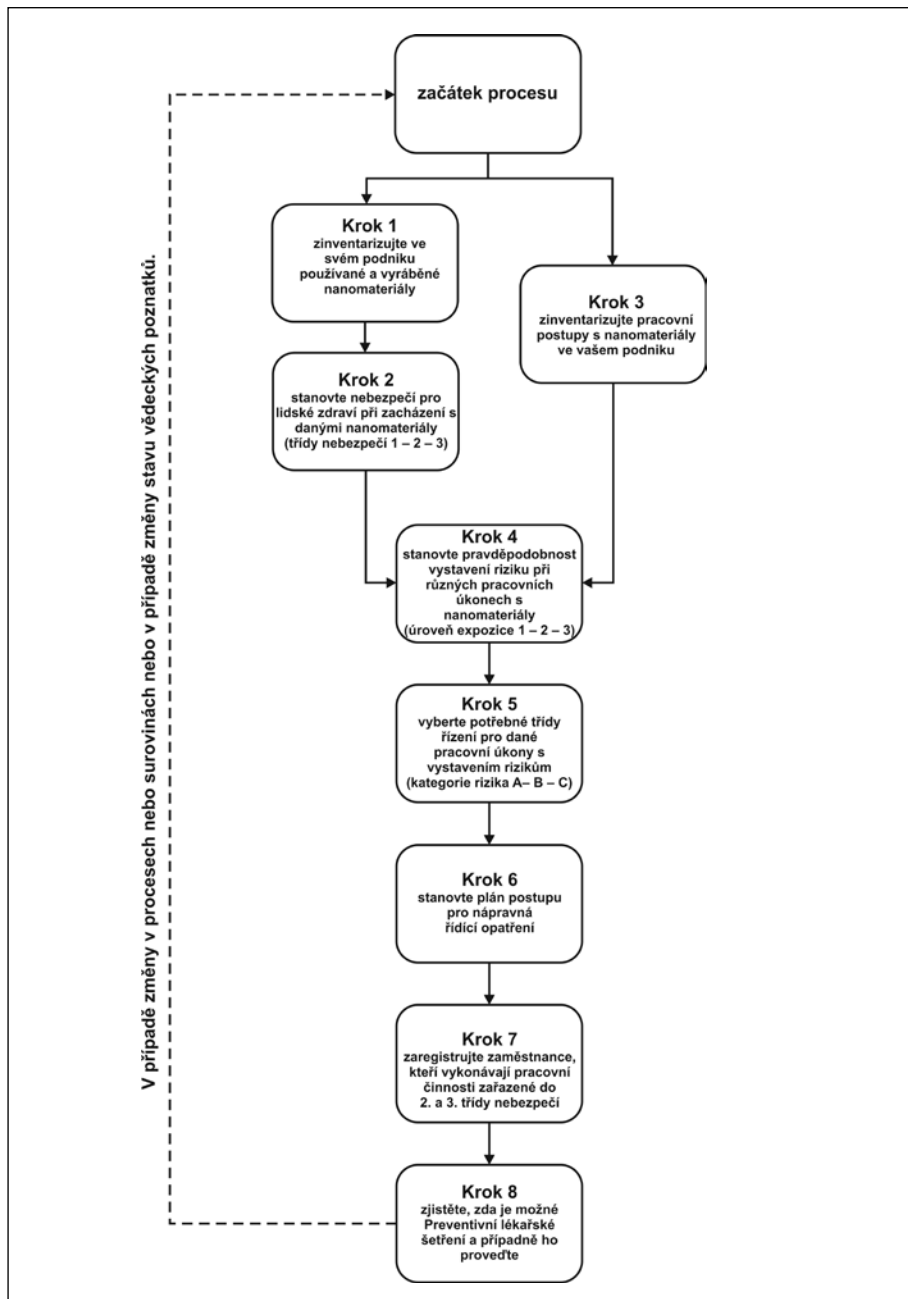
6.2 Metodika IVAM

Jisté doporučení a postup pro hodnocení pracovních rizik podává materiál zpracovaný holandským institutem IVAM při Univerzitě v Amsterdamu (tzv. metodika IVAM) [23], který prezentuje výzkum provedený pro potřeby ústředí holandských odborových svazů FNV, VNO-NCV a CNV v roce 2010.

Tento materiál obecně doporučuje dodržet níže uvedené kroky:

- Krok 1 – inventarizace nanomateriálů, které jsou v podniku používány a vyráběny.
- Krok 2 – identifikace nebezpečí, která daný materiál může představovat pro lidské zdraví (třídy nebezpečí 1 – 2 – 3).
- Krok 3 – inventarizace pracovních postupů, při kterých se pracuje s nanomateriály.
- Krok 4 – odhad pravděpodobnosti expozice nanočásticím při pracovních činnostech (úroveň pravděpodobnosti 1 – 2 – 3).
- Krok 5 – určení kategorie (míry) rizika pro pracovní činnosti, při kterých dochází k expozici nanočásticím (kategorie rizika A – B – C).
- Krok 6 – stanovení plánu nápravných a preventivních opatření.
- Krok 7 – evidence zaměstnanců, kteří vykonávají pracovní činnosti zařazené do 2. a 3. třídy nebezpečí.
- Krok 8 – provedení preventivních lékařských vyšetření a dlouhodobé sledování zdravotního stavu zaměstnanců s přihlédnutím na možné expoziční vstupy nanočástic.

Výše uvedený postup graficky shrnuje obrázek 46 níže. Některé klíčové kroky jsou blíže popsány v následujících podkapitolách.



Obrázek 46: Postup pro hodnocení rizik při expozici nanočásticím podle metodiky IVAM [23].

6.2.1 Identifikace nebezpečí

Specifické vlastnosti velmi malých částic a především pak nanočástic mohou skrývat možná rizika pro lidské zdraví a životní prostředí. Experimenty na buněčných kulturách i zvířatech již odhalily některé skutečnosti, které umožnily získat alespoň základní informace o možných nebezpečích. Pro svá specifika ovšem stále přetrvává řada nejistot, zejména u nových materiálů a pracovních procesů [8,20] (viz tabulka 7).

Povaha nanomateriálů (prášek, tekutá suspenze, gel, atd.), metody použité k jejich syntéze (mechanické procesy, tekutá fáze nebo metody plynové fáze), množství se kterým se nakládá, doba a frekvence prací, schopnost uvolňování produktů do vzduchu nebo na pracovní plochy a používání osobních ochranných pracovních prostředků jsou hlavními parametry, které ovlivňují stupeň expozice [22].

Pro odhad možného nebezpečí proto byly navrženy postupy, které obvykle sestávají z matice otázek. Příkladem je níže uvedených šest základních otázek [20]:

- Je možná emise částic nebo vláken do ovzduší ze stávajících zdrojů na pracovišti?
- Mohou nanočástice nebo vlákna pronikat do pracovního prostředí i z jiných zdrojů a mohou se zde akumulovat?
- Jaké lze uvažovat expoziční vstupy za daných podmínek?
- Jsou provozovány procesy, které by mohly mít vliv na životní prostředí (voda, půda, vzduch)?
- Lze předpokládat interakci částic s organismem exponovaných osob? Vykazují exponované osoby nějaké specifické či nespecifické zdravotní projevy?
- Lze očekávat reakce emitovaných částic s ostatními materiály? (například chemické reakce, tvorba volných radikálů apod.)

Proces identifikace nebezpečí v praxi tedy spočívá v určení konkrétní nebezpečné vlastnosti, která může za určitých okolností ohrožovat lidské zdraví. Při identifikaci nebezpečí vycházíme ze znalostí chování používaných nanomateriálů/nanočástic a z vlastností jejich zdrojů [23].

Nanočástice rozdělujeme do 3 tříd podle jejich nebezpečnosti pro lidské zdraví, přičemž platí, že čím vyšší třída, tím vyšší nebezpečnost dané nanočástice pro lidské zdraví. Nanočástice zařazené do třídy 1 jsou považovány za neškodné a jejich nebezpečnost je srovnatelná s chemickými individuemi, která je tvoří. Třídy 2 a 3 mají specifické účinky (nanotoxicitu). Jednotlivé třídy nebezpečnosti jsou popsány následovně [23]:

- **Třída 1** – Nanočástice rozpustné ve vodě s rozpustností větší jak 100 mg.dm⁻³. Příklad: částice lipidů, sacharóza, siloxany (silikony) atd. o rozměrech 1 až 100 nm.

- **Třída 2** – Syntetické, perzistentní nanočástice (vyjma nanovláken). Příklad: kovy (např. Ag, Au, Pb, La), oxidy kovů (např. TiO_2 , ZnO, CeO_2 , CoO), saze, fullereny, polymery, dendrimery apod. o rozměrech 1 až 100 nm.
- **Třída 3** – Nanovlákná a ve vodě nerozpustné nanočástice, u kterých není možné vyloučit vlastnosti podobné azbestu. Příklad: SWCNT (jednotěnné uhlíkové nanotrubičky) a MWCNT (vícestěnné uhlíkové nanotrubičky).

6.2.2 Inventarizace pracovních postupů

Pro odhad expozice je potřeba znát bližší informace nejen o používaných nanomateriálech, ale také o pracovních činnostech, při kterých může k expozici docházet. Výchozím krokem je tedy inventarizace všech pracovních úkonů, při kterých se mohou nanočástice uvolňovat. Je nutné důkladně projít celý cyklus nanomateriálu na pracovišti, tj. od vstupu materiálu/surovin do podniku, až po odvoz výrobků či likvidaci odpadů [23].

6.2.3 Odhad pravděpodobnosti expozice nanomateriálům při pracovních činnostech

Pravděpodobnost vystavení zaměstnanců „volným“ nanočásticím se určuje podle toho, jakým způsobem se s daným nanomateriálem nebo nanoproduktem pracuje. Pro jednoduchost se doporučuje rozdělení do 3 úrovní [23]:

- **Úroveň 1** – uvolnění nanočástic (1 nm až 100 nm) není možné, protože se používá 100% uzavřený systém, nebo zcela odstíněný výrobní proces.
- **Úroveň 2** – při pracovním úkonu je možné uvolnění větších částic, které se skládají ze samostatných nanočástic spojených do větších pevných nebo tekutých částic o velikostech do 100 nm. Například při vážení nebo skládání dodávek surovin s nanomateriály, při broušení, zabrušování nebo nastříkávání nanoproduktů.
- **Úroveň 3** – při pracovním úkonu je možné uvolnění primárních nanočástic (1 nm až 100 nm). Například při výrobě nanočástic nebo při výzkumných činnostech.

6.2.4 Určení kategorie rizika

Určení kategorie rizika pro pracovní činnosti, při kterých dochází k expozici nanomateriálům, představuje finální krok analýzy rizik expozice nanočásticím při dané pracovní činnosti. I v tomto případě se používá tříbodová škála, přičemž zařazení rizika do dané kategorie je provedeno za pomoci matice rizik (viz tabulka 8). Zavedené kategorie míry rizika respektují kategorizaci rizik podle přístupů „Control Band“. Na základě stávající úrovně vědeckých poznatků je možné zdravotní rizika

při práci s nanomateriály vyhodnocovat pouze tímto kvalitativním způsobem, což umožňuje v praxi alespoň identifikovat potenciálně nejzávažnější rizika a priorizovat je. Na základě těchto výsledků je pak možné stanovit preventivní a ochranná opatření (viz tabulka 9) [23].

Tabulka 8: Rozhodovací matice pro stanovení kategorie rizika [23].

	Třída nebezpečí		
	1	2	3
Úroveň expozice	Nanočástice rozpustné ve vodě	Syntetické a perzistentní nanočástice (vyjma nanovláken)	Nanovlákná a nerozpustné nanočástice, u kterých není možné vyloučit vlastnosti podobné azbestu
1 Uvolnění nanočástic je minimalizováno mechanickými bariérami a technickými opatřeními (např. uzavřený systém)	A	A	B
2 Při pracovním úkonu je možné uvolnění větších částic, které se skládají ze samostatných nanočástic spojených do větších pevných nebo tekutých částic do 100 nm	A	B	C
3 Při pracovním úkonu je možné uvolnění primárních nanočástic	A	C	C

Tabulka 9: Třídy rizika, jejich popis a doporučená strategie prevence [23].

Třída rizika	Míra rizika	Priorita	Doporučená strategie prevence rizik
A	Nevýznamné	Nízká	<p>Použijte standardní postupy určené pro snižování rizik na pracovišti v souladu s platnou legislativou.</p> <p>Příklad: Použijte vhodné technické a organizační opatření (např. dostatečné větrání, odsávání emisí u zdroje, zakrytování, vhodné pracovní postupy aj.) doplněné vhodnými osobními ochrannými pracovními prostředky s požadovanou účinností ochrany.</p>
B	Významné	Střední	<p>Proveďte, jaká další opatření je možné zavést pro další snížení rizika.</p> <p>Příklad: Je snahou nalézt opatření, která jsou v současnosti k dispozici v souladu s běžnými přístupy BOZP a hygieny práce, avšak musí být posouzeno, nakolik budou tato opatření technicky, organizačně a ekonomicky vhodná (možno provést také Cost-Benefit analýzu).</p>
C	Závažné	Vysoká	<p>Aplikujte všechny dostupné preventivní principy a nástroje.</p> <p>Příklad: Je nutné postupně projít všechny kroky zavedené strategie prevence rizik na daném pracovišti a identifikují se všechna slabá místa v zajištění BOZP na pracovišti. Následně jsou navržena možná opatření s nejvyšší možnou účinností, která však musí být technicky a organizačně realizovatelná.</p>

7 Opatření pro prevenci rizik na pracovištích

7.1 Prevence rizik

Hodnocení rizik slouží jako základ pro definici, výběr a nastavení technických a organizačních preventivních opatření. Provádění hodnocení rizik předpokládá znalost zdravotních a bezpečnostních rizik stejně jako parametrů pracovní expozice. Pracovní činnosti, při kterých dochází k expozici nanoobjektům existují, ať už ve firmách nebo výzkumných laboratořích, avšak dosud o nich bylo publikováno velmi málo. Je vysoce pravděpodobné, že potrvá ještě mnoho let, než se přesně dozvíme o typech nanoobjektů a jejich dávkách, které představují skutečné riziko pro lidi a životní prostředí.

Kvůli mnoha nejasnostem vztaženým k toxicitě nanoobjektů a nedostatku dat o pracovní expozici, se zdá kvantitativní hodnocení jako prakticky nemožné. Je tudíž důležité, při nakládání s těmito chemickými látkami, vyvinout strategie prevence rizik, které budou vycházet z informací o:

- chemické povaze a specifických vlastnostech nanoproduktů;
- kvantitě vyráběných nebo používaných nanoproduktů;
- procesech a činnostech, při nichž může docházet k expozici nanoobjektům;
- zavedených ochranných opatřeních.

Takové kontrolní strategie a nejlepší pracovní praktiky by mohly umožnit snížit expozici pracovníků na nejnižší možnou míru, anebo v nejlepším případě i eliminovat riziko zcela. Eliminovat riziko však obvykle není s ohledem na objektivní skutečnosti možné, a proto je třeba určit a následně na základě stanovených priorit přijmout konkrétní opatření naplňující přijatou strategii prevence rizik. Obecně se doporučuje vycházet z těchto zásad:

- Omezovat vznik rizik.
- Odstraňovat rizika u zdroje jejich původu.
- Využívat technického pokroku a nových technologických a pracovních postupů.
- Používat méně nebezpečných technologií, pracovních prostředků a surovin.
- Přizpůsobovat práci požadavkům/omezením jednotlivců.
- Omezovat počet zaměstnanců vystavených potenciálnímu riziku.
- Poskytovat vhodné prostředky ochrany (kolektivní ochrany, OOPP).
- Provádět systematické lékařské prohlídky a specializovaná vyšetření.

- Zavádět postupy pro případ vzniku provozní havárie.
- Poskytovat zaměstnancům odpovídající informace a instrukce.
- Vypracovat politiku soustavné prevence na celopodnikové úrovni.
- Plánovat preventivní opatření v delším časovém horizontu.
- Soustavně zvyšovat úroveň kultury bezpečnosti.
- Pravidelně kontrolovat a vyhodnocovat stav BOZP na pracovištích.

Výše uvedené zásady se následně promítají do konkrétních preventivních opatření, která jsou detailněji rozvedena v následujících kapitolách.

7.2 Eliminace nebo snížení rizika u zdroje

Nejúčinnějším preventivním opatřením je eliminace rizika přímo u jeho zdroje, což v případě nebezpečných látek, včetně nanomateriálů, znamená nahrazení dané nebezpečné látky za látku méně nebezpečnou, anebo zavedení změny způsobu jejího používání či formy. Při přijímání opatření je třeba věnovat pozornost následujícím zásadám [22]:

- Vždy, kdy je to možné, používat takové látky, které nejsou nebezpečné, tj. používat látky, které mají minimální škodlivý účinek na zdraví osob.
- Snížit množství látek na pracovišti na nejnižší možnou míru. Na pracovišti uchovávat jen ty látky, které jsou pro pracovní činnost na pracovišti nezbytné, a to jen v nutných množstvích.
- Snížit počet zaměstnanců, kteří mohou být vystaveni účinkům nebezpečných látek. Například se jedná o omezení přístupu k exponovaným místům, čímž se předejde nežádoucí expozici u pracovníků, jejichž činnost s nebezpečnými látkami nesouvisí.
- Snížit trvání a intenzitu možné expozice pracovníků exponovaných nebezpečným látkám. Tento požadavek je obzvláště důležitý v případě karcinogenů. To je možné zajistit dostatečným větráním pracoviště nebo lokálním odsáváním u zdroje škodlivin.
- Je-li to technicky možné, navrhovat pracovní procesy a pracovní aktivity tak, aby zaměstnanci nemohli přijít do kontaktu s nebezpečnými látkami, a aby se nebezpečné plyny, páry nebo aerosoly uvolňovaly v co nejmenší míře (minimalizovat úniky nebo zlepšit technická zařízení). Je třeba vypracovat pracovní postupy do nejmenších detailů, krok za krokem, a to včetně požadavku na zajištění bezpečnosti a ochrany zdraví při práci. Pravidelně dohlížet na dodržování stanovených postupů v praxi.
- Jestliže provedená opatření nezamezila uvolňování nebezpečných plynů, par nebo aerosolů, je třeba je za využití technicky dostupných prostředků dostatečně zachycovat už v místě vzniku a odvádět tak, aby nepředstavo-

valy nebezpečí pro zdraví pracovníků. V případě, že není možné lokální odsávání, je třeba zajistit nucené větrání v souladu se současnými vědeckými a technickými poznatky.

- Pokud ani po realizaci opatření uvedených v předchozích bodech nebyla zajištěna dostatečná ochrana pracovníků, je zaměstnavatel povinen zabezpečit vhodné osobní ochranné pracovní prostředky (ochrana očí, kůže, dýchacích orgánů apod.).

7.2.1 Design

Předpokladem pro snížení rizika přímo u jeho zdroje je vhodný design zařízení i celého pracoviště. Design se uplatňuje zejména ve fázi návrhu a zohledňuje nejen požadavky na zařízení a pracovní proces, ale také na pracoviště, pracovní prostředky, doprovodné činnosti, které se budou na daném pracovišti provozovat (například skladování, přeprava, údržba či úklid) [1].

7.2.2 Náhrada nebezpečných látek, procesů a vybavení

Jedno z hlavních opatření pro snížení rizika je náhrada nebezpečné látky za látku méně nebezpečnou. Ne vždy ale k dané látce existuje alternativa, jež by byla s ohledem na požadavky pracovního procesu akceptovatelná. Proto se v takovém případě snažíme navrhnout alespoň změny v používání daných látek, v technologických procesech, jichž se látky účastní, či formy, v jaké jsou tyto látky používány. V této oblasti lze tedy uvažovat o technických změnách výrobního zařízení, organizaci práce či náhradě používání práškové formy za suspenzi.

7.2.3 Bariéry

V průmyslu se často setkáváme s používáním bariér, které brání pronikání nebezpečných látek mimo prostory, kde jsou používány a kde by mohly ohrozit pracovníky. Pro tento druh technické ochrany lze využít nejrůznějších hermetických boxů či krytů. Jejich výhodou je, že kromě průniku nebezpečných látek vytvářejí bariéru také proti pronikání hluku, který je často nedílnou součástí výrobního procesu. Zavedení této ochrany je výhodné také pro sledování celkových emisí ať již těkavých látek a plynů, tak i nanočástic, které lze díky tomu i snadno průběžně monitorovat a kvantifikovat. V případě, že bude celá výrobní technologie či stroj umístěn do hermetického boxu, je nutné zajistit bezpečný chod těchto zařízení a snadné ovládání a údržbu. To se provádí obvykle automatizací s dálkovým řízením, takže člověk do nebezpečných prostorů vůbec nemusí vstupovat.

7.3 Technická opatření

7.3.1 Nucená výměna vzduchu

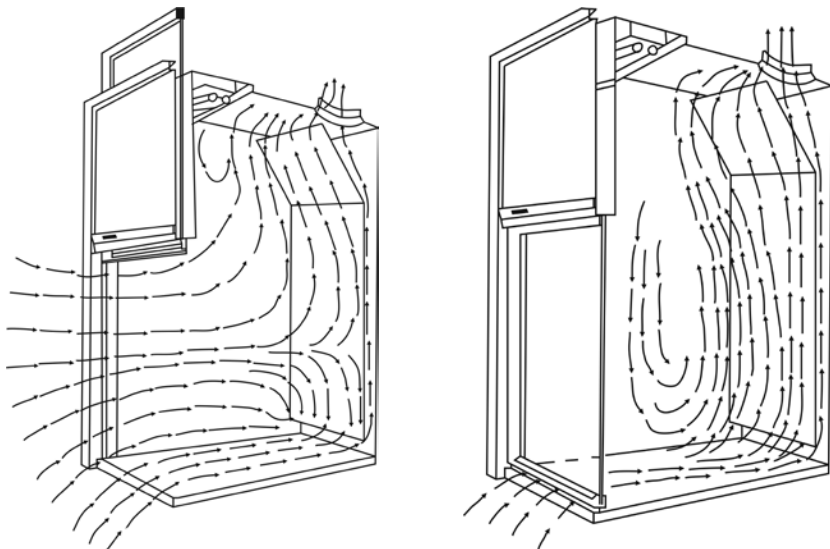
U řady procesů se není možné emisím nebezpečných látek vyhnout a proto je potřeba přijmout opatření, které by umožnilo snížit imisní zátěž exponovaných pracovníků na minimum. Toho se dá dosáhnout v podstatě dvěma způsoby – odtaž emisí přímo z místa jejich vzniku anebo nařazením kontaminovaného vzduchu vzduchem čistým, přiváděným z venkovního prostředí. Obvykle se ale v praxi uvedené varianty kombinují, čímž lze dosáhnout optimálních výsledků. Slabinou tohoto opatření je však to, že množství emisí se může v průběhu směny měnit, kdežto větrání je obvykle nastaveno pevně. Proto se může stát, že v pracovním ovzduší jsou povolené hodnoty koncentrací překračovány a pracovníci jsou tak vystaveni zvýšenému riziku.

Limitními faktory při nucené výměně vzduchu je kromě množství odváděného znečištěného vzduchu za jednotku času také kvalita vzduchu na pracoviště přiváděného. Pro zajištění optimální kvality přiváděného vzduchu je obvykle zapotřebí filtrace a čištění. Také odváděný vzduch musí být přečišťován, aby nedocházelo ke znečišťování životního prostředí. Pro čištění od aerosolů se obvykle využívá jak mechanických (pro velké částice), tak i elektrostatických principů (pro malé částice). Pro odstraňování plynů, ale také aerosolů, se využívá nejčastěji jímání v kapalinách, skrápění či průchod vodní mlhou/clonou.

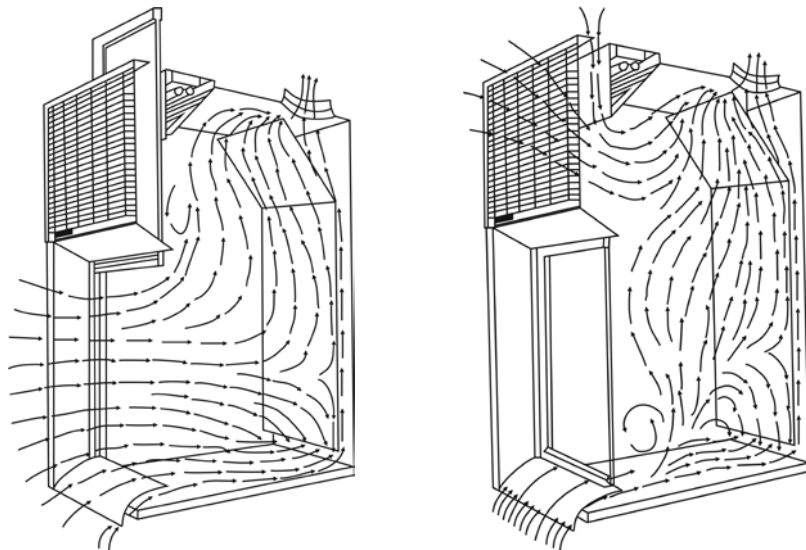
7.3.2 Odtah aerosolů u emisního zdroje

Odtah aerosolů u zdroje jejich vzniku je nejčastějším technickým opatřením vůbec. Jedná se buď o vysavače, které odsávají částice z bezprostřední blízkosti jejich vzniku (např. v případě broušení či řezání na stabilním výrobním zařízení), anebo častěji o digestoře, které slouží také jako boxy vymezující nebezpečný prostor.

V případě digestoří je potřeba mít na paměti, že charakter proudění vzduchu v tomto polouzavřeném prostoru je výrazně ovlivněn nastavením uzavíracích prvků a v případě nevhodného nastavení může docházet k cirkulaci zvířených částic v prostoru digestoře a po jejím vypnutí pak i na pracoviště (viz obrázek 47) [2].

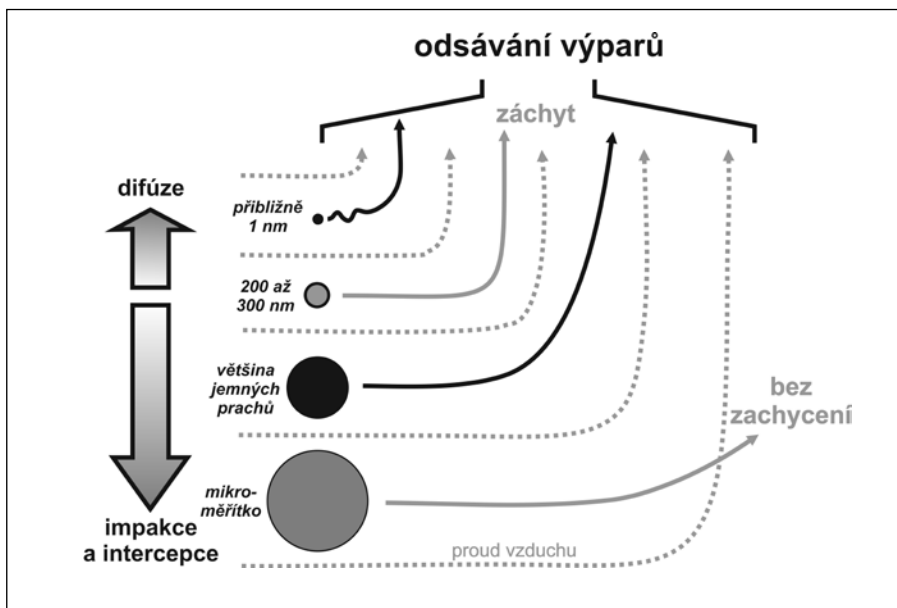


Obrázek 47 a, b: Standardní laboratorní digestoř. Simulace proudění vzduchu a jeho rychlosti v závislosti na výšce uzavíracího okna: (a) při otevřeném okně (vlevo); (b) při uzavřeném okně (vpravo) [2].



Obrázek 47 c, d: Laboratorní digestoř s bypasem. Proudění vzduchu je ovlivněno nejen nastavením výšky uzavíracího okna, ale také žaluziemi v horní části: (c) při otevřeném okně (vlevo); (d) při uzavřeném okně (vpravo) [2].

Účinnost odsávání částic z ovzduší je závislá na tom, jak snadno lze změnit trajektorii částice pohybující se v ovzduší. Z obrázku 48 je zřejmé, že nejlépe jsou odtažovány vzduchem strhávány nejmenší částice, zatímco ty větší mají tendenci pohybovat se v původním směru, což má za následek to, že nejsou z kontaminovaného prostoru odstraněny. Částice s průměry od 200 nm do 300 nm podléhají difúzi minimálně, kdežto výrazně podléhají setrvačnosti, a proto jsou tak snadno transportovány pohybem vzduchu. Pohyb částic pomocí difuze stále více narůstá a dominuje se zmenšováním průměru částice pod 200 nm, avšak difúzní pohyb je malý v porovnání s rychlostmi vzduchu ve ventilačních systémech a nanočástice jsou snadno zachytávány.



Obrázek 48. Schéma účinnosti odsávání aerosolů v závislosti na velikosti částic [10].

7.3.3 Čištění vzduchu v uzavřeném okruhu

Pakliže není z technologických důvodů vhodné na pracovišti provádět výměnu vzduchu, je možné zavést filtraci vzduchu v rámci uzavřeného okruhu. Toho se často využívá tehdy, když přiváděný vzduch je příliš znečištěn a mohl by ohrozit kvalitu výrobků či kontaminovat prostředí mikroorganismy (tzv. ultračisté prostory). Nanočástice mohou být z cirkulujícího vzduchu účinně odstraňovány nejrůznějšími filtry, např. HEPA filtry (mají účinnost až 99,97 %) či elektrostatické odlučovače. Při odstraňování aerosolových částic se volí takové postupy, které mají nejvyšší

specifickou účinnost pro převažující velikostní skupinu kontaminujících částic (sedimentace, impakce, intercepce, difuze, elektrostatické zachycení). I běžné filtrační materiály umožňují dosahovat relativně vysokých účinností, avšak vždy mají své filtrační minimum, tzv. filtrační okno, které musíme při návrhu daného zařízení či procesu zohlednit. V tomto ohledu se nejhůře z ovzduší odstraňují částice o průměru cca 100 nm a to nezávisle na jejich složení.

7.3.4 Monitoring kontaminace pracovního ovzduší

Monitoring kontaminace pracovního ovzduší aerosoly lze provádět buď u zdroje, kde hodnotíme emise, anebo v místech, kde se vyskytují pracovníci po většinu směny a kde dochází k jejich expozici (v takovém případě hodnotíme emise).

V případě, že hodnotíme emise, je nutné detekční systém umístit do blízkosti emisního zdroje, kde obvykle sledujeme pouze překročení limitní koncentrace dané látky v ovzduší. Dojde-li k jejímu překročení, vydá detekční systém signál do řídicí jednotky, popř. je aktivován akustický či vizuální alarm. Naproti tomu měření kontaminace pracovního ovzduší, tedy stanovování množství polutantu v místě, kde jím mohou být ohroženi pracovníci, lze provádět jak pomocí detektorů s hlásiči (při překročení nastavené limitní koncentrace) anebo pomocí automatických kontinuálně pracujících měřicích systémů. Pro hodnocení závažnosti expozice pak vycházíme ze srovnání hodnoty naměřené veličiny a hodnoty příslušného expozičního limitu (v případě chemických látek se jedná o NPK-P a PEL⁴).

Pro nanočástice v ovzduší však doposud nebyly žádné expoziční limity zavedeny, což tento způsob monitoringu značně komplikuje. V listopadu 2005 navrhl americký institut NIOSH nezávazné prahové limitní hodnoty TLV⁶ pro mikrometrické částice TiO₂ ve výši 1,5 g.m⁻³ a pro nanočástice (tj. menší než 100 nm) ve výši 0,1 mg.m⁻³. Přitom hygienický limit pro celkový inhalovatelný TiO₂ je doposud stanoven ve výši 10 mg.m⁻³, resp. pro respirabilní frakci ve výši 3 mg.m⁻³. Tento výrazný rozdíl jen dokládá, jak nové poznatky o toxicitě velmi malých částic, které jsme získali v posledních letech, změnily naše představy o nebezpečnosti některých nanomateriálů. O většině z nich toho však stále mnoho nevíme.

British Standards Institutions navrhl v roce 2007 také několik srovnávacích měřítek a to pro čtyři typy nanomateriálů:

4 NPK-P = nejvyšší přípustná koncentrace dané látky v pracovním ovzduší;
 PEL = přípustný expoziční limit pro danou látku; TLV (Threshold Limit Value) =
 = průměrné množství polutantu, jakému může být zaměstnanec vystaven 8 h denně
 a při 5-ti denním pracovním týdnu, aniž by mu polutant poškodil zdraví (obdoba PEL).

- pro karcinogenní a mutagenní látky a pro látky toxické pro reprodukci: referenční úroveň pro nanočástice je 0,1-násobek hodnoty TLV stanovené pro mikrometrické částice téhož materiálu ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$);
- pro nanovlákná: 0,01-násobek limitu pro počet vláken téhož materiálu v cm^3 ;
- pro nerozpustné látky: referenční úroveň pro nanočástice je 0,066-násobek hodnoty TLV stanovené pro mikrometrické částice téhož materiálu ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$);
- pro rozpustné látky: referenční úroveň pro nanočástice je 0,5-násobek hodnoty TLV stanovené pro mikrometrické částice téhož materiálu ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$).

Kromě několika specifických případů, jako je například amorfni SiO_2 a saze, nejsou k dispozici dostatečné toxikologické informace pro zavedení limitních hodnot pro hodnocení rizika spojeného s pracovní expozicí. Při absenci těchto hodnot se proto doporučuje zavést taková opatření, aby bylo dosaženo nejnižší možné hladiny expozice a přijmout princip předběžné opatrnosti.

Podle normy ČSN EN 689 se měření imisní zátěže z pracovního prostředí provádí dvojím způsobem. Jedná se o měření reprezentativní a měření v nejhorším případě. Reprezentativní měření se volí tehdy, je-li potřeba získat věrný obraz o expozici polutantům v pracovních podmínkách. Nejlepší odhad expozice jednotlivce se získá odběrem z dýchací zóny po celou pracovní dobu, avšak tento způsob je poměrně obtížný a lze jej provádět pouze kampaňovitě. Také rozdělení doby odběru, která je k dispozici, je v tomto případě třeba uspořádat tak, aby byly pokud možno úplně postiženy ty činnosti, o jejichž vlivu na expozici je známo nejméně. Pro získání přehledu o průběhu expozice se měření musí provádět po dostatečný počet dnů a během různých podstatných pracovních operací. Je důležité vzít v úvahu i různé epizody, během kterých se mohou expoziční podmínky měnit (noční a denní cykly, sezónní kolísání) [4]. V podmínkách většiny pracovišť je proto vhodnější používat měření v nejhorším případě. Je-li totiž možné jednoznačně identifikovat epizody větších emisí, např. v souvislosti s určitými pracovními činnostmi, je také možné monitoring provést tak, aby byly zachyceny tyto epizody, které budou spojeny s nejvyšší imisní zátěží pracovníků [4]. Skutečně nejhorší podmínky tak mohou ukázat kolísání koncentrací v čase a prostoru a obvykle je vztahujeme na celou pracovní dobu. Ze jistěných hodnot jsou pak definována opatření pro závodní preventivnělékařskou péči.

7.4 Organizační opatření

7.4.1 Administrativní prostředky

Administrativní prostředky představují dodatečný přístup, kdy jiné postupy nedosáhly čekávané úrovně řízení rizika, resp. jeho snížení. Administrativní prostředky nikdy nesmějí zcela nahrazovat technická opatření, která mají vyšší účinnost, protože nejsou závislá na lidském jednání. Maximální míru ochrany a prevence lze tedy dosáhnout zavedením nejsofistikovanějších technických opatření, což si však žádá vysoké finanční náklady, které obvykle nejsou k dispozici. Proto se musí technická opatření kombinovat s opatřeními organizačními, která však musejí být správně nastavena, řízena a vyhodnocována. K tomu slouží administrativní prostředky, jež zahrnují mimo jiné i definování strategických aktivit a cílů, plánování jednotlivých preventivních činností (včetně zavádění technických opatření), a průběžnou kontrolu jejich účinnosti.

7.4.2 Zkrácení expoziční doby

Zkrácení expoziční doby je nejčastěji spojováno s pracemi spojenými se zvýšenou fyzickou či psychickou zátěží či zátěží z pracovního podmínek (např. práce v horkých provozech, práce v chladu, řízení vozidel apod.). Účelem takového opatření je snížit zátěž organismu vyvolanou expozicí danému rizikovému faktoru a poskytnutí přestávky pro jeho regeneraci. Tímto způsobem lze snížit riziko a závažnost potenciálních nežádoucích důsledků.

7.4.3 Předběžná opatrnost

Princip předběžné opatrnosti nás vyzývá k tomu, abychom očekávali možnou škodu vždy, je-li to možné a provedli všechna dostupná opatření pro snížení potenciálních rizik. Tam, kde existuje vědecký doklad nebo odůvodněný předpoklad o tom, že může docházet k ohrožení lidského zdraví, by měla být přijata ochranná opatření, i když neexistuje úplná vědecká jistota o tom, že může k nežádoucím důsledkům docházet. Princip předběžné opatrnosti je však potřeba vnímat jako přechodné řešení, jehož aplikace je vhodná pouze po dobu, dokud nebudou získány všechny klíčové znalosti, které umožní přijmout ekonomicky, technicky i společensky optimální opatření pro zajištění bezpečnosti a ochrany zdraví (potenciálně) exponovaných osob.

7.4.4 Školení a výcvik

Školení pracovníků a zvyšování jejich povědomí o rizicích a jak jim předcházet má klíčový význam. Toto školení by mělo být zaměřeno na všechny zaměstnance přicházející do styku s nanoobjekty a nanomateriály. Nejlepší postupy v oblasti bezpečnosti se neustále mění, zejména v oblasti tak nové jako jsou nanotechnologie, a proto by se neměly považovat za jediné možné a nejlepší. Školení by tak mělo být pravidelně opakováno.

