

Univerzita Hradec Králové

Přírodovědecká fakulta

Katedra biologie

**Odhad referenčních hodnot pro vybrané prvky  
těžkých kovů sledované v rámci  
biologického monitoringu české populace**

Diplomová práce

<b>Autor:</b>	<b>Bc. Pavla Jiráková</b>
Studijní program:	N1501 Biologie
Studijní obor:	Systematická biologie a ekologie
Vedoucí práce:	doc. RNDr. František Malíř, Ph.D.
Odborný konzultant:	prof. MUDr. Milena Černá, DrSc.

Hradec Králové

květen 2020

## Zadání diplomové práce

**Autor:** Pavla Jiráková

Studium: S18BI006NP

Studijní program: N1501 Biologie

Studijní obor: Systematická biologie a ekologie

**Název diplomové práce:** **Odhad referenčních hodnot pro vybrané prvky těžkých kovů sledované v rámci biologického monitoringu české populace**

Název diplomové práce AJ: Estimation of reference values for selected heavy metal elements monitored in pursuance of biological monitoring of the Czech population

### Cíl, metody, literatura, předpoklady:

Těžké kovy jako je olovo, kadmium a rtuť mají nežádoucí až toxické zdravotní účinky na lidský organismus. Pro stanovení míry expozice chemických látek z prostředí se v České republice používá lidský biologický monitoring. Systematickým monitorováním se sledují časové trendy zátěže profesionálně neexponované populace, čímž lze posuzovat zdravotní rizika a hodnotit míru účinnosti nápravných opatření. Na základě získaných dat z lidského biomonitoringu se určují běžné obsahy vybraných chemických látek, které jsou vyjádřeny pomocí mediánů a geometrických průměrů. Dále se stanovují referenční hodnoty, tedy 95% percentil naměřených hodnot charakterizující horní limit expozice dané populace. V této práci budou určeny tuzemské referenční hodnoty těžkých kovů a to olova, rtuti a kadmia, v komparaci se zahraničními daty. Na základě výsledků budou sledovány časové trendy v české populaci.

ANGERER, J.: *The MAK-collection for occupational health and safety. Part 4 Vol. 12 Biomonitoring methods.* Weinheim: Wiley-VCH, 2010, 366 s, Německo. ISBN 978-3-527-32538-2, ISSN 1860-4994

BENCKO, V., CIKRT, M., LENER, J.: *Toxické kovy v životním a pracovním prostředí člověka.* 2. vydání, Praha: Grada Publishing, 1995, 282 s. ISBN 80-7169-150-X

ČERNÁ, M., KRŠKOVÁ, A.: *Biomonitoring ? význam a použití pro hodnocení expozice populace chemickým (toxickým) látkám z prostředí.* Praktický lékař, 2010, 90, č. 8, 474-479.

ČERNÁ, M., SPĚVÁČKOVÁ, V., BATÁRIOVÁ, A., et al.: *Human biomonitoring system in the Czech Republic.* Int. J. Hyg. Environ.-Health, 2007, 210, p. 495-499.

ČERNÁ, M.: *Biomonitoring ? jeho význam a využití v hodnocení a řízení rizika.* I. Základní informace. Hygiena 1997, 42, 1, s. 31-36.

FROUZ, J. a kol.: *Příležitosti a výzvy environmentálního výzkumu.* Vliv životního a pracovního prostředí a životního stylu na lidské zdraví. 1. vydání, Praha: Karolium, 2015. 310 s. ISBN 978-80-246-2667-3

VOGEL, N. et al.: *Human biomonitoring reference values: Differences and similarities between approaches for identifying unusually high exposure of pollutants in humans.* German Environment Agency, Germany. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 222, 2019, s. 30-33

WHO/IPCS. Biomarkers and risk assessment. Concepts and Principles, Environmental Health Criteria 155. Geneva: WHO, 1993, 32 s. ISBN 92-4-157155-1

Garantující pracoviště: Katedra biologie,  
Přírodovědecká fakulta

Vedoucí práce: doc. RNDr. František Malíř, Ph.D.

Oponent: RNDr. Alena Myslivcová Fučíková, Ph.D.

Datum zadání závěrečné práce: 6.1.2018

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma *Odhad referenčních hodnot pro vybrané prvky těžkých kovů sledované v rámci biologického monitoringu české populace* vypracovala samostatně a v seznamu literatury jsem uvedla všechny prameny a zdroje, ze kterých jsem vycházela.

V Hradci Králové, dne: 28. 05. 2020

.....

Pavla Jiráková

### **Poděkování:**

Ráda bych zde poděkovala své externí odborné konzultantce paní prof. MUDr. Mileně Černé, DrSc. za pomoc při výběru téma, podnětné připomínky a rady na časté dotazy, a vedoucímu práce panu doc. RNDr. Františku Malířovi, Ph.D. za vedení a nápady na zlepšení této diplomové práce.

**Anotace:**

JIRÁKOVÁ, P: *Odhad referenčních hodnot pro vybrané prvky těžkých kovů sledované v rámci biologického monitoringu české populace*. Hradec Králové, 2020. Diplomová práce na Přírodovědecké fakultě Univerzity Hradec Králové. Vedoucí diplomové práce František Malíř. 62 s.

Těžké kovy jako je olovo, kadmium a rtuť mají nežádoucí až toxické zdravotní účinky na lidský organismus. Pro stanovení míry expozice chemických látek z prostředí se v České republice používá lidský biologický monitoring. Systematickým monitorováním se sledují časové trendy zátěže profesionálně neexponované populace, čímž lze posuzovat zdravotní rizika a hodnotit míru účinnosti nápravných opatření. Na základě získaných dat z lidského biomonitoringu se určují běžné obsahy vybraných chemických látek, které jsou vyjádřeny pomocí mediánů a geometrických průměrů. Dále se stanovují referenční hodnoty, tedy 95. percentil naměřených hodnot a jeho konfidenční interval charakterizující horní limit expozice dané populace. V této práci budou určeny tuzemské referenční hodnoty těžkých kovů a to olova, rtuti a kadmia, v komparaci se zahraničními daty. Na základě výsledků budou sledovány časové trendy v české populaci.

**Klíčová slova:**

referenční hodnoty, lidský biomonitoring, těžké kovy, olovo, rtuť, kadmium, nežádoucí zdravotní účinky, Státní zdravotní ústav

**Annotation:**

JIRÁKOVÁ, P: *Estimation of reference values for selected heavy metal elements monitored in pursuance of biological monitoring of the Czech population*. Hradec Králové, 2020. Diploma Thesis at Faculty of Science University of Hradec Králové. Thesis Supervisor František Malíř. 62 p.

Heavy metals such as lead, cadmium and mercury have undesirable even toxic health effects on the human organism. Human biological monitoring is used to determine the measure of exposure to chemical substances from the environment in the Czech Republic. Systematic monitoring observes time trends of the burden of professionally unexposed population, review health risks and effectiveness of corrective actions. Based on the data obtained from human biomonitoring can be determine common contents of selected chemical substances, which are expressed by medians and geometric averages. Reference values are further determined, 95. percentile of measured values and its confidence interval that characterize the upper exposure limit of specified population. In this work will by determined local reference values of heavy metals, namely lead, mercury and cadmium, in comparison with foreign data. Based on the results will be monitored time trends in the Czech population.

**Key words:**

reference values, human biomonitoring, heavy metals, lead, mercury, cadmium, undesirable health effects, National Institute of Public Health

# Obsah

Seznam zkratk.....	9
1 Úvod.....	11
2 Cíle práce.....	12
2.1 Hypotézy .....	13
3 Teoretická část.....	14
3.1 Biomonitoring.....	14
3.1.1 Definice lidského biomonitoringu.....	14
3.1.2 Stanovení expozice chemickým látkám.....	15
3.1.3 Historie biomonitoringu.....	17
3.1.4 Biomarkery.....	20
3.1.5 Biomonitoring v praxi .....	21
3.1.6 Hodnoty stanovované v rámci biomonitoringu .....	26
3.1.7 Význam a využití dat pro hodnocení zdravotních rizik .....	29
3.1.8 Významné studie ve světě .....	30
3.1.9 Látky sledované v rámci českého biomonitoringu 2005-2018.....	33
4 Praktická část.....	35
4.1 Kovy sledované v této práci.....	35
4.1.1 Olovo .....	35
4.1.2 Kadmium .....	38
4.1.3 Rtuť.....	40
4.2 Metodika.....	43
4.3 Výsledky .....	45
4.3.1 Výsledky hypotéz.....	48
4.4 Závěr .....	50
4.4.1 Srovnání odvozených RV95 s hodnotami HBM I a II.....	50

4.4.2	Grafy časových trendů pro dané kovy .....	51
5	Diskuze .....	55
6	Seznam literatury .....	57
6.1	Literární zdroje.....	57
6.2	Internetové zdroje.....	61
	Seznam obrázků.....	63
	Seznam grafů.....	63
	Seznam tabulek .....	63



## Seznam zkratek

ADI	acceptable daily intake
AM	ambient monitoring
BE(s)	Biomonitoring Equivalent(s)
BET	Biologické expoziční testy
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHMS	Canadian Health Measures Survey
CI P95	konfidenční interval pro 95. percentil
DDT	dichlordifenyltrichlorethan
EU	Evropská unie
GerES	German Environmental Survey
HBM	human biomonitoring
HBM I.	human biomonitoring values I.
HBM II.	human biomonitoring values II.
MeHg	methyl rtuť
MS	Microsoft
MZSO	Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva
NBP	National Biomonitoring Program
NDR	Německá demokratická republika
NCHS	National Center for Health Statistic
NER	National Exposure Report
NHIES	National Health Interview and Examination Surveys
P50	50. percentil/medián
P95	95. percentil
PAU	polyaromatické uhlovodíky
PCB	polychlorované bifenyly
POPs	perzistentní organické polutanty
RfD	reference dose
RV/ RV <sub>95</sub>	reference values
SZÚ	Státní zdravotní ústav
TDI	tolerable daily intake
UBA	Umwelt Bundesamt
US EPA	United States Environmental Protection Agency

USA	United States of America
WHO	World health organization
ŽP	životní prostředí

# 1 Úvod

Lidská společnost je ovlivňována faktory prostředí, od nichž se odvíjí zdraví i kvalita jejich života. Každý den jsme vystavováni různým koncentracím chemických látek jak v profesním i neprofesním životě. Na oblast expozice toxickým látkám v pracovním prostředí je zaměřena větší pozornost sledováním jednotlivých osob, které je závislé na kategorizaci daného pracovního prostředí a snahou minimalizovat toto riziko. U stanovení míry expozice obecné populace, tedy u pracovní neexponované populace je to složitější především kvůli odlišným cestám expozice, životnímu stylu jednotlivých osob a zajištěním reprezentativnosti vzorku vztaženého na celou populaci nebo na její část. Proto monitorování expozice, sledování určitých biomarkerů a stanovení časových trendů patří k základním preventivním metodám v oblasti veřejného zdraví.

