

## AKUTNÍ TOXICITA PRVKŮ VZÁCNÝCH ZEMIN A JEJICH SLOUČENIN

ROBERT FILIPÍ<sup>a</sup>, KAREL NESMĚRÁK<sup>a</sup>,  
MARIAN RUCKÍ<sup>b</sup>, ZDENĚK ROTH<sup>b</sup>,  
IVETA HANZLÍKOVÁ<sup>b</sup> A MILOŇ TICHÝ<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2, <sup>b</sup> Státní zdravotní ústav, Šrobárova 48, 100 42 Praha 10

mtichy@szu.cz; nesmerak@natur.cuni.cz

Došlo 8.2.07, přijato 25.5.07.

Klíčová slova: toxikologie, akutní toxicita, prvky vzácných zemin, test *Tubifex tubifex*, QSAR

### Úvod

Řada patnácti prvků třetí vedlejší skupiny periodické soustavy prvků, od lanthanu po lutecium, je známa pod společným názvem lanthanoidy nebo prvky vzácných zemin. Které to jsou? Jistě každému chemikovi vytane účinná říkánka na jejich zapamatování: Laciné Ceny Prasat Nedovolily Prometheovi Smést Evropu, Gdýž Théby Dýchaly Horkou Erotickou Tmou Ybišku Lučního (na gramatiku nehleďme) s atomovými čísly 57–71.

Noční mýru vyvolal mezi chemiky objev černého minerálu u městečka Ytterby poblíž Stockholmu. Minerál sbíral a studoval švédský důstojník Karl Axel Arrhenius od roku 1787 (cit.<sup>1,2</sup>). Od té doby mnoho významných chemiků strávilo spoustu času nad identifikací složení. Až po téměř sto letech se podařilo separovat prvky s atomovými čísly 57 až 71 v dostatečném množství a dostatečné čistotě, aby bylo možné stanovit jejich fyzikálně chemické vlastnosti.

Prvky vzácných zemin však nejsou v přírodě zastoupeny nijak vzácně. Nejhojnější je cer, kterého se, údajně, v přírodě vyskytuje mnohem více než olova nebo kadmia. Nejvzácnější prvek této skupiny, thulium, je v přírodě zastoupen více než jod<sup>3</sup>. Nevyskytují se v čisté formě, ale v množství rozličných minerálů, jako jsou monazit (směsný fosforečnan ceru, lanthanu a dalších lanthanoidů), bastnezit (komplexní fluorid – uhličitán lanthanoidů), euxenit (obsahující Y a Ce), gadolinit (Y), fergusonit (Y), betafit (Ce) a další desítky minerálů. Jejich největší naleziště jsou v Číně. Vedle Číny se nalézají též ve východní Africe, na poloostrově Kola v severní Evropě, ve východní Kanadě nebo jižní Brazílii, Austrálii nebo Indii<sup>4</sup>.

Jejich „tajemno“ spočívá v uspořádání jejich elektronových obalů. V periodické soustavě prvků skupina prvků

vzácných zemin následuje ve sloupci po boru, hliníku, skandiu a yttriu. Jejich uskupení do společné série je následkem uspořádání základní elektronové konfigurace jejich atomů. Elektronový orbital O (2+6+1) a P (2) jsou částečně obsazeny, aniž by byl obsazen orbital 4f v elektronovém orbitalu N. Tento orbital 4f je obsazován počínaje cerem, obsazování elektrony postupně plynuje pokračuje a končí u lutecia. Tato skutečnost vyplnění 4f orbitalu, který patří orbitalu N, ačkoliv vyšší orbitály O a P jsou již částečně obsazeny, je specifická a typická pro prvky vzácných zemin. Uspořádání elektronů ve valenčních orbitalech tak zůstává stále stejné jako u lanthanu, tj. jeden elektron v orbitalu 5d a dva v 6s. Tvoří nejčastěji trojmocné kationty. A tato skutečnost má za následek jejich podobnou chemickou reaktivitu i další fyzikálně chemické vlastnosti. Podle zkušeností a závěrů technik analýz QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationships, kvantitativní vztahy mezi chemickou strukturou a biologickou účinností)<sup>5</sup> by měly být podobné i jejich toxické vlastnosti.