Vlastní školení zaměstnanců by se mělo zaměřit na:

- zdravotní rizika;
- požární rizika a rizika exploze;
- preventivní opatření, která by měla být dodržena zejména při:
 - produkci, nakládání, převozu, balení a skladování produktů,
 - čištění, údržbě zařízení a pracoviště,
 - nakládání s odpadem,
 - začleňování nanokompozitů;
- použití a údržbu kolektivních a osobních ochranných prostředků;
- požadavky na zdravotní způsobilost zaměstnanců;
- informaci o značení produktů a o obsahu bezpečnostních listů.

7.4.5 Kontrolovaná pásma

Pokud nepostačují dostupná technická opatření k omezení nadměrné expozice zaměstnance chemickým látkám nebo aerosolům na přijatelnou míru, nebo existuje reálné podezření, že stávající úroveň expozice je příliš vysoká, musí být kontaminovaný prostor vymezen kontrolovaným pásmem. Obecně se kontrolované pásmo zřizuje pro práci s chemickými karcinogeny kategorie 1 nebo 2, mutageny kategorie 1 nebo 2 nebo látkami toxickými pro reprodukci kategorie 1 nebo 2.

Velikost kontrolovaného pásma a režim práce v něm se stanoví vzhledem k povaze dané látky a jejímu množství a to tak, aby doba expozice zaměstnance, který vykonává v kontrolovaném pásmu nezbytné práce, byla zkrácena na co nejmenší míru.

Kontrolované pásmo je nutné viditelně označit, stanovit a kontrolovat zákaz jídla, pití a kouření na pracovišti, kde je riziko kontaminace. Pro požívání jídla a pití je nutné vyhradit zvláštní prostory. Zaměstnanci pracující v kontrolovaném pásmu musí být vždy vybaveni pracovním oděvem a osobními ochrannými pracovními prostředky k zamezení inhalační expozice.

7.4.6 Čistota na pracovišti

Pracoviště, kde se nakládá s nanomateriály, by mělo být řádně vymezeno a označeno. Přístup by měl být umožněn pouze pracovníkům přímo zapojeným do pracovního procesu. Místa, kde může docházet k expozici nanomateriálům by měla být jasně identifikována a oddělena od tzv. „čistých“ oblastí. Průchody mezi jednou oblastí do druhé by měly být vybaveny nezbytnými zařízeními na výměnu osobních ochranných prostředků, pokud je to nezbytné. Měla by být též zvažena instalace dvojitých šaten přiléhajících k oblasti činnosti, aby se zamezil kontakt civilních oděvů s pracovními oděvy a zabránilo se tak možnosti kontaminace mimo pracovní plochy (hygienická smyčka). Všechna zařízení a pracovní plochy by měly být zbaveny všech nahromaděných nebo uložených nanoobjektů. Zařízení, podlahy a pracovní plochy (které by měly být vyrobeny přednostně z neporézního materiálu) by měly být pravidelně a pečlivě čištěny vlhkým hadrem a vysavačem vybaveným vysoce účinným filtrem. Je třeba se vyvarovat čištění za pomoci tlakového vzduchu, smetáků a košťat, aby nedocházelo k víření.

7.4.7 Osobní hygiena

Osobní hygiena je nedílnou součástí každodenního života každého člověka. Neméně důležitá je i při prevenci rizik spojených s expozicí nanočásticím. Zvláště dermální expozici lze účinně předcházet častým a důkladným mytím rukou. Přítomnost umyvadel a sprchy na pracovišti, kde se s nanočásticemi nakládá, je tak naprostou nezbytností. Zvláště významné je to v případě nehody, kdy dojde k potřísnění kůže pracovníka. Ačkoli nemusí hrozit žádné akutní riziko, přesto je nutné v zájmu prevence provést rychlou a dokonalou očistu nejen potřísněného místa, ale nejlépe celého těla. Způsob provádění dekontaminace je v takovém případě totožný jako v případě potřísnění radioaktivní látkou.

Také šatstvo, resp. pracovní oděv, je nutné udržovat čistý a kontrolovat jeho neporušenost. Průběžná očista oděvu se musí vždy provádět za mokra, takže používání vzduchových trysek či mechanického vyprašování je nepřipustné, neboť dochází k sekundární emisi částic zpět do ovzduší. Se špinavým prádlem je nutné nakládat jako s kontaminovaným předmětem, takže je zakázáno v něm vycházet či jej vynášet mimo vymezený prostor nebo dokonce nosit domů. Také konzumace jídla a pití v kontaminovaném pracovním oděvu stejně jako kouření je nepřipustné.

7.4.8 Lékařské preventivní prohlídky

Cílem lékařských preventivních prohlídek je zjištění zdravotního stavu zaměstnanců. Účelem těchto prohlídek je také posouzení zdravotní způsobilosti pro výkon dané práce a včasné zjištění ohrožení zdraví pracovníka při změně pracovních

podmínek. Proto je třeba identifikovat komplexně všechny rizikové faktory nepříznivě ovlivňující zdravotní stav a to nejen faktory profesní, ale také faktory spojené s nesprávným chováním a zvyklostmi, nevhodnou životosprávou posuzovaného apod. Zhodnocení uvedeného rizika musí být vždy doprovázeno praktickým doporučením nápravy, jak směrem k posuzovanému konkrétním doporučením a propagací zdravého způsobu života, tak i směrem ke kolektivu doporučením k optimalizaci pracovních podmínek a pracovního prostředí.

Rozlišujeme několik druhů prohlídek v pracovně-lékařské péči (závodní preventivní péči) a to vstupní, periodické, řadové, mimořádné, výstupní a následné. Lhůty periodických prohlídek stanovuje po dohodě se závodním lékařem zaměstnavatel, který vychází z obecně platných předpisů (například Směrnice č. 49/1967 Ministerstva zdravotnictví) a doporučení/rozhodnutí orgánů ochrany veřejného zdraví (Krajská hygienická stanice). Zaměstnanci, kteří jsou na pracovištích vystaveni zvláště nepříznivým vlivům pracovního prostředí, při nichž je zvýšené ohrožení nemocí z povolání, průmyslovými otravami nebo jiného poškození zdraví, jsou povinni podrobit se preventivní lékařské prohlídce minimálně 1x ročně.

7.4.9 Řízení provozu a preventivní údržba

Při údržbě zařízení v prostředí, kde dochází ke vzniku aerosolu a jeho sedimentaci na horizontální plochy, je nutné dbát zvýšené opatrnosti, neboť může docházet k víření prachu (resuspenzi), čímž může dojít ke vzniku výbušné atmosféry (zejména u kovových a organických prachů).

Údržba je proces, který musí začínat před zahájením samotného úkolu formou plánování a stanovení bezpečných pracovních postupů, a končí poté, co byla práce zkontrolována a ukončena. Účast pracovníků a/nebo jejich zástupců ve všech fázích a aspektech tohoto procesu nejenže zvyšuje jeho bezpečnost, ale také kvalitu práce. Postupy vypracované ve fázi plánování při hodnocení rizik je třeba zavést v praxi. Kromě vlastního pracovního postupu, při kterém nesmí docházet k nežádoucímu víření prachu, je například nutné také vypnout napájení zařízení, na němž se pracuje, a použít schválený systém odpojení zařízení. Je třeba připojit výstražný štítek s uvedením data a času zablokování a se jménem osoby oprávněné zámek odstranit. Také je nutné vyloučit jiné osoby z prostoru, kde může docházet ke kontaminaci zvířeným prachem.

Pracovníci by měli v souladu s pracovním plánem ověřit, zda existuje bezpečná možnost vstupu na pracoviště a jeho opuštění. Je nezbytné postupovat podle pracovního plánu, a to i v případě časové tísně: zjednodušené postupy by mohly být velmi nákladné a mohly by vést k úrazům, zranění nebo škodám na majetku.

Rovněž je velmi důležité mít na paměti, že i nerespektování limitů vlastních dovedností a kompetencí může mít za následek velmi vážnou nehodu.

Před zahájením vlastních prací musejí být pracovníci provádějící údržbu také informováni o existujících rizicích spojených s možnou expozicí nanomateriálům. Dále je nutné je instruovat o bezpečných pracovních postupech a vybavit příslušnými OOPP včetně pokynů o jejich správném používání.

Provedenou práci je po skončení údržby nutno zkontrolovat. Je třeba zajistit, aby byl úkol proveden, předmět údržby byl v bezpečném stavu a veškerý odpadní materiál byl odstraněn. Je-li vše překontrolováno a prohlášeno za bezpečné, lze považovat úkol za splněný, odstranit zámky a vyzoomět vedoucí pracovníky a ostatní zaměstnance. Posledním krokem je vyhotovení zprávy pro vedení, v níž je popsána vykonaná práce, včetně připomínek k problémům, jež se vyskytly, a doporučení týkajících se zlepšení. V ideálním případě by toto mělo být projednáno rovněž na schůzce se zaměstnanci, na niž se mohou pracovníci podílející se na tomto procesu, jakož i osoby pracující v jejich blízkosti, vyjádřit k dané činnosti a předložit vhodné návrhy na zlepšení.

7.5 Osobní ochrana

Výše zmíněná opatření často nebývají z technických či ekonomických důvodů vždy dostupná, anebo neposkytují požadovanou úroveň ochrany. Proto je nutné volit ochranu pracovníků pomocí osobních ochranných pracovních prostředků, která má být vždy doplňkovým prostředkem pro prevenci rizik. V případě nanočástic se jedná o prostředky pro ochranu dýchadel, ochranné oděvy a rukavice.

Hermetické pracovní obleky se v současnosti obvykle používají především v provozech, kde jsou nutné nejen v zájmu ochrany zdraví pracovníka, ale také pro minimalizaci kontaminace pracovního prostředí člověkem (např. čisté prostory podle ISO 14644). Tam, kde se předpokládá práce delší než jednu hodinu, je doporučeno nosit jak prostředky pro ochranu dýchacích orgánů, tak i ochranné obleky.

7.5.1 Prostředky pro ochranu dýchacích orgánů

Pro snížení expozice nanočásticím a nanomateriálům jsou v praxi naprosto klíčové prostředky pro ochranu dýchadel. Rozlišujeme filtrační polomasky laicky nazývané respirátory, filtrační masky a ochranné prostředky s pomocnou ventilací. Filtrační polomaska zakrývá nos, ústa a bradu a může mít vydechovací ventilek (viz obrázek 49a, b). Základním předpokladem konstrukce polomasky je zajistit nále-

žitou těsnost na obličejí uživatele při suché i vlhké pokožce a i při pohybu hlavou. Účinnost filtrace se u respirátorů označuje třídami FFP1, FFP2, FFP3. Filtry proti částicím připojené k vhodné celoobličejové masce či polomasce anebo k prostředku s pomocnou ventilací (viz obrázek 49c) se podle účinnosti filtrace dělí do tříd P1, P2, P3. Nejvyšší účinnost mají vždy výrobky s indexem 3.

7.5.2 Ochranné oděvy

Pro práce zahrnující expozici (výroba, manipulace, přenos nanoprášků atd.) je nutné vedle základních prostředků pro ochranu dýchacích orgánů (polomasky, masky), používat také ochranné obleky. V hodně kontaminovaných prostorách se mnohdy jedná i o kombinované prostředky zajišťující hermetickou ochranu pracovníka, kdy jsou obleky používány spolu se vzduchovými maskami se stlačeným vzduchem.

Ochrana povrchu těla například i běžnými overaly z netkané textilie má svůj smysl, protože tento materiál vytváří vysoce účinnou bariéru proti pronikání částic (funguje jako filtrační materiál) a přitom neobtěžuje uživatele a je levný. Proto se doporučuje použití obleku typu 5 (Tyvek), tj. jednorázové kombinézy s elastickým límcem, zápěstími a kotníky, bez záhybů či ohybů, s klopovými kapsami a také návlaky. Obdobně se doporučuje nosit přiléhavé rukavice spolu s ochrannými brýlemi poskytující ochranu i ze stran (viz obrázek 49d). Tyto oděvy by se měly udržovat čisté a v dobrém stavu a měly by být vyčištěny po každém použití, pokud nejde o oděvy jednorázové [22].

Jedná-li se o práci v kontrolovaném pásmu, musí být ochranný oděv ukládán na místě k tomu určeném a řádně označeném. Po každém použití musí být provedena kontrola, zda není pracovní oděv poškozen, a provedeno jeho vyčištění bezpečným způsobem. Je-li pracovní oděv poškozen, musí být před dalším použitím opraven. Bez kontroly a následně provedené opravy nebo výměny poškozené části (popř. celého obleku) nelze pracovní oděv znovu použít. Pokud praní nebo čištění pracovního oděvu neprovádí za těchto podmínek zaměstnavatel sám, připravuje se k praní nebo čištění v uzavřeném kontejneru.



Obrázek 49a: Ochranná polomaska, svářečské rukavice a svářečí kukla (3M Česko, s.r.o.).



Obrázek 49b: Ochranná polomaska, ochranný oděv a ochranné brýle (3M Česko, s.r.o.).



Obrázek 49c: Prostředky pro ochranu dýchadel s pomocnou ventilací, ochranné oděvy a ochranné rukavice (3M Česko, s.r.o.).



Obrázek 49d: Filtrační polomaska s výdechovým ventilkem, ochranný oděv, ochranné rukavice, ochranné brýle a ochrana sluchu (3M Česko, s.r.o.).

8 MANAGEMENT RIZIK

8.1 Současný pohled na nová rizika spojená s nanomateriály

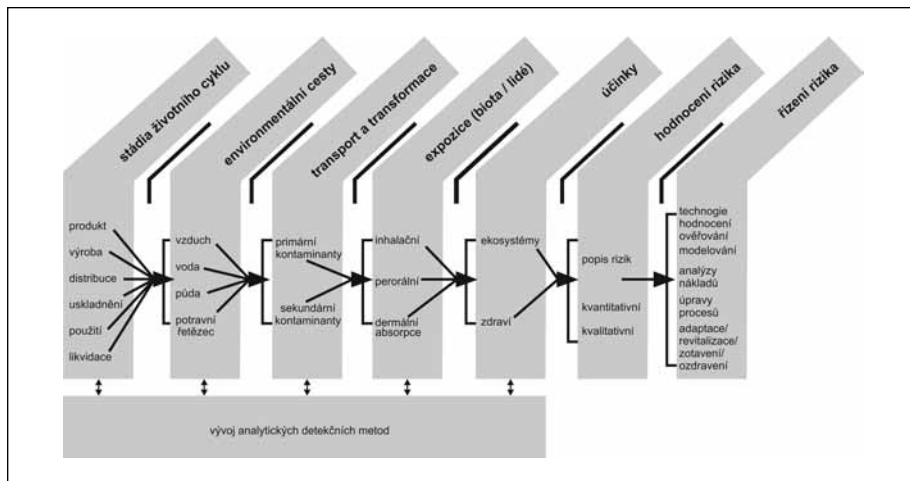
Studie ukázaly, že v některých případech, kdy jsou nanomateriály prokazatelně cytotoxické, může jejich velikost, geometrické a povrchové charakteristiky, počty částic a měrná plocha přímo ovlivňovat možné způsoby a stupně buněčné toxicity [64]. Povrchová reaktivita nanočástic však může mít i pozitivní využití. Kupříkladu nano-hořčík a nano-železo byly s úspěchem použity pro degradaci bojových chemických látek při dekontaminačních procesech [65].

Zájem o nanomateriály roste, což postupně přináší stále nové produkty využívající nanotechnologie. Jedná se o nové kosmetické přípravky, cílené nosiče chemoterapeutik a léků, povrchově aktivní látky, biomedicínské systémy, biotechnologické produkty a různé kompozitní výrobky. Rozsah produktů nanotechnologií je, jak již bylo uvedeno, nesmírně široký a může být členěn do rozličných částí charakterizujících jejich látkovou podstatu.

Evropská agentura pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci (EU-OSHA) publikovala v nedávné době řadu dokumentů, které reagovaly na nová a v dané chvíli ještě nepoznaná rizika (fyzikální, biologická, psychosociální a chemická) související s nakládáním s novými materiály a látkami. Odborné komise při Evropském parlamentu ve svých publikovaných materiálech aktivně reagují na změny vzniklé širokým uplatněním a výrobou nanomateriálů [5]. Kromě nesporných přínosů uplatnění nanomateriálů ve všech oblastech průmyslu včetně zdravotnictví, je stále nutné mít na zřeteli možné negativní vlivy na lidské zdraví a životní prostředí s následným negativním dopadem na celou společnost. Toto je základní premisa systému REACH a také základní předpoklad pro úspěch nanotechnologií při zavádění nových výrobků na trh. Cílem regulačních opatření v rámci EU je totiž zajistit vysoký stupeň ochrany lidského zdraví a životního prostředí včetně podpory alternativních metod pro hodnocení zdravotních rizik nanomateriálů.

Výše uvedené skutečnosti jsou zahrnuty do doporučení americké US EPA, která ve svém strategickém materiálu „Nanomaterial Research Strategy“ doporučila koncept navržený Davisem a Thomasem (2006), který vychází ze základního postulátu, že rizika spojená s nanomateriály jsou spjata s jejich celým životním cyklem. Davis

a Thomas proto doporučili, aby při odhadu „nanorizik“ bylo přístupováno s maximální obezřetností a byly k němu využity všechny dostupné nástroje a postupy, zejména pak měřicí a detekční metody (z nichž některé je nutné teprve vyvinout). Schématicky tento koncept zachycuje obrázek 50.



Obrázek 50: Vzájemné vazby, souvislosti a klíčové informace potřebné pro kvalifikovaný odhad rizik souvisejících s používáním nanomateriálů založený na komplexní analýze vlivů prostředí [356].

8.2 Priorizace opatření pomocí metod Control Banding

Řízení (management) rizik je integrální součástí každého řídicího procesu. Jedná se o multifaktorový proces, kterého by se měl zúčastnit multidisciplinární tým. Je to také proces trvalého zlepšování, uplatňování předem navržené strategie, postupů a praktik pro neustálé zlepšování úrovně bezpečnosti práce a ochrany zdraví zaměstnanců.

Základním předpokladem pro úspěšné řízení rizika je znalost všech rizik, která mohou mít nežádoucí působení na zdraví zaměstnanců. Proto je nutné rizika analyzovat a vyhodnocovat (viz výše). V návaznosti na to je nutné navrhovat opatření pro omezování nežádoucího působení existujících rizik, a také průběžně hodnotit účinnost přijatých opatření. Jedná se tedy o systémový proces, který nikdy neustává a neustále se cyklicky opakuje (viz Demingův cyklus). Jak se však tohoto problému zhostit v nanotechnologiích?

Vzhledem k mnoha nejistotám, které jsou nanomateriálům vlastní a při snaze o jejich vyčerpávající popis a charakterizaci, je uplatnění „konvenčního“ přístupu pro management rizik nesmírně obtížné. Proto se postupně zavádějí tzv. Control Banding metody (CB), které jsou používány k posouzení expozice v případě, kdy nejsou definovány limitní expoziční hodnoty. Control Banding se tak stává nástrojem nikoliv pro hodnocení rizika, nýbrž pro jeho řízení, přičemž bere v úvahu nejistoty týkající se údajů o toxicitě daných nanomateriálů. Control Banding byl původně vyvinut ve farmaceutickém průmyslu za účelem systémového přístupu při zajišťování bezpečnosti pracovníků zapojených do procesů využívajících produkty, o kterých nebyly známy bližší informace o jejich toxicitě. Vychází však ze stávajících informací dostupných z literatury a opírá se o řadu známých skutečností a předpokladů.

Existuje několik návodů pro Control Banding, z nichž nejcitovanější jsou přístupy Mezinárodní organizace práce (ILO), francouzské agentury ANSES a australského úřadu Workplace Health and Safety Queensland. Na základě posouzení dle kritérií příslušné Control Banding metody jsou vyráběné/používané nanomateriály zařazeny do skupin, jež slouží k relativnímu srovnání s úrovní rizika známých anebo podobných látek či materiálů, přičemž se bere v úvahu míra expozice pro danou pracovní pozici. Tímto postupem se kvalitativní hodnocení rizika porovnává a kombinuje s kontrolní skupinou látek a posléze se navrhnou nezbytná minimální bezpečnostní a ochranná opatření odpovídající předpokládané úrovni rizika. EU-OSHA konstatuje, že „navrhovaný nástroj je zejména vhodný pro malé a středně velké podniky, které nemusí mít nutně k dispozici veškeré metrologické charakteristiky pro nanomateriály, s nimiž nakládají nebo podrobné toxikologické studie potřebné pro řádné provedení rizikové studie“.

Podle ANSES mají metody Control Banding následující omezení:

- Tento nástroj je vhodný, aby byl aplikován pouze v případě rutinního zacházení a manipulaci s nano-materiály na pracovišti a za běžného provozu.
- Je vhodný pro jakýkoli typ nanomateriálů, za předpokladu, že dotyčná množství nejsou příliš naředěná, anebo se nejedná o vyloženě nadměrné objemy.
- CB metodu lze použít pouze k určení potenciálního ohrožení zdraví. Tato metoda se nezabývá stanovením rizik a neřeší jiná bezpečnostní rizika, např. požár/nebezpečí výbuchu či rizika pro životní prostředí.
- Je nezbytné, aby uživatel CB metody pro stanovení rizik měl dostatečné znalosti a vzdělání v oblasti prevence rizik při práci s chemickými látkami (absolvent oboru chemie nebo toxikologie), nanovědách a nanotechnologiích. Užití CB bez patřičných odborných znalostí a kritického nadhledu, může vést k nesprávným závěrům, příp. chybným předpokladům, a tudíž nevhodné volbě preventivních opatření, která by ve svém důsledku mohla vystavit zaměstnance vážnému ohrožení zdraví.

Jak již bylo uvedeno výše, také Mezinárodní organizace práce (ILO) vydala svůj doporučený přístup pro Control Banding pro hodnocení závažnosti ohrožení nanomateriály na pracovištích. Podle uvedeného přístupu jsou pracoviště zařazována podle závažnosti expozice do 5 skupin (skupiny nebezpečí A až E). Toto rozdělení se provádí podle nebezpečných vlastností používaných nanomateriálů, přičemž ke každé skupině je přiřazena příslušná priorita pro zavedení preventivních opatření, a to podle množství nanomateriálu, s nímž je na pracovišti nakládáno (viz tabulka 10). Bohužel, není doposud stanoveno, jaká kritéria budou použita pro zařazování pracovišť z hlediska prašnosti a množství nanomateriálů a proto se vychází z kvalitativního subjektivního odhadu [44].

Tabulka 10: Matice pro určení závažnosti ohrožení podle míry prašnosti a množství nanomateriálu na pracovišti [44].

Množství nanomateriálu	Nízká prašnost	Střední prašnost	Vysoká prašnost
Skupina nebezpečí a			
Malé	1	1	1
Střední	1	1	2
Vysoké	1	2	2
Skupina nebezpečí B			
Malé	1	1	1
Střední	1	2	2
Vysoké	1	3	3
Skupina nebezpečí C			
Malé	1	1	2
Střední	2	3	3
Vysoké	2	4	4
Skupina nebezpečí D			
Malé	2	2	3
Střední	3	4	4
Vysoké	3	4	4
Skupina nebezpečí E			
4 (pro všechny látky spadající do skupiny nebezpečí E)			

Výstupem uvedeného přístupu je definování prioritních preventivních/bezpečnostních opatření, která by měla být zavedena pro jednotlivé kategorie závažnosti ohrožení:

Výměna vzduchu, odsávání, ventilace	1
Měření, organizační opatření, OOPP	2
Bariéry, ochranné prvky proti šíření emisí + OOPP	3
Specializované postupy, kombinace opatření	4

Další uvažovaný přístup ILO je založen na hodnocení indexu expozice a indexu dopadu (tj. závažnost důsledků expozice na lidské zdraví) a slouží k určení prioritních opatření uvedených výše (viz tabulka 11). Určení indexu expozice a indexu dopadu se provádí prostřednictvím checklistu, který je v současnosti upravován.

Tabulka 11: Návrh matice pro určení prioritních opatření pro snížení rizik podle indexu expozice a indexu dopadu [44].

		Index expozice				
		A	B	C	D	E
Index dopadu	A	1	1	1	2	2
	B	1	1	1	2	3
	C	1	1	2	3	4
	D	2	2	3	4	4
	E	4	4	4	4	4

8.3 Strategie snižování expozice nanomateriálům

Vzhledem ke stávajícímu stavu poznání toxikologických vlastností nanočástic, je nutné dodržovat přístup předběžné opatrnosti, který již byl zmíněn výše. Veškerá manipulace s nanomateriály všeho druhu se musí také provádět v dobře odvětrávané místnosti nebo lépe v digestoři, příp. digestoři s recirkulací vzduchu či bypasse. Odsávaný vzduch musí být filtrován přes HEPA filtry, které jsou v současné době jediným cenově dostupným filtračním materiálem uspokojivě zachycujícím většinu nanočástic. Podtlak v okolí dýchací zóny nebo v pracovních prostorách by se měl udržovat na úrovni 60 Pa. Odsávání by mělo být schopno provést výměnu vzduchu odpovídající 6-ti až 12-ti násobku celkového obsahu odvětrávané místnosti za hodinu. Evropské normy EN 1822-1 až EN 1822-5 doporučují použití více-

násobné filtrace přes HEPA nebo ULPA filtry. Rovněž se uvažuje o možnosti oddělení a zachycení nanočástic pomocí termického precipitátoru. Všechna technická zařízení by měla být pravidelně kontrolována a měla by být ověřována účinnost odsávání.

Součástí preventivních bezpečnostních opatření jsou také organizační opatření zahrnující dozor nad pracovištěm dobře proškoleným specialistou nebo vedoucím pracovníkem. Pracoviště by měla mít zavedena kontrolovaná pásma nebo alespoň opatření zamezující přístup nepovolaných a řádně nechráněných osob. Kritická místa musí být označena výstražnými tabulkami nebo vhodnými piktogramy upozorňujícími na přítomnost rizikových látek – nanomateriálů. Práce s vysoce rizikovými nanočásticemi se musí vykonávat pouze ve dvojicích.

V mimopracovní době musí být pracoviště uzavřeno. Pracovní režim musí být rozvržen tak, aby docházelo k expozici jen po nezbytně nutnou dobu. Zvláštnímu režimu podléhají i šatny. Vhodným opatřením se musí minimalizovat riziko uvolňování nanočástic do okolního prostředí z ochranných oděvů používaných v zónách s předpokládaným výskytem nanočástic. Samozřejmostí je zákaz jídla, žvýkání, kouření a pití na těchto pracovištích včetně uchovávání potravin. Vyrobene čisté nanočástice nesmí být vynášeny mimo kontrolovanou zónu. Jako správný příklad se uvádí uchovávání 1 g uhlíku v nano formě v kovových nádobkách, které zamezí vzniku aglomerátů vlivem statické elektřiny. Veškeré manipulační plochy musí být vyrobeny z neporézních materiálů umožňujících snadné čištění. V odůvodněných případech je rovněž vhodné přistoupit ke kontinuálnímu monitorování emisí pomocí vhodných zařízení. Jako doporučená limitní hodnota pro množství emisí je uváděn $1 \mu\text{g}\cdot\text{hod}^{-1}$.

Důležitou součástí preventivních opatření je správně navržený systém neustálého proškolení zaměstnanců v oblasti nanobezpečnosti a nových poznatků z oboru a legislativních požadavcích. Náročnost a obsah školení by měly být voleny s ohledem k pracovní pozici jednotlivých zaměstnanců. Součástí pravidelných školení mají být také podrobné informace o bezpečnostních listech používaných látek, o zavedených pracovních postupech a havarijních plánech a přijatá opatření k zamezení požáru a výbuchu.

8.4 Strategie přidělování prostředků osobní ochrany

Na pracovištích, kde je riziko ohrožení zdraví vdechovanými nanočásticemi, je nutné stanovit tři bezpečnostní úrovně, které určují použití vhodného prostředku pro ochranu dýchacích cest dle tzv. stanoveného respiračního faktoru (APF – assigned protection factor) [106]. Použití jakéhokoliv typu polomasky předpokládá ověření

její těsnosti a dostatečné přilnavosti ke tváři, která je nejslabším místem při používání tohoto ochranného prostředku.

1) Použití ochrany dýchacích cest s APF faktorem ≥ 10 je nutné v případě manipulace s nanomateriály v uzavřeném prostoru, při automatizovaném výrobním procesu a v případě, že jsou nanomateriály pevně zachyceny v různých typech pryskyřic. Ochrana dýchacích cest v tomto případě představuje použití obličejové polomasky (APF = 10) a jednorázové filtrační polomasky (APF = 10).

2) Aplikace AFP s faktorem ≥ 50 je nutná v případě, že se na pracovišti využívá lokální odsávací systém. Jako osobní ochranný pracovní prostředek se v tomto případě používá celobličejová pryžová maska (APF = 50) nebo speciální ochranná maska se samostatnou ventilací vzduchu (APF = 25).

3) V případě činností v prostředí vysoce kontaminovaném nanočásticemi např. během čisticí procedury nebo v případě sběru a recyklace výrobků s nanomateriály, je doporučována ochrana dýchacích cest na úrovni APF faktoru mezi 100 až 1000. Takovéto ochranné opatření je realizováno použitím celobličejové masky s nucenou cirkulací vzduchu a s hermetickým přetlakovým oblekem (APF = 1000).

Ve všech uvedených případech je samozřejmostí také používání ochranných rukavic. Nejčastěji se jako materiál doporučuje nitril, latex, polypropylen nebo speciální směsný polymer. Materiál používaných rukavic musí být volen s ohledem na druh nanomateriálu. V opodstatněných případech je doporučováno používat zdvojené rukavice, které musí dobře lícovat k pracovnímu oděvu (konci rukávu). Sundávání kontaminovaných rukavic musí být prováděno v zapnuté digestoři.

8.5 Bezpečnostní list

Důležitým nástrojem řízení rizik poskytujícím soubor informací o nebezpečích a vhodných postupech a opatřeních při nakládání s nanomateriály je bezpečnostní list. Bezpečnostní list má přesně danou strukturu, kterou je možné využít i pro nanomateriály. Do jaké míry je tento nástroj dostatečně specifický pro popis a správné zacházení s materiály, které obsahují nanomateriály nebo jimi přímo jsou, je v současné době ještě předmětem diskuzí. Například švýcarský Státní sekretariát pro hospodářské záležitosti SECO vydal v roce 2010 příručku ke zpracování bezpečnostního listu pro syntetické nanomateriály [105].

8.6 Bezpečnostní značení

Přestože se všeobecně nepředpokládá, že všechny druhy nanomateriálů musí představovat riziko pro člověka a životní prostředí, je z důvodů předběžné opatrnosti doporučováno řádné označování nanoproduktů či transportních balení příslušným výstražným značením. Stávající grafické symboly využívané pro vyjádření nebezpečí (viz ISO 3864) rozlišují tři symboly pro nebezpečné látky – látky radioaktivní, látky s biologickým účinkem a látky toxické (viz obrázek 51). Symbol pro tzv. nanotoxicitu však doposud nebyl oficiálně stanoven. Diskuse o potřebnosti tohoto kroku jsou již více méně uzavřené, otázkou však zůstává, jaký symbol bude zaveden.



Obrázek 51: Stávající symboly pro rizika spojená s nebezpečnými látkami dle ISO 3864.

Na internetu lze nalézt řadu návrhů, které již byly podrobeny kritice laické i odborné veřejnosti. Pro svou grafickou jednoduchost a výstižnost zvítězil u laické veřejnosti návrh skotské grafičky Shirley Gibson, který je uveden na obrázku 52. Nebylo však doposud rozhodnuto, zda bude oficiálně akceptován či nikoli.



Obrázek 52: Vítězný návrh pro vyjádření nebezpečí nanotoxicity [43].

8.7 Likvidace nežádoucích úniků

Problematicke zajišťování pracovního prostředí nanomateriály je věnována v příručkách a pokynech vysoká důležitost. Četnost čištění je zvolena podle druhu prováděných činností, například bezprostředně po provedené operaci, někdy stačí jednou denně po ukončení směny. Pro rutinní údržbu se doporučuje vysavač speciálně jen pro použití s HEPA filtrem (v žádném případě nepoužívat vysavač bez tohoto filtru). Jedná-li se o pracoviště vyrábějící nanomateriály s pyroforickými vlastnostmi, musí se dbát vysoké ostražitosti a používat vysavače v nevybušném provedení. Obsluha vysavače musí používat vhodný respirátor např. vybavený P100 filtrem. Možné je užití vlhké textilie nebo jednorázových ubrousků. Pro volné pracovní plochy a zařízení citlivá na vlhkost se používají elektrostatické čisticí utěrky z mikrovláken. Jako zvlhčovač je možno použít iso-propanol, vodu nebo jinou vhodnou kapalinu zvolenou dle doporučení nebo podle typu nanomateriálu. Musí se vzít v úvahu možná reakce s kapalinou a následný vznik požáru. Nedoporučuje se uklízení ofoukáváním volných ploch stlačeným vzduchem kvůli možným pyroforickým vlastnostem a také kvůli víření. Při veškeré manipulaci s nanomateriály si musí personál chránit pokožku rukou dvojitými nitrilovými rukavicemi. Veškeré náčiní a nádoby se omývají v digestoři. Manipulace s nízko aglomerovanými nanomateriály se nedoporučuje provádět v laminárním boxu, který směřuje proud vzduchu z HEPA filtrů přímo na obličej obsluhy. Nejvhodnější jsou rukavicové boxy, které spolehlivě zamezují expozici jak průnikem pokožky, tak přes respirační soustavu.

V případě neočekávané nebo havarijní události se postupuje podle předem vypracovaných havarijních postupů. Řízení následných operací a dekontaminačního postupu je svěřeno nejčastěji vedoucímu předmětného pracoviště. Kontaminované území musí být řádně viditelně označeno a musí být přijata opatření zabráňující vstup na kontaminované pracoviště nepovolaným osobám.

V případě drobného incidentu, kdy množství rozsypaného nanomateriálu nepřevyšuje 5 mg, se nejdříve kontaminované místo zvlhčí stříčkou s vodou a setře vlhkou utěrkou nebo papírovým kapesníkem navlhčeným v mýdlové vodě. Podobně při rozlití do 5 ml tekutiny s obsahem nanočástic se tekutina nasaje do vhodného adsorpčního materiálu (sanační tkaniny). Dekontaminace rozlité tekutiny by měla být provedena dříve, než místo incidentu uschne.

9 Měření aerosolů v pracovním ovzduší s důrazem na nanočástice

9.1 Velikostní parametry měřených aerosolů

Aerosol je souborem částic obvykle značného počtu ($10^2 - 10^9$ v cm^3) o různých velikostech (rozsah až 5 řádů) a složení (tj. o různých fyzikálně-chemických vlastnostech). Stojíme-li před úkolem změřit parametry tohoto souboru, je velmi nepraktické a nevhodné jej charakterizovat výpisem charakteristik jednotlivých částic či velikostních skupin. Naopak, optimální je určit počet (nebo povrch či hmotnost) částic ve vybraných velikostních skupinách neboli stanovit velikostní distribuci částic v aerosolu. Aby to však bylo jednoduše možné, je nutné definovat určitý standardní velikostní parametr, který nebude závislý na reálné velikosti částice (reálném průměru), jejím složení, hustotě či tvaru. Proto byl zaveden ekvivalentní průměr [113].

Ekvivalentní průměr je průměr hypotetické kulové částice o standardní měrné hustotě ($1000 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$), která má stejnou hodnotu měřených fyzikálních veličin jako sledovaná částice. Tyto parametry jsou pro popis chování částic v ovzduší zcela klíčové, protože dokáží aproximovat některé fyzikální charakteristiky dané částice. Často je používán např. aerodynamický průměr. Ten má „imaginární“ částice, která by byla složena z vody a měla by v gravitačním poli Země stejnou pádovou rychlost jako reálná částice [111].

Vzájemný vztah reálného D_g a aerodynamického průměru D_p se odvozuje od pádových rychlostí zkoumané a standardizované částice. Jsou-li si totiž tyto rychlosti rovny a máme-li dvě kulové částice, pak pro ně platí vztah popsáný rovnicí 10:

$$\rho_p C_{cD_g} D_g^2 = \rho_o C_{cD_p} D_p^2 \quad (\text{rovnice 10})$$

kde ρ je hustota sledované (p) a kulové standardizované (o) částice, C_c Cunninghamův korekční faktor (je funkcí velikosti částice) pro reálný (D_g) a aerodynamický (D_p) průměr částice.

Neliší-li se příliš měrné hustoty měřené a standardní částice a nebo je-li částice větší než 1 μm , pak poměr Cunnighamových korekčních faktorů je přibližně roven 1 a rovnice 10 pro výpočet aerodynamického průměru částice D_p se zjednoduší na vztah popsany rovnicí 11:

$$D_p = D_g \cdot \sqrt{\frac{\rho_p}{\rho_o}} \quad (\text{rovnice 11})$$

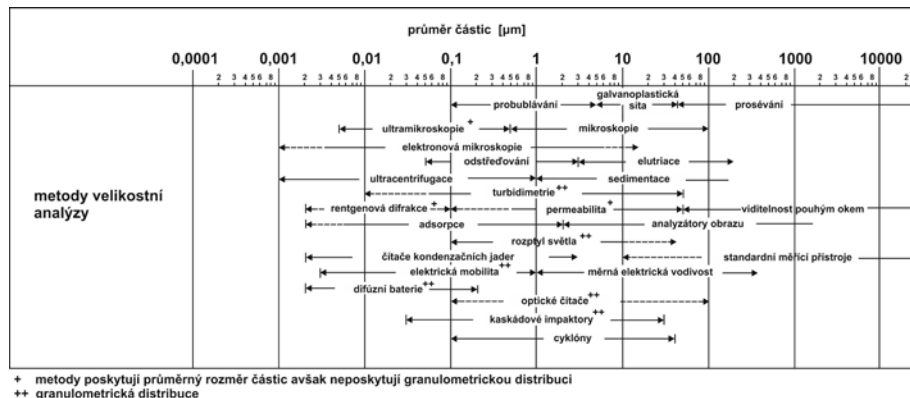
Z výše uvedených rovnic 10 a 11 vyplývá, že reálný a aerodynamický průměr částice se mohou velmi lišit v závislosti na měrné hmotnosti částice (hustotě materiálu, který jej tvoří). Například se obecně předpokládá, že průměrná hustota částic menších než 1 μm činí 1,5 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$. Aerodynamický průměr takové částice je tudíž přibližně 1,22-krát větší než její reálný průměr [28]. Naopak částice z materiálů o malé hustotě (polystyren) se budou chovat jako částice podstatně menší. Díky skutečnosti, že nanometrické částice jsou velmi porézní a často i duté, je výše uvedený přepočten pro tuto velikostní skupinu zatížen velkou chybou [113]. Měrná hmotnost takto malé částice se totiž značně rozchází s hodnotou ρ_p pro danou látku, ze které je nanočástice tvořena.