Lidský (humánní) biomonitoring patří k efektivním nástrojům k zjišťování přímé expozice toxickým látkám z prostředí dané populace v daném čase. Jedná se o složitý proces, který řeší stránku logistickou, terénní, analytickou a statistickou. Posledním článkem celého procesu je dle výsledků analýza a řízení rizik, které je při zjištění vysokých koncentrací regulováno legislativním omezením ve společnosti. Zásadním problémem může být nesprávná interpretace výsledků, nevhodné regulační omezení, jeho nedodržování, nebo naopak zveličování škodlivosti např. některých látek v potravinách, které následně vedou k vyloučení těchto, byť nutričně výhodných, potravin z jídelníčku velké části populace. Proto bychom měli všechny tyto části procesu koordinovat a klást na ně stejný důraz. Od zlepšování citlivosti analytických metod, přecházení k neinvazivním metodám odběru, použitím správných statistických metod s přihlédnutím k chybám měření, korektní interpretaci výsledků s porozuměním pro laickou veřejnost až po legislativní oporu a komunikaci rizika.

## 2 Cíle práce

Hlavním cílem této práce je stanovení referenčních hodnot, které jsou odvozeny z 95. percentilů a jejich konfidenčních intervalů pro vybrané prvky toxických kovů a to olovo, kadmium a rtuť. Tyto hodnoty slouží k odhadu úrovně zátěže české populace charakterizující delší časové období 2005-2018. Pro výpočty byly použity údaje z databáze Státního zdravotního ústavu z celostátního biologického monitorování za roky 2005-2018 u dospělé (dárce krve) a dětské populace. Na základě těchto výsledků byly zhodnoceny časové trendy expozice s použitím studií z předchozích let. Dílčím cílem je také zhodnocení expozice za celkové časové období (2005-2018) pro dané populační skupiny např. dle pohlaví nebo věku, pro které jsou stanoveny následující hypotézy.

## 2.1 Hypotézy

### Olovo

1.  $H_0$  – Muži a ženy mají stejnou průměrnou hodnotu olova v krvi.  
 $H_1$  – Průměrné hodnoty olova v krvi jsou vyšší u mužů než u žen.
2.  $H_0$  – Chlapci a dívky dětské populace mají stejnou průměrnou hodnotu olova v krvi.  
 $H_1$  – Průměrné hodnoty olova v krvi jsou vyšší u chlapců než u dívek dětské populace.
3.  $H_0$  – Průměrné hodnoty olova v krvi jsou napříč věkovými skupinami stejné.  
 $H_1$  – Průměrné hodnoty olova v krvi se zvyšují s věkem.

### Kadmium

4.  $H_0$  – Kuřáci a kuřačky mají stejnou průměrnou hodnotu kadmia v krvi.  
 $H_1$  – Průměrné hodnoty kadmia v krvi jsou vyšší u kuřáků než u kuřaček.
5.  $H_0$  – Muži kuřáci a muži nekuřáci mají stejnou průměrnou hodnotu kadmia v krvi.  
 $H_1$  – Muži kuřáci mají vyšší průměrnou hodnotu kadmia v krvi než muži nekuřáci.
6.  $H_0$  – Kuřačky a nekuřačky mají stejnou průměrnou hodnotu kadmia v krvi.  
 $H_1$  – Kuřačky mají vyšší průměrnou hodnotu kadmia v krvi než nekuřačky.

### Rtuť

7.  $H_0$  – Muži a ženy mají stejnou průměrnou hodnotu rtuti v krvi.  
 $H_1$  – Průměrné hodnoty rtuti v krvi jsou vyšší u žen než u mužů.
8.  $H_0$  – Muži a ženy mají stejnou průměrnou hodnotu rtuti v moči.  
 $H_1$  – Průměrná hodnota rtuti v moči je vyšší u žen než u mužů.
9.  $H_0$  – Průměrné hodnoty rtuti v krvi jsou napříč věkovými skupinami stejné.  
 $H_1$  – Průměrné hodnoty rtuti v krvi se zvyšují s věkem.

## 3 Teoretická část

### 3.1 Biomonitoring

#### 3.1.1 Definice lidského biomonitoringu

Chemické látky vstupují do medií prostředí především vlivem antropogenních činností. Lidský biomonitoring lze široce definovat jako měření biomarkerů (základních chemických látek a/nebo jejich produktů biotransformace) v lidských biologických tekutinách nebo tkáních. Komplexní expozom je vnitřní dávka tvořena součtem všech expozičních cest, ze kterých je nejzásadnější vliv prostředí (vzduch, voda, půda, pracovní prostředí, ...), ale i chování (životní styl, socio-ekonomický status, kvalita a preference potravin, ...). To může představovat zatížení organismu chemickými látkami nebo jejich metabolity (Silins, Högberg, 2011, Louro, et al, 2019, Saravanabhavan et al., 2017). Tyto látky mohou být z prostředí zabudovávány do organismu, distribuovány a ukládány do různých tkání, což může mít nepříznivé účinky na lidský organismus a být tak příčinou nežádoucích zdravotních dopadů až onemocnění. Lidský biomonitoring (HBM) slouží jako kontrolní opatření k zamezení těchto nepříznivých účinků (Esteban, Castaño, 2009). Biologické monitorovací programy tak mohou být užitečné při určování významu, anebo příčiny škodlivých změn v oblasti lidského zdraví nebo životního prostředí (Stahl et al., 2010).

Podle CDC je lidský biomonitoring definován jako metoda měřící expozici lidí kontaminujícími látkami z životního prostředí prokázáním těchto látek nebo jejich metabolitů v krvi, moči, nebo jiné matrici. Používá se k/ke (Esteban, Castaño, 2009, Angerer et al., 2007):

- identifikaci chemické expozice
- pozorování časových trendů a jejich změn
- identifikaci zranitelných skupin a populací s vyšší expozicí
- stanovení a ověřování účinků zákazů nebo omezení
- identifikaci vztahů mezi chemickou expozicí a nemocemi nebo vývojovými abnormalitami
- mapování geografické distribuce kontaminovaných látek v regionech
- nalezení vztahu mezi chemickou zátěží těla a stravovacími návyky
- posouzení expozice na pracovišti.

Přítomnost chemické látky v lidské matrici ovšem nemusí prokazovat nepříznivý zdravotní dopad či dokonce nemoc. Hladiny nebo koncentrace těchto látek jsou však důležitými determinantami ve vztahu k nemoci, jsou-li stanoveny ve vhodných výzkumných studiích (Aylward et al., 2013).

V roce 1980 byla pro HBM v rámci EU navržena definice: Lidský biomonitoring je systematická kontinuální nebo opakující se činnost zahrnující sběr biologických vzorků pro následnou analýzu koncentrací znečišťujících látek, metabolitů nebo specifických parametrů vyznačující se nepříznivými biologickými účinky s cílem posoudit expozici a zdravotní riziko pro exponované subjekty, porovnává pozorované údaje s referenčními úrovněmi a v případě potřeby může vést k nápravným opatřením. HBM navíc umožňuje identifikovat skupiny populace, které jsou více ohroženy, např. expozice dětí je obvykle vyšší na kg hmotnosti než u dospělých (Angerer et al., 2007).

### **3.1.2 Stanovení expozice chemickým látkám**

Zdravotní účinky, které může vyvolat expozice chemickým látkám z prostředí, jsou podmíněny fyzikálními vlastnostmi chemických látek, výší dávky, dobou expozice a individuální vnímavostí jedince. Příjem látek z prostředí probíhá třemi hlavními cestami – inhalace ingesce a dermální absorpce. Po přijetí jakékoliv xenobiotika organismem probíhají toxikokinetické procesy, které se skládají z absorpce, distribuce (vazba na tkáň), biotransformace a exkrece. Některé absorbované látky mohou být vylučovány i bez biotransformace, nebo být kumulovány, deponovány v organismu a pomalu vylučovány. Vlastnosti chemické a individuální variability určují rozsah těchto procesů a osud chemických látek (Esteban, Castaño, 2009). Chemické látky nebo jejich metabolity jsou buď vylučovány močí, stolicí, slinami, mateřským mlékem, nebo se mohou ukládat a tvořit depo v kostech nebo tukové tkáni, ze kterého jsou v rámci metabolických procesů uvolňovány zpět do krevního řečiště.

