



PROGESTINY

v českých vodách a jejich možný vliv na ryby

Vodní ekosystémy jsou silně ohroženy chemickými látkami, které kontaminují povrchové i podzemní vody. Zdrojem chemických látek je jednak „vědomé“ a v podstatě kontinuální znečištění, které pochází z čistíren průmyslových, ale i komunálních odpadních vod a dále náhodné úniky chemických látek (havárie, splachy z okolí, atmosférické depozice atd.), které působí spíše nárazově, zato však často ve velkých koncentracích.

text: Hana Kocour Kroupová, Pavel Šauer, Jana Máchová

foto: FROV JU, Jiří Stara a Ivo Novák

Může se zdát paradoxní, že právě vody vypouštěné z čistíren odpadních vod (ČOV), které by teoreticky měly být „čisté“, jsou zdrojem řady chemických látek a velmi často patří k nejzávažnějším znečišťovatelům povrchové vody v dané lokalitě. Musíme si ale uvědomit, že každodenně používáme tisíce různých chemických látek, které se následně dostávají do surové odpadní vody. Některé z těchto látek nejsou a ani nemohou být technologickými postupy běžně užívanými na ČOV kompletně odstraněny a nepřetržitě tak vstupují s vyčištěnými odpadními vodami do vod povrchových. Zvýšené koncentrace cizorodých látek pak mohou ve vodním prostředí negativně ovlivňovat fyziologické funkce vodních organismů a v případě dlouhodobého znečištění mohou vést i ke změně druhového osídlení dané lokality.

Během několika posledních desetiletí byly shromážděny důkazy o tom, že některé sloučeniny vypouštěné do životního

prostředí mohou negativně ovlivňovat endokrinní systém (orgány produkující hormony) volně žijících živočichů i lidí. Tyto látky začaly být souhrnně označovány jako endokrinní disruptory. K objevu tohoto fenoménu ve vodním prostředí přispělo v 70. letech minulého století v podstatě náhodné zjištění neobvykle častého výskytu intersexních (hermafroditních) jedinců (obr. 1) u populací ryb žijících v řece pod zaústěním dvou ČOV ve Velké Británii. O několik let později bylo prokázáno, že příčinou těchto reprodukčních abnormalit u ryb je expozice látkám s estrogením účinkem (tj. účinkem podobným tomu, který vyvolávají ženské pohlavní hormony), které byly přítomny ve vyčištěných odpadních vodách z ČOV. S postupem let pak byly zaznamenávány další případy endokrinní disrupce u vodních živočichů a získávány další důkazy o negativním působení různých endokrinních disruptorů. Škála efektů, které tyto látky způsobují, je poměrně pestrá. Některé mohou způso-

bovat feminizaci, jiné maskulinizaci exponovaných ryb či jiných vodních živočichů a existují i látky narušující funkce štítné žlázy či působící jako takzvané obezogeny (tzn. způsobující obezitu).

K látkám, které dosud vyvolaly největší rozruch, patří 17 α -ethinylestradiol (EE2), který je obsažen ve většině antikoncepčních pilulek. U této látky bylo mimo jiné prokázáno, že hrála významnou roli při indukci intersexu u volně žijících sladkovodních ryb v řekách ve Velké Británii a dokonce způsobila kolaps populace divokých ryb v sedmiletém experimentu, který byl prováděn v jednom jezeře v Kanadě. Mnohem méně informací je však dosud známo o výskytu a ekotoxikologických účincích jiných syntetických steroidů, progestinů, i když jejich spotřeba je vyšší než u výše zmíněného EE2.

Význam a využití progestinů

Progestiny tvoří širokou skupinu přírodních a syntetických látek. Mezi přírodní progestiny patří progesteron, který hraje významnou úlohu v endokrinním systému většiny obratlovců včetně lidí. Je to důležitý hormon nezbytný pro regulaci menstruačního cyklu, udržení těhotenství a úspěšné dokončení embryogeneze u lidí. U ryb progesteron tak významný není, zde se uplatňují více jiné progestiny, a to 17,20- β -dihydroxypregn-4-en-3-on či 17,20 β ,21-trihydroxypregn-4-en-3-on. Tyto progestiny hrají důležitou roli při zahájení meiózy (dělení buněk) v průběhu spermatogeneze (tvorba spermií) a oogeneze (tvorba vajíček) a podílejí se na konečném zrání pohlavních buněk, tj. oocytů a spermií.