Vývoj analýzy prvků vzácných zemin, jejich rozšíření v zemědělství i v průmyslu a využití v atomových reaktorech zvýšilo zájem o tyto opomíjené prvky<sup>1</sup>.

Směsi sloučenin prvků vzácných zemin jsou široce používány v čínském zemědělství, aby se zvýšila úroda, již více než dvacet let<sup>6,7</sup>. Výzkum vlivu sloučenin vzácných zemin na zemědělskou produkci je prováděn již od roku 1972 (cit.<sup>8</sup>). Lanthanoidy jsou ve směsích, takže nelze vztahovat účinek na individuální z nich, ani zjistit, zda účinek není či je specifický pro některý prvek. Např. při laboratorním pěstování rýže zvyšovaly úrodu soli lanthanu v množství 0,05–6 mg l<sup>-1</sup> v tekutém hnojivu, zatímco v terénním pokuse žádný vliv na růst rýže nebyl pozorován<sup>9</sup>. Koncentrace 0,09 mg La<sup>3+</sup> na litr zvyšovala růst kořenů kukuřice v laboratoři o 36 %, avšak žádný účinek na výtěžek suché váhy nebyl měřitelný, což se projevilo i u dalších rostlin<sup>10</sup>. Podle početných publikací malá množství prvků vzácných zemin v krmivu mohou zvýšit tělesnou váhu hovězího dobytka, prasat, kuřat, ryb nebo králíků a mohou zvyšovat i produkci mléka nebo produkci vajec<sup>11</sup>.

Používání fosfátových hnojiv může být dalším zdrojem prvků vzácných zemin, které se dostávají do atmosféry a do půdy<sup>12</sup>. Katalyzátory používané při krakování ropy a ve spalovacích zařízeních jsou připravovány z monazitu a bastnezitu bohatých na prvky vzácných zemin a představují tak zdroj prvků vzácných zemin. Usazeniny v moři při Kalifornii jsou již z těchto činností zamořeny a je pravděpodobné, že tomu tak je i na jiných místech světa<sup>13</sup>.

Užívání a unikání do přírodního prostředí i expozice lidí sloučeninami nebo ionty prvků vzácných zemin se tedy stalo dosti významné. Nedávné studie naznačují, že jejich používání by mohlo být perspektivní v mnoha různých lidských činnostech.

Přestože o toxicitě solí a sloučenin prvků vzácných zemin existuje jen málo znalostí, jsou považovány pro člověka jen za slabě toxické, o toxickém vlivu na životní prostředí není známo dohromady nic<sup>1,14</sup>. Prvky vzácných zemin se kumulují ve vnitřních orgánech myši a králíků<sup>15</sup>.

Existují publikace, které upozorňují na skutečnost, že podávání solí prvků vzácných zemin může v některých orgánech ovlivňovat koncentraci vápenatých iontů. Bylo publikováno, že vzrůst koncentrace vápenatých iontů je více podporován prvky uprostřed řady vzácných zemin než těmi těžšími (Er, Tm, Yb) nebo naopak lehčími (Ce, Pr). Lanthanoidy se kumulují zejména v játrech, slinivce, plicích a kostech, kde dochází ke změnám. Ionty prvků vzácných zemin jsou z krve odstraněny během jednoho dne, v orgánech však zůstávají dlouhou dobu. Byla pozorována retence 70–80 % s poločasem vylučování stovek dnů<sup>16–20</sup>. Autoři<sup>18</sup> našli, že byla ovlivněna pouze koncentrace vápníku. Koncentrace vápníku vzrostla několikanásobně v játrech, slinivce a plicích, kde byla nalezena vysoká koncentrace prvků vzácných zemin. Autoři se domnívali, že účinek na koncentraci vápníku je způsoben podobným poměrem iontů prvků vzácných zemin, jako má ion vápníku.