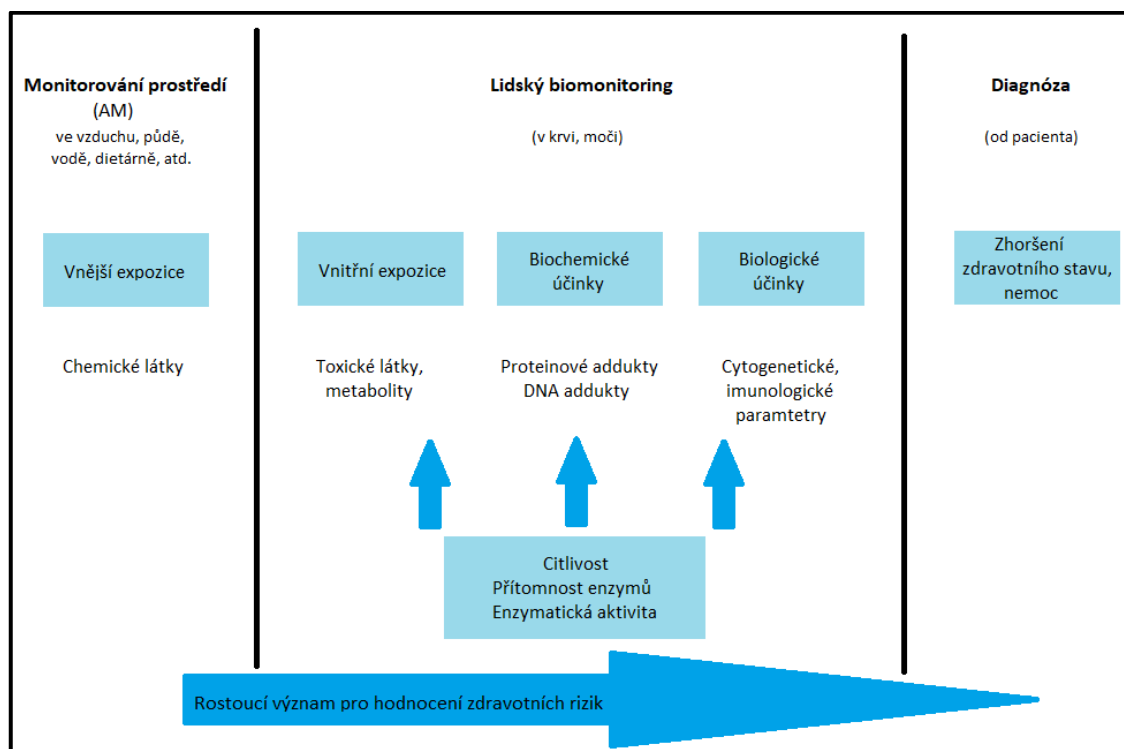
Chemické látky v životním prostředí mohou být stanoveny na základě měření jejich koncentrací v environmentálních maticích jako je vzduch, voda, půda, potrava atd., označované jako nepřímý odhad expozice. Prokázáním přítomnosti těchto látek ovšem nemusí nutně znamenat nepříznivé účinky na lidské zdraví. Nepříznivé účinky vyvolává až určitá koncentrace látky v těle a biomonitoring člověka tzv. odhad přímé expozice tak poskytuje informaci o reálné expozici

a potenciálních zdravotních účincích (Esteban, Castaño, 2009), zvažuje všechny cesty příjmu a všechny relativní zdroje (Angerer et al., 2007). U některých kombinovaných nebo smíšených expozic mohou být účinky násobné oproti očekávaným aditivním účinkům jednotlivých složek. To vyvolává obavu u některých méně studovaných komplexních expozic. Touto problematikou se zabývá Mezinárodní program pro chemickou bezpečnost v rámci WHO a Evropská unie (Silins, Högberg, 2011).

Lidský biomonitoring se dnes rozlišuje na monitorování dávky/expozice a monitorování biochemických a biologických účinků. U monitorování dávky, lze stanovit expozici prokázáním látky nebo jejích metabolitů v tělních tekutinách. U biochemického účinku se sleduje kvantifikace reakčních produktů DNA nebo proteinů. Biologický účinek souvisí s měřením časného biologického účinku, kdy došlo k nežádoucím biologickým změnám, například výměnou sesterských chromatid (sister chromatide Exchange), jadérek nebo změnou enzymatických aktivit. K dalším metodám sloužící k ochraně lidského zdraví v případě expozice chemickým látkám patří tzv. monitorování prostředí (AM), stanovující chemické látky v matricích životního prostředí jako je vzduch, voda, půda, potrava atd. HBM je považován za doplněk v měření AM, je zvláště nezbytný k identifikaci zdrojů expozice a usnadňuje opatření pro jejich minimalizaci. Ke zjištění skutečně přijaté dávky a rizika pro lidské zdraví je HBM klíčové, jelikož ukazuje, zda a do jaké míry jsou chemické látky skutečně vstřebávány z životního prostředí tzv. vnitřní dávka. Může posoudit skutečně spotřebovanou dávku bez použití nejhorších scénářů, které pravidelně vedou k nadhodnocení expozice. Jedná se o základní informaci, kterou nemůže AM stanovovat (Angerer et al., 2007). Nejhorší scénář je konzervativním přístupem používaným při stanovení referenční dávky RfD pro citlivé subpopulace jako jsou např. děti a ženy v reprodukčním věku. Vyhodnocení nejhoršího scénáře expozice má zajistit nepřekročení příslušné akutní nebo chronické RfD a stanovuje maximální denní přívod určité látky pro danou věkovou kohortu (Hays et al., 2012).



**Obrázek č. 1:** Schéma vztahu expozice – účinek a možnosti různých úrovní monitorování



Zdroj: Angerer et al., 2007

Studie biomonitoringu mohou poskytnout hodně informací, ale mají také určitá omezení. Některé chemické látky se například vylučují rychle a lze je tedy sledovat pouze krátkodobě po expozici. HBM navíc neodhaluje zdroje expozice ani cesty a mnohé otázky se zaměřují na správný design studie biomonitoringu, interpretaci výsledků a komunikaci, které naznačují různé problémy v epidemiologii, analýzách, etice atd. K nejběžnějším problémům patří standardizace protokolů od sběru a přípravy vzorků po analýzu, jelikož pro zajištění kvality je zásadní získání srovnatelných výsledků (Esteban, Castaño, 2009).

### 3.1.3 Historie biomonitoringu

Chemické látky jsou produkovány a používány člověkem v oblastech průmyslu, zemědělství, medicíně a v běžném životě i jako součást spotřebitelských produktů. V druhé polovině 20. století byla zjištěna řada důkazů o rizicích těchto látek na zdraví člověka i kvalitu prostředí. Publikace Silent Spring od Rachel Carson z roku 1962 a první Den země v roce 1970 představoval rostoucí veřejné povědomí o průmyslovém znečištění. Měření expozice z lidských tělních tekutin a tkání nastalo prvně na konci 19. století jako prostředek ke kalibraci dávek léků pro

pacienty a k prevenci chemickým a radiologickým zraněním pro pracovníky v průmyslu. Až po druhé světové válce se začala používat radiologická ochrana a expoziční limity pro chemické látky k zjištění zatížení běžné populace. Přesto se limitní expozice spoléhala na měření hladin nebezpečných látek ve vnitřních a venkovních prostorech. Environmentální toxikologové rozšířili testování látek ze vzduchu a vody, společnosti přijaly nové laboratorní testy na léky, spotřebitelské produkty a chemikálie. V oblasti veřejného zdraví oficiálně začalo monitorování tělních matric občanů k zjištění jejich expozice (Creager, 2018).

V pracovním lékařství se stanovení koncentrací chemických látek v lidských tělních tekutinách začalo testovat od počátku 30. let 20. století, přičemž hlavními matricemi byla moč a krev. (Esteban, Castaño, 2009). Na počátku 60. let 20. století umožnily analytické techniky měřit velmi nízké koncentrace chemických látek krvi a v laboratořích se prvně začala pro zjištění koncentrace těchto látek sledovat moč. Tyto techniky tedy poskytly možnost měření hladiny koncentrací způsobené expozicí nejen v pracovním, ale také v životním prostředí. Například se ukázalo, že pracovní neexponovaná populace v průmyslových zemích byla vystavena olovu a dosáhla hematotoxických účinků vyžadujících intervenci ze strany státu. V důsledku toho byl obsah olova v benzínu snížen a lidský biomonitoring byl poprvé použit ve velkých studiích ke stanovení hladin látek v krvi a ke kontrole účinnosti přijatých opatření nejen u olova, ale také pro organické sloučeniny chlóru jako je DDT nebo PCB. V roce 1977 přijala Komise evropského společenství směrnici Rady o biologickém screeningu olova u obecné populace. Směrnice vyžadovala, aby členské státy EU podnikly nezbytné kroky k uplatňování společného postupu k posouzení expozice obyvatelstva mimo pracovní prostředí. V některých zemích však vnitrostátní orgány začali lidský biomonitoring využívat v průzkumech obyvatelstva s cílem sledovat jejich vystavení environmentálním polutantům. V Německu byly průzkumy životního prostředí zahájeny v roce 1985. Komise evropské unie souhlasila s Evropským akčním plánem pro životní prostředí a zdraví v roce 2004, kde členské státy potvrdily svůj zájem o vypracování sjednoceného přístupu k biologickému monitorování běžné populace (Angerer et al., 2007).

## *Historie biomonitoringu v České republice*

Principy biomonitoringu mají v České republice dlouhou tradici v rámci pracovního lékařství, jehož metody jsou používány od 50. let 20. století a nazývají se biologické expoziční testy (BET), které jsou součástí preventivních prohlídek u pracovníků s rizikem expozice chemickým látkám (Teisinger, Fiserová-Bergerová, 1965). V širším měřítku se biomonitoring začal používat v 70. letech 20. století a v 90. letech byla publikována řada studií, která sledovala stav populace v zahraničí i v bývalém Československu. Od roku 1993 proběhlo v ČR několik projektů, které byly zaměřeny na obsah stopových prvků u obyvatelstva žijícího v průmyslově zatížených oblastech. Jednalo se o studie sledující stopové prvky u profesionálně neexponované populace, které neměly jednotný koncept a lišily se v počtu sledovaných jedinců, kontrolou kvality procesu od odběru vzorků, použitou analytickou metodou, až po použití referenčních materiálů. Z výsledků vyplynulo, že zde potřebujeme objektivní výzkum pro stanovení referenčních hodnot koncentrací pro vybrané prvky v krvi, složkách krve, moči a dalších bioindikátorech v rámci naší populace.

Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva (MZSO) ve vztahu k životnímu prostředí je rozsáhlým celostátním monitorovacím projektem, jehož součástí je i subsystém 5 – biologický monitoring. MZSO vychází z Usnesení vlády č. 369/1991 Sb., zákona 258/2000 Sb., je řízen Ministerstvem zdravotnictví České republiky a realizován Státním zdravotním ústavem v Praze ve spolupráci s pracovišti hygienické služby od roku 1994 (Černá et al., 2007, Spěváčková et al., 2011).

V roce 1994 byl zahájen projekt Human Biomonitoring Project (CZ-HBM) jako součást Systému monitorování zdraví a životního prostředí. Mezi lety 1994–2003 byl HBM realizován ve 4 městech. Plzeň a Ústí nad Labem zastupovalo oblasti s vysokým průmyslem a dopravním zatížením a Benešov se Žďárem nad Sázavou reprezentovaly více venkovské oblasti. Druhé časové období proběhlo mezi lety 2005–2009 v Praze, Ostravě, Liberci, Kroměříži a Uherském Hradišti (Černá et al., 2007, Černá et al., 2012). Do roku 2002 byl HBM realizován ve spolupráci s krajskými a okresními hygienickými stanicemi, mezi lety 2003–2008 s příslušnými zdravotními ústavami a od roku 2008 je v kompetenci dislokovaných pracovišť Státního zdravotního ústavu (Černá et al., 2019). Mezi lety 2009–2014

probíhal biomonitoring s různými změnami v Praze, Ostravě, Liberci a Uherském Hradišti, od roku 2015 až do posud jsou sledovanými oblastmi Praha, Ostrava, Liberec a Žďár nad Sázavou (Odborné zprávy SZÚ, 2009-2018).

### **3.1.4 Biomarkery**

Biomarkery jsou parametry používané ve studiích týkající se zdraví lidí v rámci biomonitoringu a jsou obvykle rozděleny do tří tříd: na biomarkery expozice, biomarkery účinku a biomarkery vnímavosti. Biomarkery expozice jsou přednostně specifické pro expozici určité chemické látky, zatím co biomarkery účinku jsou často nespecifické a biomarkery vnímavosti často indikují schopnost individuální reakce na specifickou expozici (Silins, Högberg, 2011). Bez ohledu rozdělení by jakýkoliv biomarker měl být kvantitativní, specifický, snadno měřitelný a spojitelný s vhodným biochemickým mechanismem (Malíř et al., 2012).

#### ***Biomarkery expozice***

Biomarkery expozice patří k nejčastějším průkazům přítomnosti a koncentrace sledované látky, jejich metabolitů nebo aduktů v tělních tekutinách a tkáních. Dokládají vstup látek do organismu a nabídku cílovým tkáním a buněčným systémům (Černá, Krsková, 2010). Podle článku (Malíř et al., 2012) se biomarkery expozice dále dělí na markery vnitřní dávky (koncentrace látek a metabolitů) a markery efektivní dávky (adukty). Biomarkery expozice jsou přednostně specifické pro expozici chemickým látkám, zatím co biomarkery účinku by měly mít větší potenciál reflektovat složité expozice a schopnost zahrnout jednotlivé a sekvenční expozice v čase. Ke klasickým příkladům patří sledování hladiny olova v krvi (plumbémie) nebo kotininu, což je metabolit nikotinu vyskytující se v moči a krevním séru po expozici tabákovému kouři (Černá, Krsková, 2010, Silins, Högberg, 2011).

#### ***Biomarkery účinku***

Biomarkery účinku jsou zaměřeny na patofyziologické změny, které předcházejí vývoji klinicky prokazatelného onemocnění. Jsou ukazatelem reverzibilních změn organismu predikující možnost nevratného zdravotního poškození s mnohaletým časovým odstupem expozice a projevu nemoci (Černá, Krsková, 2010). Mohou se vyznačovat změnami na buněčné úrovni, jako je změna

exprese metabolických enzymů, nebo markery pro včasné patologické změny ve vývoji onemocnění zahrnující mutace a preneoplastické léze. Někdy se může klasifikace biomarkerů účinku a expozice překrývat např. u DNA aduktů (Silins, Högberg, 2011). K příkladům biomarkerů účinků patří nádorová onemocnění s dlouhou dobou latence od expozice karcinogennímu faktoru. Včasným odhalením expozice pomocí těchto biomarkerů lze uskutečnit preventivní opatření ve fázi reverzibility a tím významně snížit riziko maligního procesu. U profesionálně neexponované populace jsou však metody molekulární dozimetrie a cytogenetická vyšetření kvůli náročnosti používány jen v epidemiologických studiích (Šrám et al., 2004).

### *Biomarkery vnímavosti*

Biomarkery vnímavosti mohou představovat některé významné molekuly, které se u osob mohou vyskytovat v různých formách s odlišnou biologickou aktivitou. Jedinec může být citlivější (vnímavější) vůči danému faktoru nebo látce, pokud aktivita zodpovědná za ochrannou funkci, např. enzymu, je nízká. To ukazuje zvýšené riziko expozice těmto látkám. Biomarkery vnímavosti jsou zakódovány v genetickém kódu a vyšetřují se pomocí metod molekulární genetiky. Využití v ochraně zdraví naráží na etické problémy a je součástí zatím jen výzkumných studií (Mráz, Stránský, 2009).

#### **3.1.5 Biomonitoring v praxi**

Existují dva hlavní přístupy k biomonitoringu člověka. První a nejstarší používá techniky analytické chemie k detekci přítomnosti specifických chemických látek v lidských tělesných tekutinách a tkáních. Někdy není cílem detekce pouze původních sloučenin, ale také jejich metabolitů, produktů vzniklých chemickou přeměnou v těle, např. detoxikační enzymy v játrech. Tyto vedlejší produkty mohou sloužit jako spolehlivý průkaz expozice a v některých případech mohou být také sami o sobě toxické. Tento druh biomonitoringu závisí na citlivosti jednotlivých laboratorních testů, které díky vývoji analytických metod jsou schopné měřit stále nižší koncentrace specifických látek. Druhý přístup, který zatím nikdy nebyl použit na populační úrovni, sleduje účinky expozice prostřednictvím poškození genetického materiálu (chromozomální nebo DNA), nebo jiných molekulárních změn (addukty). Tento přístup závisí na předem

známém způsobu, jak DNA nebo proteiny specificky reagují na určitou chemickou látku. Výsledná data dokumentují skutečné biologické poškození, které je více informativní než stanovení úrovně expozice. Nicméně jednotlivci se liší v náchylnosti na genetické poškození, proto tento přístup nemusí být zobecnitelný na celou populaci (Creager, 2018). Druhý způsob navíc nemůže být preventivním nástrojem, jelikož hodnotí expozici až po více či méně reverzibilním biologickém poškození.

Pro správně posouzení stavu zátěže obyvatelstva je nutné měření dostatečně velkého souboru dat, jelikož až na základě údajů získaných dlouhodobým měřením je možné odvodit hodnoty platné pro populační skupiny v daném místě a čase. Při určování je zapotřebí zohlednit rozdíly dané věkem (děti/dospělí), pohlavím (muži/ženy), návyky a životními zvyklostmi (kouření, konzumace ryb a produktů z nich, užívání potravinových doplňků), lokalitou a časem. Pro získání adekvátních dat je nutné definovat a kontrolovat všechny známé činnosti mající vliv na správnost výsledků, a je-li to možné v plném rozsahu. Kontrola odběrů vzorků, použití validovaných postupů chemických analýz, provádění kritického hodnocení známých možností celého analytického procesu a zvolení vhodného statistického nástroje pro zpracování výsledků včetně jejich interpretace (Spěváčková et al., 2011).

### ***Metodika náboru participantů a odběr biologického materiálu***

Po předchozím posouzení projektu etickou komisí jsou dárci krve, kteří reprezentují dospělou populaci, náhodně osloveni ve vybrané dny na transfúzních oddělení sledovaných oblastí. Odběry probíhají v průběhu celého roku. Vstupními kritérii pro nábor jsou: ([Odborné zprávy SZÚ, 2018 a 2015](#))

- věk 18-65 let, který je shodný s požadovaným věkem dárců krve
- minimální doba pobytu alespoň 1 rok (pro HBM 2018) a 3 roky (pro HBM 2015)
- písemný souhlas s odběrem (krev a moč)
- vyplnění dotazníku souvisejícího s faktory expozice sledovaných látek.

Monitorování dětské populace probíhá v rámci preventivních prohlídek, kde jsou rodiče dětí oslovováni vybranými pediatry ve spolupráci s pracovníky příslušných pracovišť SZÚ a KHS. Po vysvětlení a předání informačních dokumentů

je zájemcům dán k podpisu informovaný souhlas. Vstupní kritéria pro nábor: ([Odborná zpráva SZÚ, 2016](#))

- věk dítěte 5 a 9 let (pro HBM 2016), 8-10 let (pro HBM 2008 a 2006)
- písemný souhlas rodiče s odběrem vzorů krve a moče u dítěte
- vyplnění dotazníku rodičem, který je zaměřen na faktory související s expozicí sledovaným látkám.

Odběry vzorků jsou definovány SOP-Standardním operačním postupem, který obsahuje Protokol odběru a manipulace se vzorky a charakterizuje populační skupinu, počet vzorků, dobu odběru, odběrové nádoby a jejich přípravu, značení vzorků, manipulace s odebraným biologickým materiálem, teplotní požadavky na skladování, způsob předávání vzorků k analýzám a kompetence zodpovědných osob. SZÚ v Praze zajistil všem zúčastněným oblastem jednotné nádoby pro vzorky moče, zkumavky na odběr krve, včetně papírové dokumentace. Účastníkům studie byly předány potřebné ústní i písemné informace, podepsali informovaný souhlas, následně byli požádáni o vyplnění dotazníku a poučení o správném odběru moče. Odběr krve byl proveden pracovníky transfúzních oddělení ([Odborné zprávy SZÚ, 2018 a 2015](#)). Vzorky moče byly odebrány do speciálně vymytých jednotných nádobek a v ten den zamrazeny na teplotu -18 až -20 °C. Vzorky krve se odebíraly do dvou typů zkumavek Vacuette (pro plnou krev a pro sérum) a taktéž zamrazeny na stejnou teplotu jako moč ([Odborná zpráva SZÚ, 2015](#)). Účastníci byli anonymizováni přiděleným kódem, který charakterizoval oblast, populační skupinu, rok a pořadí odběru. Údaje z dotazníků společně s výsledky jsou vedeny v databázi na SZÚ v Praze ([Odborná zpráva SZÚ, 2018](#)).