9.2 Používané metody

S rozvojem fyziky a fyzikální chemie bylo postupně vyvinuto mnoho metod a technik dobře využitelných pro stanovování širokého spektra měřitelných parametrů mikro- a nanoobjektů. Některé z nich jsou určeny pro měření v kapalném prostředí; jiné umožňují měřit parametry aerosolů (tj. částic rozptýlených v plynném médiu) a k dispozici je také celá řada metod pro měření v pevném skupenství, například na filtru či destičce. Každá technika využívá jiné fyzikální principy, což při jejich kombinaci umožňuje získávat poměrně spolehlivé a zajímavé výsledky. Každá metoda má však svá omezení, ať už se jedná o velikostní rozsahy částic, pro které je dané měření z fyzikálních důvodů možné provádět, nebo o interferenci, kdy jsou naměřené hodnoty zatíženy chybou stanovení.

V současnosti existují kromě nepřímých metod také metody umožňující přímá stanovení různých parametrů a to v reálném čase. K dispozici jsou již i systémy postavené na kombinaci různých měřících (fyzikálních) principů umožňující vizualizovat stanovované ultrajemné částice, určovat jejich granulometrické struktury a tvarové charakteristiky či provádět neinvazivní chemickou analýzu. Na obrázku 53 jsou uvedeny některé z používaných metod, které jsou základem celé řady přístrojů či detekčních technik [1].

Pro měření suspendovaných částic ve vnitřním prostředí včetně pracovního se v současnosti využívají v hygienické praxi dva základní postupy, a to nepřímá gravimetrická stanovení po záchytu částic aerosolu na filtru a přímé kontinuální postupy [36]. O hlavních metodách pro měření aerosolů v pracovním ovzduší s důrazem na nanočástice bude blíže pojednáno v následujících kapitolách.

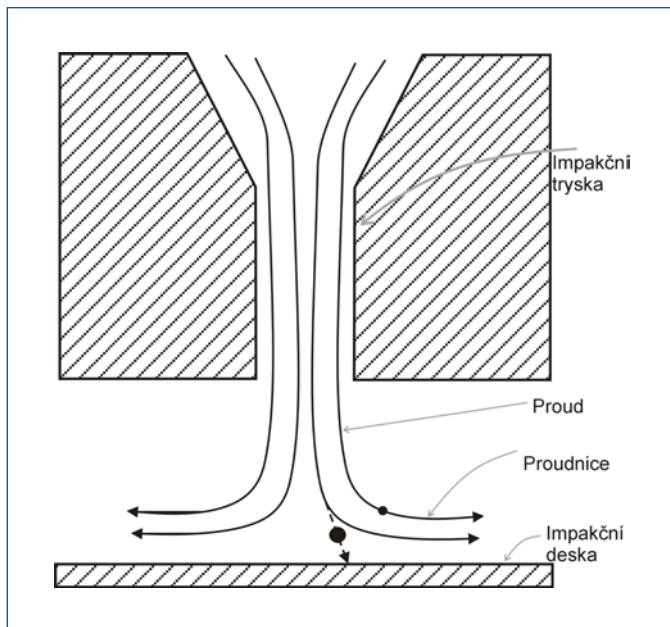


Obrázek 53: Schéma metod používaných pro měření [1].

9.2.1 Měření na principu urychlení aerosolových částic v proudu vzduchu

Zařízení, ve kterých jsou částice separovány z proudu aerosolu překážkou, postavenou proudem do cesty se nazývají impaktory. Principem impakce je urychlení proudu vzduchu průchodem zúženou kruhovou nebo obdélníkovou tryskou s následným ostrým zakřivením jeho dráhy (viz obrázek 54). S proudem vzduchu jsou v trysce rovněž urychleny aerosolové částice. Menší z nich kopírují dráhu proudnic vzduchu. Větší částice pak, díky své větší setrvačnosti, při změně směru z proudu vzduchu vylétají a narážejí na impakční desku, kde jsou zachyceny.

Nejčastěji jsou používány impaktory separující velikostní frakce PM1, PM2.5 a PM10, popř. PM4, které jsou běžně používány pro selekci na vstupu do velké části měřicích zařízení.



Obrázek 54: Princip impaktoru [111].

Integrální odběrová zařízení

Při měření aerosolů pomocí integrálních odběrů dochází k záchytu aerosolových částic předem separované frakce na filtračním médiu. Jedná se o nejběžnější metodu záchytu při vzorkování aerosolových částic. Záchyt na filtru je rovněž obvykle používán k čištění vzduchu a dalším aplikacím. Odběry na filtry jsou jednoduchou, univerzální a ekonomickou metodou. Ačkoli jsou hlavní principy záchytu částic na filtru (impakce, intercepce, difúze) dobře známy, komplexně se jedná o velmi složitý proces a existuje ještě mnoho předmětů výzkumu v této oblasti.

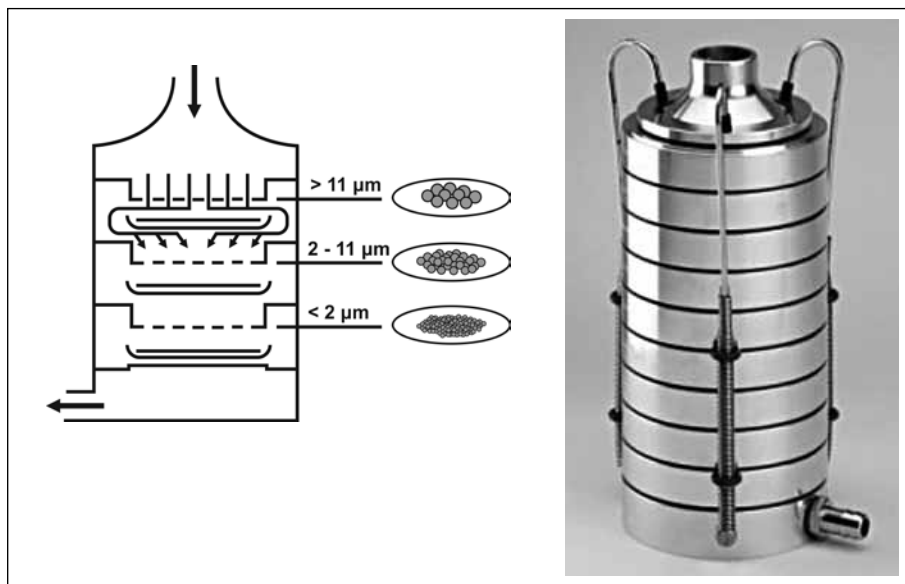
Při odběru je vzorek ovzduší prosáván přes separační hlavici za standardního a konstantního průtoku. Hmotnostní koncentrace suspendovaných částic se stanoví gravimetricky, tj. po přepočtu rozdílů hmotnosti exponovaného a neexponovaného filtru na odebrané množství vzorku vzduchu [36]. Gravimetrické stanovení se používá jako referenční metoda.

Filtr pro odběr vzorku může být různého typu (textilní, vláknitý, membránový, ...) a s různou hustotou výplně (resp. porozitou). Pojem hustota výplně značí poměr objemu vláken nebo membrány filtru k jeho celkovému objemu nebo také zapl-

něnost (celistvost). Porozita je poměr objemu mezer ve filtru k jeho celkovému objemu (1 - hustota výplně) [336]. Volba vhodného filtru závisí na předpokládaných charakteristikách odebíraného aerosolu a na konkrétních požadavcích na měření. Zohledněna by měla být rychlost a celkový objem prosávaného vzduchu, předpokládaná koncentrace, velikost a tvar aerosolových částic, vlhkost, popř. plánované následné chemické analýzy zachycených částic apod. Například pro submikronové částice jsou, při nízké koncentraci aerosolů, neekonomičtější volbou vláknité filtry. O vyhodnocení vzorku gravimetrickou metodou je dále podrobněji pojednáno v kapitole 9.8.2.

Kaskádní impaktor

Kaskádní impaktor je také založen na principu impakce. Stanovuje hmotnostní distribuci aerosolu separací aerosolových částic podle velikosti jejich aerodynamického průměru. Skládá se ze série několika po sobě následujících sběrných pater s konkrétními charakteristickými mikroclonami. Každé patro tak zajišťuje zachycení částic v přesně definovaném velikostním intervalu, což umožňuje získání separace jednotlivých velikostních frakcí. Grafické znázornění principu kaskádového impaktoru je uvedeno na obrázku 55a [337].



Obrázek 55a: Princip třístupňového Andersenova kaskádního impaktoru [337].

Obrázek 55b: Andersenův kaskádní impaktor [340].

Jednotlivá patra kaskádního impaktoru jsou složena ze sady kruhových nebo obdélníkových trysek umístěných nad impakčním talířem. Aerosolové částice jsou, stejně jako u jednopatrového impaktoru, v trysce urychleny. Menší částice jsou nesené proudem vzduchu do dalšího patra, zatímco větší částice mají větší setrvačnost, vylétávají tedy z proudu vzduchu a naráží na impakční talíř, kde jsou zadrženy na olejové nebo tukové vrstvě [336, 337].

Kaskádních impaktorů existuje více druhů, např. Bernerův impaktor, impaktor MOUDI, Andersenův impaktor (viz obrázek 55b). Nejčastěji se skládají z 5 až 10 pater, přičemž poslední patro pro nejjemnější částice může být schopno na svém filtru zachytávat aerosolové částice o aerodynamických průměrech až v nanoměřítku [31].

V závislosti na modelu může být kaskádní impaktor použit pro statické vzorkování aerosolů nebo pro dynamické (osobní) vzorkování. Kromě toho je možné podrobit částice usazené na všech patrech dalším analýzám, například pro získání informací o krystalické struktuře nebo pro stanovení chemického složení částic atd.

Elektrický nízkotlaký impaktor (ELPI)

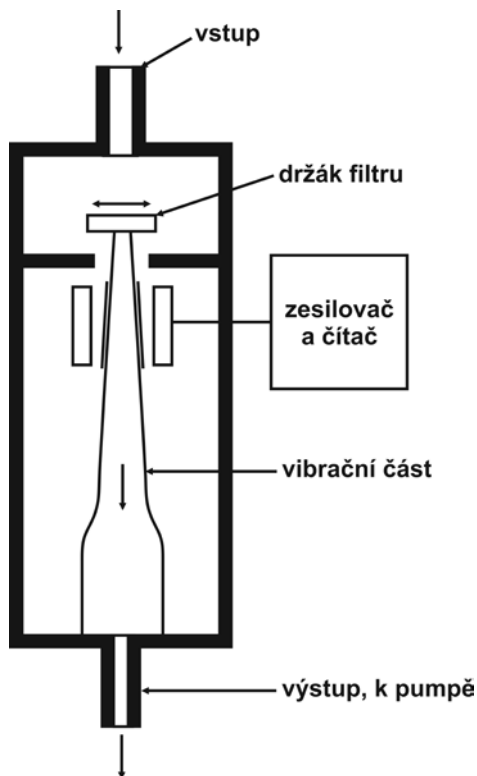
Přístroj ELPI (Electrical Low Pressure Impactor) slouží k online měření koncentrace počtu částic v ovzduší a současně poskytuje informaci o velikostní distribuci částic od 7 nm do 10 μm . Jde o nízkotlaký kaskádní impaktor, který je schopen separovat částice s menším aerodynamickým průměrem, než kaskádní impaktory pracující při atmosférickém tlaku. Počet částic deponovaných na sběrných patrech ELPI se zjišťuje měřením elektrického proudu. Částice aerosolu jsou na vstupu do zařízení nabity koronárním výbojem. Tento náboj je poté neutralizován depozicí částic na jednotlivých sběrných patrech. Měření elektrického proudu na každém patře umožňuje určit početní koncentrace částic dané velikostní skupiny. Je-li znám vztah mezi počtem elektrických nábojů každé částice a jejím známým průměrem, lze spočítat distribuci velikosti částic. Je třeba poznamenat, že neodmyslitelným parametrem je také hustota částic (gravimetrický faktor), která spolu s nábojem ovlivňuje místo dopadu každé z nich. Tato vlastnost je nicméně v průmyslovém prostředí málokdy známa.

ELPI umožňuje monitorovat distribuci velikosti částic v reálném čase, což je výhodou. Hmotnost měřicího systému však značně omezuje jeho použití výlučně na statické vzorkování. Stejně jako u ostatních impaktorů mohou být vzorky z každého impakčního patra podrobeny následným chemickým analýzám. Tato možnost je velmi užitečná zejména pro poslední čtyři patra zachytávající aerosolové částice v nanometrickém měřítku [30, 350].

Oscilační mikrováhy (TEOM)

Existuje několik přístrojů, které umožňují měřit hmotnostní koncentrace aerosolů tvořených převážně ultrajemnými částicemi, avšak tato veličina je obvykle stanovována na základě numerického přepočtu z hodnoty celkového počtu detekovaných částic. Pakliže potřebujeme znát s maximální přesností hmotnostní charakteristiky stanovovaného aerosolu, je nutné využít principů gravimetrických metod [111]. Většina těchto metod ale obvykle umožňuje stanovit hmotnostní koncentraci aerosolu následně až po deponování určitého množství hmoty na filtru. Jedním z mála citlivých přístrojů, které lze použít pro měření hmotnostní koncentrace ultrajených aerosolů v reálném čase na pracovišti, jsou oscilační mikrováhy - Tapered Element Oscillating Microbalance (TEOM).

Toto automatizované zařízení je schopno v podstatě okamžitě a neustále sledovat hmotnostní koncentraci částic. Přístroj se skládá z kónické části, což je dutá ocelová nebo skleněná zužující se trubice, na jejímž konci je připevněný filtr, na kterém se při měření deponuje aerosol (viz obrázek 56b). Tlustší část kónické trubice je pevně přichycena a zúžený konec s filtrem příčně kmitá s frekvencí několika stovek hertzů. Naakumulovaná hmota aerosolu pak snižuje rezonanční frekvenci zařízení, jejíž velikost je nepřímo úměrná hmotnostní koncentraci aerosolu. Frekvence oscilace kónického elementu je sledována elektronicky s kladným nastavením zpětné vazby. Tato konfigurace vrací zpět do systému právě takové množství energie, které zajistí přirozenou frekvenci oscilace trubice. Frekvence se snižuje podle množství aerosolu, které se akumuluje na filtru. Oscilační trubice a filtr se udržují při konstantní teplotě 50 °C, aby byly odstraněny těkavé látky [338, 339]. Princip oscilačních mikrováh TEOM je zobrazen na obrázku 56a. Jejich nevýhodou je jejich velikost a hmotnost, která je předurčuje jen k použití ke statickým analýzám. Nejčastěji jsou využívány jako referenční přístroj stanic monitorujících kvalitu venkovního ovzduší (imisní monitoring).



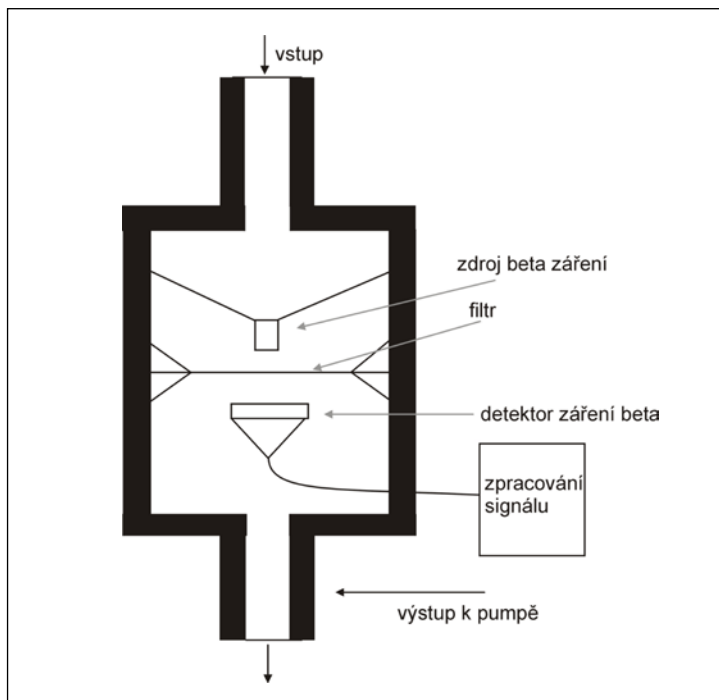
Obrázek 56a: Schéma oscilačních mikrováh TEOM [111].



Obrázek 56b: Kónická vibrační trubice oscilačních mikrováh TEOM [341].

Beta prachoměr

Dalším automatickým online zařízením, které dokáže měřit hmotnostní koncentraci různých frakcí aerosolu, je beta prachoměr. Zde jsou částice, jako u mnohých zařízení, nejprve separovány a následně je požadovaná velikostní frakce deponována na filtr, který se nachází mezi beta zářičem a detektorem beta záření. Hmotnost deponovaných částic je určena jejich schopností zeslabovat intenzitu beta záření. Princip beta prachoměru je graficky znázorněn na obrázku 57 [339].



Obrázek 57: Schéma beta prachoměru [111].

9.2.2 Měření na principu difúze

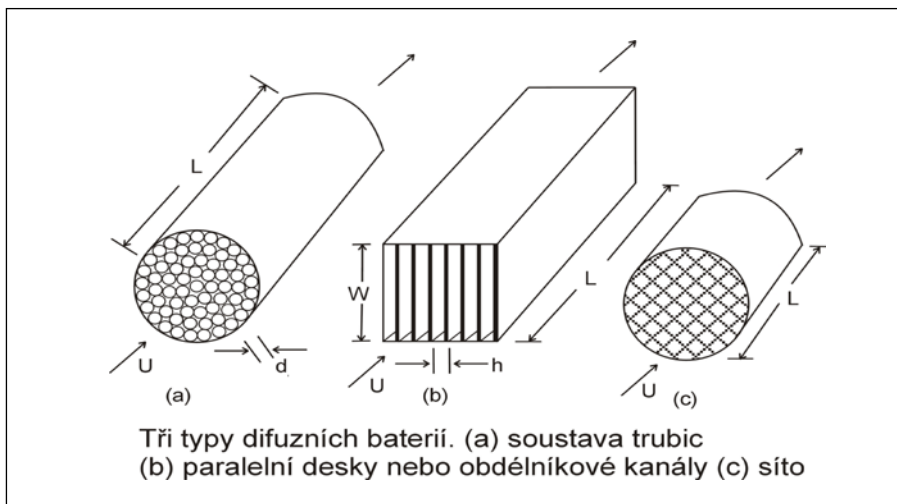
Difúze je proces rozptylování se částic v prostoru na základě difuzního gradientu. Veškeré látky, tedy i aerosolové částice, mají tendenci přecházet z prostředí se svou vyšší koncentrací do prostředí s nižší koncentrací. Přírozenou vlastností látek je, že pokud se její částice mohou pohybovat, tak se rozptylují do celého prostoru, kterého mohou dosáhnout. Postupně tak ve všech jeho částech vyrovnají svou koncentraci s cílem dosáhnout energeticky nejvýhodnějšího stavu. Difúze, konkrétně pohyb na základě Brownova pohybu, je hlavní hybnou silou nejmenších aerosolových částic. Oba procesy jsou charakterizovány difuzním koeficientem a rovněž se jich využívá při měření nanočástic.

Difúzní baterie

Difúzní baterie je aerosolový spektrometr používaný pro měření částic ve velikostním rozmezí 1 až 200 nm. Početní distribuce je měřena na základě difuzní ztráty částic v systému kanálek. Aerosolové částice, díky Brownovu pohybu, narážejí a následně ulpívají na stěnách kanálek, přičemž klíčovými parametry jsou difuzní

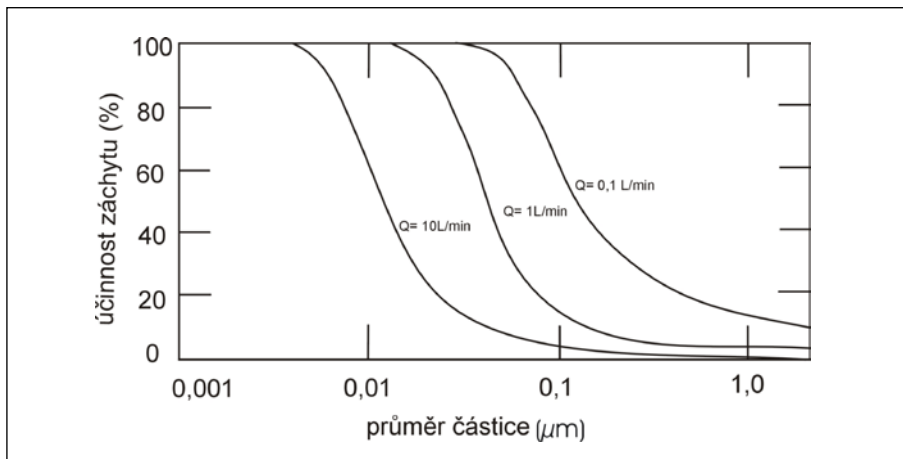
koeficient částic, délka difúzní baterie a objemový průtok aerosolu (resp. plocha kanádků a rychlost průtoku aerosolu) [111]. Důležitou podmínkou při měření je laminární tok proudu vzduchu.

Difúzní baterie mohou být různých typů, například v podobě soustavy trubic, nebo paralelních desek, popřípadě obdélníkových kanálů. V praxi se také využívá síťových difúzních baterií [336]. Jednotlivé typy jsou znázorněny na obrázku 58.



Obrázek 58: Tři typy difúzních baterií. (a) soustava trubic (b) paralelní desky nebo obdélníkové kanály (c) síťo [111].

Velkou nevýhodou difúzních baterií, oproti impaktorům, je ostrost jejich „Cut-off diametru“. Tzv. „mezni průměr částice“ (Cut-off particle diameter) je velikost částice, která má stejnou pravděpodobnost (50%), že separačním stupněm projde, jako že se na něm zachytí. Někdy se také nazývá d_{50} [336]. Průběh závislosti účinnosti zachytu na velikosti částic u difúzních baterií není tedy tak ostrý, jako u impaktorů a „Cut-off diameter“ má rozsah až jednoho řádu (viz obrázek 59), což se odráží na přesnosti separace částic.



Obrázek 59: Závislost účinnosti zachytu na velikosti částic pro difuzní baterii z paralelních desek (třicet kanálů, každý $8 \times 0.1 \times 20 \text{ cm}$) při třech hodnotách průtoků [111].

9.2.3 Měření využívající foretické jevy

Další z možností měření aerosolových částic je využití foretických jevů. Mezi foretické jevy patří zejména termoforéza, fotoforéza a difuzoforéza. Termoforéza je pohyb částic v teplotním gradientu, tzn. z teplejší do chladnější oblasti. V oblasti vyšší teploty mají molekuly větší kinetickou energii, takže při nárazu na povrch částice z této strany udělují částici větší impuls než molekuly, které do ní narážejí z opačné, chladnější strany [114].

Fotoforéza představuje pohyb částic vyvolaný nesymetrickou absorpcí světla uvnitř částice, způsobený osvětlením částic z jedné strany. Příčinou fotoforézy je rozdílná teplota na osvětlené a neosvětlené straně částice - jde o zvláštní případ termoforézy. Rozložení teploty uvnitř částice závisí na jejich rozměrech, tvaru, průsvitnosti i na indexu lomu, takže může být značně rozdílné. Neprůsvitné částice se obvykle pohybují ve směru světelného paprsku (kladná fotoforéza). U průsvitných částic může být pozorována i negativní fotoforéza, protože paprsky lámající se v částici, mohou zahřívát její zadní stěnu více než přední, obrácenou ke zdroji světla [114].

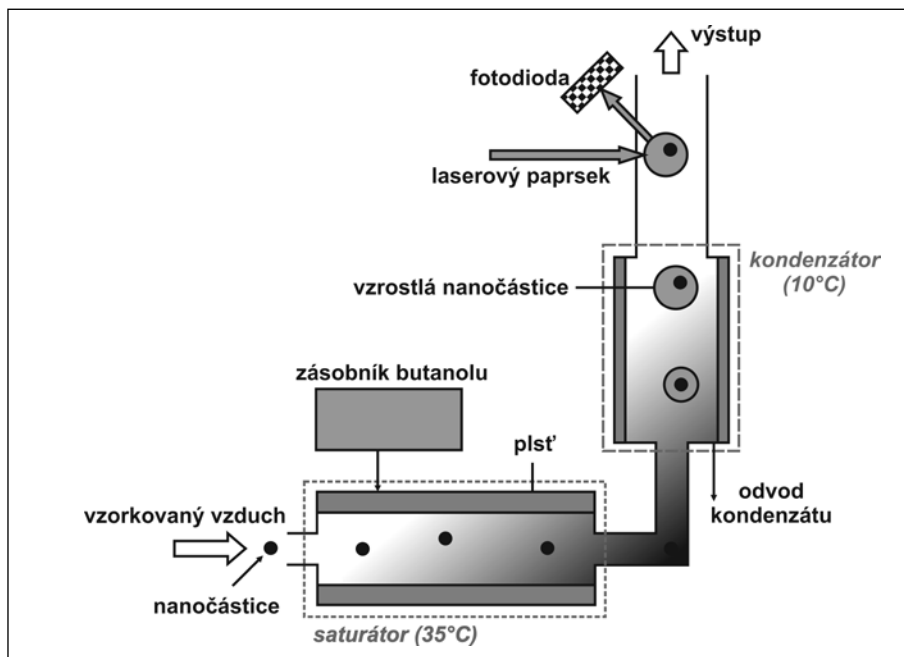
Difuzoforéza je pohyb částice vlivem koncentračního spádu (gradientu) některé složky plynné směsi [336]. Vzhledem k tomu, že měření na základě foretických jevů není v praxi příliš využíváno, nebudou zde dále uváděny žádné konkrétní měřicí přístroje.

9.2.4 Měření na principu kondenzace

Kondenzace (kapalnění) je opakem vypařování. Jedná se o skupenskou přeměnu, při které se plyn mění na kapalinu. Je to základní proces vzniku a růstu aerosolových částic v přírodě. Při kondenzaci dopadá na povrch částice za jednotku času více molekul páry, než jej opouští. Tento proces vede k jejímu růstu, čehož se v praxi využívá při měření aerosolových částic submikronové velikosti [336].

Kondenzační čítač částic (CPC)

Kondenzační čítač částic umožňuje určit koncentraci počtu nanočástic ve vzorku vzduchu pomocí laserové detekce. Pro úspěšnou detekci optickým rozptylem světla, částic s průměrem menším než 100 nm, je potřeba, aby tyto částice tzv. uměle „vyrostly“. Toho lze dosáhnout tak, že vzorek aerosolu vstoupí do komory přesycené párou alkoholu (1-butanol či 1-propanol) nebo vody. Zde z důvodu adiabatické expanze pára na částicích, jako na kondenzačních jádrech, kondenzuje tak, že narostou přibližně na 10 μm v průměru. S použitím nejcitlivějších přístrojů je pak pomocí tohoto růstu částic možno detekovat i částice o velikosti dvou nanometrů v průměru. V závislosti na typu přístroje, je možno měřit koncentrace od 10^4 do 10^7 částic. cm^{-3} . Princip CPC je uveden na obrázku 60 [111, 342, 343].



Obrázek 60: Schéma kondenzačního čítače částic (CPC) [343].

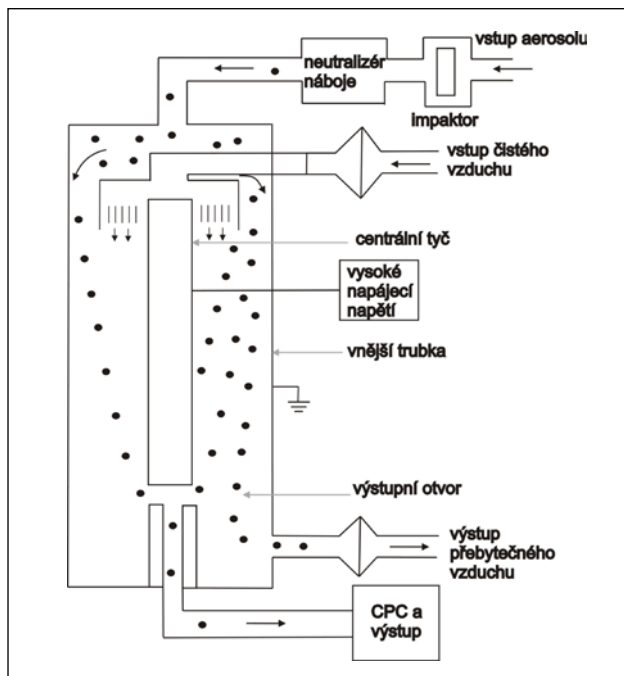
Kondenzační čítač částic měří kompletní vzorek aerosolu bez rozlišení mezi různými velikostmi částic. Nejčastěji jsou tyto přístroje používány k monitoringu čistých místností. Pro čisté místnosti jsou navrženy standardy v jednotkách koncentrace počtu nanočástic. Velikost a hmotnost zařízení omezuje jejich využití především pro účely environmentálního vzorkování. Ale existují i přenosné verze těchto přístrojů, které se dají držet v ruce. Lze je používat jako nástroj pro detekci zdrojů ultrajemných částic trvale lokalizovaných na jednom místě či dočasně existujících. Maximální měřitelná koncentrace těchto přístrojů se pohybuje mezi $1 \cdot 10^5$ až $5 \cdot 10^5$ částic. cm^{-3} . To znamená, že jsou vhodné pro použití v situacích, kdy je nepravděpodobné, že tyto hodnoty budou překračovány [338].

9.2.5 Měření na principu pohyblivosti v elektrickém poli

Přístroje tohoto typu využívají při svém měření tzv. „Elektrické pohyblivosti“ neboli „Elektrické mobility“ částic. Elektrická pohyblivost je schopnost částic pohybovat se v externím elektrickém poli. Jedná se o vlastnost aerosolové částice, která určuje jak velké konečné rychlosti dosáhne v elektrickém poli jednotkové síly [336].

Skenovací třídič pohyblivosti částic (SMPS)

Zvláštní skupinou přístrojů jsou skenovací třídiče pohyblivosti částic (Scanning Mobility Particle Sizer – SMPS). Jedná se o velice sofistikovaný měřicí systém, který dokáže měřit velikostní distribuci částic. Skládá se ze zařízení pro velikostní klasifikaci částic na základě jejich pohyblivosti – EC (Electrical aerosol classifier) spojeným se zařízením pro měření počtu částic – CPC (Condensation Particle Counter). Principem měření systému SMPS je, že Elektrický třídič (klasifikátor) aerosolů (EC) nejprve vybere interval velikostí částic vzorkovaného aerosolu a Kondenzační čítač částic (CPC) následně tyto roztríděné částice spočítá. Elektrický klasifikátor se skládá z Neutralizéru a Diferenciálního třídiče pohyblivosti částic (DMA - Differential Mobility Analyse). Před vstupem do DMA musí být částice v Neutralizéru neutralizovány za pomoci radioaktivních beta zářičů (^{85}Kr , ^{241}Am), aby mohlo být dosaženo rovnovážného stavu nabití. Samotná selekce částic uvnitř DMA probíhá v elektrostatickém poli mezi koncentrickými elektrodami. Pouze část z nich, se získanou elektrickou mobilitou, se pohybuje dále po trajektorii a dosáhne výstupu. Skenování elektrického pole pak umožňuje výběr různých velikostí částic k následnému sestavení distribuce velikosti částic. Pouze částice určité velikosti resp. pohyblivosti se dostanou do úzkého výstupního prostoru ve spodní části vnitřní elektrody a jsou jako monodisperzní proud detekovány pomocí CPC. Elektrické pole se stále zvětšuje, tak aby se dosáhlo požadovaného velikostního spektra. [32]. Celý systém SMPS je plně automatizovaný. Schéma DMA ukazuje obrázek 61.



Obrázek 61: Schéma Diferenciálního třídiče pohyblivosti částic (DMA) [111].

V současné době existuje několik druhů přístrojů od různých výrobců. Všechny ve své podstatě fungují stejně. Nejdokonalejší verze jsou schopny počítat částice o průměru 1 nm až 1000 nm [338], při postupných změnách napětí na DMA od 20 V do 10 kV. Značná velikost a hmotnost tohoto přístroje omezuje jeho použití pouze pro statické vzorkování, nicméně někteří výrobci již nabízejí varianty o hmotnosti okolo 10 kilogramů, které lze převážet v mobilních transportních boxech. V některých evropských zemích ovšem přítomnost vnitřního zdroje radioaktivity omezuje použití SMPS v laboratoři [30]. V ČR je pro provoz tohoto zařízení nutné získat příslušné oprávnění od Státního úřadu pro jadernou bezpečnost.

9.2.6 Měření na základě optických vlastností

Přístrojů využívajících pro svá měření optických vlastností aerosolových částic je opět celá řada. Pracují buď na principu absorpce, nebo rozptylu světla částicemi. Paprsek světla je průchodem částic zeslabován (pohlčován) v závislosti na materiálu a velikosti částice. Částice mohou absorbovat pouze světlo určité vlnové délky (tedy jen některou barvu) nebo celé spektrum. Rozptyl světla je složitý jev,

při kterém záření dopadající na částici je s různou intenzitou rozptylované do různých směrů. Intenzita rozptýleného světla závisí zejména na poměru vlnové délky záření a průměru částice, úhlu pozorování a indexu lomu částice. Rozptyl je velmi citlivým nástrojem pro měření koncentrace aerosolů a velikosti částic. Signál měřitelného rozptýleného světla vytváří jednotlivé částice o velikosti nad 100 nm, nelze jej tedy použít pro detekci nanoaerosolů a proto zde nebudou jednotlivé metody měření popisovány detailněji, tak jako v ostatních kapitolách [111].

Přístroje, které měří množství světla rozptýleného oblakem částic, a to zpravidla v úzkém rozsahu úhlů dopadu světla, se nazývají fotometry. Nefelometry pak měří množství světla rozptýleného oblakem částic v širokém rozsahu úhlů dopadu světla. Optické čítače (jednotlivých) částic (Optical particle counter – OPC) jsou spektrometry pro měření velikosti aerosolů, které rozlišují částice podle množství světla rozptýleného každou částicí [336].

Hlavní výhodou optických metod měření je jejich vysoká citlivost, minimální ovlivnění měřeného aerosolu (nedochází k fyzickému kontaktu s částicemi) a poskytování okamžitých informací. Jsou tedy vhodné pro kontinuální monitoring. Jejich nevýhodou, včetně omezení použití pouze pro částice o velikosti nad 100 nm, je, že rozptyl světla může být citlivý na malé změny v indexu lomu (poměru rychlosti světla ve vakuu k rychlosti světla v příslušném materiálu), úhlu rozptylu, velikosti nebo tvaru částic, což může vést k chybným výsledkům [111].

9.2.7 Mikroskopie

V současnosti již existuje celá řada zobrazovacích metod umožňujících nanočástice nejen vizualizovat, ale i měřit jejich velikost, analyzovat prvkové složení, či zjistit řadu dalších fyzikálních a chemických charakteristik. Níže jsou uvedeny pouze některé typy z nich, jejichž kombinacemi a modifikacemi vznikla již celá řada dalších metod.

Optické mikroskopy jsou zde okrajově zmíněny pouze z důvodu, že se jedná o hlavní zobrazovací techniku větších submikronových (nad 0,3 μm) a mikronových částic, nikoli však nanočástic.

Optické mikroskopy

Slouží pro zobrazení malého sledovaného objektu ve větším zvětšení. Obecně pod označením mikroskop je obvykle myšlen optický mikroskop, který pro zobrazení využívá světelných paprsků. Ten je však nevhodnější pro měření pevných částic, které mají průměr mezi 300 a 20 000 nm (tj. 0,3 – 20 μm) [111]. Objekty menších rozměrů (nanorozměrů) zobrazit nedokáže, pro tyto účely se využívá elektronových mikroskopů a dalších technik.

Elektronové mikroskopy

Elektronový mikroskop je stejně jako světelný mikroskop optický přístroj, ve kterém jsou ale fotony nahrazeny elektrony a skleněné čočky elektromagnetickými čočkami. Elektromagnetická čočka je v podstatě cívka, která vytváří vhodně tvarované magnetické pole. Jedním ze základních parametrů všech mikroskopů je jejich mezní rozlišovací schopnost. Protože mezní rozlišovací schopnost je úměrná vlnové délce použitého záření a elektrony mají podstatně kratší vlnovou délku než má viditelné světlo, má elektronový mikroskop mnohem vyšší rozlišovací schopnost a může tak dosáhnout mnohem vyššího efektivního zvětšení (až 1 000 000×) než světelný mikroskop. Je proto vhodný pro sledování nanoobjektů [347].

Mezi základní verze elektronových mikroskopů využívaných pro měření a vizualizaci nanoobjektů patří:

- Transmisní elektronový mikroskop
- Rastrovací elektronový mikroskop
- Elektronová mikrosonda

Principy těchto elektronových mikroskopů jsou podrobněji popsány níže.

Transmisní elektronový mikroskop

Transmisní elektronový mikroskop (Transmission Electron Microscope – TEM) je nejdéle využívaným přístrojem pro měření a pozorování předmětů s nanorozměry. Vnitřní strukturu vzorku zobrazuje pomocí prošlých elektronů (TE). TEM byl první komerčně vyráběný typ elektronového mikroskopu. Slovo „transmisní“ v názvu je odvozeno z toho, že elektrony procházejí skrz vzorek a až pak jsou detekovány. Z toho vyplývá, že urychlovací napětí elektronů musí být dostatečně vysoké (100-400 kV), aby měly dostatečnou energii projít vzorkem. A dále je z tohoto důvodu nutné používat velmi tenké vzorky (10-500 nm). Vzorky musí být také zbaveny vody z důvodů vysokého vakua v tubusu mikroskopu [347].