Akutní toxicita všech prvků vzácných zemin se projevuje špatnou pohyblivostí údů a únavou. Chronická expozice králíků po intravenózní aplikaci různých solí prvků vzácných zemin způsobila degeneraci jater a slinivky<sup>21</sup>. Chloridy lanthanu, ceru, praseodymu a neodymu mohou po intravenózní aplikaci způsobit u králíků změny v hemoglobinu, leukocytech a erythrocytech, po orální aplikaci ale žádné účinky nalezeny nebyly<sup>22</sup>. Po inhalační expozici morčat fluoridům nebo oxidům prvků vzácných zemin byla zaznamenána progresivní retence v plicích, avšak žádná fibróza nebyla pozorována<sup>23</sup>. Expozice lidí parám vzácných zemin způsobila pouze svrbění a ostřejší vnímání pachů a chutí<sup>24</sup>. Hepatotoxický účinek byl zjištěn u potkanů po intravenózní aplikaci ceru a praseodymu<sup>17</sup>.

Sloučeniny a komplexy prvků vzácných zemin mají cytotoxický účinek<sup>25</sup>. Mohou sloužit jako aditiva při léčení kožních popálenin<sup>26</sup>. Cheláty gadolinia jsou používány jako kontrastní látka při sledování tělních tekutin<sup>27</sup>, případně implantáty obsahující radioaktivní yttrium nebo terbiu jsou používány při radioterapii<sup>28</sup>.

Je také pravděpodobné, že lanthanoidy významně a specificky ovlivňují biochemické a fyziologické procesy v tkáních živočichů, včetně člověka. Například gadolinium a praseodym způsobují pokles aktivity cytochromů P450 v hepatocytech nebo ionty lanthanu blokují kalciové kanály v buňkách. Mění aktivity některých enzymů jako ionty dysprosia a lanthanu aktivitu  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasy nebo ionty europia a terbia inhibují kalcineurin. Ionty prvků vzácných zemin působí na pochody v nervových buňkách nebo blokují některé membránové receptory např. pro GABA nebo glutamát<sup>29</sup>.

Účinky na organismy tedy nemusí být jen netoxické a sloučeniny vzácných zemin jsou, nehledě na to, užívány při nejrůznějších lidských činnostech. Je vysoce pravděpodobné, že ke kontaminaci přírody i člověka těmito sloučeninami dochází. Aby se zjistilo jak mohutně, je nutné jejich systematictější sledování jak ve složkách životního i pracovního prostředí, tak při expozici lidí.

Cílem této práce je stanovit akutní toxicitu chloridů

prvků vzácných zemin a porovnat ji se známými solemi. Je stanoven index akutní toxicity EC50 pro zástavu pohybu oligochaeta *Tubifex tubifex*, EC50(T.t.) (cit.<sup>30</sup>), který koreluje s indexy stanovenými s jinými vodními organismy, jejichž testy jsou užívány pro legislativní účely podle platných norem<sup>31</sup>. EC50(T.t.) lze tedy odpovědně využít pro výpověď o nebezpečnosti chemických sloučenin.

## Experimentální část

### Material

Byly použity chloridy lanthanoidů od firmy Aldrich nebo Sigma v čistotě 99 % nebo vyšší. Chlorid manganatý dihydrát byl od firmy Merck čistoty extra pure. Jejich vodné roztoky byly připraveny rozpuštěním v deionizované vodě o pH 5,7 a vodivosti  $0,5 \text{ mS m}^{-1}$ , získanou čištěním přes Milli-Q Water Purification System (Millipore, USA).

Pro testování byly použity nitěnky (oligochaeta *Tubifex tubifex*), které byly zakoupeny vždy čerstvé v akvaristickém obchodě. Byly uchovávány v provzdušňované vodě v akvariu při teplotě kolem  $10^\circ\text{C}$ . Před použitím byly hodinu aklimatizovány při laboratorní teplotě. Jejich kvalita byla vždy kontrolována stanovením EC50(T.t.) chloridu manganatého a regulačním diagramem<sup>30,32</sup>.