### *Matrice*

Biologické matrice by měly být za běžných podmínek snadno dostupné a v dostatečném množství. Neměly by pro testované jedince představovat nepřijatelný diskomfort nebo zdravotní riziko. Z těchto důvodů patří k nejčastěji používaným biologickým matricím krev (invazivní odběr) a moč, jejíž odběr patří k neinvazivním metodám, a proto se jí (pokud je to možné) dává přednost ([Angerer et al., 2007](#)).

## Krev

Krev je ideální matricí pro měření většiny chemických látek díky kontaktu s celým organismem a její rovnováze s orgány a tkáněmi, kam se tyto látky ukládají (Angerer et al., 2007; Esteban, Castaño, 2009). Nevýhodou krve je, že její získání patří k invazivním metodám. Což je problémem především u vnímavých skupin, jako jsou děti (Esteban, Castaño, 2009, Smolders, 2009). K látkám, které lze z krve zjistit patří organochlorové sloučeniny, dioxiny, PCB, pesticidy a jejich metabolity, kovy jako je beryllium, kadmium, rtuť a olovo, dále nikotin a jeho metabolit kotinin, kokain a kofein (Rockett et al., 2004).

## Moč

Moč je pravděpodobně druhá nejběžněji používaná matrice, zejména pro chemické látky rozpustné ve vodě (Esteban, Castaño, 2009). Je stále snadněji a ve velkých objemech přístupná, což umožňuje stanovení velmi nízkých koncentrací chemických látek (Angerer et al., 2007). Lze odebírat dva typy vzorků, a to jednorázové nebo 24hodinové vzorky moči. Sběr jednorázových je snazší a častěji používaný. Nevýhodu mají v různém objemu a chemické koncentraci, která se nejčastěji upravuje přepočtem na množství kreatininu, popřípadě i na specifickou hustotu moče. Moč je preferovanou neinvazivní matricí ke sledování těžkých kovů, především pro kadmium u obecné populace. Použití moči pro monitorování expozice olova je omezeno na dlouhodobou pracovní expozici, ale pro HBM olova se moč nepoužívá. Rtuť přítomná v moči byla z více než 98 % anorganická a její hladina korelovala s obsahem v krvi, plazmě a červených krvinkách. Metabolity ftalátu se také obvykle měří v moči. Jejich hodnocení může vést k chybným výsledkům kvůli kontaminaci vzorku z okolí nebo z odběrových nádobek. Proto se místo rodičovských sloučenin stanovují jejich metabolity, u kterých je jistota, že byly vytvořeny v organismu po expozici jedince. Pro sledování POPs není moč užitečnou matricí (Esteban, Castaño, 2009).

## Vlasy

Lidské vlasy jsou stabilní matricí přinášející četné výhody pro lidský biomonitoring, který zahrnuje, nízkou cenu, snadný odběr, přepravu a skladování. Dále poskytují informace o krátkodobé i dlouhodobé expozici a časový model expozice podle segmentované analýzy (Esteban, Castaño, 2009). Díky růstu vlasů



(asi jeden centimetr za měsíc) může analýza různých délek vlasů odrážet kumulativní expozici během několika měsíců nebo dokonce let (Smolders, 2009).

Studie používající vlasy jako matrici se liší délkou sbíraných vlasů, jejich množstvím, polohou odběru na pokožce hlavy a přípravou vzorků vlasů k analýze. Problémem je obtížné rozlišení mezi vnější kontaminací a skutečnou vnitřní dávkou, která může mít také souvislost se změnami vlasů, jako je barva, druh používaných přípravků při jejich péči, nebo rasa atd. (Angerer et al., 2007, Esteban, Castaño, 2009). Na rozdíl od vzorků krve a moči by měly být vlasy nejprve zbaveny vnějších kontaminantů. Pro zajištění srovnatelnosti výsledků byl Mezinárodní agenturou pro atomovou energii ve Vídni navržen standardizovaný postup praní vlasů před samotnou analýzou (Bencko, 1995).

Lidské vlasy jsou považovány za vynikající indikátor expozice methyl rtuti (MeHg), jejíž hodnota je brána jako odraz vnitřní dávky a může předpovídat nepříznivé účinky. Kromě rtuti se ve vlasech určují i jiné těžké kovy jako je kadmium, zde ovšem není jednoznačná korelace mezi stanovenou hladinou ve vlasech a celkovou tělesnou zátěží. Měření olova ve vlasech se běžně používá pro stanovení expozice běžného i pracovního prostředí. Někteří autoři popisují odchylky měření způsobené věkem a pohlavím a jednoznačné nejsou ani vztahy mezi hodnotou olova v krvi a ve vlasech. Je také možné stanovení organických polutantů jako jsou některé POPs a pesticidy, ale nejsou pro toto měření zavedeny standardizované postupy (Esteban, Castaño, 2009).

#### Ostatní matrice

Vývoj nové metodiky a moderních analytických technik umožňuje použití jiných matric, které jsou méně, nebo dokonce neinvazivní. Mezi ně patří mateřské mléko, sliny, meconium, nehty a sperma (Esteban, Castaño, 2009). K matricím jako jsou zuby, nehty, sliny a vzduch z plic nebyly dosud vyhodnoceny a zveřejněny žádné standardní operační postupy, k dispozici nejsou ani systémy externího posuzování kvality těchto materiálů a neexistují spolehlivé referenční ani mezní hodnoty pro interpretaci výsledků. Koncentrace olova v nehtech má zjevně velmi vysoké intraindividuální rozdíly, takže se zdá, že tato matrice není vhodná pro HBM. Pro zvláštní účely však vlasy a nehty patří k vhodným matricím pro posouzení expozice v epidemiologii prostředí např. k posouzení příjmu methyl rtuti pomocí spotřeby ryb nebo expozice anorganickému arsenu.

Sběr vzorků, přeprava a skladování vzduchu z plic jsou kritické kvůli ztrátám, např. absorpcí. Tyto praktické problémy bránily rozšíření aplikace této matrice (Angerer et al., 2007). Použití mléčných zubů je možné, a i přes nevýhodu v nízké dostupnosti byly využity např. pro biomonitoring olova (Esteban, Castaño, 2009). Ukázalo se, že sliny mohou být použity jako biologická matrice v případě expozice olova a organofosfátů. Dosud však sliny nesplňují předpoklady HBM, které by byly použity při jednotlivých měření a v populačních studiích (Angerer et al., 2007).

### ***Principy použitých analytických metod***

Analýza prvků se provádí (AAS) atomovou absorpční spektrofotometrií v bezplamenovém i plamenovém uspořádání. Ke stanovení stopových prvků Cd a Pb se používá metoda ICP MS – hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem, která se provádí v mineralizátech (vzorky krve) a/nebo v nemineralizovaných vzorcích moče. Hg se stanovuje bez úpravy vzorků jednoúčelovým analyzátozem AMA 254. Analytické metody jsou akreditovány Českým institutem pro akreditaci a analýzy probíhají v akreditovaných laboratořích SZÚ ([Odborné zprávy SZÚ, 1994-2018](#)).

#### **3.1.6 Hodnoty stanovované v rámci biomonitoringu**

Významnost naměřených koncentrací chemických látek v souvislosti s existujícími toxikologickými údaji a hodnotami lze posuzovat, jsou-li k dispozici stanovené hodnoty pro specifické sledování chemických látek založené na biologickém monitorování. Velké populačně reprezentující biomonitoringové studie, jako je Národní zpráva o expozici člověka chemickým látkám v životním prostředí, zkráceně Národní zpráva o expozici (NER) a další studie, poskytují cenné údaje o prevalenci a koncentraci chemických látek od jedinců v obecné populaci (Aylward et al., 2013). Interpretace dat HBM může být na různých úrovních. Předběžná interpretace zahrnuje statistický průzkum dat za účelem získání parametrů popisné statistiky týkajících se koncentrací biomarkerů, kterými jsou aritmetické průměry, geometrické průměry a percentily. Pro stanovení expozice pozadí populace chemickým látkám byl vyvinut koncept referenčních intervalů společně s příslušnými statistickými metodami (Saravanabhavan et al., 2017).

### *Referenční hodnoty RV/RV<sub>95</sub>*

Údaje HBM z národních průzkumů jsou považovány za nejvhodnější pro odvozování referenčních hodnot na úrovni populace pro chemické látky životního prostředí z lidského biologického materiálu (Khoury et al., 2018). Referenční hodnota umožňuje srovnání expozice jednotlivců nebo skupin pracovní neexponované populace. Jelikož se podmínky prostředí mění, referenční hodnoty jsou průběžně aktualizovány a revidovány v čase nebo v souvislosti s preventivními zákroky. Referenční hodnota pro určitou chemickou látku v lidském biologickém materiálu je odvozena podle definované statistické metody ze série výsledků měření. Vzorky použité k tomuto účelu musí být odebrány z definované skupiny reprezentativního vzorku obecné populace (Umwelt Bundesamt, 2015). RV<sub>95</sub> je definována jako 95. percentil naměřené koncentrace v populaci, který je zaokrouhlen na 95% interval spolehlivosti a označuje horní hranici expozice pozadí obecné populace dané látky v daném čase (Khoury et al., 2018). V případě, že látky jsou považovány za karcinogenní, nebo u nich není známa prahová hodnota účinku, lze RV<sub>95</sub> použít také pro posouzení rizik (Schulz et al., 2011, Umwelt Bundesamt, 2015).