Vedle přírodních progestinů existují ještě syntetické progestiny, které byly vyvinuty farmaceutickým průmyslem s cílem napodobovat přírodní hormon progesteron. Jedná se o syntetické deriváty progesteronu, testosteronu a spironolaktonu. Kromě hormonální antikoncepce mají syntetické progestiny využití při léčbě řady zdravotních problémů (např. neplodnosti, endometriózy, dysfunkčního děložního krvácení, hormonálně podmíněných nádorů) a při paliativní terapii pacientů nemocných rakovinou. Některé z výše zmíněných zdravotních problémů jsou rovněž léčeny pomocí léků s obsahem přírodního hormonu progesteronu. Syntetické progestiny jsou používány i v chovech hospodářských zvířat pro regulaci reprodukce nebo jako růstové promotory. Aplikace progestinů jako růstových promotorů byla však již v mnoha zemích zakázána.



Obr. 1: Ukázka intersexu u jelce tlouště. Na snímku je vidět mlčí (testes) i jikry (ovaria) v jedné gonádě (z archivu Laboratoře environmentální chemie a biochemie, FROV JU)

Výskyt progestinů v povrchových vodách u nás a ve světě

Vzhledem k poměrně širokému využití není překvapením, že se progestiny dostávají do odpadních vod. Na čistírnách odpadních vod se je však obvykle nedaří zcela odstranit a tyto látky tak vstupují do vod povrchových. Dalším zdrojem progestinů jsou odpady ve formě splachů nebo odpadních vod z chovů hospodářských zvířat, případně odpadní vody z farmaceutického průmyslu.

Přes velkou spotřebu a široké uplatnění progestinů máme zatím k dispozici jen omezené informace o jejich výskytu ve vodním prostředí, neboť pozornost na ně se zaměřuje po relativně krátkou dobu. Cílenější pozorování jejich výskytu se

snad, s výjimkou Číny, dosud nikde neprováděla a v celosvětovém měřítku byly analyzovány spíše nahodile jen některé z těchto látek.

A to byl hlavní důvod, proč se vědci z Fakulty rybářství a ochrany vod Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích (FROV JU) rozhodli pro systematické pozorování výskytu progestinů v odpadních a povrchových vodách v České republice.

Aby bylo možné zjistit, zda a v jakých koncentracích se zde progestiny vyskytují, bylo nejdříve nutné vyvinout spolehlivou a hlavně citlivou analytickou metodu. Tato metoda byla vyvinuta na FROV JU pod vedením doc. Mgr. Romana Grabiče, Ph.D. z Laboratoře environmentální chemie a biochemie. Dalším důležitým



Obr. 2: České čistírny odpadních vod jsou poměrně efektivní při odstraňování syntetických progestinů ze surové odpadní vody (z archivu Ing. Jiřího Stary, ČEVAK a.s.)

krokem bylo vypracování seznamu progestinů, které by se mohly vyskytovat ve vodách v ČR, přičemž hlavním kritériem při výběru látek byla jejich spotřeba. Při této práci jsme vycházeli z dat o spotřebě (distribuci) léčiv s progestiny jako účinnými látkami, která jsou dostupná na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL; <http://www.sukl.cz>).