### Metody testování

Index akutní toxicity EC50(T.t.) byl stanoven jako koncentrace, způsobující zástavu pohybu 50 % jedinců oligochaeta *Tubifex tubifex* (nitěnky) po třiminutové expozici vodnému roztoku chloridů prvků vzácných zemin<sup>30,32</sup>. Index EC50(T.t.) byl stanoven klasickým způsobem ze závislosti velikosti účinku (počet nehybných nitěnek) na koncentraci exponující látky. Pro stanovení bylo použito 6 kusů nitěnek náhodně vybraných o velikosti mezi 2 a 4 cm. Počet nehybných jedinců byl počítán přesně (pomocí stopek) tři minuty od vložení nitěnek do roztoku. Hodnota EC50(T.t.) byla počítána metodou podle Weilové<sup>33</sup>. Pro správný výpočet je nutné, aby ve čtyřech postupně naředěných roztocích byla účinnost od 0 do 100 %. Každý bod křivky byl měřen současně v témže roztoku třikrát (ve třech Petriho miskách) a to třikrát v různé dny. Tak pro jednu výslednou hodnotu EC50(T.t.) bylo získáno nejméně 9 jednotlivých hodnot EC50(T.t.), dosti pro slušné statistické hodnocení výsledků.

Indexy akutní toxicity měřené na myších a na potkanech byly získány z literatury nebo toxikologických datových souborů<sup>34–38</sup>.

U zjištěných hodnot EC50(T.t.) byly vypočteny jejich 95% intervaly spolehlivosti podle Weilové<sup>33</sup>. Na základě provedené statistické analýzy stovek výsledků měření EC50(T.t.) byla vypočtená přesnost korigována na experimentálně zjištěné rozdíly tak, že se pro další porovnání dat použil dvojnásobek střední chyby určené podle Weilové<sup>32</sup>.

## Výsledky

Byly stanoveny hodnoty EC50(T.t.) pro chloridy celé série prvků vzácných zemin<sup>30</sup> (tab. I). Pro diskusi o akutní toxicitě těchto solí byly sebrány také údaje o LD50 na myších z různých zdrojů (viz tab. I).

Pro porovnání EC50(T.t.) byly použity aproximativní u-testy<sup>39</sup>. U nich se v soulase s metodou klouzavých průměrů (Thomson-Weilová) předpokládá logaritmicko-normální rozložení odhadnutých hodnot EC50(T.t.). Hodnoty u-testu byly počítány podle vzorce:

$$u = [\log EC50_A - \log EC50_B] / [s^2(\log EC50_A) + s^2(\log EC50_B)]^{1/2} \quad (1)$$

kde  $s(\log EC50)$  je dvojnásobná střední chyba určená podle Weilové, A označuje jednu z porovnávaných látek, B druhou.

Výsledky u-testů s použitím kritických hodnot pro normální rozložení, kde pro simultánní testování byla použita kritická hodnota pro hladinu významnosti  $\alpha = 0,05$  dělená počtem analyzovaných porovnání (91) ( $0,05/91 = 0,00055$ )  $u_{krit} = 3,481$ , jsou krátce uvedeny níže. U-test hodnotí významnosti rozdílů mezi EC50(T.t.) jednotlivých chloridů pro rozhodnutí, zda naměřené údaje ukazují na rozdíl mezi chloridy prvků vzácných zemin nebo zda jsou rozdíly v mezích chyb měření.

Ze všech párových testů bylo nejvíce rozdílů mezi EC50(T.t.) chloridu samaria, a to s chloridy ceru (5,10), terbia (4,31), dysprosia (5,28), thulia (4,95), yterbia (4,05) a lutecia (3,94). Na hranici významnosti byl rozdíl mezi chloridy ceru a neodymia (3,50). Jiné významné rozdíly v souboru chloridů prvků vzácných zemin nebyly nalezeny. Párová srovnání tedy ukazují, že statisticky významné rozdílná je zejména hodnota EC50(T.t.) pro chlorid samaria.