Pro pochopení referenčních hodnot jsou důležité dva aspekty: Zprvce rozsah referenčních hodnot není stanovujícím kritériem pro identifikaci zdravotních rizik nebo rozhodujícím o zdravotním stavu. Německá komise pro biomonitoring poukázala na to, že referenční hodnoty jsou přísně statisticky odvozené a neberou v úvahu toxikologické informace o biomarkerech ani klinické působení na úrovni jednotlivce. Mají tedy jinou funkci než zdravotně významné hodnoty biomonitoringu založené na zdravotním stavu, kterými jsou HBM I/II, TDI a ADI. RV poskytují doplňující informace, především tehdy, když zdravotně významné hodnoty nejsou stanoveny (Vogel et al., 2019, Saravanabhavan, 2017).

Zadruhé referenční hodnoty nepopisují distribuci látky ve vzorku, jelikož se zaměřují na horní konec distribuce a poukazují na jednotlivce běžné populace, kteří jsou vystaveni vysokým hladinám popisující nejhorší scénář zátěže populace. Pokud je záměrem popsat distribuci expozice ve vzorku, měly by být použity jiné statistické parametry: standardní odchylka, a soubor několika percentilů (kvartily a medián) (Vogel et al., 2019). Překročení RV<sub>95</sub> u jedinců nebo subpopulací naznačuje spíše požadavek následných kontrol k pochopení klíčových zdrojů

a faktorů expozice, které jsou zodpovědné za zvýšenou expozici těchto populací ve srovnání s pozadím. Pomáhá rozvíjet statistické souvislosti mezi zvýšenou expozicí a zdravotními účinky. Dále lze  $RV_{95}$  použít k posouzení časových změn v expozici, způsobu použití a účinnosti opatření ke snížení expozice (Saravanabhavan, 2017).

Pokud je naměřená hodnota větší než  $RV_{95}$ , ale nepřekračuje HBM I, není z toxikologického hlediska nutná žádná intervence. Na druhé straně znamená překročení  $RV_{95}$  zvýšenou vnitřní expozici jednotlivců nebo skupin. Pokud jsou zjištěny vyšší hodnoty pro skupiny osob, měla by být provedena opakovaná analýza vzorku (odhalení chyby měření), nebo opakovaný odběr (nesprávný odběr vzorku). Pokud i přes opakovaná měření jsou zjištěny vyšší hodnoty, mělo by být zkontrolováno, zda všechny vzorky nepocházely z určité oblasti, zda nebyly odebrány po určitých událostech, anebo bylo pozorováno zvýšení expozice v konkrétním okamžiku (Schulz et al., 2011).

### *Biomonitoringové ekvivalenty BEs*

Agenturou pro ochranu životního prostředí US EPA byl vyvinut koncept biomonitoringových ekvivalentů (BEs – Biomonitoring Equivalents) se zveřejněnými pokyny pro odvozování a komunikaci těchto hodnot. BE je definován jako koncentrace nebo rozmezí chemické látky nebo jejich metabolitů v biologické matrici, která je pro prahově působící látky v souladu s existující expozičně řízenou hodnotou jako je referenční dávka (RfD) a tolerovatelný, nebo akceptovatelný denní příjem (TDI, ADI). Pro látky s bezprahovým účinkem je stanovena dávka se specifickým rizikem, např. dávka spojená s  $1 \times 10^{-4}$  jednotky karcinogenního rizika (Aylward et al., 2013).

Biomonitoringové ekvivalenty odvozené na základně chronologické dozimetrie byly vyvinuty pro rostoucí počet látek využívajících farmakokinetiku k přiřazování vnějších referenčních dávek ke koncentracím v krvi nebo moči. Odhady pro příjem chemických látek byly odvozeny pomocí reverzní dozimetrie s ohledem na faktory farmakokinetiky (Saravanabhavan et al., 2017).

Porovnáním koncentrací biomarkerů s odpovídajícími hodnotami BE lze použít jako vodítko pro hodnocení více expozic v populaci, pro stanovení priorit pro výzkum nebo ke snížení expozice. Pomáhá při interpretaci údajů o biomonitoringu člověka v rámci hodnocení rizik a může poskytnout další poznatky nad rámec těch, které poskytuje konvenční přístup založený na dávce. Hodnoty BE jsou odvozeny

přibližně pro 90 sloučenin zahrnutých do seznamu analytů NER (Aylward et al., 2013, Hays et al., 2008).

### ***Zdravotně významné hodnoty HBM I, II***

Hodnoty HBM jsou obvykle odvozovány pro obecnou populaci včetně všech populačních skupin s předpokladem celoživotní expozice. Pokud je to třeba, jsou odvozeny odlišné hodnoty HBM pro zvláště zranitelné skupiny populace, anebo určité fáze života např. ženy v reprodukčním věku, děti, senioři (Apel et al., 2017). Tyto hodnoty jsou odvozeny na základě toxikologických a rozsáhlých epidemiologických studií pro chemické látky, kde HBM data přímo souvisejí se zdravotními účinky (Umwelt Bundesamt, 2015).

Zdravotně významná limitní hodnota 1. typu HBM I (alert value) představuje koncentraci látky v lidském biologickém materiálu, kdy při této a nižší koncentraci neexistuje podle současných znalostí žádné riziko nepříznivých účinků na zdraví. Při zjištění této hodnoty není třeba žádné intervence. Zdravotně významná limitní hodnota 2. typu HBM II popisuje koncentraci látky v lidském biologickém materiálu, při níž a při překročení této koncentrace jsou možné nepříznivé účinky na zdraví. Zde je nutná regulace, která vede ke snížení zdroje expozice. U koncentrací mezi hodnotou HBM I a HBM II by měl být výsledek ověřen dalším měřením. Jestliže opakované měření potvrdí počáteční výsledek, měl by být vyhledán potenciální zdroj expozice. A pokud je to nutné a dosažitelné, měla by být expozice tomu to zdroji minimalizována nebo eliminována. Data pro zdravotně významné limitní hodnoty jsou ovšem určeny jen pro několik málo toxických prvků (Apel et al., 2017; Umwelt Bundesamt, 2015, Spěváčková et al., 2011).

#### **3.1.7 Význam a využití dat pro hodnocení zdravotních rizik**

Lidský biomonitoring představuje zatím jediný způsob, jak identifikovat a kvantifikovat expozici a jeho riziko pro člověka, objasnit mechanismus toxických účinků a nakonec rozhodnout, zda je potřeba přijmout opatření ke snížení expozice. Hodnocení a řízení rizik bez použití biomonitoringu vede k nesprávným odhadům rizik a způsobuje nepřiměřená či zbytečná opatření (Angerer et al., 2007).

Hodnocení expozice české populace v rámci biomonitoringu představuje důležitou část procesu hodnocení a řízení rizik. Úrovně většiny, ovšem ne všech, sledovaných biomarkerů expozice vykazují klesající časový trend, což je výsledkem

účinnosti preventivních opatření na omezení znečištění životního prostředí a nesprávného životního stylu. K vytvoření kvalitní databáze, která by byla obrazem časových trendů a omezovala expozici člověka a zdravotní rizika, je potřeba další soustavné monitorování (Černá et al., 2007).

### 3.1.8 Významné studie ve světě

#### *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*

Není mnoho států, které by se lidskému biomonitoringu systematicky věnovaly a sledovaly dlouhodobý trend, přestože je předmětem zájmu odborníků hodnotících a řídících zdravotní rizika faktorů prostředí. CDC vytváří a provádí biomonitoring populace v USA v rámci programu NHANES. Je hlavním programem Národního centra zdravotnické statistiky (NCHS), slouží k posouzení zdraví a výživového stavu dospělých a dětí ve Spojených státech a funguje na principu fyzických prohlídek a rozhovorů s testovanými osobami. Každý rok je zkoumán celonárodní vzorek asi 5000 lidí. Součástí rozhovoru jsou kladeny demografické, socioekonomické, dietetické otázky a otázky související se zdravím. Jsou zjišťovány rizikové faktory jako aspekty životního stylu, tělesná konstituce, dědičnost, nebo faktory prostředí. Data jsou využita pro epidemiologické studie a výzkum, což pomáhá rozvíjet politiku veřejného zdraví a tvořit programy podporující zdraví (CDC, 2017 c).

Národní průzkumy zdraví (National Health Examination Survey – NHES) začaly v USA od 60. let 20. století nejprve se zaměřením na vybraná chronická onemocnění dospělých a vývoj dětí. Od roku 1970 byly předmětem průzkumu souvislosti mezi stravovacími návyky a zdravotním stavem obyvatel (NHANES). Od roku 1988 se v databázi odlišují výsledky bělošské, černošské a hispánské populace, kde mohou existovat rozdíly životního stylu, fyziologických a genetických odlišností mezi etniky (CDC, 2015).

Národní biomonitoringový program (NBP) koordinuje divize laboratorních věd CDC. V rámci širšího programu NHANES hodnotí stav výživy a expozice americké populace chemickým a toxickým látkám v životním prostředí a v současné době dokáže stanovit více jak 300 chemických látek nebo jejich metabolitů z lidských tekutin a tkání (CDC, 2017 a).

### *German Environmental Survey (GerES)*

Německý environmentální průzkum patří k největším existujícím studiím v Evropě. K jeho základním cílům patří zjištění hladiny expozice faktorů prostředí, původ škodlivých látek, nalezení cest vstupu do lidského těla a okolnosti vlivu prostředí na lidské zdraví. Průzkumu se účastní až 5000 lidí s cíleným výběrem účastníků pro zajištění reprezentativnosti výsledků. První průzkumy GerES začaly v polovině 80. let 20. století v bývalém Západním Německu. V roce 1991 bylo zahrnuto i obyvatelstvo bývalé NDR a od roku 2003 byl průzkum (GerES IV) poprvé zaměřen na expozici dětské populace (Umwelt Bundesamt, 2017 a). Jedním s nejdůležitějších výstupů GerES je vytvoření HBM databáze pro odvození referenčních hodnot pro charakterizaci expozice obyvatelstva. Každý průzkum je průřezovou studií na základě National Health Interview and Examination Survey (NHIES) prováděné Institutem Roberta Kocha v Berlíně. Obecně GerES tvoří tři hlavní výzkumné složky: stanovení vnitřní expozice ze vzorků krve a moče, analýza vzorků z vnitřního prostředí domácností (pitná voda, domácí prach, ovzduší vnitřního prostředí a hluk) a dotazníkové šetření (Schulz et al., 2007, Umwelt Bundesamt, 2017 b).