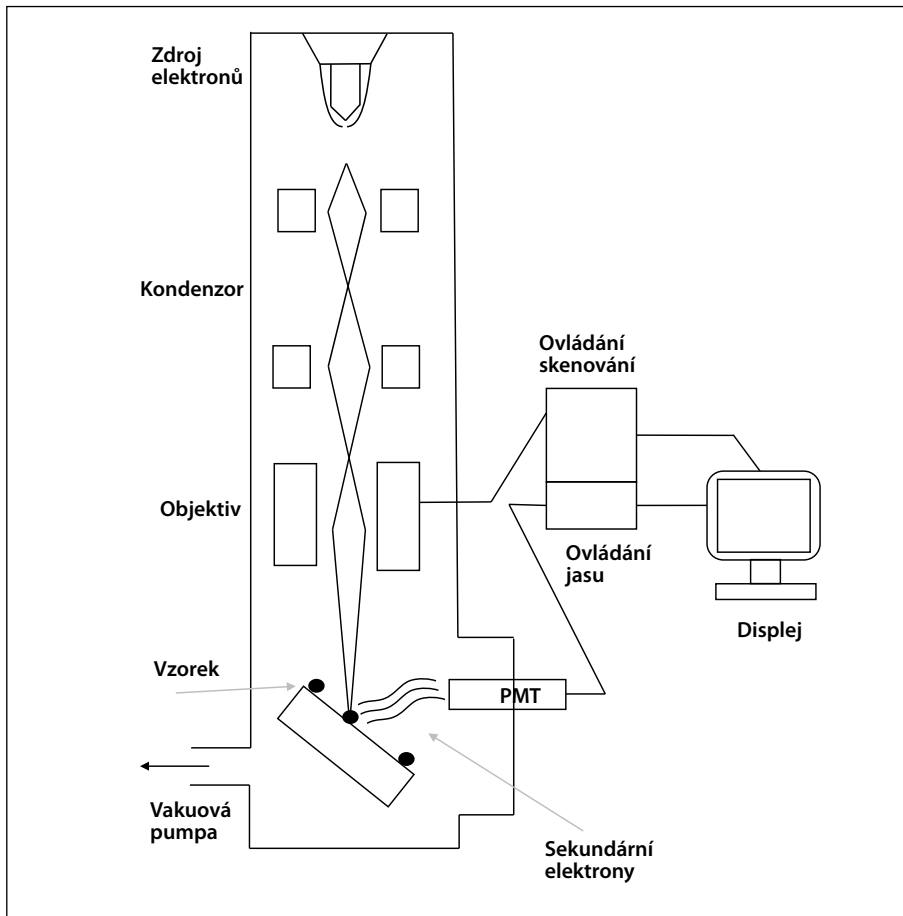
Rastrovací elektronový mikroskop

Druhou nejběžnější konstrukcí elektronového mikroskopu je Rastrovací elektronový mikroskop (Scanning Electron Microscope – SEM) (viz obrázek 62). Ačkoli SEM dosahuje rozlišení pod 1 nm, nelze jej použít pro rozlišení jednotlivých atomů. Rozlišení tohoto mikroskopu není dáno zvětšením elektronových čoček, ale schopností soustředit svazek elektronů na co nejmenší plochu o rozměru až 0,4 nm, která je po povrchu měřeného vzorku posouvána řádek po řádku pomocí vychylovacích cívek. Výsledný obraz se pak vytváří postupným skenováním. Můžeme se tedy setkat i s názvy řádkovací nebo skenovací elektronový mikroskop [348].

K měření se využívají různé techniky měření primárních i sekundárních odražených i rozptýlených elektronů BSE (Back-Scattered Electrons), EBSD (Electron Backscatter Diffraction) nebo analýzy rentgenového záření metodami EDS (Energy

Dispersive X-ray Spectroscopy) a další, které je možné měřit pomocí integrálních detektorů. Spektrální analýzou detekovaných částic a záření lze určovat i chemické složení jednotlivých povrchových struktur. Jednoduchá příprava vzorků a snadná interpretace obrazu (narozdí od TEM) činí SEM velmi populárním a rozšířeným.

Výše uvedené rozdělení na dva základní typy je sice názorné, představuje ale v jistém smyslu zjednodušení. Celkem běžně se lze setkat např. s rastrovacím TEM (tzv. STEM) nebo detektorem prošlých elektronů instalovaným na SEM [347, 348].

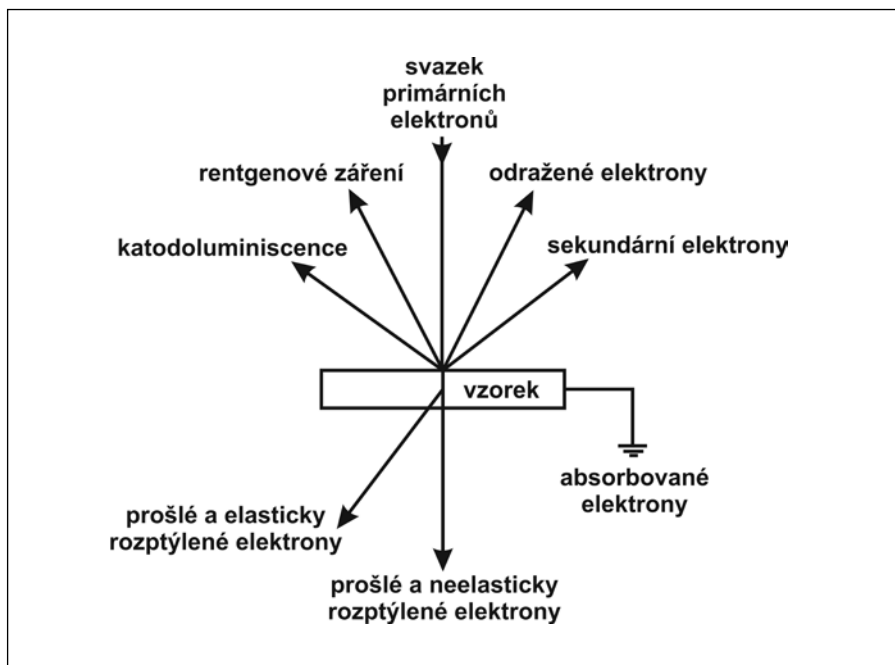


Obrázek 62: Schéma rastrovacího elektronového mikroskopu (Scanning Electron Microscope - SEM) [111].

Elektronová mikrosonda

Elektronová (resp. rentgenová) mikroanalýza je jedním ze specifických případů přístrojů, které vznikly modifikací některé metody či kombinací více metod. Elektronová mikroanalýza je nedestruktivní fyzikální metoda prvkové analýzy mikroobjemu pevné látky. K jejímu provádění slouží sofistikované zařízení elektronová mikrosonda (electron probe micro analyser – EPMA či electron probe instrument – EPI). Elektronová mikrosonda je kombinací elektronového rastrovacího mikroskopu (scanning electron microscope – SEM) a rentgenového mikroanalýzátoru (x-ray microanalyser – XMA). Metoda elektronové mikroanalýzy je založena na principu detekce a měření intenzity charakteristického rentgenového záření, které vzniká při dopadu ostře fokusovaného elektronového svazku na povrch analyzovaného objektu. Velikost oblasti, kde je generováno rentgenové záření závisí na urychlovacím napětí a složení vzorku [346].

Elektronová mikrosonda využívá všech výše uvedených interakcí, a proto má mnoho různých módů nastavení a měření (viz obrázek 63).



Obrázek 63: Interakce primárního svazku urychlených elektronů s pevným vzorkem.

Mikroskopie skenující sondou

Mikroskopie skenující (rastrující) sondou (Scanning Probe Microscopy - SPM) je soubor experimentálních metod určených ke stanovování struktury povrchu se subatomárním rozlišením ve směru kolmém k povrchu. SPM techniky využívají těsného přiblížení měřicí sondy ke vzorku [349].

Mezi základní verze elektronových mikroskopů využívaných pro měření a vizualizaci nanoobjektů patří:

- Rastrovací tunelovací mikroskop
- Mikroskopie atomárních sil
- Další příbuzné metody

Principy těchto skenovacích mikroskopů jsou podrobněji popsány níže.

Rastrovací tunelovací mikroskop

Základem funkce skenovacího (rastrovacího) tunelového mikroskopu (Scanning Tunneling Microscope – STM) je monitorování proudu, který protéká mezi vodivým vzorkem a hrotem ve vakuu bez jejich fyzického kontaktu. Exponenciální závislost hodnoty tunelovacího proudu na vzdálenosti dává tomuto měření vysokou citlivost určování hodnoty vzdálenosti mezi hrotem a vzorkem. Z těchto důvodů je však nutné umístit hrot do velmi malé vzdálenosti od vzorku a to pod 10 nm. Podélné rozlišení mikroskopu je tak dáno především mechanickou stabilitou vzájemné polohy hrotu a vzorku a schopností přesného měření protékajícího proudu. V praxi je dosahováno podélného rozlišení až 1 pm. Příčné rozlišení je pak dáno tvarem použitého hrotu [348].

Pro získání informace o charakteru měřeného povrchu je možné použít dva způsoby měření tunelovacího jevu. Prvním způsobem je „režim konstantní výšky“, kdy je udržována konstantní výška hrotu nad povrchem vzorku a je měřena hodnota tunelovacího proudu. Druhým způsobem je „režim konstantního proudu“. Hrot je nejdříve přiblížen na takovou vzdálenost, až je dosaženo požadované hodnoty proudu, pak se v průběhu skenování mění poloha hrotu, tak aby hodnota tunelovacího proudu zůstávala konstantní. Hlavní nevýhodou STM mikroskopu je omezení jeho funkce pouze na elektricky vodivé vzorky, případně polovodiče [348].

Mikroskopie atomárních sil

Mikroskopie AFM (Atomic Force Microscope) je založena na mapování rozložení atomárních sil na povrchu vzorku. Tyto síly jsou mapovány těsným přiblížením velmi ostrého hrotu k povrchu, čímž vzniká přitažlivá nebo odpudivá síla, která způsobí ohnutí tenkého nosníku (raménka), na němž je upevněn hrot. Toto ohnutí je snímáno citlivým, zpravidla laserovým snímačem.

Síly ohýbající nosník mohou být různé fyzikální podstaty, především se však uplatňuje přitažlivá van der Waalsova síla působící mezi dvěma atomy na větší vzdálenosti a odpudivá síla plynoucí z Pauliho principu, která působí na menších vzdálenostech. Celková síla může být jak odpudivá, tak i přitažlivá v závislosti na vzdálenosti hrotu. Z toho je možno odvodit dva režimy činnosti: „bezkontaktní režim“, kdy provádíme měření ve větší vzdálenosti od povrchu vzorku. Na hrot působí přitažlivá síla, zpravidla Van der Waalsova síla o hodnotě řádově 10^{-12} N (odchýlení desítky až stovky nm). A „kontaktní režim“, kdy vzdálenost hrotu a povrchu je menší než je hodnota vazebné vzdálenosti, takže výsledná síla je odpudivá (řádově 10^{-7} N) a snaží se ohýbat nosník od povrchu.

Zřejmou výhodou této metody je možnost studovat jak nevodivé, tak i vodivé vzorky. A měření bez mechanického kontaktu, což umožňuje měřit i měkké a elastické vzorky a zabraňuje možnému znečištění. Protože je v této metodě hrot ke vzorku přitahován, musí být dostatečně tuhý, aby nedošlo k přiskočení ke vzorku a jeho poškození. AFM mikroskop může měřit nejen elektrické silové účinky, ale také síly magnetické, adhezní, vazebné, třecí, deformační, kapilární a další [348].

Další příbuzné metody

Rozvoj skenovací metody STM vedl ke vzniku celé řady odnoží, které jsou však již značně specializované [349]:

- Skenovací kapacitní mikroskopie (SCM) využívá kapacitu mezi sondou a (polo)vodivým vzorkem, která se mění v závislosti na topografii i materiálových vlastnostech dielektrik.
- Teplotní skenovací mikroskopie (SThM) slouží k mapování teploty či teplotní vodivosti.
- Mikroskopie iontovou sondou (SICM) používá elektrolyt v nádobce (rezervoár), do které je ponořen zkoumaný vzorek (membrána apod.). Při skenování se měří iontová vodivost (resp. proud).
- Skenovací tunelová potenciometrie (STP) se od klasické STM liší dvěma elektrodami, které jsou přiloženy na protilehlé strany vzorku s potenciálovým rozdílem ΔV .
- Inverzní fotoemisní mikroskopie využívá tunelujících elektronů ke stimulaci emise fotonů z oblasti tunelové mezery, jde o vybuzení povrchových plazmonů neelastickým tunelováním jejich následný rozpad.
- Mikroskopie fotonapětí měří variace ve fotonapětí generovaném ozářením laserem.
- Mikroskopie šumového napětí (SNM) se využívá pro vzorky, které vyžadují co nejmenší proud. V každém STM se objevuje šum, který pochází buď z elektroniky, nebo přímo z diskrétního tunelování elektronů.

Stejně jako STM mikroskop lze i AMF mikroskop modifikovat pro měření nejen topologie povrchu, ale i řadu dalších fyzikálních a chemických sil, jako například [349]:

- Mikroskopie bočních sil (LFM) měří síly, které vznikají při tažení hrotu po povrchu vzorku a způsobují zkroucení nosníku.
- Mikroskopie modulovaných sil (FMM) používá modulační techniku v dotykovém režimu s konstantní silou.
- Mikroskopie fázových rozdílů (PDM) je použitelná s jakoukoliv vibrační technikou a spočívá v registrování změn ve fázovém zpoždění mezi budícím a detekovaným signálem.
- Mikroskopie elektrostatických sil (EFM) je obdobou magnetické mikroskopie, mapuje sílu vzniklou po přiložení napětí V mezi vzorek a hrot.
- Mikroskopie příčných sil (TDFM) využívá nosníku, který je umístěn kolmo ke vzorku a je rozkmitáván v rovině rovnoběžné se vzorkem.
- Mikroskopie disipativních sil (DFM) mapuje výkon, který nosník ztrácí interakcí se vzorkem.
- Mikroskopie ultrazvukových sil (UFM) využívá ultrazvukové excitace vzorku, především pro mapování materiálových vlastností.

9.3 Umístění měřicího přístroje nebo odběrového systému

Konkrétní optimální místo pro získání reprezentativního vzorku nelze předem určit, o výběru místa odběru rozhoduje mnoho faktorů (tvar prostoru, proudění vzduchu, měřená látka, rozmístění identifikovaných zdrojů...). Často je zapotřebí pro reprezentativní popis koncentrací rozmístit několik odběrových zařízení pokrývajících prostorovou a výškovou variabilitu [4]. Společně s časově vázanými změnami koncentrace sledovaných agens je totiž třeba uvažovat i jejich prostorové změny. Při měření v budovách je proto nezbytné určit jak místnost, v níž se bude měření provádět, tak vhodné stanoviště v určené místnosti. Volba místnosti závisí na účelu měření [37].

V případě určení expozice v pracovním prostředí rozmístění měřicích (odběrových) systémů prvoplánově pokrývá dýchací zónu potenciálně exponovaných pracovníků v přísné vazbě na rozmístění aktivních zdrojů zátěže prostředí a systémy zajišťující výměnu vzduchu. Přestože častým cílem měření je určení zdrojů znečišťujících látek v místnosti, zjišťuje se zpravidla rovněž expozice osob nacházejících se

v místnosti těmito látkám. V žádném případě není možné určit předem nejvhodnější místo pro vzorkovací zařízení [37]. Rozmístění odběrového systému/odběrových systémů v konkrétních případech musí proto vycházet z níže uvedených obecně formulovaných doporučení [4,37]:

- Malé prostory (do 60 m²) – odběrové sondy ve středu místnosti, nejméně 1 metr od zdi a ve výšce 1 až 1,5 metru nad podlahou (dýchací zóna).
- Větší prostory (nad 60 m²) – rozdělit na části, nejlépe ve vztahu k úrovni ventilace a režimu či účelu využití, odběrové sondy rozmístit nejméně 1 metr od zdi a ve výšce 1 až 1,5 metru nad podlahou (dýchací zóna).
- V prostorech s vysokým stropem tj. výškou stropu nad 10 metrů (sportovní nebo kulturní zařízení) v souvislosti s hodnocením expozice, požadováno, aby měření pokrývalo i výškový gradient. I na vyvýšených místech daného prostoru by odběrové sondy měly být umístěny nejméně 1 metr od zdi a ve výšce 1 až 1,5 metru nad podlahou.
- Pokud je v měřeném prostoru řízená úprava vzduchu (klimatizace) nebo řízený oběh vzduchu lze doporučit diferenční měření dvěma systémy na vstupu a výstupu do hodnoceného prostoru.
- Pro hodnocení dlouhodobé expozice v soukromých obydlích nutno volit obývací pokoj nebo ložnici (protože zde lidé tráví nejvíce času); při hodnocení akutní expozice nutno volit místa s dominantními zdroji emisí, jakými jsou kuchyně či místnosti, kde dochází ke spalování (provoz těchto zdrojů způsobuje tepelné proudění vzduchu v místnosti vedoucí ke vzniku výrazných koncentračních gradientů).
- Pokud v místnosti působí zdroje znečišťujících látek spojené s určitými činnostmi obyvatel, je na místě odběr vzorku v místnostech, kde jsou tyto činnosti prováděny.

Při měření či odběru vzorků je také důležité, aby [4,37]:

- Prováděná měření neovlivnila běžné činnosti v uvedených místnostech.
- Vzorkovací/měřicí zařízení bylo co možná nejvíce chráněno proti zásahu osob nacházejících se v jejich blízkosti.
- Vzorkovací/měřicí zařízení nebylo umístěno na slunci, blízko otopných systémů, či na místě s výrazným průvanem a v blízkosti větracích kanálů nebo naopak „tišin“ tj. kalmů a chladných míst.

9.4 Strategie měření

Vzhledem k rozmanitosti v úvahu přicházejících prostor, technologií, režimů činnosti není možno stanovit přesné konkrétní postupy a návody, jak v kterém každém případě postupovat. Je zapotřebí ale stanovit několik základních pravidel, která predeterminují dále zvolené konkrétní postupy.

Pro stanovení vzorkovacího plánu je třeba vycházet z hodnocení zdravotního rizika pro zaměstnance, kteří jsou při práci vystaveni účinkům chemických látek a chemických přípravků nebo prachu považovaných za zdraví škodlivé (pokud takové údaje v případě submikrometrických částic existují), které zahrnuje:

- Identifikaci nebezpečnosti – zjištění přítomnosti chemické látky a prachu, které mohou mít vliv na zdraví zaměstnanců.
- Zjištění nebezpečných vlastností chemické látky nebo aerosolových částic (využití údajů z bezpečnostního listu a z dalších zdrojů).
- Popis technologických a pracovních operací s chemickou látkou nebo spojených s vývinem aerosolu.
- Využití dat o přípustných expozičních limitech, nejvyšších přípustných koncentracích nebo o monitorování expozice z dostupných vědeckých zdrojů.
- Posouzení účinku opatření, která byla přijata k ochraně zdraví zaměstnance při práci. Specifickým problémem, jehož studium či řešení je často omezeno pouze na měření v laboratorním prostředí, je hodnocení účinnosti přijatých ochranných opatření.
- Využití závěrů z již provedených lékařských prohlídek a vyšetření, využití závěrů z mimořádných událostí a dalších informací z dostupných zdrojů.
- Predikce podmínek, za nichž může v důsledku mimořádné události dojít k nadměrné expozici chemickým látkám.
- Ve specifických případech je vzorkování a vzorkovací plán přímo zaměřeno na zjištění úrovně, typu a trvání expozice. V tomto případě musí plán vzorkování postihovat všechny možné a myslitelné výrobní operace a režimy činností zdrojů – měřené interval musí primárně postihnout potenciální expozici a variabilitu koncentrací zjišťované látky a aerosolových částic.
- Hodnocení zdravotního rizika chemických látek musí dále zahrnovat i práce spojené s údržbou nebo úklidem a dále všechny práce, při nichž může být zaměstnanec vystaven nadměrné expozici dané agens.

9.5 Měřicí postup

Pro měření expozice pracovníků na pracovišti by se měla pokud možno používat zařízení pro osobní odběry, upevněná na těle pracovníků. Postup měření musí zahrnovat [38]:

- specifikaci sledované agens;
- postup odběru;
- analytický(é) postup(y);
- odběrová místa;
- trvání odběru;
- časový plán měření a stanovení intervalu mezi měřeními;
- potřebné výpočty;
- další technické instrukce pro měření;
- pracovní činnosti, které je třeba monitorovat.

Občas je nutné před samotným měřením rozhodnout, zda je nutné před měřením a nebo při samotném měření větrat či nikoli. V tomto směru je nutno zvážit především účel prováděného měření a vycházet z níže uvedených úvah [4]:

- Pokud se jedná o kontrolu plnění stanovených limitů, lze využít skutečnosti, že pokud nejsou limity překročeny nebo překračovány za nejhorších možných podmínek, nejsou, respektive nebudou překračovány ani za jiné situace. To znamená, že v případě měření agens, jejichž zdroje jsou pouze ve vnitřním prostředí (stavební materiály nebo vybavení místnosti), musí měření začít až po určité době (doporučují se 3 hodiny) po posledním vyvětrání a v průběhu měření větrání omezit na nutné minimum, případně nevětrat, aby nebyl narušen rovnovážný stav. V situaci, kdy je závažný zdroj škodlivin naopak ve venkovním prostředí a kdy je zapotřebí hodnotit jak infiltraci, tak expozici při větrání, je zapotřebí pokrýt měřením obě varianty.
- V případě, kdy cílem měření je hodnotit skutečnou expozici uživatelů vnitřního prostředí, je nutno před měřením a při měření zachovávat standardní (obvykle užívaný) režim větrání.
- V případě řízené výměny vzduchu (ventilace) nebo úpravy vzduchu (klimatizace) by mělo měření začít minimálně po třech hodinách od jejího spuštění, kdy se předpokládá, že se vzduch v místnosti minimálně třikrát vyměnil [4].

Při měření by mělo být dodržováno pravidlo 10 %, což představuje, že odebíraný objem vzorku za 1 hodinu by měl být menší než 10 % přirozené ventilace anebo by měl být menší než 10 % objemu měřené místnosti [4].

9.6 Volba podmínek měření

9.6.1 Reprezentativní měření

S ohledem na možné vlivy příslušných faktorů na pracovišti je třeba podmínky měření zvolit tak, aby výsledky měření poskytl reprezentativní obraz expozice v pracovních podmínkách. Nejlepší odhad expozice jednotlivce se získá odběrem z dýchací zóny po celou pracovní dobu. Úplnou informaci o kolísání koncentrací dané agens během expozic je možno získat pomocí přístrojů s přímým čtením nebo odběrem čerstvého vzorku při změně pracovní činnosti. Tohoto optima není vždy možno prakticky dosáhnout. Rozdělení doby odběru, která je k dispozici, je třeba uspořádat tak, aby byly pokud možno úplně postiženy ty činnosti, o jejichž vlivu na expozice je známo nejméně.

Pro získání přehledu o průběhu expozic se měření musí provádět po dostatečný počet dnů a během různých podstatných pracovních operací. Je důležité vzít v úvahu různé epizody, během kterých se mohou expoziční podmínky měnit (noční a denní cykly, sezónní kolísání) [38].

9.6.2 Měření v nejhorším případě

Je-li možné jednoznačně identifikovat epizody větších expozic, např. velká emise v souvislosti s určitými pracovními činnostmi – časy odběru je možné zvolit tak, aby zachytily tyto epizody. Tento přístup se nazývá měření v nejhorším případě. Skutečně nejhorší podmínky je možné zjistit orientačními měřeními, která mohou ukázat kolísání koncentrací (hmotnostní nebo početní) v čase a prostoru. Jestliže se, s cílem stanovit 8-hodinovou časově váženou průměrnou koncentraci dané agens během expozice, považují koncentrace zjištěné v těchto případech za platné pro celou pracovní dobu, potom bude tento předpoklad spojen s chybou ve prospěch bezpečnosti. Odběr vzorků ovzduší tak může být soustředěn na období s poměrně nepříznivými podmínkami [38].

9.7 Zohlednění vlivu faktorů prostředí a referenční podmínky

Podmínky atmosférického prostředí na pracovišti se budou v širokém rozmezí hodnot měnit. Vybraný měřicí postup nebo přístroj (zařízení) musí vyhovět požadavkům na provoz, které jsou detailně uvedené v příslušných technických normách, budou-li se podmínky prostředí pohybovat v následujících typických rozmezích:

- teplota od 5 °C do 40 °C,
- tlak od 95 kPa do 110 kPa,
- vlhkost od 20 % do 90 % relativní vlhkosti,
- rychlost proudění vzduchu od 0,01 m.s⁻¹ do 4 m.s⁻¹.

Atmosférická teplota a tlak (a kde je to závažné, absolutní nebo relativní vlhkost) se má měřit na začátku doby měření a pak v jednohodinových intervalech. Pro výpočty výsledků kvality ovzduší se má použít středních hodnot. Někdy, zejména při měření kvality venkovního ovzduší, není možné měřit teplotu, tlak a vlhkost v jednohodinových intervalech. V takových případech se má měřit tak často, jak je během doby měření možné. Pak se mají vypočítat časově vážené průměrné hodnoty pro měření kvality ovzduší.

Není-li možné měřit teplotu, tlak a vlhkost během doby měření, mají se měřit na začátku a na konci vzorkování, a v následných výpočtech výsledků měření kvality ovzduší se pak používají střední hodnoty. Tento postup je však mnohem méně přesný, než použití časově vážených průměrných hodnot [39].

9.8 Odběry vzorků z pracovního ovzduší

9.8.1 Plán odběrů

Plán odběrů může ovlivnit řada praktických okolností, jako např. frekvence a trvání jednotlivých pracovních úkolů apod. V rámci těchto omezení je třeba plán odběrů uspořádat tak, aby byly údaje reprezentativní pro stanovené pracovní úkoly a pro stanovená pracovní období. To je zvláště důležité pro mnoho pracovišť, kde se práce mění během pracovního období, které samo může být přerušované a nemusí se blížit 8-hodinovému celkovému trvání pracovní doby. Za předpokladu, že se hodnoty koncentrací během pracovního období nemění významně, mohou se zvolit časové intervaly, které nepokrývají celé období. Trvání jednotlivého odběru ovšem často určují potřeby metody odběru a analýzy vzorků.

Vážnou slabinou z hlediska věrohodnosti měření koncentrace dané agens v ovzduší během expozice je však doba, během které se odběr vzorků ovzduší neprovádí. Během této doby je nutné pečlivě pozorovat průběh událostí. Je třeba vždy kriticky zkoumat předpoklad, že během doby bez odběru vzorků nedošlo ke změnám. V případech, kdy je trvání odběru kratší než celková doba expozice během pracovní směny, může se měnit minimální počet odběrů vzorků ovzduší. Níže uvedená tabulka 12 shrnuje požadavky pro stanovení nejmenšího počtu odběrů v případě homogenního pracovního období. Jsou-li pro průběh koncentrací dané agens

v ovzduší během expozice charakteristické krátkodobé špičky koncentrací, potom je třeba tyto špičky zjišťovat podle požadavků na dodržování krátkodobých limitních hodnot, pokud jsou k dispozici [38].

Tabulka 12: Nejmenší počet odběrů za směnu v závislosti na době trvání jednoho odběru [38].

Doba trvání jednoho odběru	Nejmenší počet odběrů za směnu
10 s	30
1 min	20
5 min	12
15 min	4
30 min	3
1 h	2
≥ 2 h	1

9.8.2 Vyhodnocení vzorku gravimetrickou metodou

Cílem gravimetrické metody je vyhodnotit prašnost v pracovním ovzduší prostřednictvím vyjádření hmotnosti prachových částic (mg) v objemové jednotce vzduchu (m³). Principem je proto odebrat pomocí vhodného odběrového zařízení částice aerosolu na filtr a tento filtr následně zvážit. Doba odběru vzorku musí být podle normy ČSN EN 14907 celkem 24 ± 1 hod a musí být zaznamenána s přesností ± 5 minut. Při každém takovém vážení musí být dodržen následující postup [40]:

- Podmínky váhovny musí být sledovány a zaznamenány.
- Filtry musí být přenášeny pomocí pinzety (z korozivzdorné oceli nebo s nástavci z PTFE).

Při použití pinzety z korozivzdorné oceli nebo s nástavci z PTFE se vláknité filtry mohou nabíjet statickým elektrickým nábojem. Všechny filtry se musí před použitím prohlédnout a zkontrolovat, zda nejsou děravé nebo zda nedošlo ke ztrátám materiálu filtru, vadné filtry se vyhazují [40].

Přípravná fáze

Na začátku každého vážení musí být ověřena správná funkce vah referenčním závažím podobné hmotnosti jako vážené filtry pro určení přesnosti a driftu vah. Liší-li se čtení vah při vážení referenčního závaží o více jak 20 µg pro filtry exponované ve vzorkovacím systému LVS⁵ nebo o více jak 200 µg pro filtry exponované ve

5 LVS = low volume air samplers

vzorkovacím systému HVS⁶, musí být nalezena příčina a vzniklá neshoda musí být vyřešena. U filtrů vyrobených z PTFE musí být před vážením použito zařízení pro vybíjení elektrostatického náboje. Zařízení pro vybíjení elektrostatického náboje není nutné pro filtry ze skleněných nebo křemenných vláken.

Ve váhově musí být uloženy dva slepé referenční filtry stejné velikosti a ze stejného materiálu jako filtry použité pro odběr vzorku. Jejich hmotnost se zaznamenává při každém vážení a slouží jako měřítko pro posuzování změn podmínek ve váhově ovlivňujících hmotnost filtrů exponovaných v systémech LVS a HVS [40].

Vážení neexponovaných filtrů

Neexponované filtry se kondicionují ve váhově nejméně po dobu 48 hodin před vážením. Filtry se váží dvakrát s prodlevou nejméně 12 hodin pro potvrzení ustálení hmotnosti filtru. Liší-li se naměřené hmotnosti o více jak 40 µg pro LVS systémy a 500 µg pro HVS systémy, musí být příslušný filtr vyrazen. Hmotnost neexponovaných filtrů je průměrnou hodnotou obou těchto vážení. Neexponované filtry lze uchovávat ve váhově až 28 dnů před odběrem vzorku [40].

Vážení exponovaných filtrů

Exponované filtry se kondicionují ve váhově nejméně po dobu 48 hodin před vážením a potom dalších 24 hod až 72 hodin. Liší-li se naměřené hmotnosti o více jak 60 µg pro LVS systémy a 800 µg pro HVS systémy, naměřené výsledky se neuvažují. Výše uvedené změny hmotnosti 60 µg pro LVS systémy a 800 µg pro HVS systémy odpovídají změnám hmotnostní koncentrace asi 1 µg.m⁻³ (při jmenovitém průtoku a 24 h odběru vzorku). Hmotnost exponovaných filtrů je průměrnou hodnotou obou těchto vážení [40].

Uchovávání a přeprava vzorků

Všechny filtry musí být uchovávány v nepřehnutém stavu a v průběhu uchovávání i přepravy musí být dostatečně chráněny, například v pouzdrech, v čistých skleněných Petriho miskách nebo jiných vhodných nádobách. Je-li nejmenší průměrná hodinová teplota venkovního ovzduší v průběhu doby odběru vzorku větší než 23 °C, musí být filtr udržován před jeho přenesením do váhovny na této teplotě nejdéle 15 dnů.

Přeprava exponovaných filtrů se děje v uzavřených nádobách a v souladu s předepsanými teplotními podmínkami uvedenými výše. Důvodem pro toto určení podmínek uchovávání a přepravy filtrů je snaha omezit změny hmotnosti depozitu, například ztrátou těkavé hmoty, na minimum a omezit další nepříznivé jevy jako je kondenzace [40].

6 HVS = high volume air samplers

9.8.3 Vyhodnocení kontinuálního měření pomocí čítačů částic

Používané měřicí systémy

V průmyslové hygieně se pro měření aerosolů v pracovním ovzduší nejčastěji používají optické čítače částic. Ačkoli tato měření mohou být zatížena významnou chybou měření a pro nano- oblast je nelze pro jejich funkční omezení využít, jsou v praxi pro svou jednoduchost oblíbené. Značně rozšířené jsou v hygienické službě, která jich využívá pro akreditovaná měření prašnosti (hmotnostní koncentrace prachových částic v m^3) podle nařízení vlády č. 361/2007 Sb. ve znění pozdějších předpisů [12].

Nejčastěji se používají měřicí systémy značky Grimm Aerosol Technik (přístroj Grimm 1.109) a TSI (přístroj DustTrak a P-Trak). Nastavené průtoky vzduchu jsou u těchto malých mobilních přístrojů nízké a činí $1,2 \text{ dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ (Grimm 1.109), resp. $1,7 \text{ dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ (DustTrak 8520), resp. $0,7 \text{ dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ (P-Trak 8525). Díky možnosti výměny filtru lze přístroj Grimm 1.109 využít také pro vzorkování ovzduší (nutná je však dostatečně dlouhá doba odběru).

Přístroj Grimm 1.109 je kalibrován vůči standardu PSL (Polystyrene Latex Spheres) prostřednictvím analyzátoru mobility částic DMA a kondenzačního čítače částic CPC a přístroje DustTrak a P-Trak jsou kalibrovány dle normy ISO 12103-1 vůči standardu Arizona Dust třídy A1 (Ultrafine Test Dust). Jelikož přístroje DustTrak udávají hodnoty, které jsou pro velikostní frakci PM1 zatížené určitou chybou stanovení (přeceňují příspěvek malých částic k celkové hmotnosti měřeného aerosolu), je pro získání relevantních hodnot hmotnostní koncentrace nutné provádět přepočty pomocí kalibračních faktorů [29]. Tyto přístroje je proto nutné srovnávat vůči Harvard impaktorům, které umožňují vypočítat potřebné kalibrační faktory [28]. Přístroj Grimm 1.109 tuto korekci nevyžaduje.

Integrační doba měření uvedených přístrojů činí 1 minutu, takže výstupem jsou jednodominutové průměry hmotnostních koncentrací částic měřených velikostních skupin, které přístroje automaticky počítají z hodnot zaznamenávaných každých 6 až 10 sekund (podle typu přístroje). Výsledky měření tedy umožňují sledovat časové závislosti. Tento výstup umožňuje identifikovat prováděné činnosti, při kterých se emise částic aerosolu nejvýrazněji mění, což lze dobře využít při optimalizaci opatření pro snížení rizik [29].

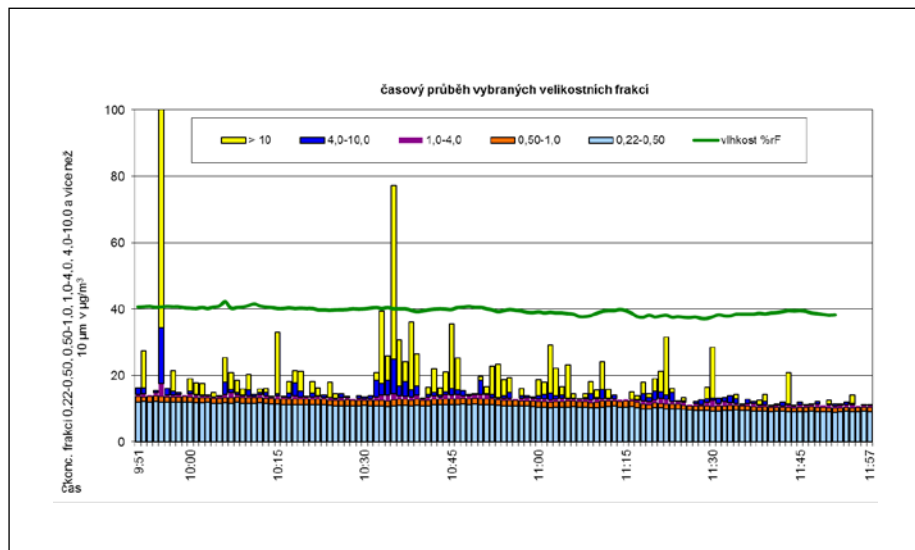
Jak již bylo zmíněno, uvedené přístroje jsou vhodné pro měření aerosolů v mikroměřítka a neumožňují detekovat nanočástice, tj. částice menší jak 100 nm. Toto omezení výrobce Grimm Aerosol Technik odstranil tak, že vyvinul nástavec

NanoCheck 1.320, který kombinuje využití optické analýzy s využitím difúzní elektrické nabíječky a Faradayovy klece. Tímto způsobem lze detekovat částice již od velikosti 20 nm až 25 nm. Uvedený systém skenuje ve velikostním rozsahu 25 nm až 32 μm celkem více jak 30 velikostních kanálů a umožňuje získávat informace o hmotnostní koncentraci, koncentraci měrného povrchu a koncentraci počtu částic v 1 cm^3 pro jednotlivé kanály. Samotný nástavec NanoCheck 1.320, je funkční pro koncentrace nanočástic v rozsahu od 5×10^2 až 10^6 částic. cm^{-3} [351].

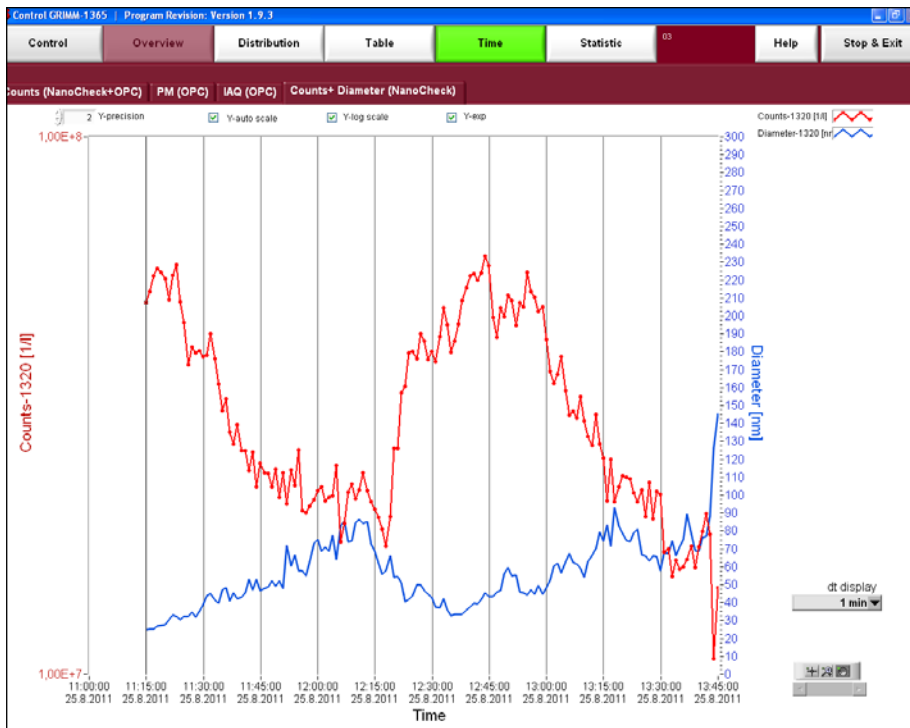
Výstupy z měření

Výstup z měření prováděného pomocí optických čítačů částic může být v podobě:

- Grafického znázornění časové závislosti průběhu hmotnostních koncentrací měřených velikostních frakcí aerosolových částic (viz obrázek 64);
- Grafického znázornění časové závislosti průběhu počtu měřených velikostních frakcí aerosolových částic;
- Grafického znázornění časové závislosti průběhu počtu a průměru aerosolových částic (viz obrázek 65);
- Grafického průběhu vybraných zájmových velikostních frakcí;
- Tabelárního zpracování středních nebo integrálních hodnot.