Tabulka I

Index akutní toxicity stanovený na myších po orálním (or.) a intraperitoneálním (ip.) podání (LD50) a na nitěnkách (EC50 (T.t.)). Hodnoty jsou uváděny pro bezvodé soli

Chlorid	LD50			LD50 <sup>ref</sup>		EC50(T.t.)	
	[mg kg <sup>-1</sup> ]	[mmol kg <sup>-1</sup> ]	[mg kg <sup>-1</sup> ]	[mmol kg <sup>-1</sup> ]	[mol l <sup>-1</sup> ]	[g l <sup>-1</sup> ]	
	or.	or.	ip.	ip.			
LaCl <sub>3</sub>	---	---	121	0,49 <sup>34</sup>	0,076	18,6	
CeCl <sub>3</sub>	5277	21,4	353	1,43 <sup>34</sup>	0,085	21,0	
PrCl <sub>3</sub>	4500	18,2	359	1,45 <sup>34</sup>	0,075	18,7	
NdCl <sub>3</sub>	3692	14,5	347	1,39 <sup>34</sup>	0,072	18,0	
SmCl <sub>3</sub>	---	---	365	1,42 <sup>34</sup>	0,069	17,7	
EuCl <sub>3</sub>	3527	13,7	387	1,50 <sup>34</sup>	0,073	19,0	
	5000		550 <sup>37</sup>				
GdCl <sub>3</sub>	---	---	378	1,43 <sup>34</sup>	0,074	19,4	
			378 <sup>35</sup>				
TbCl <sub>3</sub>	3631	13,7	332	1,25 <sup>34</sup>	0,081	21,5	
DyCl <sub>3</sub>	7650	28,5	343	1,28 <sup>34</sup>	0,083	22,2	
	7650		585 <sup>38</sup>				
HoCl <sub>3</sub>	5165	19,0	312	1,15 <sup>34</sup>	0,071	19,4	
	7200		560 <sup>38</sup>				
ErCl <sub>3</sub>	4417	16,1	226	0,83 <sup>34</sup>	0,083	22,6	
	6200		535 <sup>38</sup>				
TmCl <sub>3</sub>	4294	15,6	332	1,21 <sup>34</sup>	0,083	22,7	
YbCl <sub>3</sub>	4836	17,3	300	1,07 <sup>34</sup>	0,080	22,4	
LuCl <sub>3</sub>	7074	25,1	315	1,12 <sup>34</sup>	0,088	24,8	
CdCl <sub>2</sub>	156	0,85	3,67	0,02	0,090	16,4	
BaCl <sub>2</sub>	150	0,72	56	0,27	0,075	15,7	
NiCl <sub>2</sub>	369	2,85	26,2	0,20	0,103	13,3	

Všechny údaje o EC50(T.t.) byly měřeny v jedné laboratoři. Číslo citace patří celé řádce směrem dopředu.

Po zjištění, že mezi indexy akutní toxicity chloridů prvků vzácných zemin nejsou rozdíly statisticky významné, jsme považovali i údaje o LD50 o jednotlivých látkách za hodnoty s rozptylem kolem průměru a získali následující údaje: průměrná koncentrace EC50(T.t.)  $\pm$  S.D. je  $0,0781 \pm 0,0058$  (mol l<sup>-1</sup>) (n = 14), LD50(myš, or)  $18,5 \pm 4,8$  (mmol kg<sup>-1</sup>) (n = 11), LD50(myš, ip)  $1,22 \pm 0,28$  (mmol kg<sup>-1</sup>) (n = 14).

## Diskuse

Chlorid samaria je podle u-testu toxicitější než chloridy ostatních prvků vzácných zemin, pokud jsou hodnoty uváděny v koncentračních jednotkách mol l<sup>-1</sup>. Pokud jsou hodnoty EC50(T.t.) vyjádřeny v hmotnostních jednotkách, rozdíly mezi solemi se minimalizují. Hodnoty EC50(T.t.) chloridů prvků vzácných zemin tak tvoří poměrně homogenní systém údajů. To odpovídá specifickému obsazování atomových orbitalů elektrony, kdy u všech prvků vzácných zemin jsou valenční sféry obsazeny stejně, a velmi podobným hodnotám fyzikálně chemických vlastností i reaktivity.