Výsledkem analýzy těchto dat byl seznam 14 progestinů, jejichž analýza v odpadních a povrchových vodách byla následně prováděna. Podle údajů SÚKL z roku 2014 dosahovala spotřeba progesteronu v ČR přibližně jedné tuny za rok. Ze syntetických progestinů měl nejvyšší spotřebu drospirenon s 250 kg za rok, následován megestrol acetátem (207 kg), cyproteron acetátem (182 kg), medroxyprogesteron acetátem (108 kg) či dienogestem (100 kg). Spotřeba dalších syntetických progestinů (např. norethisteronu, norethisteron acetátu, lynestrenolu, dydrogesteronu, chlormadinon acetátu, gestodenu, etonogestrelu, desogestrelu, levonorgestrelu) se pak pohybovala v desítkách či jednotkách kilogramů za rok. Do seznamu analyzovaných látek byl dále přidán medroxyprogesteron, který sice není účinnou látkou žádného předepisovaného léku, ale jedná se o jeden z degradačních produktů medroxyprogesteron acetátu.

Dobrá účinnost ČOV

Většina progestinů, na které byly analýzy zaměřeny, byla nalezena v odpadních vodách na přítoku na ČOV a jejich koncentrace se pohybovaly v rozmezí od 0,19 do 110 ng/l. Progestin s nejvyšší spotřebou, přírodní hormon progesteron, byl zároveň nejčastěji detekovaným progestinem. Na odtoku z ČOV se progestiny nacházely v podstatně menších koncentracích než v surových odpadních vodách (v rozmezí 0,11 až 3,2 ng/l) a u mnoha z nich dokonce koncentrace klesly pod mez kvantifikace. Mezi nejčastěji nacházené progestiny v průběhu všech odběrových kampaní patřily progesteron, megestrol acetát a dienogest. Počty záchytů i koncentrace progestinů ve vyčištěné odpadní vodě svědčí o poměrně dobré účinnosti našich ČOV (obr. 2) při jejich odstraňování.

V povrchových vodách v ČR bylo detekováno pouze šest progestinů (tab. 1). Jednalo se o progesteron, medroxyprogesteron, norethisteron, etonogestrel, cyproteron acetát a dienogest. Koncentrace detekovaných progestinů se pohybovaly od setin ng/l do maximálně 1,3 ng/l (tab. 1). Porovnáme-li koncentrace progestinů v povrchových vodách ČR s dostupnými

Tab. 1. Porovnání koncentrací progestinů, které byly naměřeny v povrchových vodách ve světě a v ČR. Data pro ČR byla naměřena na FROV JU.

Progestin	Rozsah pozitivních záchytů (ng/l)	
	ve světě ¹	v ČR
progesteron	0,07 – 110	0,17 – 1,3 ^a
gestoden	1,6 – 3,6	< LOQ
norethisteron	0,48 – 48	0,08 ^b
levonorgestrel	1,1 – 38	< LOQ
etonogestrel	NA	0,06 ^b
medroxyprogesteron	1,0 – 2,7	0,12 ^a
megestrol acetát	0,15	< LOQ
cyproteron acetát	0,36 – 0,82	0,22 ^b
dydrogesteron	3,8 – 9,6	< LOQ
dienogest	0,64	0,17 ^b
drospirenon	1,9	< LOQ

Pozn.: ¹ – Literatura o koncentracích ve světě je k dispozici u autorů článků, ^a – vypočteno z dat uveřejněných v člancích kolektivu autorů z FROV JU, ^b – dosud nepublikovaná data z FROV JU; LOQ – limit kvantifikace; NA – data nejsou k dispozici.

Tab. 2. Nejnižší testované koncentrace progestinů, které mají negativní vliv na exponované ryby v laboratorních podmínkách (LOEC) a zároveň byly minimálně jednou detekovány v povrchových vodách u nás či ve světě.

Progestin	Test	Efekt	LOEC
progesteron	21 denní	pokles produkce jiker	10 ng/l
gestoden	21 denní	pokles produkce jiker	1 ng/l
norethisteron	45 denní	pokles produkce jiker	1 ng/l
levonorgestrel	21 denní	pokles produkce jiker	0,8 ng/l
etonogestrel	34 denní	změny v chování, kompletní inhibice reprodukce	3,2 ng/l
medroxyprogesteron	<i>údaje nejsou k dispozici</i>		
megestrol acetát	21 denní	pokles produkce jiker	666 ng/l
cyproteron acetát	14 denní	pokles produkce estradiolu gonádami	1 ng/l
dydrogesteron	120 denní	vývoj gonád – kompletní maskulinizace	500 ng/l
dienogest	<i>údaje nejsou k dispozici</i>		
drospirenon	21 denní	pokles produkce jiker	6,5 µg/l

Pozn.: Literatura o vlivu progesteronu a syntetických progestinů na ryby je k dispozici u autorů článků.