Obrázek 64: Průběh vybraných frakcí a mikroklimatických parametrů při měření systémem Grimm 1.109 ($\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$).



Obrázek 65: Průběh počtu částic v 1 dm^3 a průměru částic (nm) při měření systémem Grimm 1.109 + Nanocheck 1.320.

Výsledky lze následně interpretovat ve vztahu k účelu měření jako:

- Střední hodnotu pro hodnocení průměrné zátěže pracovníků respektive prostředí v daném typu výroby na hodnoceném pracovišti;
- Maximální možnou hodnotu;
- Diferenčně v relaci k pracovním aktivitám nebo režimu zdroje částic při identifikaci potenciálně problémových činností v daném mikroprostředí;
- Hodnotu srovnávanou s realizovanými ochrannými opatřeními.

10 Profesionální expozice nanoaerosolům

10.1 Výběr pracovníků pro stanovení expozice

Není možné závazně stanovit, jaký má být postup výběru jednoho pracovníka nebo skupiny pracovníků pro stanovení expozice. Je však možno uvést některé obecné pokyny. Jeden možný přístup je vybrat pracovníky náhodně z celé exponované populace. To však z hlediska statistiky vyžaduje výběr pracovníků poměrně velkého rozsahu. Při použití tohoto přístupu je na mnoha pracovištích značné riziko, že se pomínou malé podskupiny vysoce exponovaných pracovníků. Přednost má mít takový postup, kdy se exponovaná populace rozdělí do skupin homogenních podle expozice. Variační rozpětí úrovně expozice je menší pro dobře definované skupiny, než pro celý základní soubor exponovaných pracovníků. Jestliže skupina pracovníků provádí na tomtéž místě stejné nebo podobné práce a má podobné expozice, může být výběr pracovníka uvnitř skupiny reprezentativní pro celou tuto skupinu.

Praktický význam rozdělení pracovníků do skupin spočívá v tom, že je možno soustředit prostředky na ty skupiny pracovníků, kde je expozice největší. Kritickým studiem pracovních činností a zkoumáním předběžných údajů z měření vzorků ovzduší je třeba ověřit, zda byly skupiny pracovníků správně vybrány. I uvnitř homogenní skupiny se bude stále projevovat jak náhodné, tak i systematické kolísání expozice. Pro posouzení homogenosti vytvořených skupin je nepostradatelný profesionální odborný úsudek. Je však možné řídit se praktickou zkušeností, podle které je třeba znovu podrobně prozkoumat příslušné pracovní faktory s cílem stanovit, zda byl předpoklad homogenosti správný, pokud je jednotlivá expozice menší než polovina nebo větší než dvojnásobek aritmetického průměru expozic. Na profesionálním odborném úsudku rovněž závisí rozhodnutí o rozsahu výběru pracovníků pro měření expozice, zejména jsou-li vytvořené skupiny malé. Platí jako obecné pravidlo, že ze správně vybraných homogenních skupin je třeba do výběru pracovníků pro měření expozice vybrat aspoň jednoho z každých deseti pracovníků [38].

10.2 Odhad expozice

10.2.1 Základní strategie

Odhad expozice látkám znečišťujícím ovzduší tak, aby výsledky zjišťování byly reprezentativní, představuje náročnou úlohu. Je však nezbytné pro shromažďování informací, hodnocení a minimalizaci expozice aerosolům.

Existuje nespočet průmyslových postupů a činitelů. Každý krok výrobního postupu může probíhat za různých podmínek (např. výroba v dávkách nebo kontinuální proces, teplota, tlak) a činitelů (např. široký výběr chemických látek); na každém z těchto kroků mohou být rozdílné pracovní činnosti a může být spojen s různými podmínkami expozice. Velký vliv mají také vzdálenost od zdrojů emisí a fyzikální parametry jako např. frekvence uvolňování škodlivin, proudění vzduchu, kolísání meteorologických podmínek. Individuální pracovní postupy tuto výslednou variabilitu expozičních podmínek ještě dále zvětšují [4]. Všechny tyto skutečnosti vysvětlují, proč se obecně pozorují rychlé změny koncentrace znečišťující agens nebo velké rozdíly i v malých vzdálenostech: rozhodující vliv mají místo a okamžik měření a délka odběru vzorků ovzduší. Některá měření v daném dni nebo období nemusí dát dostatečný obraz o skutečné variabilitě jednotlivých charakteristik expozice. Zařízení pro odběr vzorků ovzduší často přinášejí svá vlastní omezení [4].

Strategie pro odhad expozice má de facto dvě fáze [4]:

- Stanovení expozice – koncentrace sledované agens během expozice se porovnává s limitní hodnotou.
- Periodická měření – slouží k pravidelné kontrole, zda se změnila expoziční podmínky.

Stanovení expozice se provádí při prvním hodnocení a opakuje se po každé významné změně pracovních podmínek, výrobního procesu, výrobku či chemických látek nebo limitní hodnoty. V této první fázi se nemusí dodržovat žádné formální schéma hodnocení, ale ponechává se prostor pro profesionální odborný úsudek uživatele, jak si pokyny vyloží a jak jich bude používat. V druhé fázi závisí četnost periodických odběrů na výsledku předcházejících odběrů. Jako výsledek prvního rozboru pracoviště, nebo jeho dalšího pokračování by se mělo stanovit, zda jsou v budoucnosti periodické odběry nutné, včetně údajů o účelu a četnosti plánovaných odběrů. Periodická měření se řídí postupem, který je definován pro zjišťování expozice. V určitých případech je možné periodická měření vypustit. V rámci stanovení expozice je třeba popsat posuzovanou pracovní činnost a pracoviště. Vlastní stanovení expozice má pak tři základní kroky [4]:

1. určení možné expozice;
2. určení faktorů ovlivňujících expozici na pracovišti;
3. stanovení expozice.

Při odhadu expozice se přitom postupuje podle níže uvedeného diagramu (viz obrázek 66, který definuje jednotlivé kroky [4].

10.2.2 Určení možné expozice

Příprava seznamu možných látek nebo aerosolů, kterým mohou být lidé exponováni, se považuje za rozhodující první krok k určení možných expozičních scénářů. V tomto seznamu jsou všechny agens, pokud mohou přispět k expozici, tedy výchozí produkty (suroviny) a látky je znečišťující, meziprodukty, hotové výrobky, reakční produkty a vedlejší produkty. Uvedeným látkám je dále třeba přiřadit příslušné limitní hodnoty. Kde limitní hodnoty nebyly dosud stanoveny, je možno pro posuzování expozice použít jiných kritérií [4]. Dále je potřeba rozhodnout, jaké osoby mohou být exponovány a během jaké fáze může k expozici docházet.

Povaha a pravděpodobnost expozice se může lišit v závislosti na konkrétním procesu a jeho fázi. Obdobně, optimální strategie kontroly expozice a účinnost použitých kontrolních metod se bude lišit s ohledem na konkrétní metody. Následující tabulka 13 shrnuje potenciální rizika expozice při procesech výroby nanočástic.

Tabulka 13: Potenciální rizika expozice při výrobních procesech nanočástic [149].

Fáze	Formování částic	Situace, při nichž hrozí inhalační expozice	Situace, při nichž hrozí dermální a perorální expozice
Plynná fáze	Ve vzduchu	Přímý únik z reaktoru, fáze obnovy, procesy po fázi obnovy a balení.	Kontaminace pracoviště částicemi nesenými vzduchem, nakládání s produktem, čištění / údržba.
Fáze výparu	Na substrátu	Fáze obnovy produktu, procesy po fázi obnovy a balení.	Suchá kontaminace pracoviště, nakládání s produktem, čištění / údržba.
Koloidní fáze	Tekutá suspenze	Vysoušení produktu (zpracování a rozsypaní).	Rozsypaní / kontaminace pracoviště, nakládání s produktem, čištění / údržba.
Fáze mechanického rozrušování	Tekutá suspenze	Vysoušení produktu (zpracování a rozsypaní).	Rozsypaní / kontaminace pracoviště, nakládání s produktem, čištění / údržba.

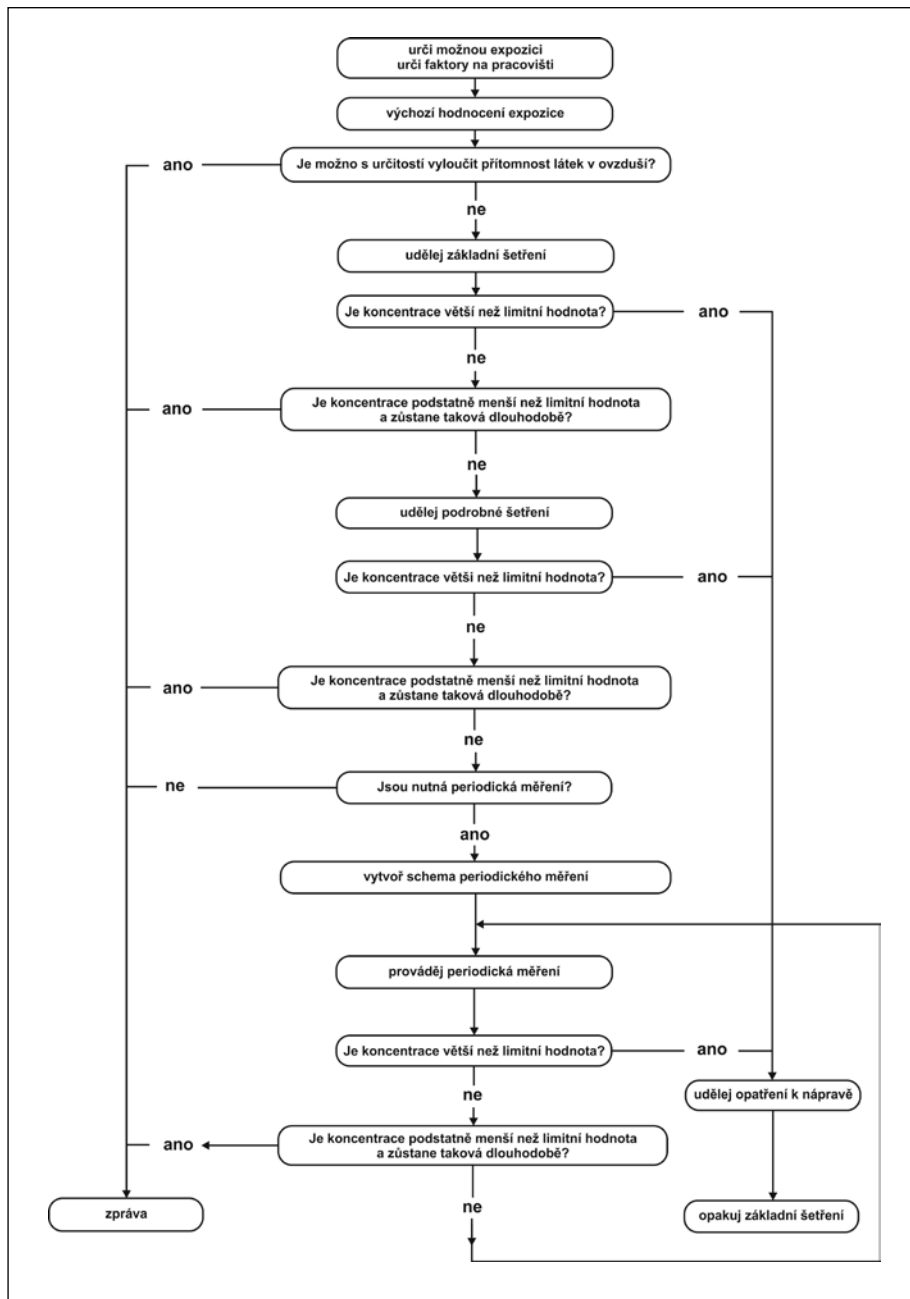
Plynná fáze

Při plynné fázi výroby se nanočástice formují jako aerosol uvnitř reaktorové nádoby. Z toho důvodu hrozí inhalační expozice v případě úniku produktu z nádoby, zejména pokud systém pracuje za zvýšeného tlaku. Povaha uvolněných aerosolů by pak závisela na fázi procesu, při kterém by se únik objevil. V počátečních stádiích by mohlo dojít k uvolnění primárních nanočástic. V pozdějších procesech syntézy by došlo k uvolnění agregovanějšího aerosolu (stále složeného z nanočástic). Nakonec by mohly být do pracovního prostředí uvolněny částice ve formě volně vázaných aglomerátů.

V procesech s plynnou fází hrozí také dermální expozice (a expozice požitím) při dotyku ploch kontaminovaných částicemi přinesených vzduchem, nakládáním s produktem během fáze obnovy, zpracování nebo balení a během údržby nebo čištění pracoviště.

Fáze výparu

V procesech s fází výparu se částice formují na podkladu, takže během syntézy nehrozí přímé uvolnění částic do pracovního ovzduší. Fáze obnovy produktu pravděpodobně zahrnuje mechanické odebírání částic z deponovaných substrátů. Tato činnost může být zautomatizovaná nebo čistě manuální. V závislosti na vynaložené energii toto může mít za následek resuspenzi produktu do ovzduší. Je velmi nepravděpodobné, že by takto uvolněná hmota byla ve formě jednotlivých nanočástic, ale spíše by šlo o aglomeráty. Jakékoliv zpracování a balení následně po fázi obnovy se dá zřejmě připodobnit k zpracování v plynné fázi spolu se stejnými riziky expozice. Scénáře dermální expozice a expozice požitím by byla obdobná jako u procesů probíhajících v plynné fázi.



Obrázek 66: Postupové schéma pro odhad expozice [4].

Koloidní fáze a fáze mechanického rozrušování

V koloidní fázi i při většině procesů mechanického rozrušování materiálů se částice formují v kapalně suspenzi, takže přímá expozice inhalací během fáze syntézy je nepravděpodobná. U některých těchto procesů se obnova produktu provádí pomocí sušení rozprašováním, během kterého je produkt sprejován do odpařovací komory. Při těchto procesech existuje možnost expozice částicím nesených vzduchem v případě unikání látek, ačkoliv je nepravděpodobné vystavení primárním nanočásticím. Opět by šlo spíše o jejich aglomeráty. Rozlití kapalného produktu na pracovišti následované odpařením a čištěním by mohlo vést k disperzi v ovzduší a inhalační expozici. Znovu by hrozila expozice spíše aglomerovaným materiálům. Během těchto procesů by se mohla objevit i dermální expozice a expozice požitím. Při mechanickém rozrušování materiálů za sucha je charakteristika expozice podobná jako v případě fáze výparu.

10.2.3 Určení faktorů ovlivňujících expozici na pracovišti

V tomto kroku se podrobně hodnotí pracovní procesy a postupy, aby bylo možno odhadnout možnosti expozice chemickým látkám, zejména se jedná o [4]:

- náplň práce pracovníků: tj. pracovní úkoly;
- pracovní činnosti a techniky;
- výrobní zařízení a výrobní procesy;
- konfigurace pracoviště;
- ochranná zařízení a opatření;
- větrací zařízení a jiné způsoby technického zajištění;
- zdroje emisí;
- časy a doba trvání expozic;
- pracovní zatížení.

10.2.4 Stanovení expozice

Stanovení expozice se provádí pro každou exponovanou skupinu osob, u které lze důvodně předpokládat expozici dané agens. Cílem tohoto posouzení je provést kvantitativní nebo kvalitativní odhad dávky nebo koncentrace agens, které je nebo může být exponovaná skupina osob vystavena. Tento odhad musí brát v úvahu prostorové a časové změny průběhu expozice. Posouzení expozice je založeno na informacích o dané agens a na informacích o faktorech ovlivňujících expozici. Zvláštní ohled je nutno brát zejména na [3]:

- adekvátně naměřené expoziční údaje;
- množství látky;
- formu látky;

- způsob použití dané látky;
- údaje o výrobě, pokud jsou k dispozici;
- fyzikálně-chemické vlastnosti látky, včetně těch, které jsou způsobeny výrobním procesem, pokud jsou relevantní (např. tvorba aerosolů);
- pravděpodobné cesty expozice a absorpční potenciál;
- četnost a dobu trvání expozice;
- typ a velikost specificky exponovaných jedinců nebo skupiny, pokud jsou tyto informace dostupné.

Dále zohledňujeme klíčové fyzikální charakteristiky, které ovlivňují biologické účinky aerosolů [33]:

- koncentrace částic (distribuce velikostí částic) (m^{-3});
- měrný povrch částic aerosolu v 1 m^3 ($\text{m}^2 \cdot \text{m}^{-3}$);
- hmotnostní koncentrace aerosolu ($\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$);
- vstup (počet částic, povrch, hmotnost);
- expoziční dávka (počet částic, zasažená plocha, deponovaná hmotnost).

Při stanovení expozice se jako další krok musí spojit a společně vyhodnotit informace získané při určení možností expozice, faktorů na pracovišti a spojitosti mezi nimi.

Stanovená koncentrace sledované agens v ovzduší během expozice je aritmetický průměr měření v téže směně se zřetelem na příslušnou referenční dobu, jaká se používá pro limitní hodnotu dané látky. V případech rozdílných dob zprůměrování je to třeba vzít v úvahu použitím časového vážení hodnot. Následné porovnání získaných hodnot s limitními hodnotami (jsou-li k dispozici), umožňuje vyslovit jeden z následujících tří závěrů [4]:

- Koncentrace sledované agens v ovzduší během expozice je nad limitní hodnotou, pak:
 - je třeba zjistit příčiny překročení limitní hodnoty a je třeba co nejdříve uskutečnit vhodná opatření k nápravě této situace;
 - měření koncentrací během expozice se musí opakovat po uskutečnění vhodných opatření.
- Koncentrace sledované agens v ovzduší během expozice je podstatně menší než limitní hodnota a pravděpodobně zůstane taková dlouhodobě jako výsledek stability podmínek na pracovišti a uspořádání pracovního procesu. V tomto případě není třeba provádět periodická měření. V takových případech se požaduje pravidelně kontrolovat, zda stále platí podmínky stanovení expozice vedoucí k tomuto závěru.

- Koncentrace sledované agens v ovzduší během expozice nepatří ani do jedné z výše uvedených kategorií. V takovém případě je potřeba provádět periodická měření, i když koncentrace během expozice zůstává pod limitní hodnotou.

10.3 Vyhodnocení inhalační expozice

10.3.1 Konvence

Mezi jednotlivými osobami existují velké rozdíly co do pravděpodobnosti vdechnutí částic, jejich ukládání, reakce na uložení a samočištění plic. Nicméně lze pro zdravotnické účely definovat **konvence** pro odběr vzorků polévatého prachu (pevného aerosolu) podle velikosti částic. Tyto konvence vyjadřují vztahy mezi aerodynamickým průměrem částic a frakcemi, které se mají odebírat nebo měřit, což přibližně odpovídá frakcím, jež pronikají do oblastí dýchacího ústrojí za průměrných podmínek. Měření prováděná podle těchto konvencí pravděpodobně poskytnou lepší vztah mezi naměřenou koncentrací polévatého prachu a rizikem onemocnění.

Konvence jsou odvozeny z experimentálních údajů pro zdravé dospělé osoby. Tyto konvence jdou definovány pro vdechovatelné, thorakální a respirabilní frakce; extrathorakální a tracheobronchiální konvence lze vypočítat z definovaných konvencí. Konvence jsou určeny ke stanovení hmotnostních frakcí, lze je však rovněž používat k vyhodnocení celkového povrchu nebo počtu částic v odebraném vzorku. V praxi jsou konvence často používány při specifikaci přístrojů pro odběr vzorků polévatého prachu k měření koncentrací odpovídajících definovaným frakcím. Je třeba podotknout, že experimentální chyba při testování přístrojů a případná závislost na jiných faktorech, než je aerodynamický průměr, znamená, že je možné pouze konstatovat pravděpodobnost, že parametry přístroje spadají do určitého rozmezí a že různé přístroje pracují v přijatelném rozmezí.

Konvence pro odběr vzorků uznávají, že vdechovaná je pouze frakce aerosolových částic, která je v blízkosti nosu a úst. Tato frakce se nazývá vdechovatelná frakce⁷. U některých látek mají ze zdravotního hlediska zvláštní význam ty složky této frakce, které pronikají za hrtan (thorakální a tracheobronchiální frakce⁸) nebo do dýchacích cest bez řasinkového epitelu (respirabilní frakce⁹).

7 Hmotnostní zlomek aerosolových částic, které jsou vdechnuty nosem a ústy.

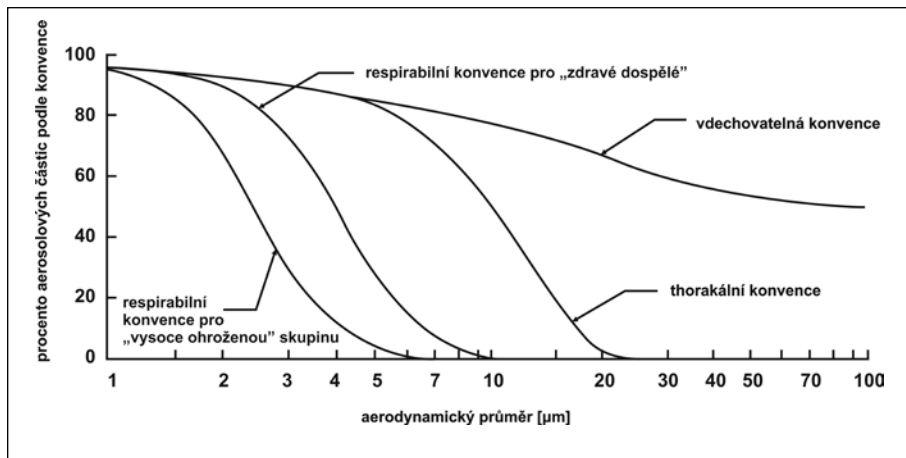
8 Hmotnostní zlomek vdechnutých částic pronikajících za hrtan, ale nepronikajících do dýchacích cest bez řasinkového epitelu.

9 Hmotnostní zlomek vdechnutých částic, které pronikají do dýchacích cest, kde není řasinkový epitel.

Norma ČSN ISO 7708 [41] předkládá dohodnuté křivky odpovídající přibližně vdechnuté frakci a jejím složkám, které se dostávají za hrtan nebo do dolních cest dýchacích, kde již není řasinkový epitel. Tyto křivky se nazývají vdechovatelná konvence, thorakální konvence a respirabilní konvence (viz obrázek 67). Z nich lze vypočítat extrathorakální a tracheobronchiální konvence. Přístroje používané k odběru vzorků mají být v souladu s odběrovou konvencí odpovídající té oblasti dýchacího ústrojí, kde ukládání měřené látky může vést k biologickým účinkům. Například vdechovatelná konvence má být zvolena, jestliže látka může mít biologické účinky, ať se ukládá kdekoliv, thorakální konvence má být vybrána pro oblast průdušek a respirabilní konvence pro oblast výměny plynů od průdušinek k plicním sklípkům. U dětí a dospělých s některými nemocemi hrudníku je tracheobronchiální oblast účinnější v zachycování částic malých aerodynamických průměrů než u zdravých dospělých.

Konvence mohou charakterizovat jen přibližně chování dýchacího ústrojí, přičemž jsou významné zejména tyto předpoklady:

- **Vdechovatelná frakce** závisí na pohybu vzduchu – jeho rychlosti a směru, na frekvenci dýchání a na tom, zda se dýchá nosem nebo ústy. Hodnoty udávané ve vdechovatelné konvenci platí pro reprezentativní hodnoty frekvence dýchání a jsou zprůměrovány pro všechny směry proudění vzduchu. To odpovídá osobě, která je rovnoměrně vystavená proudění vzduchu ze všech stran nebo proudění převážně ze strany nebo zezadu. Konvence zpravidla podhodnocuje vdechovatelnou frakci větších částic pro osobu, která je obvykle čelem k proudění vzduchu.
- **Respirabilní a thorakální frakce** se liší pro jednotlivé osoby a způsoby dýchání, a konvence jsou nutně přibližnými hodnotami (aproximacemi) vzhledem k průměrnému případu.
- Každá konvence určuje přibližně frakci pronikající do dané oblasti a nikoli frakci, jež se tu ukládá. Obecně platí, že částice se musí uložit, aby mohla mít biologický účinek. V tomto ohledu vedou konvence k přeceňování možného biologického účinku. Nejdůležitějším příkladem je respirabilní konvence, která přeceňuje frakci velmi malých částic, jež se ukládají v dýchacích cestách bez řasinkového epitelu, protože určitá frakce těchto částic je vydechována, aniž se uloží.
- **Thorakální konvence** se blíží **thorakální frakci** při dýchání ústy, při němž je tato frakce vyšší než thorakální frakce při dýchání nosem. Extrathorakální konvence proto může podceňovat „nejhorší případ“ extrathorakální frakce, k němuž dochází při dýchání nosem.



Obrázek 67: Vdechovatelná, thorakální a respirabilní konvence jako procenta z aerosolových částic podle ČSN ISO 7708 [41].

10.3.2 Stanovení expoziční dávky v respiračním systému

Pro určení kvantitativní hodnoty dávky (depozice), která při expozici nastává, je klíčový počet částic zachycených v dýchacím ústrojí, plocha dýchacího ústrojí, kde může k depozici docházet a hmotnost jednotlivých deponovaných částic. Při odhadu dávky obdržené při expozici aerosolům však narážíme na několik obtíží [33]:

- Aerosoly jsou komplexními směsmi složenými z částic širokého rozsahu velikostí od jednotek nanometrů až po stovky mikrometrů (tj. až 5 řádů).
- Různorodost ve velikostech částic má za následek také rozdílné interakce v různých částech dýchacího systému (rolišujeme tři hlavní oblasti – extrathoratická, tracheobronchiální a alveolární).
- Distribuce velikosti částic je ovlivňována vnějšími faktory, jakými jsou vlhkost vzduchu a teplota.
- V každé oblasti dýchacího ústrojí je distribuce velikosti částic odlišná v závislosti na selektivním zachytu.
- Individuální respirační charakteristiky každého jedince a také morfologie dýchacího ústrojí jsou značně rozličné.
- Clearance, distribuce a ostatní biokinetické procesy v místě depozice částic aerosolu v dýchacím ústrojí jsou značně variabilní.

Tyto problémy se již dlouho snaží vyřešit řada výzkumných pracovišť. Pro složitost uvedených procesů, které působí současně, však máme doposud jen kusé informace. Rozsáhlé experimenty prováděné agenturou US EPA na konci devadesátých

let 20. století prokázaly, že při průměrné koncentraci $50 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ a velikosti částic $1 \mu\text{m}$ až $3 \mu\text{m}$ dochází u dospělého člověka k celkové depozici v alveolární oblasti ve výši $50 \mu\text{g}$ za den [33]. Jisté rozdíly v celkové míře depozice jsou však pozorovatelné mezi různými věkovými skupinami i pohlavími. Kupříkladu celková depozice částic o velikosti $3 \mu\text{m}$ až $5 \mu\text{m}$ je u mužů o 10 až 30% vyšší než u žen. Příčinou je, že muži mají větší plicní ventilaci (o 45%) a také větší plochu plicních sklípků. V přepočtu na jednotku času a jednotku plochy, kde k depozici dochází, však není rozdílu v depozici částic v dýchacím ústrojí muže a ženy.

Některé výzkumy se zabíraly ověřením celkové depozice u dětí a dorostu versus dospělých osob. V případě aerosolu tvořeného částicemi o velikosti $2 \mu\text{m}$ se zjistilo, že frakce depozice jsou u všech stejné, ale celková rychlost depozice normalizovaná na plochu plicních sklípků byla u dětí podstatně vyšší. V celkovém hodnocení depozice částic v plicích se však vliv věku nebo genderové rozdíly neprojevují tak výrazně jako parametry dýchání, zejména plicní ventilace [33].

10.3.3 Výpočet frakce depozice částic v dýchacím systému

Z hlediska respirační depozice aerosolových částic je možné rozdělit dýchací systém na tři oblasti (a to nezávisle na věku exponovaných osob), kdy každá oblast pokrývá několik anatomických jednotek. Tyto oblasti se významně liší strukturou, způsobem proudění vzduchu, funkcí, dobou, po kterou vzduch v oblasti zůstává a citlivostí na usazené částice. První oblastí je oblast dýchacích cest hlavy (head airways region), která obsahuje nos, ústa, hltan a hrtan. Tato oblast se též nazývá **extrathoratická** (oblast mimo hrudní koš). Vdechovaný vzduch je v této oblasti ohříván a zvlhčován. Druhou oblastí jsou plicní dýchací cesty neboli **tracheo-bronchiální** oblast (oblast průdušek a průdušinek), která obsahuje dýchací cesty z průdušnice k průdušinkám. Tato oblast se podobá obrácenému stromu s jedním kmenem, průdušnicí, která se dělí do menších a menších větví. Nakonec, za průdušinkami, je plicní oblast neboli **alveolární** oblast, kde probíhá výměna plynů. Dýchací systém normálního dospělého jedince zpracuje 10 až 25 m^3 (12 až 30 kg) vzduchu za den. Plocha povrchu plic pro výměnu plynů je okolo 75 m^2 , což je polovina plochy tenisového kurtu. Alveolární oblast je protkána kapilárami o celkové délce 2000 km . V klidu je přibližně při každém nádechu vdechnuto $0,5$ litru vzduchu, při těžké práci se ale může tento objem zvýšit až třikrát. Odpočívající dospělý jedinec má dechovou frekvenci okolo 12 vdechů za minutu, naproti tomu při těžké práci je obvykle až třikrát vyšší. Při normálním dýchání není asi $2,4$ litru vůbec vydechováno a tento vzduch trvale zůstává v plicích (hovoříme o tzv. vzduchové rezervě). Při násilném vydechnutí lze ale přibližně polovinu z tohoto množství vydechnout. Vdechnutý vzduch proudí postupně přes 23 rozvětvení vzduchových

cest na své cestě z průdušnice do plicních sklípků. Prvních 16 rozvětvení se nachází v tracheobronchiální oblasti a zbytek v oblasti plynové výměny [111].

Pro výpočet dávky, což je klíčová informace v případě, že chceme hodnotit nebezpečí vyvolané expozicí aerosolům, je potřeba použít parametry respiračního systému člověka (viz tabulka 6), které vstupují do rovnic modelu ICRP-66. Tento model poskytuje empiricky zjištěné rovnice, které slouží k orientačním výpočtům expoziční dávky, kterou by obdržela exponovaná osoba při vdechování monodisperzních částic za standardních podmínek. Literatura uvádí, že uvedený model je validní pro kulové částice o aerodynamickém průměru od 10 nm do 100 μm . Frakce depozice pro horní cesty dýchací lze vypočítat podle rovnice 12:

$$DF_{HA} = IF \cdot \left(\frac{1}{1 + \exp(6,84 + 1,183 \ln D_p)} + \frac{1}{1 + \exp(0,924 - 1,885 \ln D_p)} \right) \quad (\text{rovnice 12})$$

kde IF je vdechovatelná frakce, kterou lze vypočítat podle rovnice 13.

$$IF = 1 - 0,5 \left(1 - \frac{1}{1 + 0,00076 D_p^{2,8}} \right) \quad (\text{rovnice 13})$$

Frakce depozice pro tracheobronchiální oblast DF_{TB} lze vypočítat podle rovnice 14.

$$DF_{TB} = \left(\frac{0,00352}{D_p} \right) \cdot \left[\exp(-0,234(\ln D_p + 3,4)^2) + 63,9 \exp(-0,819(\ln D_p - 1,61)^2) \right] \quad (\text{rovnice 14})$$

Frakce depozice pro alveolár D_{Al} lze vypočítat podle rovnice 15.

$$DF_{AL} = \left(\frac{0,0155}{D_p} \right) \cdot \left[\exp(-0,416(\ln D_p + 2,84)^2) + 19,11 \exp(-0,482(\ln D_p - 1,362)^2) \right] \quad (\text{rovnice 15})$$

Ačkoli IF se explicitně v rovnicích 14 a 15 neobjevuje, byly tyto rovnice upraveny pro údaje, které obsahují účinek inhalace. Celková depozice DF (tedy dávka) vztažená na celý dýchací systém, je součtem lokálních depozic (viz rovnice 16):

$$DF = IF \left(0,0587 + \frac{0,911}{1 + \exp(4,77 + 1,485 \ln D_p)} + \frac{0,943}{1 + \exp(0,508 - 2,58 \ln D_p)} \right)$$

(rovnice 16)

Hmotnost dané částice usazené v dýchacím systému za minutu M_{dep} lze vypočítat pomocí rovnice 17:

$$M_{dep} = \frac{\pi}{6} N \rho_p D_p^3 V_m (DF)$$

(rovnice 17)

kde N je počet koncentrací částic o aerodynamickém průměru D_p a hustotě ρ_p , V_m je minutový objem nebo objem vzduchu vdechnutý za 1 minutu a DF je celková depozice frakce částic o aerodynamickém průměru D_p z rovnice 12, 14 nebo 15.

Uvedený model ICRP-66, který byl poprvé publikován v roce 1994 [34], byl mnohokrát ověřován. Naposledy tomu bylo v roce 2000, kdy Molokanov a Badjin provedli sérii testů za využití částic plutonia, které pokusní jedinci inhalovali. Za pomocí metod Monte Carlo pak byly provedeny simulace distribuce částic v dýchacím systému. Následně na to Harvey a Hamby provedli odhad distribuce frakce depozice aerosolu o velikosti částic 1 μm v závislosti na věku exponované osoby při dýchání nosem a ústy. Oba výše uvedené ověřovací testy validitu modelu ICRP-66 prokázaly [33].

11 Nakládání s odpadem obsahujícím nanomateriály

Je nanejvýš potřebné, aby se na odpady s obsahem nanomateriálů pohlíželo do budoucna jako na nebezpečné. V současné době neexistuje žádné legislativní opatření regulující způsob recyklace či likvidace odpadů s podílem nanomateriálů. Takto se v současné době kapalné koloidní systémy s obsahem nanočástic volně vylévají do odpadní vody a současné čisticí systémy nezabezpečují jejich zadržení v průběhu čisticího procesu. Proto se po průchodu ČOV dostávají do povrchových toků a řek s následnou možnou akumulací v dalším biogenním řetězci. Na tomto místě je potřeba také poznamenat, že některé nanomateriály mohou v ČOV, díky svým antibakteriálním účinkům, zabíjet přítomné mikroorganismy využívané pro čištění vody.

Pevné materiály mohou skončit na skládce komunálních nebo v lepším případě nebezpečných odpadů nebo se likvidují ve spalovnách nebezpečných odpadů. Zůstává neobjasněnou otázkou, zda-li se nemohou některé vysoce rezistentní nanočástice uvolňovat do spalin a tudíž i do emisí. Je navrženo rozdělovat odpady s obsahem nanomateriálů do několika kategorií:

- čisté nanomateriály;
- odpady kontaminované nanomateriály;
- kapalné suspenze s obsahem nanomateriálů;
- pevné, odpady s podílem syvkých nanomateriálů aj.

Jako na odpady s obsahem nanomateriálů se nepohlíží na odpady typu pryskyřic nebo jiných inertních materiálů, v jejichž matici jsou nanomateriály pevně ukotveny a nehrozí jejich uvolnění do životního prostředí ani při dlouhodobém kontaktu s vodou (loužením). Neexistuje však v této době jednotný pohled na bezpečné zpracování tohoto odpadu. Situace se řeší individuálně po konzultacích s odborníky. Přednost se dává spalování, solidifikaci, případně se ke zneškodnění využívá vhodných chemických reakcí.

V některých zemích již nyní považují nanomateriály s obsahem oxidů kovů nebo kvantové tečky za nebezpečné biocidy a musí se nejprve solidifikovat přídavkem do betonu a následně jsou ukládány na skládkách k tomu určených. Zvláštní postup musí být volen v případě samozápalných materiálů. Likvidace uhlíkových nanovláken probíhá spalováním při teplotě $>500\text{ }^{\circ}\text{C}$, kdy dochází k jejich celkové destrukci a spálení na oxid uhličitý. Důležitou a často podceňovanou součástí nakládání s nanomateriály je pečlivá dokumentace práce a nakládání s nanomateriály a dalšími výrobky s nanomateriály po celou dobu jejich životnosti.