Tento náález byl porovnán s indexy akutní toxicity stanovenými s jinými testovacími objekty. Nejvíce údajů bylo nalezeno o LD50 na myších po intraperitoneálním, případně orálním podání. Údaje o stanovení LD50 na myších, ale i na jiných testovacích organismech, i v původní literatuře<sup>35–38</sup> mají závažný nedostatek, a to, že není udáno, zda sůl byla vážena do aplikovaného roztoku bezvodá nebo jako hydrát. V tabulce jsou uvedeny všechny nalezené údaje. Údaje z cit.<sup>34</sup> měly uvedené číslo CAS. Tím bylo určeno, že jde o bezvodou sůl, a bylo tedy možné vypočítat molární koncentraci aplikovaného roztoku i hodnotu LD50 v molární koncentraci. V tabulce je vidět, že údaje z cit.<sup>35–38</sup> jsou vesměs vyšší než z cit.<sup>34</sup>, ale nikoliv systematicky: např. DyCl<sub>3</sub> podaný orálně nebo GdCl<sub>3</sub> intraperitoneálně jsou stejné. Proto byly pro další úvahy využity hodnoty pouze z cit.<sup>34</sup>. Protože nejsou známy chyby stanovení, ani nejsou detailní informace o podmínkách stanovení, není možné provést testy statistické významnosti rozdílů mezi shromážděnými daty o LD50 chloridů prvků vzácných zemin, stanovených na myších.

Údaje LD50 stanovené na myších po intraperitoneálním podání jsou k dispozici pro celý soubor chloridů vzácných zemin i z jednoho datového souboru<sup>34</sup>. Kromě chloridu lanthanu, jehož hodnota LD50 (myš, ip.) je podstatně nižší, hodnoty pro chloridy ostatních prvků vzácných zemin lze charakterizovat průměrnou hodnotou  $1,22$  mmol kg<sup>-1</sup> a standardní odchylkou  $0,279$  pro 14 solí. Stejnou analýzu lze provést s dostupnými hodnotami LD50 (myš, or)<sup>34</sup>: průměrná hodnota pro 14 solí je  $18,5$  mmol kg<sup>-1</sup> a standardní odchylka  $4,78$ . Podstatné je, že obvyklá tendence těchto indexů akutní toxicity je vykazovat relativně, v sérii látek, vyšší nebo nižší toxicitu souběžně<sup>31</sup>, zde není zachována. Chyba údajů je vysoká. Hod-

noty i LD50 lze pak pokládat za podobné v celé sérii chloridů prvků vzácných zemin v mezích ukázané chyby.

Rozdíly mezi hodnotami EC50(T.t.) jsou statisticky nevýznamné stejně jako mezi hodnotami jejich fyzikálně-chemických vlastností a lze je popsat pseudoQSAR rovnicí (2):

$$\begin{aligned} \text{EC50(T.t.)} &= \text{konst.} = 0,0781 \pm 0,0058 \text{ (mol l}^{-1}\text{)} & (2) \\ \log \text{EC50(T.t.)} &= -1,107 \end{aligned}$$

Pokud jde o „slabou toxicitu“<sup>1,14</sup>: při porovnání indexů akutní toxicity EC50(T.t.) solí vzácných zemin s indexy např. pro BaCl<sub>2</sub>, CdCl<sub>2</sub> nebo MnCl<sub>2</sub> (tab. I) vycházejí chloridy prvků vzácných zemin pro oligochaeta, vodní organismy, stejně toxické jako chloridy barya nebo kadmia, které jsou klasifikovány jako toxické (tab. I). U myši tomu tak není a chloridy vzácných zemin jsou skutečně pro myši asi o jeden řád méně toxické.

Akutní toxicita sice nemusí být rozhodující pro konečný výrok o „toxicitě“ látek, ale rozhodně něco napovídá. V naší studii přinejmenším o dopadu na nezávadnost nebo závadnost solí a sloučenin prvků vzácných zemin na životní prostředí, zejména na vodní organismy. Vzhledem ke stoupajícímu používání sloučenin prvků vzácných zemin v nejrůznějších oblastech lidské činnosti, ke stoupajícímu množství jejich odpadu a kontaminaci produktů zemědělství a potravinářského průmyslu, je rozhodně vhodné se jimi zabývat a získat další údaje o toxicitě i jinými metodami v chronických pokusech.