údaji ze světa, zejména Evropy, Asie či USA, zjistíme, že koncentrace progesterinů v ČR zatím naštěstí dosahují výrazně nižších hodnot (tab. 1).

Vliv progesterinů na ryby

Většina publikovaných studií (k dispozici u autorů článku) se zatím zaměřovala především na účinky progesterinů na reprodukci ryb a nutno říci, že dosud získaná data jsou alarmující. Negativní vliv syntetických progesterinů, zejména derivátů testosteronu, na plodnost ryb byl totiž zaznamenán již při velmi nízkých koncentracích, dosahujících pouze jednotek ng/l. Ze všech testovaných progesterinů se jeví jako „nejúčinnější“ levonorgestrel, u něhož byla stanovena nejnižší hodnota LOEC (nejnižší testovaná koncentrace s pozorovaným účinkem) 0,8 ng/l. Dalším závažným zjištěním bylo, že syntetické progesteriny ovlivňují poměr pohlaví a indukují intersex u exponovaných ryb. Objevilo se i několik studií, ve kterých je popsán negativní vliv syntetických progesterinů na vývoj sekundárních pohlavních znaků a reprodukční chování ryb.

Existuje rovněž podezření, že progesteriny mohou negativně ovlivňovat i jiné fyziologické funkce vodních organismů, a to například cirkadiánní rytmus, funkce štítné žlázy, imunitní systém, případně feromonální komunikaci.

Zhodnocení rizika

Při porovnání koncentrací progesterinů vyskytujících se v povrchových vodách ve světě s koncentracemi, u kterých byl v laboratorních podmínkách prokázán negativní vliv na ryby, je zřejmé, že některé progesteriny představují pro ryby žijící v daných oblastech s velkou pravděpodobností značné riziko. Jedná se zejména o syntetické deriváty testosteronu, a to levonorgestrel, norethisteron a gestoden, jejichž koncentrace se pohybovaly v jednotkách ng/l (v ojedinělých případech i desítkách ng/l), přičemž již koncentrace těchto látek na úrovni 1 ng/l může způsobit významný pokles plodnosti exponovaných samic.

V ČR byly naštěstí koncentrace všech progesterinů odvozených od testosteronu buď pod mezí kvantifikace, nebo dosahovaly pouze setin ng/l. Riziko těchto látek pro ryby žijící v našich povrchových vodách lze tedy podle dosud dostupných informací považovat za nízké. U tohoto tvrzení považujeme za důležité zdůraznit slovo „dosud“, neboť si musíme uvědomit, že v laboratorních podmínkách jsou ryby testovaným látkám vystaveny jen po určité omezenou dobu, kdežto v přirozených



podmínkách se jedná o expozici několika generací.

Otazníkem jsou dále dvě látky, a to medroxyprogesteron a dienogest, jejichž koncentrace nalézané ve světě dosahovaly až jednotek a u nás desetiny ng/l, ale o jejich ekotoxikologických účincích není zatím nic známo. Těmto látkám by měla být věnována pozornost v dalším ekotoxikologickém výzkumu.

Závěrem je možno konstatovat, že progesteriny představují mimořádně nebezpečnou skupinu polutantů životního prostře-

dí, protože se jedná o vysoce aktivní látky, které i ve velmi nízkých koncentracích dosahujících řádově jen jednotek ng/l mohou představovat pro vodní ekosystém velké riziko a je proto nutné jejich výskyt v povrchových vodách sledovat.

(Autoři doc. Ing. Hana Kocour Kroupová, Ph.D. /kroupova@frov.jcu.cz/, Ing. Pavel Šauer, Ph.D. a Ing. Jana Máchová, Ph.D. působí na Jihočeské univerzitě v Českých Budějovicích, Fakulta rybářství a ochrany vod) ■