Mezi lety 2014-2017 byl Německým úřadem životního prostředí (UBA) proveden zatím poslední GerES V, Německý environmentální průzkum dětí se zaměřením pouze na mladou generaci ve věkovém rozmezí 3-17 let. Některé vzorky krve byly zmrazeny a skladovány (se souhlasem účastníka) pro možné pozdější testování nových znečišťujících látek životního prostředí, pro které se potřebné metody analýzy v současné době vyvíjejí (Umwelt Bundesamt, 2017 b).

### *COPHES-DEMOCOPHES*

Projekty COPHES a DEMOCOPHES vznikly z potřeby koherentního přístupu k HBM v Evropě v rámci evropského akčního plánu pro životní prostředí a zdraví na období 2004-2010. V roce 2009 vznikly dva sesterské programy Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European scale (COPHES) a Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European scale (DEMOCOPHES). Tyto projekty proběhly mezi lety 2009-2012. K hlavním cílům patřilo generování srovnatelných údajů o HBM v celé Evropě, tvorba HBM sítě s dostatečným počtem laboratoří, vývoj biomarkerů a analytických metod pro nové nebo nově vznikající znečišťující látky v životním prostředí (Schindler et al., 2014).



Česká republika byla jedním z 27 evropských států zapojených do programu COPHES. Součástí projektu byl společný protokol, který mimo jiné zahrnoval strategii sběru vzorků, dotazníky, skladování a přepravu vzorků, analýzu, zajištění kvality, hodnocení atd. 17 evropských zemí se pak dále účastnilo pilotní studie DEMOCOPHES. Studie byla zaměřena na populační skupinu dětí ve věku 6-11 let a jejich matky, jejichž reprezentativní vzorek populace činil 120 párů matka-dítě u každé ze 17 zemí. Byl proveden neinvazivní odběr biologických vzorků (vlasy a moč) k testování expozice 4 vybraným biomarkerům: kadmium, kotinin, metabolity ftalátů a rtuť (Puklová, 2013, Schindler et al., 2014).

### ***European Human Bioonitoring Initiative (HBM4EU)***

Evropská iniciativa pro lidský biomonitoring je projekt navazující na COPHES/DEMOCOPHES. Byl vytvořen v rámci programu Horizont 2020 Evropské komise, do kterého je zapojeno 15 partnerů z 28 zemí (24 členských států EU, Norsko, Island, Izrael a Švýcarsko). HBM4EU byl zahájen v prosinci 2016 Federální agenturou pro životní prostředí a potrvá do konce roku 2021. K hlavním cílům tohoto projektu je záznam údajů o expozici obyvatelstva vybraným látkám, vytvoření celoevropské sítě k vytvoření standardizovaných postupů a poskytnutí vědeckého poradenství politickým činitelům v otázkách chemické bezpečnosti a ochrany životního prostředí. Je předpokladem zapojení zúčastněných stran ke shromažďování vstupů, nápadů a ke stanovení priorit, ovšem participace musí být i na vnitrostátní úrovni (Umwelt Bundesamt, 2019, Umwelt Bundesamt, 2016). V rámci tohoto projektu byly vytvořeny dva seznamy prioritních látek, které mají být přednostně monitorovány. Součástí prvního seznamu jsou tzv. emergentní látky, což představuje nově vznikající chemické látky vzbuzující obavy, a které nejsou dosud zahrnuty do stávajících programů HBM (HBM4EU, 2020).



### 3.1.9 Látky sledované v rámci českého biomonitoringu 2005-2018

Tabulka č. 1: Charakteristika sledovaných toxických látek

Sledovaná látka	Biomarker	Matrice	Zdravotní význam
<b>Arsen</b>	As <sup>3+</sup> , As <sup>5+</sup> , MMA, DMA	moč – nedávná expozice, krev – akutní expozice	neurotoxický, teratogenní, KVO, dermatologické změny, IARC – kat. 1 (anorganické sloučeniny) a kat. 3 (organické sloučeniny), laryngitida a bronchitida
<b>Bisfenol A (BPA)</b>	BPA konjugovaný i volný	moč	estrogenní endokrinní disruptory/modulátory (souvislost s DM 2. typu, rakovinou prsu, varlat a prostaty)
<b>Bromované zpomalovače hoření (BFR)</b>	PBDE, HBCD, PBB, TBBPA, penta-BDE, okta-BDE, DBDPE, BTBPE	krevní sérum, mateřské mléko	bioakumulace, endokrinní disruptory, potenciálně neurotoxické a karcinogenní
<b>Cytogenetická analýza</b>	chromozómové aberace periferních lymfocytů (chromatidové a chromozómové zlomy, chromatidové a chromozómové výměny)	periferní krev	přítomnost genotoxických látek a schopnost kompenzace ochranných mechanismů jedince
<b>Ftaláty</b>	MEP, MiBP, MnBP, 5-oxo-MEHP, 5-OH-MEHP, MBzP, MEHP, DEHP (děti: Σ 5-OH-MEHP + 5-oxo-MEHP)	moč, krev	imunotoxické, endokrinní disruptory, teratogenní, toxické pro reprodukční systém
<b>Kadmium</b>	Cd	krev, moč	nefrotoxické, IARC – kat. 1, osteoporóza, poruchy hormonální rovnováhy
<b>Kotinin (expozice tabákovému kouři)</b>	kotinin	moč	tabákový kouř: KVO, nefrotoxický, karcinogenní
<b>Methyl rtuť</b>	MeHg	krev	neurotoxická, teratogenní, poruchy hormonální rovnováhy
<b>Ochratoxin A</b>	Ochratoxin A	krevní sérum, plazma, krev	nefrotoxický, hepatotoxický, IARC – kat. 2B
<b>Olovo</b>	Pb, plumbémie	krev (zuby, vlasy)	teratogenní, IARC – 2B, neurotoxické
<b>Organochlorované pesticidy (OCP)</b>	DDT a jeho deriváty, izomery α-δ HCH, HCB vztážené na lipidickou složku	mateřské mléko, krevní sérum	neurotoxické, toxické pro reprodukční systém, IARC – kat. 1, 2A, 2B
<b>Perfluorované látky (PFAS)</b>	PFAS, PFOA, PFOS	mateřské mléko, krev	IARC – kat. 2A, imunotoxické, teratogenní, endokrinní disruptory
<b>Polychlorované bifenylly (PCB)</b>	součet hodnot kongenerů PCB 138, 153, 180 x koeficient (srovnatelné s hodnotou sumy PCB), nebo pouze hodnota kongeneru PCB 153	mateřské mléko, krev, (krevní sérum, plazma)	endokrinní disruptory, (PCB s dioxinovým účinkem dle IARC – kat. 1), potenciální souvislost s DM 2. typu
<b>PAU: Pyren, Benzoapyren</b>	1-hydroxypyren, 3-hydroxy-benzo[a]pyren	moč	karcinogenní, teratogenní, potenciálně nepříznivé účinky

			na krvetvorbu, kůži, respirační, imunitní a reprodukční systém
<b>Rtuť (anorganická)</b>	Hg	moč	neurotoxická, teratogenní

([Odborné zprávy SZÚ, 2005-2018](#))

Vysvětlivky k tabulce č. 1: **5-OH-MEHP** – 5-hydroxy-mohoethylhexylftalát, **5-oxo-MEHP** – 5-oxomonoethylhexylftalát, **BTBPE** – bis(tribromfenoxy)ethan, **DBDPE** – dekabromdiphenylethan, **DDT** – dichlordifenyltrichlorethan, **DEHP** – di-2-ethylhexyl ftalát, **DM 2. typu** – diabetes mellitus 2. typu, **HBCD** – hexabromcyklododekan, **DMA** – dimetylarseničná kyselina, **HCB** – hexachlorbenzen, **HCH** – hexachlorcyklohexan, **IARC** – International Agency for Research on Cancer, **KVO** – kardiovaskulární onemocnění, **MBzP** – mono-benzyl ftalát, **MEHP** – mono(2-ethylhexyl) ftalát, **MEP** – mono-ethyl ftalát, **MiBP** – mono-iso-butyl ftalát, **MMA** – monometylarseničná kyselina, **MnBP** – mono-n-butyl ftalát, **okta-BDE** – oktabromovaný difenylether, **PAU** – polyaromatické uhlovodíky, **PBB** – polybromované bifenyly, **PBDE** – polybromované difenylethery, **penta-BDE** – pentabromovaný difenylether, **PFOA** – perfluorooktanová kyselina, **PFOS** – perfluorooktansulfonát, **TBBPA** – tetrabrombisfenol A

Kategorie karcinogenů dle IARC: **1** – karcinogenní pro člověka, **2A** – pravděpodobně karcinogenní pro člověka, **2B** – možná karcinogenní pro člověka, **3** – není klasifikován jako karcinogen pro člověka (IARC, 1965-2020).