## Závěr

Byly sebrány informace o výskytu a využívání sloučenin prvků vzácných zemin a znalosti o jejich toxicitě. Znalosti o jejich toxicitě je minimálně a většinou s neúplnými podmínkami studia. Prvky vzácných zemin jsou běžně označovány za slabě toxické. Nicméně vzhledem k opakujícím se laboratorním nálezům o jejich kumulaci v játrech, slezině a kostech, k jejich možnému vlivu na metabolismus vápníku a jeho sloučenin v organismech a vzhledem k jejich šířícímu se používání v zemědělství a medicíně byla stanovena akutní toxicita chloridů všech prvků vzácných zemin.

Výsledky získané testem *Tubifex* EC50(T.t.) potvrdily, že toxické účinky sloučenin sledují velikost případných fyzikálně-chemických vlastností. Ty se podle (ne) obsazování elektronových orbitalů valenčními elektrony v řadě patnácti prvků vzácných zemin liší velmi málo. Rozdíly mezi hodnotami EC50(T.t.) jsou statisticky rovněž nevýznamné a lze je popsat pseudoQSAR rovnicí (2).

Akutní toxicita těchto solí je pro vodní organismy tedy srovnatelná s akutní toxicitou chloridu kadmátového nebo barnatého, které jsou klasifikovány jako toxické.

Aby byly upřesněny přírodní zdroje i člověkem způsobené znečištění prostředí sloučeninami prvků vzácných zemin, je zapotřebí dalších analytických studií a monitorování<sup>2</sup>. Pro rozhodnutí o jejich dopadu na zdraví lidí a příro-

dy a pro informaci, zda jsou slabě toxické nebo vysoce toxické, jsou nutné další toxikologické testy. Epidemiologické studie musí porovnat významný výskyt sloučenin prvků vzácných zemin a významně se vyskytující toxické účinky či choroby v této oblasti. Alarmující je laboratorně potvrzený jejich vliv na metabolismus iontů a sloučenin vápníku v těle a jejich kumulace v důležitých orgánech, jako jsou játra, slinivka a kosterní systém.

*Tato práce byla podpořena částečně grantem evropské unie (evropská komise FP6 č. kontraktu 003956), částečně grantem GA ČR 203/06/1265 a IGA NJ/7435-3, výzkumným záměrem MSM0021620857 a Státním zdravotním ústavem v Praze. Za technickou pomoc děkujeme paní Rút Uzlové.*