12 Použitá literatura

- [1] OSTIGUY, C. ...et al.. *Nanoparticles : Actual Knowledge About Occupational Health and Safety Risks and Prevention Measures* [online]. Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail. 2006. [cit. 2011-06-05]. Dostupný z www: <<http://www.irsst.qc.ca/media/documents/pubirsst/r-470.pdf>>.
- [2] N. IRVING SAX. *Dangerous Properties of Industrial Materials*. 4th ed. New York : Van Nostrand Reinhold, 1975. 1265 s. ISBN 0442273681.
- [3] Vyhláška č. 427/2004 Sb., kterou se stanoví bližší podmínky hodnocení rizika chemických látek pro zdraví člověka. *Sbírka zákonů České republiky*, 2004, částka 140, s. 8186-8194.
- [4] ČSN EN 689. *Ovzduší na pracovišti – Pokyny pro stanovení inhalační expozice chemickým látkám pro porovnání s limitními hodnotami a strategie měření*. Praha : Český normalizační institut, 1997. 36 s.
- [5] *Follow-up to the 6th Meeting of the REACH Competent Authorities for the implementation of Regulation (EC) 1907/2006, (REACH)* [online]. Brussels : European Commission, 16 December 2008, Doc. CA/59/2008 rev. 1 Dostupný z www: <<http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/pdf/nanomaterials.pdf>>.
- [6] *Health effects of particles produced for nanotechnologies* [on line]. HSE, 2004. [cit. 2011-07-11]. Dostupný z www: <<http://www.hse.gov.uk/nanotechnology/healtheffects.pdf>>.
- [7] ENGLERT, B. C. Nanomaterials and the environment: uses, methods and measurement. *Journal of Environmental Monitoring*, 2007, č. 9, s. 1154-1161.
- [8] WILLIAMS, R. A.; KULINOWSKI, K. M.; WHITE, R.; LOUIS, G. Risk Characterization for Nanotechnology Risk Analysis. *Society for Risk Analysis* [on line]. 2010, Vol. 30, č. 11 [cit. 2011-06-05]. Dostupný z www: <<http://mercatus.org/sites/default/files/publication/Risk%20Characterization%20for%20Nanotechnology.pdf>>.
- [9] FLEURY, D. ...et al.. Nanoparticle risk management and cost evaluation: a general framework. In *Nanosafe Conference 2010* [on line. Grenoble, 2010. [cit. 2011-10-05]. Dostupný z www: <http://iopscience.iop.org/1742-6596/304/1/012084/pdf/1742-6596_304_1_012084.pdf>.
- [10] SCHULTE, P. ...et al.. Occupational Risk Management of Engineered Nanoparticles. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 2008, č. 5, s. 239-249.
- [11] Vyhláška č. 6/2003 Sb., kterou se stanoví hygienické limity chemických, fyzikálních a biologických ukazatelů pro vnitřní prostředí pobytových místností některých staveb. *Sbírka zákonů České republiky*, 2003, částka 4, s. 121-125.

- [12] Nařízení vlády č. 361/2007 Sb., kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví při práci, ve znění pozdějších předpisů. *Sbírka zákonů České republiky*, 2007, částka 111, s. 5086-5229.
- [13] *Sizing nanotechnology's value chain* [on line]. Lux Research. 2004. [cit. 2011-06-05]. Dostupný z [www: <http://www.luxresearchinc.com>](http://www.luxresearchinc.com).
- [14] Développement et conseil, 2004. [on line]. [cit. 2011-07-11]. Dostupný z [www: <http://www.develop-conseil.com>](http://www.develop-conseil.com).
- [15] MAYNARD, A. *Nanotechnology and Occupational Health* [on line]. Cincinnati : NIOSH, 2005. [cit. 2011-06-05]. Dostupný z [www: <http://www.epa.gov/ncer/nano/lectures/maynard_06_13_05_presentation.pdf>](http://www.epa.gov/ncer/nano/lectures/maynard_06_13_05_presentation.pdf).
- [16] BUZEA, C.; PACHECO-BLANDINO, I.; ROBBIE, K. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases Vol. 2* [online], 2007, č. 4, s. MR17-MR71. [cit. 2011-06-05]. Dostupný z [www: <http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/0801/0801.3280.pdf>](http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/0801/0801.3280.pdf).
- [17] BELL, T. E. *Understanding Risk Assessment of Nanotechnology* [on line]. National Nanotechnology Coordination Office, 2007. [cit. 2011-06-05]. Dostupný z [www: <http://www.samarites.gr/?section=1064&language=el_GR&tmpvars%5B0%5D%5Baction%5D=getFile&tmpvars%5B0%5D%5Bfile%5D=file-890&tmpvars%5B0%5D%5Bmoduleid%5D=_kernel&tmpvars%5B0%5D%5Bmodiforfile%5D=491&tmpvars%5B0%5D%5Brealfilename%5D=UNDERSTANDING+RISK+ASSESSMENT+OF+NANOTECHNOLOGY.pdf>](http://www.samarites.gr/?section=1064&language=el_GR&tmpvars%5B0%5D%5Baction%5D=getFile&tmpvars%5B0%5D%5Bfile%5D=file-890&tmpvars%5B0%5D%5Bmoduleid%5D=_kernel&tmpvars%5B0%5D%5Bmodiforfile%5D=491&tmpvars%5B0%5D%5Brealfilename%5D=UNDERSTANDING+RISK+ASSESSMENT+OF+NANOTECHNOLOGY.pdf).
- [18] MAYNARD, A. D., Nanotechnology: the next big thing, or much ado about nothing? *Annals of Occupational Hygiene*, 2006, Vol. 51, č. 1, s. 1–12.
- [19] IJIMA, S. Helical microtubules of graphite karbon. *Nature*, 1991, č. 354, s. 56–58.
- [20] KNAUER, K.; FURRER, E.; STUDER, CH.; BERGAMIN STROTZ, L.; BOSSHARD, CH.; MANIGLEY, C. *Safety data sheet (SDS): Guidelines for synthetic nanomaterials*. [online]. Zurich : Federal Department of Economic Affairs, 2010. [cit.2011-06-05]. Dostupný z [www: <www.seco.admin.ch>](http://www.seco.admin.ch).
- [22] RICAUD, M.; WITSCHGER, O. *Nanomaterials : Definitions, toxicological risk, characterisation of occupational exposure and prevention measures* [online]. Paris : INRS, 2009. [cit. 2011-06-05]. Dostupný z [www: <http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/ED%206050/\\$FILE/ed6050bis.pdf>](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/ED%206050/$FILE/ed6050bis.pdf).
- [23] CORNELISSEN, R.; JONGENELEN, F.; VAN BROEKHUIZEN, P. *Handleiding veilig werken met nanomaterialen en-producten* [online]. Amsterdam : IVAM, 2010. [cit. 2011-06-05]. Dostupný z [www: <http://www.fnv.nl/media/pdf/94924/Handleiding_veilig_werken_met_Nanomaterialen_en_producten.pdf>](http://www.fnv.nl/media/pdf/94924/Handleiding_veilig_werken_met_Nanomaterialen_en_producten.pdf).
- [24] OSTIGUY, C.; ROBERGE, B.; MÉNARD, L.; ENDO, CH. *Studies and Research Projects : Best Practices Guide to Synthetic Nanoparticle Risk Management* [on line]. Montréal : IRRST, 2009. ISBN 978-2-89631-345-7. [cit. 2011-06-05]. Dostupný z [www: <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRRSST/R-599.pdf>](http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRRSST/R-599.pdf).
- [25] *Integrated Risk Information System, Glossary of Terms* [online]. Office of Research and Development, 2008. [cit. 2011-07-01]. Dostupný z [www: <http://www.epa.gov/iris/help_gloss.htm#content>](http://www.epa.gov/iris/help_gloss.htm#content).

- [26] *Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application in Inhalation Dosimetry*. Washington, D.C. : U.S. Environmental Protection Agency, 1994.
- [27] *Risk Assessment Guidance for Superfund, Volume I: Human Health Evaluation Manual, (Part F, Supplemental Guidance for Inhalation Risk Assessment)*. Washington, D.C. : U.S. Environmental Protection Agency, 2009.
- [28] BRANIŠ, M.; HOVORKA, J. Performance of a photometer DustTrak in various indoor and outdoor environments. In *Abstracts of the EAC 2005* [online]. Ghent, 2005. s. 535. [cit. 2010-03-14]. Dostupný z WWW: <www.natur.cuni.cz/~uzp/data/Ghent_BranisPoster.pdf>.
- [29] SKŘEHOT, P.; RUPOVÁ, M. Hodnocení expozice aerosolům na různých typech pracovišť. In *Sborník 2. ročník konference s mezinárodní účastí NANOCON 2010*. Olomouc : Tanger, 2010, 6 s. ISBN 978-80-87294-18-5.
- [30] HEIM, M.; KASPER, G.; REISCHL, G.P.; GERHART, C. Performance of new commercial electrical mobility spectrometer. *Aerosol Science and Technology*, 2004, č. 38, s. 3-14.
- [31] SIOUTAS, C.; CHANG, M. C.; KIM, S.; KOUTRAKIS, P.; FERGUSSON, S. T. Design and experimental characterisation of PM1 and a PM2.5 personal sampler. *Journal of Aerosol Science*, 1999, Vol. 30, č. 6, s. 693-707.
- [32] SPIELVOGEL, J.; GUO, X.; PESCH, M.; KECK, L.; PROKOP, T. Měření částic ve vzduchu pomocí spektrometru s širokým rozsahem. *Chemagazín* [online], 2010, č. 3, s. 16-17. Dostupný z WWW <http://www.chemagazin.cz/userdata/chemagazin_2010/file/CHXX_3_cl5.pdf>.
- [33] RUZER, L. S.; HALLEY, N. H. *Aerosols Handbook*. 1st. ed. Boca Raton : CRC Press. 2005. ISBN 1-56670-611-4.
- [34] ICRP Publication 66: Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. *Annals of the ICRP*. Volume 24/1-3. 1994.
- [35] MCCLELAN, R. O.; MILLER, F. J. Critical Issues in Placing Particulate Matter Risks into Perspective. In *Air & Waste Management Association. Health Effects of Particulate Matter in Ambient Air*. Pittsburgh, 1997.
- [36] *Metodický návod pro měření a stanovení chemických, fyzikálních a biologických ukazatelů kvality vnitřního prostředí podle vyhlášky č. 6/2003 Sb.* Praha : Ministerstvo zdravotnictví, 2007.
- [37] ČSN EN 482. *Ovzduší na pracovišti – Všeobecné požadavky na postupy měření chemických látek*. Praha : Český normalizační institut, 2007. 28 s.
- [38] ČSN P CEN/TS 15279. *Expozice pracoviště – Měření expozice kůže – Principy a metody*. Praha : Český normalizační institut, 2006. 40 s.
- [39] ČSN EN 481. *Ovzduší na pracovišti – Vymezení velikostních frakcí pro měření polétavého prachu*. Praha : Český normalizační institut, 1994. 16 s.
- [40] ČSN EN 14907. *Kvalita ovzduší – Normovaná gravimetrická metoda stanovení frakce PM2,5 aerosolových částic*. Praha : Český normalizační institut, 2006. 28 s.
- [41] ČSN ISO 7708. *Kvalita ovzduší – Definice velikostních frakcí částic pro odběr vzorků k hodnocení zdravotních rizik*. Praha : Český normalizační institut, 1998. 16 s.

[42] KROTO, H. W. ...et al. C₆₀: Buckminsterfullerene. *Nature*, 1985, č. 318, s. 162–163.

[43] *Portal Central Station* [on line]. [cit. 2011-06-05]. Dostupný z [www: <http://community.thisiscentralstation.com/_Nano-Hazard-Warning-Symbol/photo/12438335/126249.html>](http://community.thisiscentralstation.com/_Nano-Hazard-Warning-Symbol/photo/12438335/126249.html).

[44] MAYNARD, A. *Nanotechnology and Occupational Health* [on line]. Cincinnati : NIOSH. 2005. [cit. 2011-06-05]. Dostupný z [www: <http://www.epa.gov/ncer/nano/lectures/maynard_06_13_05_presentation.pdf>](http://www.epa.gov/ncer/nano/lectures/maynard_06_13_05_presentation.pdf).

[45] *Nemoci z povolání v České republice* [online]. Praha : Státní zdravotní ústav, 2011. [cit. 2011-5-18]. Dostupný z [www: <http://www.szu.cz/publikace/data/nemoci-z-povolani-a-ohrozeni-nemoci-z-povolani-v-ceske-republice>](http://www.szu.cz/publikace/data/nemoci-z-povolani-a-ohrozeni-nemoci-z-povolani-v-ceske-republice).

[46] FENCLOVÁ, Z. et al. *Nemoci z povolání v České republice 2010* [online]. Praha : Státní zdravotní ústav, 2011. [cit. 2011-05-17]. Dostupné z [www: <http://www.szu.cz/uploads/Hlaseni_a_odhlaseni_2010.pdf>](http://www.szu.cz/uploads/Hlaseni_a_odhlaseni_2010.pdf). ISSN 1804-5960.

[47] PELCLOVÁ, D. a kol. *Nemoci z povolání a intoxikace*. 2. vyd. Praha : Karolinum, 2006. 207 s. ISBN 80-246-1183-X.

[48] BRHEL, P. *Plicní nemoci z vlivů pracovního prostředí : repetitorium pro posluchače LF MU* [online]. Brno : Klinika pracovního lékařství LF MU a FN u sv. Anny v Brně, 2010. [cit. 2011-01-31]. Dostupný z [www: <http://www.nemocizpovolani.cz/nemoci_z_%20povolani_plic.pdf>](http://www.nemocizpovolani.cz/nemoci_z_%20povolani_plic.pdf).

[49] *ABZ slovník cizích slov* [online]. Radek Kučera & daughter, 2005-2006. [cit. 2011-1-31]. Dostupný z [www: <http://slovník-cizich-slov.abz.cz/>](http://slovník-cizich-slov.abz.cz/).

[50] *Zákon č. 262/2006 Sb., zákoník práce*, v platném znění.

[51] BOUŠKOVÁ, K; KRČMOVÁ, I. Profesionální bronchiální astma a alergická rinitida v ordinaci praktického lékaře. *Medicina pro praxi* [online], 2010, roč. 7, č. 10. [cit. 2011-06-03]. Dostupný z [www: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/08/07.pdf>](http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/08/07.pdf).

[52] ŠTERCLOVÁ M.; VAŠÁKOVÁ M. Exogenní alergická alveolitida Popelka mezi intersticiálními plicními procesy? *Praktický lékař*, 2007, roč. 87, č. 8, s. 470-473.

[53] BOWEN, D.; MUTER, H. K. *Sci. Eng.*, 1980, 44, 1–56; (b) D. G. Park and J. M. Burlitch, *Chem. Mater.*, 1992, 4(3), 500–502.

[54] *The National Nanotechnology Initiative at Five Years: Assessment and Recommendations of the National Nanotechnology Advisory Panel* [online]. President's Council of Advisors on Science and Technology, 2005. Dostupný z [www : <http://www.nano.gov/FINAL_PCAST_NANO_REPORT.pdf>](http://www.nano.gov/FINAL_PCAST_NANO_REPORT.pdf)

[55] *The appropriateness of the risk assessment methodology in accordance with the Technical Guidance Documents for new and existing substances for assessing the risks of nano-materials*. Brussels : European Commission, 2007.

- [56] SHI J. P.; EVANS D. E.; KHAN A. A.; HARRISON R. M. Sources and concentration of nanoparticles (<10 nm diameter) in the urban atmosphere. *Atmospheric Environment*, 2001, Vol. 35, č. 7, s. 1193–1202.
- [57] SERVICE, R. F. Superstrong nanotubes show they are smart, too. *Science*, 1998, roč. Vol, č. 5379, s. 940-942.
- [58] *Nano-science and nanotechnologies: Opportunities and uncertainties*. London : The Royal Society, 2004. 127 s.
- [59] DOTY, R. C.; TSHIKHUDO, T. R.; BRUST, M. Extremely stable water-soluble Ag nanoparticles. *Chemistry of Materials*, 2005, Vol. 17, č. 18, s. 4630–4635.
- [60] PITKETHLY, M. J. Nanomaterials - The driving force. *Materials today*, 2004, Vol. 7, č. 12, s. 20–29.
- [61] LIN, W.; JUANY, Y.; ZHOU, X.; MA, Y. Toxicity of cerium oxide nanoparticles in human lung cancer cells. *International Journal of Toxicology*, 2006, Vol. 25, č. 5, s. 451–457.
- [62] DABBOUSI B.O.; RODRIGUEZ VIEJO J.; MIKULEC F. V.; HEINE J. R.; MAT-TOUSSI H.; OBER R.; JENSEN K. F.; BAWENDI M. G. (CdSe)ZnS core-shell quantum dots: Synthesis and characterization of a size series of highly luminescent nanocrystallites. *The Journal of Physical Chemistry B*, 1997, Vol. 101, č. 46, s. 9463–9475.
- [63] ALIVISATOS A. P.; GU W.; LARABELL C. Quantum dots as cellular probes. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2005. č. 7, s. 55-76.
- [64] JIA, G. ..et al. Cytotoxicity of carbon nanomaterials: single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene. *Sci.Technol.*, 2005, 39, 1378–1383.
- [65] KOPER, O.; LUCA, E.; KLABUNDE, K. J. J. Appl. Toxicol., 1999, 19, S59–S70; (b) G. W. WAGNER, P. W. BARTRAM, O. KOPER AND K. J. KLABUNDE, J. Phys. Chem. B, 1999, 103, 3225–3228; (c) G. W. WAGNER, L. R. PROCELL, J. O. R. O'CONNOR, S. MUNAVALLI, C. L. CARNES, P.N. KAPOOR AND K. J. KLABUNDE, J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 1636–1644.
- [66] <http://maps.geog.umd.edu/>
- [67] BUSECK, P. R.; PÓSFAL, M. Airborne minerals and related aerosol particles: Effects on climate and the environment. *Proceedings of the National Academy of Science*, 1999, Vol. 96, č. 7, s. 3372-3379.
- [68] SHI, Z.; SHAO, L.; JONEST P.; LU, S. Microscopy and mineralogy of airborne particles collected during severe dust storm episodes in Beijing, China. *Journal of Geophysical Research*, 2005, Vol. 110.
- [69] D'ALMEIDA, G. A.; SCHUTZ, L. Number, mass and volume distributions of mineral aerosol and soils of the Sahara. *Journal of Climate and Applied Meteorology*, 1983, Vol. 22, č. 2, s. 233-243.
- [70] HUSAR, R. B. et al. The Asian Dust Events of April. *Journal of Geophysical Research*, 2001, Vol. 106, č. D16, s. 18317-18330.

- [71] MCKENDRY, I. G.; HACKER, J. P.; STULL, R.; SAKIYAMA, S.; MIGNACCA, D.; REID, K. Long-range transport of Asian dust to the Lower Fraser Valley, British Columbia, Canada. *Journal of Geophysical Research*, 2001, Vol. 106, č. D16, s. 18361-18370.
- [72] <http://visibleearth.nasa.gov/>, <http://rapidfire.sci.gsfc.nasa.gov/firemaps/>
- [73] Watson, T. NASA to detail plans today for trip to moon : Research has started for extensive journeys . *USA Today* [online]. 2005. Dostupný z [www: <http://www.usatoday.com/educate/college/healthscience/articles/20050925.htm>](http://www.usatoday.com/educate/college/healthscience/articles/20050925.htm)
- [74] [http://www.lpi.usra.edu/expmoon/](http://www.lpi.usra.edu/expmoon/Apollo17/A17_Experiments_SMI.html) Apollo17/A17_Experiments_SMI.html, Apollo 17 Soil Mechanics Investigation
- [75] LI, J.; POSFAI, M.; HOBBS, P. V.; BUSECK, P. R. Individual aerosol particles from biomass burning in southern Africa: 2. Compositions and aging of inorganic particles *Journal of Geophysical Research*, 2003, Vol. 108, č. D13.
- [76] En route to Mars, the Moon : Why colonize the Moon before going to Mars? NASA scientists give their reasons. *Science@NASA Headline* [online]. 2005. Dostupné z [www: <http://science.nasa.gov/headlines/y2005/18mar_moonfirst.htm>](http://science.nasa.gov/headlines/y2005/18mar_moonfirst.htm)
- [77] TAYLOR, D. A. Dust in the wind. *Environmental Health Perspectives*, 2002, Vol. 110, č. 2, s. A80-A87.
- [78] YANO, E.; YOKOYAMA, Y.; HIGASHI, H.; NISHII, S.; MAEDA, K.; KOIZUMI, A. Health effects of volcanic ash: a repeat study. *Archives of Environmental Health*, 1990, Vol. 45, č. 6, s. 367-373.
- [79] SAPKOTA, A.; SYMONS, J. M.; KLEISSL, J.; WANG, L.; PARLANGE, M. B.; ONDOV, J.; BREYSSE, P. N.; DIETTE, G. B.; EGGLESTON, P. A.; BUCKLEY, T. J. Impact of the 2002 Canadian Forest Fires on Particulate Matter Air Quality in Baltimore City. *Environmental Science and Technology*, 2005, Vol. 39, č. 1, s. 24–32.
- [80] HILGER, I. ...et al. Thermal ablation of tumors using magnetic nanoparticles - an in vivo feasibility study. *Investigative Radiology*, 2002, Vol. 37, č. 10, s. 580–586.
- [81] PICKERING, K. D.; WIESNER, M. R. Fullerol-sensitized production of reactive oxygen species in aqueous solution. *Environmental Science and Technology*, 2005, Vol. 39, č. 5, s. 1359–1365.
- [82] KAI, Y. ...et al. Fullerene as a novel photoinduced antibiotic. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*, 2003, Vol. 11, č. 1, s. 79–87.
- [83] LYON, D. Y. ...et al. Bacterial cell association and antimicrobial activity of a C-60 water suspension. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2005, Vol. 24, č. 11, s. 2757–2762.
- [84] MORONES, J. R. ...et al. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*, 2005, Vol. 16, č. 10, s. 2346–2353.
- [85] SONDI, I.; SALOPEK-SONDI, B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: A case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2004, Vol. 275, s. 177–182.

- [86] CEJNAR, M.; KOS, J.; KRISTL, J. Formulation of PLGA nanoparticles for intracellular delivery of protein drug. In *SLONANO2007 Conference*. Ljubljana : Institute Jožef Stefan, 2007.
- [87] KLOEPFER, J. A.; MIELKE, R. E.; NADERU, J. L. Uptake of CdSe and CdSe/ZnS quantum dots into bacteria via purine-dependent mechanisms. *Applied and Environmental Microbiology*, 2005, Vol. 71, č. 5, s. 2548–2557.
- [88] XU, X. H. ...et al. Real-time probing of membrane transport in living microbial cells using single nanoparticle optics and living cell imaging. *Biochemistry*, 2004, Vol. 43, č. 32, s. 10400–10413.
- [89] JANG, H. ...et al. Photoluminescence quenching of silicon nanoparticles in phospholipid vesicle bilayers. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2003, Vol. 158, s. 111–117.
- [90] TEAK, N. ...et al. Inhibition of Escherichia coli-induced meningitis by carboxy-fullerene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1999, Vol. 43, č. 9, s. 2273–2277.
- [91] HWANG, E. T. ...et al. Analysis of nanoparticles' toxic modes of actions by using re-combinant bioluminescent bacteria. *Health & Environmental Research Online*, 2008, Vol. 4, č. 6, s. 746–750.
- [92] ANTIOCHIA, R.; LAVAGNINI, I. Alcohol biosensor based on the immobilization of meldola blue and alcohol dehydrogenase into a carbon nanotube paste electrode. *Analytical Letters*, 2006, Vol. 39, č. 8, s. 1643–1655.
- [93] TSAI, Y. C.; CHEN, S. Y.; LIAW, H. W. Immobilization of lactate dehydrogenase within multiwalled carbon nanotube-chitosan nanocomposite for application to lactate biosensors. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2007, Vol. 125, č. 2, s. 474–481.
- [94] IMLAY, J. A. Pathways of oxidative damage. *Annual Review of Microbiology*, 2003, roč. 57, s. 395–418.
- [95] DIANY, J. J. ...et al. A novel non-viral vector for efficient gene delivery. *Journal of General Medicine*, 2003, Vol. 5, s. 803–817.
- [96] WANG, S. Z.; GAO, R. M.; ZHOU, F. M.; SELKE, M. Nanomaterials and singlet oxygen photosensitizers: Potential applications in photodynamic therapy. *Journal of Material Chemistry*, 2004, Vol. 14, s. 487–493.
- [97] TAKENAKA, S. ...et al. Study of the DNA interaction with water-soluble cat-ionic fullerene derivatives. *Chemistry Letters*, 1999, Vol. 30, s. 319–320.
- [98] TAKENAKA, S. ...et al. Photo-induced DNA cleavage by water-soluble cationic fullerene derivatives. *Chemistry Letters*, 1999, Vol. 30, s. 321–322.
- [99] AMES, B. N.; LEE, F. D.; DURSTON, W. E. An Improved Bacterial Test System for the Detection and Classification of Mutagens and Carcinogens. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 1973, Vol. 70, č. 3, s. 782–786.
- [100] http://visibleearth.nasa.gov/view_rec.php?vev1id=25928

- [101] KAJANDER, E. O. Nanobacteria – propagating calcifying nanoparticles. *Letters of Applied Microbiology*, 2006, Vol. 42, č. 6, s. 549-552.
- [102] AHMAD, A.; SENAPATI, S.; KHAN, M. I.; KUMAR, R.; SASTRY, M. Extra-/intracellular biosynthesis of gold nanoparticles by an alkalotolerant fungus, *Trichothecium* sp. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2005, Vol. 1, č. 4, s. 47-53.
- [103] LUNETTA, P.; PENTTILA, A.; HALLFORS, G. Scanning and transmission electron microscopical evidence of the capacity of diatoms to penetrate the alveolo-capillary barrier in browning. *International Journal of Legal Medicine*, 1998, Vol. 111, č. 5, s. 229-237.
- [104] WESTERDAHL, D.; FRUIN, S.; SAX, T.; FINE, P. M.; SIOUTAS, C. Mobile platform measurements of ultrafine particles and associated pollutant concentrations on freeways and residential streets in Los Angeles. *Atmospheric Environment*, 2005, Vol. 39, č. 5, s. 3597-3610.
- [105] <http://www.seco.admin.ch/themen/00385/02071/index.html?lang=de>
- [106] *Assigned Protection Factors for the Revised Respiratory Protection Standard* [online]. Occupational Safety and Health Administration, 2009. Dostupný z [www: <http://www.osha.gov/Publications/3352-APF-respirators.pdf>](http://www.osha.gov/Publications/3352-APF-respirators.pdf)
- [107] ROGERS, F.; ARNOTT, P.; ZIELINSKA, B.; SAGEBIEL, J.; KELLY, K. E.; WAGNER, D.; LIGHTY, J. S.; SAROFIM, A. F. Realtime measurements of jet aircraft engine exhaust. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 1995, Vol. 55, č. 5, s. 583-593.
- [108] SEAMES, W. S.; FERNANDEZ, A.; WENDT, J. O. A study of fine particulate emissions from combustion of treated pulverized municipal sewage sludge. *Environmental Science & Technology*, 2002, Vol. 36, č. 12, s. 2772-2776.
- [109] LINAK, W. P.; MILLER, C. A.; WENDT, J. O. Comparison of particle size distribution and elemental partitioning from the combustion of pulverized coal and residual fuel oil. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 2000, Vol. 50, č. 8, s. 1532- 1544.
- [110] *Health assessment for Diesel exhaust* [online]. Washington D. C. : Environmental Protection Agency, 2002. Dostupný z [www: <http://oehha.ca.gov/public_info/facts/pdf/diesel4-02.pdf>](http://oehha.ca.gov/public_info/facts/pdf/diesel4-02.pdf)
- [111] HINDS, W. C. *Aerosol technology: Properties, Behaviour and Measurement of Airborne Particles*. 2. vyd. New York : Wiley Interscience, 1999. 504 s. ISBN 0-471-19410-7.
- [112] MAYNARD, A. *Nanotechnology and Occupational Health* [on line]. Cincinnati : NIOSH, 2005. [cit. 2011-06-05]. Dostupný z [www: <http://www.epa.gov/ncer/nano/lectures/maynard_06_13_05_presentation.pdf>](http://www.epa.gov/ncer/nano/lectures/maynard_06_13_05_presentation.pdf).
- [113] SKŘEHOT, Petr... et al.. *Prevence nehod a havárií : 1. díl : nebezpečné látky a materiály*. Praha : Výzkumný ústav bezpečnosti práce, T-Soft, 2009. 390 s. ISBN 978-80-86973-70-9.
- [114] BARTOVSKÁ, L.; ŠIŠKOVÁ, M. *Co je co v povrchové a koloidní chemii : výkladový slovník* [online]. Praha : VŠCHT, 2005 [cit. 2009-04-01]. Dostupný z [www: <http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/>](http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/).
- [115] SINGH, M.; PHULERIA, H. C.; BOWERS, K.; SIOUTAS, C. Seasonal and spatial trends in particle number and concentrations and size distributions at the children's health study sites in Southern California. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2006, Vol. 16, s. 3-18.

- [116] PENN, A.; MURPHY, G.; BARKER, S.; HENK, W.; PENN, L. Combustion-Derived Ultrafine Particles Transport Organic Toxicants to Target Respiratory Cells. *Environmental Health Perspectives*, 2005, Vol. 113, č. 8, s. 956-963.
- [117] VERMYLEN, J.; NEMMAR, A.; NEMERY, B.; HOYLAERTS, F. Ambient air pollution and acute myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Haemostatis*, 2005, Vol. 3, č. 9, s. 1955-1961.
- [118] KNOX, E. G. Oil combustion and childhood cancers. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2005, Vol. 59, č. 9, s. 755-760.
- [119] RIEDIKER, M.; DEVLIN, R. B.; GRIGGS, T. R.; HERBST, M. C.; BROMBERG, P. A.; WILLIAMS, R. W.; CASCIO, W. E. Cardiovascular effects in patrol officers are associated with fine particulate matter from brake wear and engine emissions. *Particle and Fibre Toxicology*, 2004, Vol. 1, č. 2.
- [120] GARSHICK, E.; SCHENKER, M. B.; MUMMOZ, A.; SEGAL, T.; SMITH, T. J.; WOSKIW, S.; HAMMOND, S. K.; SPEIZER, F. E. A retrospective cohort study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *The American Review of Respiratory Disease*, 1988, Vol. 137, č. 4, s. 820-825.
- [121] BIGERT, C.; GUSTAVSSON, P.; HALLQVIST, J.; HOGSTEDT, C.; LEWNE, M.; PLATO, N.; REUTERWALL, C.; SCHEELE, P. Myocardial infarction among professional drivers. *Epidemiology*, 2003, Vol. 14, č. 3, s. 333-339.
- [122] HOEK, G.; BRUNEKREEF, B.; GOLDBOHM, S.; FISCHER, P.; VAN DEN BRANDT, P. A. Association between mortality and indicators of traffic related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet*, 2002, č. 360, s. 1203-1209.
- [123] RUZER, L. S.; HALLEY, N. H. *Aerosols Handbook*. 1st. ed. Boca Raton : CRC Press. 2005. ISBN 1-56670-611-4.
- [124] OBERDÖRSTER, G. ... et al. Association of particulate air pollution and acute mortality: involvement of ultrafine particles. *Inhalation Toxicology*, 1995, Vol. 7, č. 1, s. 111-124.
- [125] SEE, S. W.; BALASUBRAMANIAN, R. Risk assessment of exposure to indoor aerosols associated with Chinese cooking. *Environmental Research*, 2006, Vol. 102, č. 2, s. 197-204.
- [126] *Vocabulary - Nanoparticles* [online]. London : The British Standard Institution, 2005 [cit. 2011-02-01]. Dostupné z www: <<http://www.bsigroup.com/en/sectorsandservices/Forms/PAS-71/Download-PAS-712005-Vocabulary---Nanoparticles/>>.
- [127] EVELYN, A.; MANNICK, S.; SERMON, P. A. Unusual carbon-based nanofibers and chains among diesel-emitted particles. *Nano Letters*, 2003, Vol. 3, č. 1, s. 63-64.
- [128] DAVIS, J. M. ... et al.. *Nanomaterial Case Studies: Nanoscale Titanium Dioxide in Water Treatment and in Topical Sunscreen* [online]. Washington, DC : EPA, 2009 [cit. 2011-06-05]. Dostupný z www: <<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=230972>>.
- [129] *Guideline for Carcinogen Risk Assessment*. Washington, DC : U.S. Environmental Protection Agency, 2005.
- [130] HUSGAFVEL-PURSIAINEN, K. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. *Mutation Research*, 2004, Vol. 567, č. 2-3, s. 427-445.

- [131] WANG, X. L.; WANG, J. Smoking-gene interaction and disease development: relevance to pancreatic cancer and atherosclerosis. *World Journal of Surgery*, 2005, Vol. 29, č. 3, s. 344-353.
- [132] SUNG, J. H. ...et al.. Acute inhalation toxicity of silver nanoparticles. *Toxicology and Industrial Health*, 2011, Vol. 27, č. 2, s. 149-154.
- [133] SUNG, J. H. ...et al.. Subchronic inhalation toxicity of gold nanoparticles. *Particle and Fibre Toxicology* [online], 2011, Vol. 8, č. 16 [cit. 2011-07-01]. Dostupný z www: <<http://www.particleandfibretoxicology.com/content/8/1/16>>.
- [134] MORIMOTO, Y. ...et al.. Hazard Assessment of Manufactured Nanomaterials. *Journal of Occupational Health* [online], 2010, č. 52, s. 325-334 [cit. 2011-07-01]. Dostupný z www: <http://joh.med.uoeh-u.ac.jp/pdf/E52/E52_6_01.pdf>.
- [135] *Barium Sulfate Precipitate : Safety Data Sheet* [online]. [cit. 2011-07-01]. Dostupný z www: <<http://www.solvaychemicals.us/static/wma/pdf/1/6/9/5/9/BLANCFIXE.pdf>>.
- [136] Titanium and its compounds : Safety Data Sheet [online]. [cit. 2011-07-01]. Dostupný z www: <http://www.env.go.jp/en/chemi/chemicals/profile_erac/profile8/pf1-08.pdf>.
- [137] SHINOHARA, N. ...et al.. *Risk Assessment of Manufactured Materials – Fullerene (C60). NEDO Project Executive Summary* [online]. 2009 [cit. 2011-07-01]. Dostupný z www: <http://goodnanoguide.org/tiki-download_wiki_attachment.php?attId=29>.
- [138] XIAO, L.; TAKADA, H.; MAEDA, K.; HARAMOTO, M.; MIWA, N. Antioxidant effects of water-soluble fullerene derivatives against ultraviolet ray or peroxylipid through their action of scavenging the reactive oxygen species in human skin keratinocytes. *Biomedicine & Pharmacology*, 2005, Vol. 59, č. 7, s. 351-358.
- [139] Agera[®] Rx Medical Formula. <http://www.agerarx.co.uk/whatisagera.asp>
- [140] SOTO, K. F.; CARRASCO, A.; POWELL, T. G.; GARZA, K. M.; MURR, L. E. Comparative in vitro cytotoxicity assessment of some manufactured nanoparticulate materials characterized by transmission electron microscopy. *Journal of Nanoparticle Research*, 2005, Vol. 7, č. 2-3, s. 145-169.
- [141] BRUMFIEL, G. Consumer products leap aboard the nano bandwagon. *Nature*, 2006, Vol. 440, č. 262.
- [142] GURR, J. R.; WANG, A. S. S.; CHEN, C. H.; JAN, K. Y. Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. *Toxicology*, 2005, Vol. 213, č. 1-2, s. 66-73.
- [143] SERPONE, N.; SALINARO, A.; EMELINE, A. Deleterious effects of sunscreen titanium dioxide nanoparticles on DNA: efforts to limit DNA damage by particle surface modification. *Proc. SPIE*, 2001, Vol. 4258, s. 86-98.
- [144] SHINTANI, H.; KUROSU, S.; MIKI, A.; HAYASHI, F.; KATO, S. Sterilization efficiency of the photocatalyst against environmental microorganisms in a health care facility. *Biocontrol Science*, 2006, Vol. 11, č. 1, s. 17-26.
- [145] TAKENAKA, S.; KARG, E.; ROTH, C.; SCHULZ, H.; ZIESENIS, A.; HEINZMANN, U.; SCHRAMMEL, P.; HEYDER, J. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. *Environmental Health Perspectives*, 2001, Vol. 109 (Suppl. 4), s. 547-551.

- [145] GATTI, A. M.; MONTANARI, S.; MONARI, E.; GAMBARELLI, A.; CAPITANI, F.; PARISINI, B. Detection of micro- and nano-sized biocompatible particles in the blood. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 2004, Vol. 15, č. 4, s. 469-472.
- [147] GATTI, A. M. Biocompatibility of micro- and nano-particles in the colon : Part II. *Biomaterials*, 2004, Vol. 25, č. 3, s. 385-392.
- [148] ANTONINI, J. M.; SANTAMARIA, A. B.; JENKINS, N. T.; ALBINI, E.; LUCCHINI, R. Fate of manganese associated with the inhalation of welding fumes: potential neurological effects. *Neurotoxicology*, 2006, Vol. 27, č. 3, s. 304-310.
- [149] AITKEN, R. J.; CREELY, K. S.; TRAN, C. L. *Nanoparticles: An occupational hygiene review* [online]. Edinburgh : HSE - Institute of Occupational Medicine, 2004 [cit. 2011-06-05]. Dostupný z [www: <http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr274.pdf>](http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr274.pdf).
- [150] SIOUTAS, C.; DELFINO, R. J.; SINGH, M. Exposure Assessment for Atmospheric Ultrafine Particles (UFPs) and Implications in Epidemiologic Research. *Environmental Health Perspectives*, 2005, Vol. 113, č. 8, s. 947-955.
- [151] KITTELSON, D. B. Recent measurements of nanoparticle emission from engines Current Research on Diesel Exhaust Particles, Japan Association of Aerosol Science and Technology, 9 January (Tokyo, Japan).
- [152] Environmental Protection Agency <http://www.epa.gov/iaq/index.html>, www.epa.gov/airtrends/pmreport03/pmunderstand_2405.pdf
- [153] World Health Organization <http://www.who.int/heli/risks/indoorair/indoorair/en/index.html>
- [154] NING, Z.; CHEUNG, C. S.; FU, J.; LIU, M. A.; SCHNELL, M. A. Experimental study of environmental tobacco smoke particles under actual indoor environment. *The Science of the Total Environment*, 2006, Vol. 367, č. 2-3, s. 822-830.
- [155] RUSHTON, L. Health impact of environmental tobacco smoke in the home. *Reviews of Environmental Health*, 2004, Vol. 19, č. 3-4, s. 291-309.
- [156] GODTFREDSSEN, N. S.; OSLER, M.; VESTBO, J.; ANDERSEN, I.; PRESCOTT, E. Smoking reduction, smoking cessation, and incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in Denmark 1976-1998: a pooled cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2003, Vol. 57, č. 6, s. 412-416.
- [157] STEFANI, D.; WARDMAN, D.; LAMBERT, T. The implosion of the Calgary General Hospital: ambient air quality issues. *Journal of Air & Waste Management Association*, Vol. 55, č. 1, s. 52-59.
- [158] LIOY, P. J.; WEISEL, C. P.; MILLETTE, J. R.; EISENREICH, S.; VALLERO, D.; OFFENBERG, J.; BUCKLEY, B.; TURPIN, B.; ZHONG, M.; COHEN, M. D.; PROPHETE, C.; YANG, III.; STILES, R.; CHEE, G.; JOHNSON, W.; PORCJA, R.; ALIMOKHTARI, S.; HALE, R. C.; WESCHLER, C.; CHEN, L. C. Characterization of the Dust/Smoke Aerosol that Settled East of the World Trade Center (WTC) in Lower Manhattan after the Collapse of the WTC 11 September 2001. *Environmental Health Perspectives*, 2002, Vol. 110, č. 7, s. 703-714.