#### LITERATURA

- Haley T. J.: J. Pharm. Sci. 54, 663 (1965).
- Hedrick J. B.: J. Alloys Compd. 225, 609 (1995).
- Greenwood N. N., Earnshaw A.: *Chemistry of the Elements*. Pergamon Press, Oxford 1984.
- Kanazawa Y., Kamitani M.: J. Alloys Compd. 408–412, 1339 (2006).
- Tichý M.: *Účinnost xenobiotik a chemická struktura*. Zdrav. nakl. Avicenum, Praha 1983.
- Xu X. K., Zhu W. Z., Wang Z. J., Witkamp G. J.: Sci. Total. Environ. 293, 97 (2002).
- Panx X., Li D. C., Peng A.: Environ. Sci. Pollut. Res. 9, 143 (2002).
- Buckingham S., Maheswaran J., Meehan B., Peverill K.: Rare Earths '98, Mater. Sci. Forum 315, 339 (1999).
- Xie Z. B., Zhu J. G., Chu H. Y., Zhang Y. L., Zeng Q., Ma H. L., Cao Z. H.: J. Plant Nutr. 25, 2315 (2002).
- Diatloff E., Smith F. W., Asher C. J.: J. Plant Nutr. 18, 1963 (1995).
- Shen Q., Zhang J., Wang C.: Feed Ind. 12, 21 (1991).
- Volokh A. A., Gorbunov A. V., Gundorina S. F., Revich B. A., Frontasyeva M. V., Pal C. S.: Sci. Total. Environ. 95, 141 (1990).
- Olmez I., Sholkovitz E. R., Hermann D., Eganhouse R. P.: Environ. Sci. Technol. 25, 310 (1991).
- Klassen C. D. (ed.): *The Basic Science of Poisons*. McGraw Hill, New York 2001.
- Vincke E., Oelkers H. A.: Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 188, 465 (1938).
- Kostival K., Kargacin B., Kandela M.: Biol. Trace Elem. Res. 21, 213 (1989).
- Hirano S., Suzuki K. T.: Environ. Health Persp. 104, Suppl.1, 85 (1996).
- Nakamura Y., Tsumura Y., Tonogai Y., Shibata T., Ito Y.: Fund. Appl. Toxicol. 37, 106 (1997).
- Nakamura Y., Tsumura Y., Tonogai Y., Ito Y.: Jpn. J. Toxicol. Environ. Health 39, 121 (1993) (CA 118, 162762).
- Nagano M., Shimada H., Funakoshi T., Akira Yasutake A.: J. Health Sci. 46, 314 (2000).
- Fischer F., Roeckl K. W.: Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 189, 4 (1938).
- Oelkers H. A., Vincke E.: Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 188, 53 (1938).
- Schepers G. W. H., Delahant A. B., Redlin A. J.: A.M.A. Arch. Ind. Health 12, 297 (1955).
- Gehrcke E., Lau E., Meinhardt O.: Z. Ges. Naturwissenschaften 5, 106 (1939) (podle ref. 1).
- Kostova I., Kostova R., Momekov G., Trendafilova N., Karaivanova M.: J. Trace Elem. Med. Biol. 18, 219 (2005).
- Garner J. P., Heppell P. S. J.: Burns 31, 539 (2005).
- Adding L. C., Bannenberg G. L., Gustafsson L. E.: Cardiovasc. Drug. Rev. 19, 41 (2001).
- Bhargava B., Kerthikeyan G., Tripuraneni P.: Am. J. Cardiovasc. Drugs 4, 385 (2004).
- Palacz A., Czekaj P.: Acta Biochim. Polonica 47, 1107 (2000).
- Tichý M., Rucki M., Hanzlíková I., Roth Z.: ATLA 35, 229 (2007).
- Tichý M., Rucki M., Hanzlíková I., Roth Z.: Mechanistic log Pow based QSAR with EC50 of oligochaeta Tubifex tubifex. Environ. Toxicol. Chem., zasláno do tisku 2007.
- Tichý M., Rucki M.: Pracov. Lék. 48, 225 (1996).
- Weil C. S.: Biometrics 8, 249 (1952).
- Thomson MICROMEDEX ChemKnowledge System, RTECS, Vol. 71.
- Gangolli S. (ed.): *Dictionary of Substances and Their Effects*. Royal Society of Chemistry, třetí elektronické vydání 2005 (www.knovel.com).
- Salas M., Tuchweber B.: Arch. Toxicol. 36, 115 (1976).
- Haley T. J., Komesu N., Colyin G., Koste L., Upham H. C.: J. Pharm. Sci. 54, 643 (1965).
- Haley T. J., Koste L., Komesu N., Efros M., Upham H. C.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 8, 37 (1966).
- Sachs L.: *Statistische Auswertung Methoden*. Str. 293. Springer Verlag, Berlin 1969.

**R. Filipi, K. Nesměrák, M. Rucki, Z. Roth, I. Hanzlíková, and M. Tichý** (Department of Analytical Chemistry, Faculty of Natural Science, Charles University, Prague; National Institute of Public Health, Prague): **Acute Toxicity of Rare Earth Elements and Their Compounds**

Acute toxicity of chlorides of rare earth elements has been determined as EC50 for movement inhibition of oligochaeta *Tubifex tubifex*, EC50(T.t.). There is no statistically significant difference among EC50 values for the rare earth chlorides. Their QSAR is: EC50(T.t.) =  $0.0781 \pm 0.0058$  (mol l<sup>-1</sup>) (n=14) and log EC50(T.t.) = -1.107, corresponding to the fact that there is also no sig-

nificant difference in the values of their physicochemical properties. The EC50(T.t.) values are comparable with those of, e.g., BaCl<sub>2</sub> or CdCl<sub>2</sub> classified as toxic compounds. Thus, the EC50(T.t.) indicates the hazard of rare earth salts for aqueous environment as well. The literature

search shows that usage and waste of rare earth elements and their compounds are increasing. Several laboratory findings indicate their possible influence on calcium metabolism in organisms.