[159] MULLER, J.; HUAUX, F.; MOREAU, N.; MISSON, P.; HEILIEA, J. F.; DELOS, M.; ARRAS, M.; FONSECA, A.; NAGYB, J. B.; LISON, D. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2005, Vol. 207, č. 3, s. 221-231.

[160] MCGEE, J. K.; CHEN, L. C.; COHEN, M. D.; CHEE, G. R.; PROPHETE, C. M.; HAYKAL-COATES, N.; WASSON, S. J.; CONNER, T. L.; COSTA, D. L.; GAVETT, S. H. Chemical Analysis of World Trade Center Fine Particulate Matter for Use in Toxicologic Assessment. *Environmental Health Perspectives*, 2003, Vol. 111, č. 7, s. 972-980.

[161] A Nanotechnology Consumer Products Inventory. <http://www.nanotechproject.org/index.php?id=44>

[162] THOMAS, T.; THOMAS, K.; SADRIEH, N.; SAVAGE, N.; ADAIR, P.; BRONAUGH, R. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part VII: evaluating consumer exposure to nanoscale materials. *Toxicological Sciences*, 2006, Vol. 91, č. 1, s. 14-19.

[163] OBERDÖRSTER, G.; OBERDÖRSTER, E.; OBERDÖRSTER, J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, 2005, Vol. 113, č. 7, s. 823-839.

[164] LIU, J.; WONG, H. L.; MOSELHY, J.; BOWEN, B.; WU, X. Y.; JOHNSTON, M. R. Targeting colloidal particulates to thoracic lymph nodes. *Lung Cancer*, 2006, Vol. 51, č. 3, s. 377-386.

[165] DONALDSON, K.; TRAN, L.; JIMENEZ, L. A.; DUFFIN, R.; NEWBY, D. E.; MILLS, N.; MACNEE, W.; STONE, V. Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure part. *Particle and Fibre Toxicology*, 2005, Vol. 2, č. 10.

[166] GEISER, M.; ROTHEN-RUTISHAUSER, B.; KAPP, N.; SCHURCH, S.; KREYLING, W.; SCHULTZ, H.; SEMMLER, M.; IM HOF, V.; HEYDER, J.; GEHR, P. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytotic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environmental Health Perspectives*, 2005, Vol. 113, č. 11, s. 1555-1560.

[167] CHEN, J.; TAN, M.; NEMMAR, A.; SONG, W.; DONG, M.; ZHANG, G.; LI, Y. Quantification of extrapulmonary translocation of intratracheally-instilled particles in vivo in rats: effect of lipopolysaccharide. *Toxicology*, 2006, Vol. 222, s. 195-201.

[168] BROWN, J. S.; ZEMAN, K. L.; BENNETT, W. D. Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002, Vol. 166, č. 9, s. 1240-1247.

[169] MILLS, N. L.; AMIN, N.; ROBINSON, S. D.; ANAND, A.; DAVIES, J.; PATEL, D.; DE LA FUENTE, J. M.; CASSEE, F. R.; BOON, N. A.; MACNEE, W.; MILLAR, A. M.; DONALDSON, K.; NEWBY, D. E. Do Inhaled Carbon Nanoparticles Translocate Directly into the Circulation in Humans? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006, Vol. 173, č. 4, s. 426-431.

[170] WIEBERT, P.; SANCHEZ-CRESPO, A.; SEITZ, J.; FALK, R.; PHILIPSON, K.; KREYLING, W. G.; MÖLLER, W.; SOMMERER, K.; LARSSON, S.; SVARTENGREN, M. Negligible clearance of ultrafine particles retained in healthy and affected human lungs. *European Respiratory Journal*, 2006, Vol. 28, č. 2, s. 286-290.

[171] WIEBERT, P.; SANCHEZ-CRESPO, A.; FALK, R.; PHILIPSON, K.; KREYLING, W. G.; MÖLLER, W.; SOMMERER, K.; LARSSON, S.; SVARTENGREN, M. No significant translocation of inhaled 35-nm carbon particles to the circulation in humans. *Inhalation Toxicology*, 2006, Vol. 18, č. 10, s. 741-747.

- [172] NOONAN, C. W.; PFAU, J. C.; LARSON, T. C.; SPENCE, M. R. Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environmental Health Perspectives*, 2006, Vol. 114, č. 8, s. 1243–1247.
- [173] OBERDÖRSTER, G.; SHARP, Z.; ATUDOREI, V.; ELDER, A.; GELEIN, R.; LUNTS, A. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 2002, Vol. 65, č. 20, s. 1531–1543.
- [174] NEMMAR, A.; HOET, P. H.; VANQUICKENBORNE, B.; DINSDALE, D.; THOMEER, M.; HOYLAERTS, M. F.; VANBILLOEN, H.; MORTELMANS, L.; NEMERY, B. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation*, 2002, Vol. 105, č. 4, s. 411–414.
- [175] OBERDÖRSTER, G.; FERIN, J.; LEHNERT, B. E. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury. *Environmental Health Perspectives*, 1994, Vol. 102, Suppl. 5, s. 173–179.
- [176] PFAU, J. C.; SENTISSI, J. J.; WELLER, G.; PUTNAM, E. A. Assessment of Autoimmune Responses Associated with Asbestos Exposure in Libby, Montana, USA. *Environmental Health Perspectives*, 2005, Vol. 113, č. 1, s. 25–30.
- [177] JOHNSTON, C. J.; FINKELSTEIN, J. N.; MERCER, P.; CORSON, N.; GELEIN, R.; OBERDÖRSTER, G. Pulmonary effects induced by ultrafine PTFE particles. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2000, Vol. 168, č. 3, s. 208–215.
- [178] SEMMLER, M.; SEITZ, J.; MAYER, P.; HEYDER, J.; OBERDÖRSTER, G.; KREYLING, W. G. Long-term clearance kinetics of inhaled ultrafine insoluble iridium particles from the rat lung, including transient translocation into secondary organs. *Inhalation Toxicology*, 2004, Vol. 16, č. 6–7, s. 453–459.
- [179] BORM, P. J. A.; ROBBINS, D.; HAUBOLD, S.; KUHNBUSCH, T.; FISSAN, H.; DONALDSON, K.; SCHINS, R. P. F.; STONE, V.; KREYLING, W.; LADEMANN, J.; KRUTMANN, J.; WARHEIT, D.; OBERDÖRSTER, E. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC (review). *Particle and Fibre Toxicology*, 2006, Vol. 14, č. 3.
- [180] QUINTANA, C.; BELLEFQIH, S.; LAVAL, Y. J.; GUERQUIN-KERN, J. L.; WU, T. D.; AVILA, J.; FERRER, I.; ARRANZ, R.; PATIÑO, C. Study of the localization of iron, ferritin, and hemosiderin in Alzheimer's disease hippocampus by analytical microscopy at the subcellular level. *Journal of Structural Biology*, 2006, Vol. 153, č. 1, s. 42–54.
- [181] BROWN, R. C.; LOCKWOOD, A. H.; SONOWANA, B. R. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Environmental Health Perspectives*, 2005, Vol. 113, č. 9, s. 1250–1256.
- [182] RISOM, L.; MOLLER, P.; LOFT, S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutation Research*, 2005, Vol. 592, č. 1–2, s. 119–137.
- [183] BORM, P. J. A.; SCHINS, R. P. F.; ALBRECHT, C. Inhaled particles and lung cancer, Part B: paradigms and risk assessment. *International Journal of Cancer*, 2004, Vol. 110, č. 1, s. 3–14.
- [184] HOET, P. H. M.; BRUSKE-HOHLFELD, I.; SALATA, O. V. Nanoparticles - known and unknown health risks. *Journal of Nanobiotechnology*, 2004, Vol. 2, č. 1, s. 12–27.

- [185] DONALDSON, K.; STONE, V. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles. *Annali d' Instituto Superiore di Sanita*, 2003, Vol. 39, č. 3, s. 405-410.
- [186] BOSI, S.; DA ROS, T.; SPALLUTO, G.; PRATO, M. Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, Vol. 38, č. 11-12, s. 913-923.
- [187] SCHUBERT, D.; DARGUSCH, R.; RAITANO, J.; CHAN, S. W. 2006 Cerium and yttrium oxide nanoparticles are neuroprotective. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, Vol. 342, č. 1, s. 86-91.
- [188] FERIN, J. Pulmonary retention and clearance of particles. *Toxicology Letters*, 2004, Vol. 72, č. 1-3, s. 121-125.
- [189] CONNOR, E. E.; MWAMUKA, J.; GOLE, A.; MURPHY, C. J.; WYATT, M. D. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. *Small*, 2005, Vol. 1, č. 3, s. 325-327.
- [190] OBERDÖRSTER, G. Toxicokinetics and effects of fibrous and nonfibrous particles. *Inhalation Toxicology*, 2002, Vol. 14, č. 1, s. 29-56.
- [191] GOODMAN, C. M.; MCCUSKER, C. D.; YILMAZ, T.; ROTELLO, V. Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains. *Bioconjugate Chemistry*, 2004, Vol. 15, č. 4, s. 897-900.
- [192] DERFUS, A. M.; CHAN, W. C. W.; BHATIA, S. N. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nano Letters*, 2004, Vol. 4, č. 1, s. 11-18.
- [193] THIBODEAU, G. A.; PATTON, K. T. *Anatomy and physiology*. 5. vyd. St. Louis : Mosby Inc., 2003. 1106 s.
- [194] FUBINI, B.; HUBBARD, A. Serial review: role of reactive oxygen and nitrogen species (ROS/RNS) in lung injury and diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 2003, Vol 34, č. 12, s. 1507-1516.
- [195] HUSSAIN, N.; JAITLEY, V.; FLORENCE, A. T. Recent advances in the understanding of uptake of microparticulate across the gastrointestinal lymphatics. *Advanced Drugs Delivery Reviews*, 2001, Vol. 50, č. 1-2, s. 107-142.
- [196] CHERUKURI, P.; BACHILO, S. M.; LITOVSKY, S. H.; WEISMAN, R. B. Near-infrared fluorescence microscopy of single-walled carbon nanotubes in phagocytic cells. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, Vol. 126, č. 48, s. 15638-15639.
- [197] CUI, D.; TIAN, F.; OZKAN, C. S.; WANG, M.; GAO, H. Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells. *Toxicology Letters*, 2005, Vol. 155, č. 1, s. 73-85.
- [198] BOTTINI, M.; BRUCKNER, S.; NIKA, K.; BOTTINI, N.; BELLUCCI, S.; MAGRINI, A.; BERGAMASCHI, A.; MUSTELIN, T. Multi-walled carbon nanotubes induce T lymphocyte apoptosis. *Toxicology Letters*, 2006, Vol. 160, č. 2, s. 121-126.
- [199] ROMIEU, I. Nutrition and lung health. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, Vol. 9, č. 4, s. 362-374.

- [200] ELDER, A.; GELEIN, R.; SILVA, V.; FEIKERT, T.; OPANASHUK, L.; CARTER, J.; POTTER, R.; MAYNARD, A.; ITO, Y.; FINKELSTEIN, J.; OBERDORSTER, G. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environmental Health Perspectives*, 2006, Vol. 114, č. 8, s. 1172-1178.
- [201] LIPPMANN, M. Effects of fiber characteristics on lung deposition, retention, and disease. *Environmental Health Perspectives*, 1990, Vol. 88, s. 311-317.
- [202] WRIGHT, D. T.; COHN, L. A.; LI, H.; FISCHER, B.; LI, C. M.; ADLER, K. B. Interactions of oxygen radicals with airway epithelium. *Environmental Health Perspectives*, 1994, Vol. 102, Suppl. 10, s. 85-90.
- [203] PETERS, A.; VERONESI, B.; CALDERON-GARCIDUENAS, L.; GEHR, P.; CHEN, L. C.; GEISER, M.; REED, W.; ROTHEN-RUTISHAUER, B.; SCHURCH, S.; SCHULTZ, H. Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles. A critical update. *Particle and Fibre Toxicology*, 2006, Vol. 3, č. 13.
- [204] HOPWOOD, D.; SPIERS, E. M.; ROSS, P. E.; ANDERSON, J. T.; MCCULLOUGH, J. B.; MURRAY, F. E. Endocytosis of fluorescent microspheres by human oesophageal epithelial cells: comparison between normal and inflamed tissue. *Gut*, 1995, Vol. 37, č. 5, s. 598-602.
- [205] ELDER, A. C. P.; GELEIN, R.; FINKELSTEIN, J. N.; COX, C.; OBERDORSTER, G. Pulmonary inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age, ozone exposure, and bacterial toxin. *Inhalation Toxicology*, 2000, Vol. 12, Suppl. 4, s. 227-246.
- [206] ELDER, A. C. P.; GELEIN, R.; AZADNIV, M.; FRAMPTON, M.; FINKELSTEIN, J. N.; OBERDORSTER, G. Systemic interactions between inhaled ultrafine particles and endotoxin. *The Annals of Occupational Hygiene*, 2002, Vol. 46, Suppl 1, s. 231-234.
- [207] NG, A. W.; BIDANI, A.; HEMING, T. A. Innate host defense of the lung: effects of lung-lining fluid pH. *Lung*, 2004, Vol. 182, č. 5, s. 297-317.
- [208] GARNET, M. C.; KALLINTERI, P. Nanomedicines and nanotoxicology: some physiological principles. *Occupational Medicine*, 2006, Vol. 56, č. 5, s. 307-311.
- [209] ADEREM, A.; UNDERHILL, D. M. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annual Review of Immunology*, 1999, Vol. 17, s. 593-623.
- [210] PALECANDA, A.; KOBZIK, L. Alveolar macrophage-environmental particle interaction: analysis by flow cytometry. *Methods*, 2000, Vol. 21, č. 3, s. 241-247.
- [211] KOBZIK, L. Lung macrophage uptake of unpoisoned environmental particulates. Role of scavenger-type receptors. *J. Immunol.*, 1995, Vol. 155, s. 367-376.
- [212] INOUE, K. I.; TAKANO, H.; YANAGISAWA, R.; HIRANO, S.; ICHINOSE, T.; SHIMADA, A.; YOSHIKAWA, T. The role of toll-like receptor 4 in the airway inflammation induced by diesel exhaust particles. *Archives of Toxicology*, 2006, Vol. 80, č. 5, s. 275-279.
- [213] PARK, J. B. Phagocytosis induces superoxide formation and apoptosis in macrophages. *Experimental and Molecular Medicine*, 2003, Vol. 35, č. 5, s. 325-335.
- [214] LAM, C. W.; JAMES, J. T.; MCCLUSKEY, R.; HUNTER, R. L. Pulmonary toxicity of single-wall karbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicological Science*, 2004, Vol. 77, č. 1, s. 126-134.

- [215] BROWN, D. M.; DONALDSON, K.; STONE, V. Effects of PM10 in human peripheral blood monocytes and J774 macrophages. *Respiratory Research*, 2004, Vol. 5, č. 1, s. 29.
- [216] SHVEDOVA, A. A.; KISIN, E. R.; MERCER, R.; MURRAY, A. R.; JOHNSON, V. J.; POTAPOVICH, A. I.; TYURINA, Y. Y.; GORELIK, O.; AREPALLI, S.; SCHWEGLER-BERRY, D.; HUBS, A. F.; ANTONINI, J.; EVANS, D. E.; KU, B. K.; RAMSEY, D.; MAYNARD, A.; KAGAN, V. E.; CASTRANOVA, V.; BARON, P. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single walled carbon nanotubes in mice. *American Journal of Physiology*, 2005, Vol. 289, č. 5, s. 698-708.
- [217] OBERDORSTER, G. Lung clearance of inhaled insoluble and soluble particles. *Journal of Aerosol Medicine*, 1988, Vol. 1, č. 4, s. 289- 329.
- [218] OBERDORSTER, G.; SHARP, Z.; ATUDOREI, V.; ELDER, A.; GELEIN, R.; KREYLING, W.; COX, C. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhalation Toxicology*, 2004, Vol. 16, č. 6-7, s. 437-445.
- [219] ELECHIGUERRA, J. L.; BURT, J. L.; MORONES, J. R.; CAMACHO-BRAGADO, A.; GAO, X.; LARA, H. H.; YACAMAN, M. J. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. *Journal of Nanobiotechnology*, 2005, Vol. 3, č. 6.
- [220] STOEGER, T.; REINHARD, C.; TAKENAKA, S.; SCHROEPEL, A.; KARG, E.; RITTER, B.; HEYDER, J.; SCHULTZ, H. Instillation of six different ultrafine carbon particles indicates a surface area threshold dose for acute lung inflammation in mice. *Environmental Health Perspectives*, 2006, Vol. 114, č. 3, s. 328-333.
- [221] WARHEIT, D. B.; WEBB, T. R.; SAYES, C. M.; COLVIN, V. L.; REED, K. L. Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO₂ rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area. *Toxicological Science*, 2006, Vol. 91, č. 1, s. 227-236.
- [222] ZHANG, H.; GILBERT, B.; HUANG, F.; BANFIELD, J. F. Water-driven structure transformation in nanoparticles at room temperature. *Nature*, 2003, Vol. 424, č. 6952, s. 1025-1029.
- [223] LUCARELLI, M.; GATTI, A. M.; SAVARINO, G.; QUATRONNI, P.; MARTINELLI, L.; MONARI, E.; BORASCHI, D. Innate defence functions of macrophages can be biased by nano-sized ceramics metallic particles. *European Cytokine Network*, 2004, Vol. 15, č. 4, s. 339-346.
- [224] RENWICK, L. C.; DONALDSON, K.; CLOUTER, A. Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2001, Vol. 172, č. 2, s.119-127.
- [225] HOET, P. M. H.; NEMERY, B. Stimulation of phagocytosis by ultrafine particles. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2001, Vol. 172, č. 2, s. 119-127.
- [226] WESSELKAMPER, S. C.; CHEN, L. C.; GORDON, T. Quantitative trait analysis of the development of pulmonary tolerance to inhaled zinc oxide in mice. *Respiratory Research*, 2005, Vol. 6, č. 73.
- [227] SOOD, N.; BENNETT, W. D.; ZEMAN, K.; BROWN, J.; FOY, C.; BOUCHER, R. C.; KNOWLES, M. R. Increasing concentration of inhaled saline with or without amiloride: effect on mucociliary clearance in normal subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, Vol. 167, č. 2, s. 158-163.
- [228] XIA, T.; KOVOCHICH, M.; BRANT, J.; HOTZE, M.; SEMPFF, J.; OBERLEY, T.; SIOUTAS, C.; YEH,

J. I.; WIESNER, M. R.; NEL, A. E. Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano Letters*, 2006, Vol. 6, č. 8, s. 1794-1807.

[229] LI, Y.; LEUNG, P.; YAO, L.; SONG, Q. W.; NEWTON, E. Antimicrobial effect of surgical masks coated with nanoparticles. *The Journal of Hospital Infection*, 2006, Vol. 62, č. 1, s. 58-63.

[230] BRAYNER, R.; FERRARI-ILIOU, R.; BRIVOIS, N.; DJEDIAT, S.; BENEDETTI M. F.; FIEVET, F. Toxicological impact studies based on *Esterichia coli* bacteria in ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium. *Nano Letters*, 2006, Vol. 6, č. 4, s. 866-870.

[231] LOK, C. N.; HO, C. M.; CHEN, R.; HE, Q. Y.; YU, W. Y.; SUN, H.; TAM, P. K.; CHIU, J. F.; CHE, C. M. Proteomic analysis of the mode of antibacterial action of silver nanoparticles. *Journal of Proteome Research*, 2006, Vol. 5, č. 4., s. 916-924.

[232] DUNN, K.; EDWARDS-JONES, V. The role of Acticoat with nanocrystalline silver in the management of burns. *Burns*, 2004, Vol 30, Suppl. 1, s. S1-S9.

[233] LABHASETWAR, V.; SONG, C.; HUMPHREY, W.; SHEBUSKI, R.; LEVY, R. J. Arterial uptake of biodegradable nanoparticles: effect of surface modifications. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1998, Vol. 87, č. 10, s. 1229-1234.

[234] YIN, H.; TOO, H. P.; CHOW, G. M. The effect of particle size and surface coating on the cytotoxicity of nickel ferrite. *Biomaterials*, 2005, Vol. 26, č. 29, s. 5818-5826.

[235] SAYES, C. M.; FORTNER, J. D.; GUO, W.; LYON, D.; BOYD, A. M.; AUSMAN, K. D.; TAO, Y. J.; SITHARAMAN, B.; WILSON, L. J.; HIGHER, J. B.; WEST, J. L.; COLVIN, V. L. The differential cytotoxicity of water-soluble fullerenes. *Nano Letters*, 2004, Vol. 4, č. 10, s. 1881-1887.

[236] REIJNDERS, L. Cleaner nanotechnology and hazard reduction of manufactured nanoparticles. *Journal of Cleaner Production*, 2006, Vol. 14, č. 2, s. 124-133.

[237] ROTHEN-RUTISHAUSER, B. M.; SCHURCH, S.; HAENNI, B.; KAPP, N.; GEHR, P. Interaction of fine particles and nanoparticles with red blood cells visualized with advanced microscopic techniques. *Environmental Science and Technology*, 2006, Vol. 40, č. 14, s. 4353-4359.

[238] NEMMAR, A.; HOYLAERTS, M. F.; HOET, P. H. M.; DINSDALE, D.; SMITH, T.; XU, H.; VERMYLEN, J.; NEMERY, B. Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an vivo hamster model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002, Vol. 166, č. 7, s. 998-1004.

[239] TSUJI, J. S.; MAYNARD, A. D.; HOWARD, P. C.; JAMES, J. T.; LAM, C. W.; WARHEIT, D. B.; SANTAMARIA, A. B. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, Part IV: Risk assessment of nanoparticles. *Toxicological Sciences*, 2006, Vol. 89, č. 1, s. 42-50.

[240] LADEMANN, J.; WEIGMANN, H.; RICKMEYER, C.; BARTHELMES, H.; SCHAEFER, H.; MUELLER, G.; STERRY, W. Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, 1999, Vol. 12, č. 5, s. 247-256.

[241] KUBOTA, Y.; SHUIN, T.; KAWASAKI, C.; HOSAKA, M.; KITAMURA, H.; CAI, R.; SAKAI, H.; HASHIMOTO, K.; FUJISHIMA, A. Photokilling of T-24 human bladder cancer cells with titanium dioxide. *British Journal of Cancer*, 1994, Vol. 70, č. 6, s. 1107-1111.

- [242] DUNFORD, R.; SALINARO, A.; CAI, L.; SERPONE, N.; HORIKOSHI, S.; HIDAKA, H.; KNOWLAND, J. Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. *FEBS Letters*, 1997, Vol. 418, č. 1-2, s. 87–90.
- [243] POON, V. K.; BURD, A. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. *Burns*, 2004, Vol. 30, č. 2, s. 140-147.
- [244] LOMER, M. C. E.; THOMPSON, R. P. H.; POWELL, J. J. Fine and ultrafine particles of the diet: influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 2002, Vol. 61, č. 1, s. 123-130.
- [245] LIU, G.; MENA, P.; HARRIS, P. R. L.; ROLSTON, R. K.; PERRY, G.; SMITH, M. A. Nanoparticle iron chelators: A new therapeutic approach in Alzheimer disease and other neurologic disorders associated with trace metal imbalance. *Neuroscience Letters*, 2006, Vol. 406, č. 3, s. 189–193.
- [246] ELDER, A. C. P.; GELEIN, R.; AZADNIV, M.; FRAMPTON, M.; FINKELSTEIN, J.; OBERDORSTER, G. Systemic effects of inhaled ultrafine particles in two compromised, aged rat strains. *Inhalation Toxicology*, 2004, Vol. 16, č. 6-7, s. 461-471.
- [247] KREYLING, W. G.; SEMMLER, M.; ERBE, F.; MAYER, P.; TAKENAKA, S.; SCHULZ, H.; OBERDORSTER, G.; ZIESENIS, A. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2002, Vol. 65, č. 20, s. 1513-1530.
- [248] NEMMAR, A.; HOYLAERTS, M. F.; HOET, P. H. M.; DINDSDALE, D.; SMITH, T.; XU, H. et al. Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an in vivo hamster model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002, Vol. 166, č. 7, s. 998-1004.
- [249] LOCKMAN, P. R.; KOZIARA, J. M.; MUMPER, R. J.; ALLEN, D. D. Nanoparticle surface charges alter bloodbrain barrier integrity and permeability. *Journal of Drug Targeting*, 2004, Vol. 12, č. 9-10, s. 635-641.
- [250] CAMPBELL, A.; OLDHAM, M.; BECARIA, A.; BONDY, S. C.; MEACHER, D.; SIOUTAS, C.; MISRA, C.; MENDEZ, L. B.; KLEINMAN, M. Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain. *Neurotoxicology*, 2005, Vol. 26, č. 1, s. 133-140.
- [251] CALDERON-GARCIDUENAS, L.; MARANPOT, R. R.; TORRES-JARDON, R.; HENRIQUEZ-ROLDAN, C.; SCHOONHOVEN, R.; ACUNA-AYALA, H.; VILLARREAL-CALDERON, A.; NAKAMURA, J.; FERNANDO, R.; REED, W.; AZZARELLI, B.; SWENBERG, J. A. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. *Toxicologic Pathology*, 2003, Vol. 31, č. 5, s. 524-538.
- [252] OBERDÖRSTER, E. Manufactured nanomaterials (Fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environmental Health Perspectives*, 2004, Vol. 112, č. 10, s. 1058-1062.
- [253] MOUNT, C.; DOWNTON, C. Alzheimer disease: progress or profit? *Nature Medicine*, 2006, Vol. 12, č. 7, s. 780-784.
- [254] ZHOU, Y. M.; ZHONG, C. Y.; KENNEDY, I. M.; LEPPERT, V. J.; PINKERTON, K. E. Oxidative stre-

ss and NFkappaB activation in the lungs of rats: a synergistic interaction between soot and iron particles. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2003, Vol. 190, č. 2, s. 157-169.

[255] PEKKANEN, J.; PETERS, A.; HOEK, G.; TIITTANEN, P.; BRUNEKREFF, B.; DE HARTOG, J. et al. Particulate air pollution and risk of ST-segment depression during repeated submaximal exercise tests among subjects with coronary hearth disease. The exposure and risk assessment for fine and ultrafine particles in ambient air (ULTRA) study. *Circulation*, 2002, Vol. 106, č. 8, s. 933-938.

[256] PENTTINEN, P.; TIMONEN, K. L.; TIITTANEN, P.; MIRME, A.; RUUSKANEN, J.; PEKKANEN, J. Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics. *The European Respiratory Journal*, 2001, Vol. 17, č. 3, s. 428-435.

[257] PETERS, A.; WICHMANN, H. E.; TUCH, T.; HEINRICH, J.; HEYDER, J. Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, Vol. 155, č. 4, s. 1376-1383.

[258] WICHMANN, H. E.; PETERS, A. Epidemiological evidence of the effects of ultrafines particles exposure. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 2000, Vol. 358, č. 1775, s. 2151-2169.

[259] BRUSKE-HOHLFELD, I.; PETERS, A.; WICHMANN, H. E. Epidemiology of nanoparticles. Proceedings of the First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials, 12-14 October 2004.

[260] GATTI, A. M.; MONTANARI, S.; GAMBARELLI, A.; CAPITANI, F.; SALVATORI, R. In-vivo short- and long-term evaluation of the interaction material-blood. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 2005, Vol. 16, č. 12, s. 1213-1219.

[261] NEMMAR, A.; NEMERY, B.; HOYLAERTS, M. F.; VAERMYLEN, J. Air pollution and thrombosis: an experimental approach. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 2002, Vol. 32, s. 349-350.

[262] SCHULZ, H.; HARDEWR, V.; IBALD-MULKLI, A.; KHANDOGA, A.; KOENIG, W.; KROMBACH, F.; RADYKEWICZ, R.; STAMPFL, A.; THORAND, B.; PETERS, A. Cardiovascular effects of fine and ultrafine particles. *Journal of Aerosol Medicine*, 2005, Vol. 18, č. 1, s. 1-22.

[263] BROWN, J. S.; ZEMAN, K. L.; BENNETT, W. D. Ultrafine Particle Deposition and Clearance in the Healthy and Obstructed Lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002, Vol. 166, č. 9, s. 1240-1247.

[264] SCHWAB, A. J.; PANG, K. S. The multiple indicator dilution method and its utility in risk assessment. *Environmental Health Perspectives*, 2000, Vol. 108, Suppl. 5, s. 861-872.

[265] DAIGLE, C. C.; CHALUPA, D. C.; GIBB, F. R.; MORROW, P. E.; OBERDÖRSTER, G.; UTELL, M. J. Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. *Inhalation Toxicology*, 2003, Vol. 15, č. 6, s. 539-552.

[266] BALLESTRI, M.; BARALDI, A.; GATTI, A. M.; FURCI, L.; BAGNI, A.; LORIA, P.; RAPAA, M.; CARULLI, N.; ALBERTAZZI, A. Liver and kidney foreign bodies granulomatosis in a patient with malocclusion, bruxism, and worn dental prostheses. *Gastroenterology*, 2001, Vol. 121, č. 5, s. 1234-1238.

- [267] OBERDÖRSTER, G.; OBERDÖRSTER, E.; OBERDÖRSTER, J. Nanotechnology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, 2005, Vol. 113, č. 7, s. 823-839.
- [268] LOMER, M. C. E.; HUTCHINSON, C.; VOLKERT, S.; GREENFIELD, S. M.; CATTERALL, A.; THOMPSON, R. P. H.; POWELL, J. J. Dietary sources of inorganic microparticles and their intake in healthy subjects and patients with Crohn's disease. *The British Journal of Nutrition*, 2004, Vol. 92, č. 6, s. 947-955.
- [269] JANI, P.; HALBERT, G. W.; LANGRIDGE, J.; FLORENCE, A. T. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1990, Vol. 42, č. 12, s. 821-826.
- [270] RAE, C. S.; KHOR, I. W.; WANG, Q.; DESTITO, G.; GONZALEZ, M. J.; SINGH, P.; THOMAS, D. M.; ESTRADA, M. N.; POWELL, E.; FINN, M. G.; MANCHESTER, M. Systemic trafficking of plant virus nanoparticles in mice via the oral route. *Virology*, 2005, Vol. 343, č. 2, s. 224-235.
- [271] POWELL, J. J.; AINLEY, C. C.; HARVEY, R. S.; MANSON, I. M.; KENDALL, M. D.; SANKEY, E. A.; DHILLON, A. P.; THOMPSON, R. P. Characterization of inorganic microparticles in pigment cells of human gut associated lymphoid tissue. *Gut*, 1996, Vol. 38, č. 3, s. 390-395.
- [272] TOLL, R.; JACOBI, U.; RICHTER, H.; LADEMANN, J.; SCHAEFER, H.; BLUME-PEYTAVI, U. Penetration Profile of Microspheres in Follicular Targeting of Terminal Hair Follicles. *Journal of Investigative Dermatology*, 2004, Vol. 123, s. 168-176.
- [273] TINKLE, S. S.; ANTONINI, J. M.; RICH, B. A.; ROBERTS, J. R.; SALMEN, R.; DEPREE, K.; ADKINS, E. J. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environmental Health Perspectives*, 2003, Vol. 111, č. 3, s. 1202-1208.
- [274] OBERDÖRSTER, G. 2005. Inhaled Nano-sized Particles: Potential effects and Mechanisms. *Proceedings of the First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials*, 12 to 14 October 2004, Buxton, Great-Britain, Edited by the Health and Safety Executive, Great-Britain and the National Institute for Occupational Safety and Health, USA, July 2005, p 65-71.
- [275] PIETROPAOLI, A.P.; FRAMPTON, M.W.; HYDE, R.W.; MORROW, P.E.; OBERDÖRSTER, G.; COX, C. et al. Pulmonary function, diffusing capacity and inflammation in healthy and asthmatic subjects exposed to ultrafine particles. *Inhal. Toxicol*, 2004, 16(suppl 1):59-72.
- [276] GATTI, A. M.; RIVASI, F. Biocompatibility of micro and nanoparticles. Part I: in liver and kidney. *Biomaterials*, 2002, Vol. 23, č. 11, s. 2381-2387.
- [277] HILLYER, J.F.; ALBRECHT, R. M. Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal gold nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Science*, 2001, Vol. 90, č. 12, s. 1927-1936.
- [278] LADEMANN, J.; WEIGMANN, H.; RICKMEYER, C.; BARTHELMES, H.; SCHAEFER, H.; MUELLER, G.; STERRY, W. Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, 1999, Vol. 12, č. 5, s. 247-256.

- [279] *A review of the toxicity of particles that are intentionally produced for use in nanotechnology applications, seen from an occupational health perspective* [online]. Sudbury : HSE, 2004, 41 s. Dostupný z [www: <http://www.hse.gov.uk/aboutus/meetings/iacs/acts/watch/130105/p2annex1.pdf>](http://www.hse.gov.uk/aboutus/meetings/iacs/acts/watch/130105/p2annex1.pdf).
- [280] *Health effects of particles produced for nanotechnologies* [online]. Sudbury : HSE, 2004, 37 s. Dostupný z [www: <http://www.hse.gov.uk/nanotechnology/healtheffects.pdf>](http://www.hse.gov.uk/nanotechnology/healtheffects.pdf).
- [281] SCHULZ, J.; HOHENBERG, H.; PFLUCKER, F.; GARTNER, E.; WILL, T.; PFEIFFER, S.; WEPF, R.; WENDEL, V.; GERS-BARLAG, H.; WITTERN, K. P. Distribution of sunscreens on skin. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2002, Vol. 54, Suppl. 1, s. S157-63.
- [282] *Beryllium Research Highlights* [online]. Morgantown : National Institute for Occupational Safety and Health, 2003. Dostupný na [www: <http://www.cdc.gov/niosh/topics/beryllium/pdfs/news-issue1.pdf>](http://www.cdc.gov/niosh/topics/beryllium/pdfs/news-issue1.pdf).
- [283] GREEN, M.; HOWMAN, E. Semiconductor quantum dots and free radical induced DNA nicking. *Chemical Communication*, 2005, Issue 1, s. 121-123.
- [284] TABATA, Y.; IKADA, Y. Effect of the size and surface charge of polymer microspheres on their phagocytosis by macrophages. *Biomaterials*, 1988, Vol. 9, č. 4, s. 356-362.
- [285] OBERDÖRSTER, G.; FERIN, J.; GELEIN, R.; SODERHOLM, S. C.; FINKELSTEIN, G. Role of the alveolar macrophage in lung injury: studies with ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, Vol. 97, s. 193-199.
- [286] OBERDÖRSTER, G.; FINKELSTEIN, J. N.; JOHNSTON, C.; GELEIN, R.; COX, B.; BAGGS, R. et al. Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice [online]. *Research Report :Health Effects Institute*, 2000, č. 96. Dostupný z [www: <http://pubs.healtheffects.org/getfile.php?u=203>](http://pubs.healtheffects.org/getfile.php?u=203).
- [287] KATZ, L. C.; BURKHALTER, A.; DREYER, W. J. Fluorescent latex microspheres as a retrograde neuronal marker for in vivo and in vitro studies of visual cortex. *Nature*, 1984, č. 310, s. 498-500.
- [288] FERIN, J.; OBERDÖRSTER, G.; PENNEY, D. P. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 1992, Vol. 6, č. 5, s. 535-542.
- [289] DRISCOLL, K. E. Role of inflammation in the development of rat lung tumors in response to chronic particle exposure. *Carcinogenesis*, 1997, Vol. 18, č. 2, s. 423-430.
- [290] TRAN, C. L.; BUCHANAN, D.; CULLEN, R. T.; SEARL, A.; JONES, A. D.; DONALDSON, K. Inhalation of poorly soluble particles II. Influence of particle surface area on inflammation and clearance. *Inhalation Toxicology*, 2000, Vol. 12, č. 12, s. 1113-1126.
- [291] ZHANG, Q.; KUSAKA, Y.; SATO, K.; NAKAKUKI, K.; KOHYAMA, N.; DONALDSON, K. Differences in the extent of inflammation caused by intratracheal exposure to three ultrafine metals: Role of free radicals. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 1998, Vol. 53, č. 6, s. 423-438.

- [292] DONALDSON, K.; BESWICK, P. H.; GILMOUR, P. S. Free radical activity associated with the surface of particles: A unifying factor in determining biological activity. *Toxicology Letters*, 1996, Vol. 88, č. 1-3, s. 293-298.
- [293] OBERDÖRSTER, G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 2001, Vol. 74, č. 1, s. 1-8.
- [294] *Nanotechnology : HSE information note no. HSIN1* [online]. Sudbury : HSE, 2004. Dostupný z [www: <http://www.hse.gov.uk/pubns/hsin1.pdf>](http://www.hse.gov.uk/pubns/hsin1.pdf).
- [295] IBALD-MULLI, A.; WICHMANN, H. E.; KREYLING, W.; PETERS, A. Epidemiological evidence on health effects of ultrafine particles. *Journal of Aerosol Medicine*, 2002, Vol. 15, č. 2, s. 189-201.
- [296] OBERDÖRSTER, G.; GELEIN, R.; FERIN, J.; WEISS, B. Association of particle air pollution and acute mortality: Involvement of ultrafine particles? *Inhalation Toxicology*, 1995, Vol. 7, č. 1, s. 111-124.
- [297] FAUX, S. P.; TRAN, C. L.; MILLER, B. G.; JONES, A. D.; MONTELLIER, C.; DONALDSON, K. *In vitro determinants of particulate toxicity: the dose-metric for poorly soluble dusts* [online]. Sudbury : HSE, 2003. Dostupný z [www: <http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr154.pdf >](http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr154.pdf).
- [298] MOUSSA, F.; PRESSAC, M.; GENIN, E.; ROUX, S.; TRIVIN, S.; RASSAT, A.; CEOLIN, R.; SZWARC, H. Quantitative analysis of C60 fullerene in blood and tissues by high-performance liquid chromatography with photodiode-array and mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography. B, Biomedical Sciences and Applications*, 1997, Vol. 696, č. 1, s. 153-9.
- [299] TSUCHIYA, T.; YAMAKOSHI, Y. N.; MIYATA, N. Novel harmful effects of [60]fullerene on mouse embryos in vitro and in vivo. *FEBS Letters*, 1996, Vol. 393, č. 1, s. 139-45.
- [300] NELSON, M. A.; DOMANN, F. E.; BOWDEN, G. T.; HOOSER, S. B.; FERNANDO, Q.; CARTER, D. E. Effects of acute and subchronic exposure of topically applied fullerene extracts on the mouse skin. *Toxicology and Industrial Health*, 1993, Vol. 9, č. 4, s. 623-630.
- [301] SERA, N.; TOKIWA, H.; MIYATA, N. Mutagenicity of the fullerene C60-generated singlet oxygen dependent formation of lipid peroxides. *Carcinogenesis*, 1996, Vol. 17, č. 10, s. 2163-2169.
- [302] ZAKHARENKO, L. P. ...et al. [Determination of the genotoxicity of fullerene C60 and fullerol using the method of somatic mosaics on cells of *Drosophila melanogaster* wing and SOS-chromotest]. *Genetika*, 1997, Vol. 33, č. 3, s. 405-409.
- [303] KAMAT, J. P.; DEVASAGAYAM, T. P.; PRIYADARSINI, K. I.; MOHAN, H.; MITTAL, J. P. Oxydative damage induced by the fullerene C60 on photosensitization in rat liver microsomes. *Chemico-biological Interactions*, 1998, Vol. 114, č. 3, s. 145-159.
- [304] OSTIGUY, C.; LAPOINTE, G.; MÉNARD, L.; CLOUTIER, Y.; TROTTIER, M.; BOUTIN, M.; ANTOUN, M.; NORMAND, C. *Health Effects of Nanoparticles* [online]. Montreal : IRSST, 2006. Dostupný z [www: <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/pubirsst/r-469.pdf>](http://www.irsst.qc.ca/media/documents/pubirsst/r-469.pdf)
- [305] OBERDÖRSTER, G. Manufactured nanomaterials (Fullerenes, C60) induced oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environmental Health Perspectives*, 2004, Vol.

112, č. 10, s. 1058-1062.

[306] HUCZKO, A.; LANGE, H. Carbon nanotubes: experimental evidence for a null risk of skin irritation and allergy. *Fullerene Science and Technology*, 2001, Vol. 9, č. 2, s. 247-250.

[307] WARHEIT, D. B.; LAURENCE, B. R.; REED, K. L.; ROACH, D. H.; REYNOLDS, G. A. M.; WEBB, T. R. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicological Science*, 2004, Vol. 77, č. 1, s. 117-125.

[308] LAM, P. K.; CHAN, E. S.; HO W. S.; LIEW, C. T. In vitro cytotoxicity testing of a nanocrystalline silver dressing (Acticoat) on cultured keratinocytes. *British Journal of Biomedical Science*, 2004, Vol. 61, č. 3, s. 125-127.

[309] SHVEDOVA, A. A.; KISIN, E. R.; MURRAY, A. R.; GANDELSMAN, V. Z.; MAYNARD, A. D.; BARON, P. A.; CASTRANOVA, V. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2003, Vol. 66, č. 20, s. 1909-1926.

[310] SHVEDOVA, A. A.; KISIN, E. R.; MURRAY, A. R.; SCHWEGLER-BERRY, D.; GANDELSMAN, V. Z.; BARON, P. A.; MAYNARD, A. D.; GUNTER, M.; CASTRANOVA, V. Exposure of human bronchial cells to carbon nanotubes caused oxidative stress and cytotoxicity. In *Proceedings of the Meeting of the SFRR Europe*. Ioannina : Medimond, 2003. s. 91-104.

[311] ZHENG, M.; JAGOTA, A.; STRANO, M. S.; SANTOS, A. P.; BARONE, P.; CHOU, G.; DINER, B. A.; DRESSSELHAUS, M. S.; McLEAN, R. S.; ONOA, G. B.; SAMSONIDZE, G. G.; SEMKE, E. D.; USREY, M.; WALLS, D. J. Structure-Based Carbon Nanotube Sorting by Sequence-Dependent DNA Assembly. *Science* 28, 2003, Vol. 302, č. 5650, s. 1545-1548.

[312] CUI, D.; TIAN, F.; OZKAN, C. S.; WANG, M.; GAO, H. Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells. *Toxicology Letters*, 2005, Vol. 155, č. 1, s. 73-85.

[313] JIA, G.; WANG, H.; YAN, L.; WANG, X.; PEI, R.; TAN, T.; ZHAO, Y.; GUO, X. Cytotoxicity of carbon nanomaterials : single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene. *Environmental Science & Technology*, 2005, Vol. 39, č. 5, s. 1378-1383.

[314] PANTAROTTO, D.; BRIAND, J. P.; PRATO, M.; BIANCO, A. Translocation of bioactive peptides across cell membranes by carbon nanotubes. *Chemical communications*, 2004, Vol. 7, č. 1, s. 16-17.

[315] WANG, H.; WANG, J.; DENG, X.; SUN, H.; SHI, Z.; GU, Z.; LIU, Y.; ZHAOC, Y. Biodistribution of carbon single-wall carbon nanotubes in mice. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2004, Vol. 4, č. 8, s. 1019-1024.

[316] CHERUKUKI, P. P.; BACHILO, S. M.; LITOVSKY, S. H.; WEISMAN, R. B. Near-infrared fluorescence microscopy of singlewalled carbon nanotubes in phagocytic cells. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, Vol. 128, č. 48, s. 15638-15639.

[317] MONTEIRO-RIVIERE, N. A.; NEMANICH, R. J.; INMAN, A. O.; WANG, Y. Y.; RIVIERE, J. E. Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. *Toxicology Letters*, 2005, Vol. 155, č. 3, s. 377-384.

[318] LOCKMAN, P. R.; MUMPER, R. J.; KHAN, M. A.; ALLEN, D. D. Nanoparticle technology for

- drug delivery across the bloodbrain barrier. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2002, Vol. 28, č. 1, s. 1-13.
- [319] LOCKMAN, P. R.; KOZIARA, J.; PAULSON, J.; RODER, K. E.; ABBRUSCATO, T. J.; MUMPER, R. J.; ALLEN, D. D. In vivo and in vitro assessment of baseline blood-brain barrier parameters in the presence of novel nanoparticles. *Pharmaceutical Research*, 2003, Vol. 20, č. 5, s. 705-713.
- [320] OBERDÖRSTER, G.; FERIN, J.; LEHNERT, B. E. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury. *Environmental Health Perspectives*, 1994, Vol. 102, Suppl 5, s. 173-179.
- [321] *Evaluation of Health Hazard and Recommendations for Occupational Exposure to Titanium Dioxide* [online]. NIOSH, 2005. Dostupný z [www: <http://www.cdc.gov/niosh/review/public/tio2/pdfs/tio2draft.pdf >](http://www.cdc.gov/niosh/review/public/tio2/pdfs/tio2draft.pdf).
- [322] HOHR, D.; STEINFARTZ, Y.; SCHINS, R. P.; KNAAPEN, A. M.; MARTRA, G.; FUBINI, B.; BORM, P. J. The surface area rather than the surface coating determines the acute inflammatory response after instillation of fine and ultrafine TiO₂ in the rat. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2002, Vol. 205, č. 3, s. 239-244.
- [323] MAITZ, M. F.; PHAM, M. T.; WIESER, E.; TSYGANOV, I. Blood compatibility of titanium oxides with various crystal structure and element doping. *Journal of Biomaterials Applications*, 2003, Vol. 17, č. 4, s. 303-319.
- [324] LUCARELLI, M.; GATTI, A. M.; SAVARINO, G.; QUATTRONI, P.; MARTINELLI, L.; MONARI, E.; BORASCHI, D.; WOOLLEY, D. E.; TETLOW, L. C. Innate defense functions of macrophages can be biased by nano-sized ceramic and metallic particles. Mast cell activation and its relation to proinflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion. *European Cytokine Network*, 2003, Vol. 15, č. 4, s. 339-346.
- [325] PETERS, K.; UNGER, R. E.; KIRKPATRICK, C. J.; GATTI, A. M.; MONARI, E. Effects of nano-scaled particles on endothelial cell function in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 2004, Vol. 15, č. 4, s. 321-325.
- [326] PACIOTTI, G. F.; MYER, L.; WEINREICH, D.; GOIA, D.; PAVEL, N.; McLAUGHLIN, R. E.; TAMARKIN, L. Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery. *Drug Delivery*, 2004, Vol. 11, č. 3, s. 169-183.
- [327] HAINFELD, J. F.; SLATKIN, D. N.; SMILOWITZ, H. M. 2004. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Physics in Medicine and Biology*, 2004, Vol. 49, č. 18, s. N309-315.
- [328] TKACHENKO, A. G.; XIE, H.; LIU, Y.; COLEMAN, D.; RYAN, J.; GLOMM, W. R.; SHIPTON, M. K.; FRANZEN, S.; FELDHEIM, D. L. Cellular trajectories of peptide-modified gold particle complexes: comparison of nuclear localization signals and peptide transduction domains. *Bioconjugate Chemistry*, 2004, Vol. 15, č. 3, s. 482-490.
- [329] OBERDÖRSTER, G.; SHARP, Z.; ATUDOREI, V.; ELDER, A.; GELEIN, R.; LUNTS, A.; KREYLING, W.; COX, C. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2002, Vol. 65, č. 20, s. 1531- 1543.

- [330] OBERDÖRSTER, G.; SHARP, Z.; ATUDOREI, V.; ELDER, A.; GELEIN, R.; LUNTS, A.; KREYLING, W.; COX, C. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhalation Toxicology*, 2004, Vol. 16, č. 6-7, s. 437-445.
- [331] ZHANG, Q.; KUSAKA, Y.; DONALDSON, K. Comparative pulmonary responses caused by exposure to standard cobalt and ultrafine cobalt. *Journal of Occupational Health*, 2000, Vol. 42, s. 179-184.
- [332] ZHANG, Z.; KLEINSTREUER, C.; DONOHUE, J. F.; KIM, C. S. Comparison of micro- and nano-size particle depositions in a human upper airway model. *Journal of Aerosol Science*, 2005, Vol. 36, č. 2, s. 211-233.
- [333] SMITH, A. M.; GAO, X.; NIE, S. Quantum-Dot Nanocrystals for In-vivo Molecular and Cellular Imaging. *Photochemistry and Photobiology*, 2004, Vol. 80, č. 3, s. 377-385.
- [334] DERFUS, A. M.; CHAN, W. C. W.; BHATIA, S. N. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nanoletters*, 2004, Vol. 4, č. 1, s. 11-18.
- [335] DLOUHÁ, B. *Azbest v pracovním prostředí* [online]. Praha : Státní zdravotní ústav, 2006 [cit. 2011-06-02]. Dostupný z [www: <http://www.szu.cz/tema/pracovni-prostredi/azbest-v-pracovnim-prostredi>](http://www.szu.cz/tema/pracovni-prostredi/azbest-v-pracovnim-prostredi).
- [336] *Výkladový slovník aerosolových termínů* [online]. Praha : Česká aerosolová společnost, 2007 [cit. 2011-2-2]. Dostupný z WWW: [<http://cas.icpf.cas.cz/download/Aerosolovnik.pdf>](http://cas.icpf.cas.cz/download/Aerosolovnik.pdf).
- [337] GAZDOŠOVÁ, L. *Studium chemického složení atmosférických aerosolů*. Brno : Vysoké učení technické v Brně. Fakulta chemická. Ústav chemie a technologie ochrany životního prostředí, 2008. 74 s. Vedoucí diplomové práce RNDr. P. Mikuška, CSc.
- [338] *The assessment of different metrics of the concentration of nano (ultrafine) particles in existing and new industrie*. Buxton : Health and Safety Executive, 2006. 80 s.
- [339] CIVIŠ, M.; HOVORKA, J.; THIMMAIAH, D. Atmosférický aerosol : přehled přístrojů k jejich měření a nové resuspenzní zařízení Přírodovědecké fakulty UK. *Československý časopis pro fyziku*, 2009, č. 3, 133-140 s.
- [340] *Imapktory różnego typu* [online]. Warszawa : Analityk, 2009 [cit. 2011-12-15]. Dostupný z WWW: [<http://www.analityk.com/impaktory.html>](http://www.analityk.com/impaktory.html).
- [341] *Tapered element oscillating microbalance (TEOM)* [online]. Brisbane : Queensland Government, 2011 [cit. 2011-12-15]. Dostupný z WWW: [<http://www.derm.qld.gov.au/air/pollution/pollutants/particles/teom.html>](http://www.derm.qld.gov.au/air/pollution/pollutants/particles/teom.html).
- [342] SEM, G. J. Design and performance characteristics of three continuous-flow condensation particle counters : a summary. *Atmospheric Research*, 2002, Vol. 62, s. 267-294.
- [343] MORDAS, G.; MANNINEN, H.E.; PETÄJÄ, T.; AALTO, P.P.; HÄMERI, K.; KULMALA, M. On operation of the ultra-fine water-based CPC TSI 3786 and comparison with other TSI models (TSI 3776, TSI 3772, TSI 3025, TSI 3010, TSI 3007). *Aerosol Science and Technology*, 2008, Vol. 42, s. 152-158.

- [344] *P-TRAK Ultrafine Particle Counter 8525* [online]. Shoreview : TSI, 2011 [cit. 2011-12-16]. Dostupný z [www: <http://www.ptnordic.dk/filestore/PDF_NO/Stv_Partikkel__Mikrobiologi/P-TrakSpec.pdf>](http://www.ptnordic.dk/filestore/PDF_NO/Stv_Partikkel__Mikrobiologi/P-TrakSpec.pdf).
- [345] *Grimm Technologies, Inc. : Nano particles/research* [online]. Douglasville : Grimm Technologies, Inc., 2011 [cit. 2011-12-19]. Dostupný z [www: <http://www.dustmonitor.com/Monitors/Images/new-smpls%20copy.jpg>](http://www.dustmonitor.com/Monitors/Images/new-smpls%20copy.jpg).
- [346] CHVÁTALOVÁ, L. *Elektronové mikroskopy*. [online] Brno : VUT v Brně, 2003. 23 s. [cit. 2011-06-15]. Dostupný z [www: <http://www.fch.vutbr.cz/~zmeskal/obring/presentace_2003/20_elektronove_mikroskopy.pdf>](http://www.fch.vutbr.cz/~zmeskal/obring/presentace_2003/20_elektronove_mikroskopy.pdf).
- [347] *Elektronový mikroskop* [online]. Wikipedie : otevřená encyklopedie, 2011 [cit. 2012-1-2]. Dostupný z WWW: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Elektronov%C3%BD_mikroskop>.
- [348] HOŠEK, J. *Úvod do nanotechnologie*. Vyd. 1. Praha : Česká technika - nakladatelství ČVUT, 2010. 170 s. ISBN 978-80-01-04555-8.
- [349] MACHALA, L.; VŮJTEK, M.; KUBÍNEK, R.; KAŠLÁN, M. *Mikroskopie skenující sondou* [online]. Univerzita Palackého Olomouc, 2003 [cit. 2012-1-2]. Dostupný z WWW: <<http://atmilab.upol.cz/mss/>>.
- [350] MARJAMÄKI, M.; KESKINEN, J.; CHEN, D. R.; PUI, D. Performance evaluation of the electrical low pressure impactor (ELPI). *Journal of Aerosol Science*, 2000, Vol. 31, s. 249-261.
- [351] *Grimm (1.108/1.109) Spectrometer with Nano-Check (1.320)* [online]. [cit. 2011-12-18]. Dostupný z [www: <http://www.dustmonitor.eu/jp/Grimm-\(1.108-1.109\)-Spektrometer-mit-NanoCheck-\(1.320\)/1/17/index.html>](http://www.dustmonitor.eu/jp/Grimm-(1.108-1.109)-Spektrometer-mit-NanoCheck-(1.320)/1/17/index.html).

13 Rejstřík

- absorpce 46, 54, 55, 56, 58, 59, 72, 84-88, 101, 168, 171, 195
- adaptace 10, 76
- adsorpce 43, 65, 79, 83, 101, 157
- aerodynamický průměr 158, 159, 162, 163, 196, 197, 200, 201
- aerosol 10, 16, 19, 20, 23, 26, 28, 29, 32, 45, 80, 81, 83, 89, 95, 101, 106, 107, 111, 112, 119, 135, 137, 140, 143, 145, 158-165, 167, 169-172, 180, 186, 195, 198, 200, 201
- atmosférický 10, 20, 23, 24, 27, 28, 107
 - bioaerosol 27
 - kapalný 10
 - monodisperzní 120
 - nanoaerosol 16, 30, 107, 116, 172, 189-192
 - pevný 10, 196
 - polydisperzní 120
 - ultrajemný 10, 164
- aerosolové částice 18, 28, 81, 111, 126, 139, 160-163, 166, 168-171, 180, 184, 186, 187, 195, 196, 198, 199
- agens 10, 45, 114, 117, 118, 121, 122, 178, 180-183, 190, 191, 194-196
- aglomerace 28, 79, 80, 157, 194
- aglomerát 18, 80, 81, 154, 192, 194
- agregace 18, 19, 20, 42, 52, 78-80, 105, 108, 110, 114, 192
- agregát 18, 19, 32, 57, 75, 108
- akumulace 46, 61, 63, 64, 93, 130, 164, 202
- alveoly (viz plicní sklípky)
- Alzheimerova nemoc/choroba 39, 69, 78, 86, 87
- anémie 62
- antibakteriální 61, 65, 103, 202
- antioxidační 12, 37, 39, 53, 69, 83, 87
- antioxidant 69, 72, 87, 98
- antropogenní (nanočástice) 23, 24, 28
- aproximace 16, 118, 158, 197
- arterioskleróza 78
- assigned protection factor, APF 154
- astma 34, 78, 81, 89, 95, 96
- autoimunitní 77, 78
- azbest 31, 35, 38, 42, 47, 53, 54, 77, 81, 90, 91, 93, 94, 105, 109, 110, 112, 131, 132
- azbestóza 81, 93, 94, 109,
- bariéra 88
- biologická 63
 - buněčná 103
 - hematoencefalická 46, 52, 69, 84, 86, 87, 101
 - kožní 58, 59
 - mechanická (ve smyslu BOZP) 132, 136, 147, 153

- placentální 98
- pulmonální 48,
- stěvní 55, 57
- bezpečnostní list 114, 143, 154, 155, 180
- bezpečnostní značení 154, 156, 157
- bioaerosol (viz aerosol - bioaerosol)
- biologické účinky 8, 156, 195, 197
- biologický poločas 64, 74, 105, 109
- biomembrána 63
- bionanoobjekt 21-23, 27
- bronchitida 78, 81,
- Brownův pohyb 82, 166
- buněčná
 - membrána 21, 27, 65-67, 100
 - smrt 69, 74, 76, 110
 - stěna (viz buněčná membrána)
- centrální nervová soustava/systém 46, 63
- cesty
 - absorpční 88
 - expozice 88, 195
 - vstupu 45, 54, 59, 61, 79, 100, 115
- cigaretový kouř 32, 34, 81, 96
- clearance 52, 53, 56, 69, 71, 72, 80, 109, 120, 198
- CNT/CNTs 41, 42, 110
- Control Band metody/přístupy 131, 150-152
- Crohnova choroba 56-58, 78, 88
- cytoplazmatická membrána 69
- cytotoxicita 38, 56, 61, 65, 76, 99, 100, 103, 110, 149
- čistota na pracovišti 144
- čištění pracoviště 29, 143, 144, 192
- čítač částic 169, 170, 186, 187
- dávka 64, 93, 99, 100, 102, 105, 107, 110, 111, 114-117, 119, 134, 194, 200
- expoziční 118-120, 195, 198, 200
- hmotnostní 105, 107
- referenční 118
- dávka-účinek 114-118, 121, 122
- deaglomerace 80
- dechová frekvence 46, 82, 99, 120, 197, 199
- dechové množství (viz dechový objem)
- dechový objem 82, 118
- dendrimery 15, 44, 131
- depozice 39, 48, 82, 107, 163, 198, 199
- alveolární/v plicích 81, 82, 107
- celková 83, 199, 200, 201
- tracheobronchiální 82
- regionální/lokální 83, 200
- v hlavě 82
- z plynné fáze 40
- digestoř 137, 138, 153, 155, 157
- dolní cesty dýchací 34, 46, 47, 69, 73, 197
- domácí ovzduší 32, 33
- dýchací cesty hlavy (viz oblast extrathoratická)
- ekosystém 27, 30
- elefantiáza 60
- emise 10, 13, 29, 31, 33, 48, 130, 133, 136, 137, 140, 141, 144, 153, 154, 182, 186, 202
- emisní zdroje 20, 26, 29, 33, 137, 140, 179, 190, 194

- epidemiologická studie 31, 32, 35, 39, 48, 87, 114, 115
- epitel 46, 50, 52-55, 72-75, 80, 81, 83, 99, 101, 107, 110, 196, 197
- epitelové buňky (viz epitel)
- exocytóza 70, 71, 74,
- exogenní alergická alveolitida 97
- expozice 10, 11, 16, 28-32, 35, 39, 45, 46, 48, 50, 52, 53, 60-63, 64, 74, 76-81, 83, 89, 91-100, 102, 105-107, 109, 111, 112, 114, 115, 117-119, 121-132, 134, 135, 140-143, 146, 147, 151, 153, 154, 157, 178-182
- dermální 45, 144
 - inhalační 45, 46, 49, 75, 97, 101, 115, 116, 118, 119, 143
 - intravenózní 45
 - opakovaná 64, 83, 97, 98
 - perorální 45
 - profesionální 92, 93, 95-97, 123, 189
 - úroveň 29, 116, 117, 119, 143
- extrapolace
- na člověka 107
 - na nízké dávky 114-118, 121
- fagocytóza 50, 52, 53, 69-71, 73-76, 91, 100, 108, 109, 110
- fagosom 69
- fáze
- koloidní 191, 194
 - mechanického rozrušování 191, 194
 - obnovy 191, 192
 - plynná 15, 29, 40, 130, 191, 192
 - tekutá 29, 130
 - výparu 191, 192, 194
- feritin 76, 86
- fibróza 52, 80, 92, 110
- frakce
- depozice 47, 119, 120, 199-201
 - extrathorakální 197
 - hmotnostní 196
 - nanometrická 80
 - respirabilní 30, 91, 140, 196, 197
 - submikrometrická 80
 - thorakální 196, 197
 - tracheobronchiální 196
 - vdechovatelná 196, 197, 200
- frekvence dýchání (viz dechová frekvence)
- fulleren 10, 17, 37, 41, 42, 61, 62, 65-67, 69, 76, 87, 98, 100, 103, 104, 108, 116, 131
- fulleroly 65, 69, 87
- gravimetrická metoda 160-162, 164, 184
- gravimetrie (viz gravimetrická metoda)
- head airways region (viz oblast extrathoratická)
- HEPA filtr 139, 153, 157
- hodnocení pracovních rizik 124, 128
- horní cesty dýchací 46, 47, 71, 81, 99, 200
- hrtan 46, 82, 196, 197, 199
- hypersenzitivita 62, 81
- charakteristiky aerosolů/nanočástic 15, 79, 105, 155, 158, 164
- identifikace nebezpečí 128, 130
- impakce 81, 140, 160-162
- impaktor 160-163, 167, 186
- index
- dopadu 153

- expozice 153
- inhalace aerosolů 46, 52, 83, 200
- interakce 8, 17, 45, 50, 65-68, 74, 104, 106, 109, 130, 175, 178, 198
- intercepce 140, 161
- intersticiální tkáň 46
- intradermální 61
- intramuskulární 62
- intravenózní 45, 61, 62, 100
- inventarizace pracovních postupů 131
- iontové stříbro 43, 61, 103
- kapalná suspenze 29, 42, 100, 130, 136, 191, 194, 202
- Kaposiho sarkom 60
- karcinogenní 10, 31, 34, 67, 93, 103, 109, 113, 114, 116, 117, 121, 135, 141, 143
- kardiovaskulární 32, 34, 48, 52, 74, 77, 107
- koagulace 19, 102
- koagulát 19
- koloidní
 - částice 10, 18, 43, 101, 102
 - fáze (viz fáze koloidní)
 - forma/povaha 18
 - systém 19, 42, 202
- koloid (viz koloidní částice)
- koncentrace částic/aerosolu 18-20, 25, 26, 31, 35, 46, 52, 53, 64, 75, 76, 91, 98, 102, 111, 112, 114, 122, 137, 162, 166, 172, 180, 183, 195, 196
 - expoziční 118, 121
 - hmotnostní 16, 19, 25, 30, 31, 76, 80, 101, 105-108, 116, 118-121, 161, 164, 165, 182, 185-187, 195, 199
 - početní 24, 31, 80, 105, 106, 163, 169, 170, 182, 187, 201
 - referenční 118
- kontrolovaná pásma 143, 147, 154
- konvence 196, 197
 - extrathorakální 197
 - respirabilní 197, 198
 - thorakální 197
 - tracheobronchiální 196, 197
 - vdechovatelná 197
- kouření cigaret (viz cigaretový kouř)
- krevní buňky 50, 68
- krevní destičky 50, 51, 68, 102
- krevní oběh (viz oběhový systém)
- krvinky
 - bílé 51, 68, 73
 - červené 32, 50, 51, 62, 68, 72
- kvalitativní 116, 122, 124, 132, 151, 152, 194
- kvantitativní 30, 116, 118, 122, 124, 134, 194, 198
- kvantové
 - jevy 17
 - tečky 44, 62, 65, 67, 76, 103, 202
- lékařské preventivní prohlídky/vyšetření 128, 141, 144, 145
- limitní hodnoty expozice 30, 111, 112, 140, 141, 151, 184, 190, 191, 195
- LOAEL 114, 122
- lymfatické
 - cévy 60
 - uzliny 46, 49, 56, 60-62, 73, 101

- lymfatický systém 39, 49, 50, 52, 53, 55, 60, 62, 74, 75, 77
- magnetotaktické bakterie 27
- makrofág 49, 50, 52-54, 57, 60, 71-76, 78, 83, 91, 99, 100, 102, 109, 110
- management rizik 8, 149-151
- měrná plocha (viz měrný povrch)
- měrný povrch 16, 18, 20, 21, 80, 81, 102, 107, 149, 187, 195
- měření
- aerosolů 16, 20, 31, 158, 160-164, 166-172, 178-183, 186-190
 - expozice 11, 141, 178, 181, 189, 195
 - periodická 111, 190, 195
 - reprezentativní 141, 182
 - v nejhorším případě 141, 182
- metabolismus 56, 63-65, 77, 98, 103
- Metodika IVAM 128, 129
- mezibuněčný
- prostor 49, 50, 74, 75, 99, 101
 - přenos/transport 47, 100
- migrace 24, 25, 38
- mikrometrický 30, 59, 140, 141
- míry rizika vzniku rakoviny, IUR 118, 119, 121
- model ICRP-66 83, 200, 201
- model PBPK 118
- monitoring kontaminace pracovního ovzduší 145
- morfologie 10, 21, 57, 92, 110
- mortalita 99
- mukociliární eskalátor 52, 53, 55, 71-74
- MWCNT/MWCNTs 15, 41, 110, 131
- nano
- berylium 60
 - iridium 56
 - kobalt 68, 80, 99, 102
 - křemík 37, 40, 41, 57, 66, 68
 - nikl 68, 76, 80, 99, 103
 - oxid křemičitý/SiO₂ 44, 52, 77, 89, 99, 102, 110, 141
 - oxid titaničitý/TiO₂ 14, 30, 37, 38, 41, 43, 50, 52, 54, 56, 57, 59-61, 67, 73, 75, 80, 101-103, 105-109, 114, 116, 131, 140
 - polystyren 51, 55, 56, 62, 68, 76, 106
 - PVC 103
 - stříbro 38, 40, 41, 43, 57, 61, 65, 68, 75, 84, 103, 104, 116
 - zlato 41, 43, 50, 65, 66, 68, 76, 84, 102, 103, 116
 - ZrO₂ 52, 102
- nanoaerosol (viz aerosol - nanoaerosol)
- nanobakterie 23, 27
- nanobezpečnost 8, 11, 39, 154
- nanoojekt 21, 43, 79, 134, 143, 144, 155, 159, 173, 176
- nanotechnologie 8, 11-14, 21, 37, 125, 143, 149, 150, 151
- nanotoxikologie 8
- nanovlákná 10, 31, 38, 60, 91, 131, 132, 141, 202
- nanovrstvy 38
- nejistoty (v odhadu rizik a toxicity nanomateriálů) 115, 122, 124, 126, 130, 151
- nemoc z povolání, NzP 64, 83, 89, 90, 145
- neuronální
- absorpce/příjem 84, 86, 87

- buňky (viz neurony)
- přenos/proces 46, 60, 86
- smrt 69
- neuronová síť 21
- neurony 62, 69, 85
- nitrokožní (viz intradermální)
- nitrosvalová (viz intramuskulární)
- nitrožilní (viz intravenózní)
- NOAEL 114-116, 119, 122
- NPK-P 30, 140
- nucená výměna vzduchu 135, 137, 155
- nula-valentní 42
- oběhový systém 38, 39, 45, 47-53, 55, 61-63, 73-75, 77, 78, 83, 86, 89, 115
- oblast
 - alveolární 47, 82, 119, 198-200
 - extrathoratická 198, 199
 - nízkých dávek 114-117, 121
 - tracheobronchiální 69, 71, 82, 84, 120, 197-200
 - výměny plynů (též alveolární oblast) 197, 199
- odběr vzorků 141, 161, 178, 179, 181-186, 190, 196
- odhad expozice 111, 120, 131, 141, 182, 190-194
- odpad 15, 29, 30, 131, 143, 146, 202
- odpařovací komora 194
- odtah aerosolů u zdroje 137, 139
- ochranné
 - oděvy 94, 143, 144, 146-148, 154, 155
 - rukavice 146-148, 155, 157
- olfaktorická sliznice 84
- olfaktorické nervy 46, 52, 84, 85
- olfaktorický bulb 38, 46, 84, 85
- opsoniny 73
- opsonizace 73
- organické částice (organického původu) 10, 18, 29, 43, 97, 101, 106, 145
- osobní hygiena 37, 144
- oxid titaničitý, TiO₂ (viz nano-oxid titaničitý/TiO₂)
- oxidační stres (ROS) 39, 49, 66, 74, 77, 81, 83, 86, 87, 100, 109
- oxidy kovů (tvořících nanočástice) 41, 131
- PAH (viz polyaromatické uhlovodíky)
- Parkinsonova nemoc/choroba 69, 78, 86, 87
- particulate matter (viz PMx)
- pasivní kouření 34
- PBPK model (viz model PBPK)
- PEL 11, 30, 112, 140, 180
- penetrace 60
- periodické odběry/měření 111, 190, 195, 196
- permeabilita 65, 66
- pinocytóza 69, 70
- plán odběrů vzorků 183
- plicní sklípky 21, 47, 53, 72-75, 81, 82, 91, 93, 197, 199, 200
- PMx (PM10, PM4, PM2,5 a PM1) 20, 28, 30, 112, 160, 186
- pneumokonióza 71, 81, 89-93
- polétavý prach 28
- polyaromatické uhlovodíky (PAH) 31
- posuzování expozice 123, 191
- poškození DNA 61, 67, 97, 107, 109

- povrchový náboj 18, 21, 56, 62, 68
- pracovní ovzduší 28, 30, 71, 89, 111, 112, 116, 137, 140, 158, 160, 183, 184, 186, 192
- prevence rizik 116, 126, 133, 134, 144, 146, 151
- preventivnělékařská péče (viz lékařské preventivní prohlídky)
- preventivní údržba 145
- princip předběžné opatrnosti 30, 116, 141, 142, 153, 156
- profesionální alergická rinitida 94, 95
- profesionální bronchiální astma 95, 96
- prolínání látek do buňky 70
- prostředky pro ochranu dýchacích orgánů 146, 148
- průdušinky 199
- průdušky 47, 72
- přecitlivělost (viz hypersenzitivita)
- předběžná opatrnost (viz princip předběžné opatrnosti)
- přípustný expoziční limit (viz PEL)
- PTFE 106, 184, 185
- pulmonární
- bariéra 48
 - retence 71
 - toxicita 81
- rakovina 31, 49, 56, 57, 74, 77, 101, 118, 121
- jícnu 49
 - nosu 34
 - plic 32, 34, 47, 49, 53, 78, 81, 90, 109
 - pohrudnice 49, 81, 109
 - slinivky 34
 - tlustého střeva 38, 57, 78, 88
- rakovinné
- bujení 117
 - buňky 49, 61, 103
- reaktivita 20, 43, 67, 76, 79, 80, 106-108, 149
- reaktivní formy kyslíku 61, 74, 76, 107, 109, 110
- referenční dávka 118
- referenční koncentrace 118
- respirabilní konvence 197, 198
- resuspenze 145, 192
- rezervní vzduch (viz vzduchová rezerva)
- rozedma plic 78
- rychlost depozice 199
- řasinkové buňky 71, 72, 196, 197
- řasinkový epitel (viz řasinkové buňky)
- samočištění (viz clearance)
- saze 14, 34, 36, 41, 53, 54, 80, 99, 106, 110, 113, 116, 131, 141
- silikóza 81, 91
- sloní nemoc (viz elefantiáza)
- snížení rizika u zdroje 135
- srdeční arytmie 78
- stanovení expozice 189-191, 194, 195
- Stratum corneum 58-60
- submikrometrický 80, 82, 180
- svařovací dýmy 46, 50
- Světová zdravotnická organizace 33
- SWCNT/SWCNTs 1, 42, 110, 131
- systémové účinky nanočástic 59, 83
- škodlivina 45, 96, 135, 181, 190
- školení zaměstnanců 143, 154

- tekutá suspenze (viz kapalná suspenze)
 TLV 30, 140, 141
 toxikologické testy 38
 translokace 48-51, 55,56,60-62, 70, 71, 75,
 78, 79, 85
 trombóza 62
 účinky na buňky 52, 65, 87, 103
 účinnost depozice 107
 údržba 136, 145, 191
 uhlíkové nanotrubičky (viz SWCNT, MWCNT
 a CNT)
 ultrajemný 10, 46, 48, 60, 68, 70, 72, 74, 83,
 84, 101, 106, 126, 159, 164, 170
 únik nanomateriálů 30, 135, 157, 191, 192,
 194
 určení expozice (viz měření expozice)
 úroveň expozice (viz expozice)
 vir HIV 98, 104
 vliv koncentrace na fagocytózu 75
 vliv velikosti částic na fagocytózu 75
 vodná suspenze (viz kapalná suspenze)
 volné radikály 66, 80
 výfukové plyny 30, 31, 73
 vylučování 55, 64, 71, 75
 vzduchová rezerva 82
 zástava srdce 78
 zatížení plic 53
 závodní preventivní péče
 (viz lékařské preventivní prohlídky)
 zdroj
 - endogenní 55
 - exogenní 54, 57
 zdroje emisí (viz emisní zdroje)
 zeta-potenciál 21

Nanobezpečnost

Petr Adolf Skřehot a Marcela Rupová

Vydal: Výzkumný ústav bezpečnosti práce, v.v.i., 2011

Odborná spolupráce: ERGOWORK s.r.o.

Produkce a tisk: PINK PIG s.r.o.

Grafická úprava a obálka: Emil Gerginov

Náklad: 200 výtisků

www.pinkpig.cz

Vydání první

ISBN 978-80-86973-89-0



Výzkumný ústav bezpečnosti práce, v.v.i.

Nanobezpečnost

V souvislosti s nanotechnologiemi a především pak s vlastním využíváním nanoproductů v praxi se stále častěji volá po obezřetném přístupu. Tento postoj je oprávněný, neboť o nanomateriálech a jejich nebezpečných vlastnostech toho stále ještě mnoho nevíme. Z dosavadních zkušeností však dobře víme, že vhodnou prevencí lze mnoha nežádoucím důsledkům předcházet. Tato prevence ovšem musí být systematická a musí vycházet ze znalostí existujících zdrojů rizik, toxicity nanomateriálů i možností ochrany zdraví člověka před jejich účinky. Usilovné zkoumání v této oblasti tak postupně vedlo ke vzniku nových multioborových disciplin, jakými jsou nanotoxikologie a nanobezpečnost. Nanotoxikologie se zaměřuje na zkoumání interakcí nanostruktur s biologickými systémy s důrazem na objasnění vztahů mezi fyzikálními a chemickými vlastnostmi nanostruktur a toxickou odpovědí biologických systémů. Nanobezpečnost pak v návaznosti na tyto znalosti zavádí přiměřená opatření k tomu, aby byla zajištěna bezpečnost a ochrana zdraví lidí a životního prostředí. Základním předpokladem pro nanobezpečnost je management rizik, který vychází k aktuálních vědeckých a technických poznatků o používaných nanomateriálech, z opatření vyplývajících z právních a ostatních předpisů k zajištění bezpečnosti a ochrany zdraví při práci a z opatření zaměstnavatele přijatých s cílem předcházet nežádoucímu působení (nano)rizik.

S ohledem na své zaměření shrnuje tato kniha nejnovější poznatky o vlastnostech a biologických účincích nanomateriálů, a především pak informace o možné ochraně zdraví zaměstnanců exponovaných nanomateriálům na svých pracovištích. Věříme proto, že tato kniha nalezne uplatnění nejen v podnicích provozujících nanotechnologie, ale také u lékařů, toxikologů či odborníků na BOZP. Množství ohlasů k problematice nanobezpečnosti, které autoři zaznamenali i z akademické sféry, dává dobrý předpoklad, že kniha poslouží také jako výukový materiál pro přípravu nových odborníků na vysokých školách.