**Tabulka č. 2:** Charakteristika sledovaných fyziologických látek a benefitních prvků

Sledovaná látka	Biomarker	Matrice	Zdravotní význam
<b>Měď</b>	Cu	krev, krevní sérum, moč, vlasy	<u>nedostatek:</u> normocytární, hypochromní anémie, leukopenie, osteoporóza <u>nadbytek:</u> poškození jater a ledvin, anémie, imunotoxicita a teratogenita (ATSDR, 2004)
<b>Jód</b>	I, jodurie	moč	<u>nedostatek:</u> hypothyreóza, struma, endemický kretenismus <u>nadbytek:</u> hyperthyreóza
<b>Kreatinin</b>	kreatinin	moč	vztažná veličina při analýze moči
<b>Mangan</b>	Mn	krev, (vlasy, moč)	<u>nedostatek:</u> ateroskleróza <u>nadbytek:</u> neurotoxický
<b>Selen</b>	Se	krev, moč	prevence KVO a nádorů <u>nadbytek:</u> selenóza
<b>Trans-mastné kyseliny (TFA)</b>	Trans izomery nenasycených mastných kyselin TFA	mateřské mléko (přívod TFA kojencem)	<u>nadbytek:</u> riziko KVO, DM 2. typu, negativní efekt na spektrum krevních lipoproteinů, imunitní systém a endotel cév
<b>Vitamin D</b>	25-hydroxyvitamin D	krevní sérum	<u>nedostatek:</u> rachitis, osteoporóza, KVO
<b>Zinek</b>	Zn	krevní sérum, moč, vlasy	<u>nedostatek:</u> zpomalení růstu a pohlavní zralosti, anémie, mentální retardace, snížení imunity a nechutenství

([Odborné zprávy SZÚ, 2005-2018](#))

Vysvětlivky k tabulce č. 2: **DM 2. typu** – diabetes mellitus 2. typu, **KVO** – kardiovaskulární onemocnění

## 4 Praktická část

### 4.1 Kovy sledované v této práci

#### 4.1.1 Olovo

##### *Zdroje expozice*

Olovo je měkký modrošedý kov vyskytující se v půdách, horninách, vodách a atmosférických komponentech biosféry. Jako surovina se získává těžbou z rud nebo recyklací kovového odpadu a baterií. Nejčastěji se používá k výrobě akumulátorů, dále olovnatého skla, keramických glazur, střeliva a plastů. S jinými kovy je součástí slitin, jako je mosaz a bronz, a do prostředí může být uvolňováno spalováním uhlí, ropy a opadu. Olovo bylo součástí nátěrových barev, pájek, rozvodů vodovodního potrubí, elektrického stínění a pesticidů. Historické antropogenní zdroje olova můžou i v dnešní době patřit k méně obvyklým nebo náhodným zdrojům expozice (CDC, 2017 b, Bencko et al., 1995, EPA, 2019). Např. kombinace železité vody a olověných trubek nebo trubek s olověnými pájenými spoji, můžou v distribuční síti vodovodního potrubí tvořit lokalizované zóny s vysokou koncentrací olova v pitné vodě (ATSDR, 2019).

Do roku 2001 byly organické sloučeniny olova (tetraethylolovo) přidávány do benzínu jako antidetonační aditivum pro zvýšení oktanového čísla. Emitované částice olova ze spalovacích motorů představovaly zátěž pro obecnou populaci, především v místech s vyšší dopravou (Odborná zpráva SZÚ, 2016). Expozice spočívala v inhalaci aerosolu nebo ingesci plodin pěstovaných v okolí cest, na kterých částice ulpívaly. Po přijetí zákazu přidávat tetraethylolovo do benzínu, byla expozice dospělých omezena na pracovní prostředí nebo mimopracovní činnosti. Primárním zdrojem expozice u dětí je barva na bázi olova a výsledná kontaminace prachu a půdy (CDC, 2017 b).

Pb v životním prostředí nedegraduje, ačkoliv může existovat v různých chemických formách. Částice kontaminované olovem mohou být přenášeny vzduchem, vodou a půdou. Pb adsorbuje silně na většinu půd a omezuje tak rychlost vyluhování. Mezi faktory ovlivňující rozpustnost, mobilitu a dostupnost pro rostliny je kyselost půdy (pH) a vysoký obsah chloridů (ATSDR, 2019).

## *Zdravotní význam*

Toxicita olova je známá již více než 2000 let. První epidemiologické studie se zaměřovaly na zjevnou toxicitu spojenou s vysokou pracovní expozicí. Až v posledních několika desetiletích stále roste povědomí, že i nízká úroveň expozice ze životního prostředí je spojena s nepříznivými účinky zejména u dětí (ATSDR, 2019, EPA, 2019)

Olovo může být vstřebáno plícemi po vdechnutí aerosolu nebo po požití rozpustných sloučenin olova v trávicím ústrojí. U dětí může být absorpce trávicím ústrojím až pětikrát vyšší než u dospělých, a to především v případě, že je nedostatečný příjem stopových prvků a minerálních látek. Absorbované olovo je transportováno krví ve vazbě na erythrocyty, dále distribuováno do měkkých tkání a kostí, kam může být zabudována přibližně polovina vstřebaného olova (CDC, 2017 b, Bencko et al., 1995). Kostra pak tvoří zásobní depo, z něhož je olovo postupně uvolňováno. To představuje přibližně 90 % tělesné zátěže u většiny dospělých, jejichž koncentrace olova v krvi pochází ze 40-70 % z kostí u environmentálně exponovaných (CDC, 2017 b). Vzhledem k relativně rychlému vylučování Pb z krve ve srovnání vylučování z kostí, bude jeho výsledná hodnota v krvi odrážet především expozici předchozích několika měsíců a nemusí nutně znamenat větší současnou zátěž. Expozice Pb v životním prostředí probíhá nepřetržitě po celý život a je v těle zabudováno na celá desetiletí (ATSDR, 2019). Perorálně přijaté olovo je asi z 90 % vylučované stolicí. Vstřebané olovo je ze 75-80 % vylučované močí, pouze z 15-16 % vylučované stolicí a zbytek připadá na ostatní cesty jako jsou vlasy, nehty a pot (Bencko et al., 1995).

Nežádoucí zdravotní účinky olova byly pozorovány v každém orgánovém systému, jelikož mechanismy indukující jeho toxicitu jsou společné pro všechny typy buněk a distribuce probíhá v celém těle. K nejvíce prostudovaným zdravotním účinkům patří neurologické, hematologické, renální, kardiovaskulární, imunologické a reprodukční (ATSDR, 2019).

Neurotoxicita olova vyvolává největší obavy, jelikož jeho účinky jsou pozorovány u kojenců a dětí, které mohou vést k celoživotnímu snížení neurologických a kognitivních funkcí. Pro příjem olova nebyla identifikována žádná prahová hodnota (ATSDR, 2019). Olovo snadno proniká placentou z matky na plod, kdy v krvi plodu byla zjištěna téměř stejná koncentrace Pb jako v krvi

matky (Bencko et al., 1995). Narození kojenci po prenatální expozici mohou olovo nadále přijímat a absorbovat prostřednictvím mateřského mléka. Expozici dětí může zvyšovat i jejich chování „ruka ústa“, ingestí povrchových prachů a vyšší absorpcí z gastrointestinálního systému v porovnání s dospělými, která má pravděpodobně souvislost s fyziologickými rozdíly a rozdíly stravy a výživy. Epidemiologické studie u dospělých ukazují stejné kognitivní i neurobehaviorální účinky olova jako u dětí (ATSDR, 2019).

Toxicita Pb na hematologický systém člověka způsobuje inhibici syntézy hemu prostřednictvím inhibice enzymu dehydratázy kyseliny delta-aminolevulové, zabránění oxidace koproporfyriogenu a inhibicí inkorporace iontů železa do protoporfyrinu. Inhibice syntézy hemu a zvýšená fragilita erytrocytů následně vede k normocytární nebo mikrocytární anémii (Bencko et al., 1995).

K projevům nefrotoxicity patří enzymurie, proteinurie, snížená glomerulární filtrace, narušení transportu organických iontů a glukózy. Snížení renálních funkcí vyvolaných účinky olova může vést k jeho sníženému vylučování a tím k jeho vyšší tělesné zátěži. Mezi kardiovaskulární účinky olova se řadí hypertenze, ateroskleróza, změněny převodního systému srdce a zvýšená mortalita na kardiovaskulární onemocnění. Expozice olova může narušit imunitní systém dětí i dospělých změnou humorální a buněčné imunitní odpovědi. Účinky olova na reprodukční systém u mužů mají vliv na spermatogenezi (snížený počet spermií, pohyblivost, životaschopnost a vyšší procento morfologicky abnormálních spermií), možné změny hladin pohlavních hormonů, snížená plodnost a histopatologické změny na varlatech. Reprodukční účinky olova u žen nejsou konzistentní, některé studie uvádí účinky na změnu hladin pohlavních hormonů, snížení plodnosti, souvislosti se spontánním potratem nebo předčasným porodem, ovšem jiné neuvádí žádnou souvislost mezi expozicí Pb a reprodukčními účinky u žen (ATSDR, 2019). Dle klasifikace IARC je olovo zařazeno do kategorie 2B jako možný karcinogen pro člověka, anorganické sloučeniny olova do kategorie 2A jako pravděpodobný karcinogen pro člověka a organické sloučeniny olova do kategorie 3, tedy neklasifikováno jako karcinogen pro člověka (IARC, 2018).

## 4.1.2 Kadmium

### *Zdroje expozice*

Kadmium je měkký, kujný, namodralý kov, který se získává především jako vedlejší produkt při zpracování rud obsahující zinek a v menší míře při rafinaci olova a mědi ze sulfidové rudy. Převládající komerční využití kadmia je pro výrobu baterií a akumulátorů. Dále se používá k výrobě pigmentů, neželezných slitin, plastových stabilizátorů a k pokovování (CDC, 2017 d, Bencko et al., 1995). Kadmium je emitováno do půdy, vody a vzduchu těžbou a zpracováváním neželezných kovů, výrobou a aplikací fosfátových hnojiv, spalováním fosilních paliv a spalováním a likvidací odpadu. Sloučeniny kadmia (oxidy, chloridy a sírany) vznikají při vysokoteplotních spalovacích procesech. Tyto částice a páry mohou být přenášeny na velké vzdálenosti v atmosféře, kde se ukládají na povrchy půdy a vody. Pohyblivost sloučenin kadmia v půdě závisí na pH a množství organických látek, na které se Cd silně váže a je tak zachyceno rostlinami. Ve vodě se kadmium vyskytuje ve formě hydratovaných iontů a jako iontové komplexy s organickými a anorganickými látkami. Rozpustné formy migrují ve vodě, nerozpustné jsou imobilní a adsorbují se na sedimenty (ATSDR, 2012). Cd se může hromadit ve vodních organismech a rostlinách, včetně hospodářských plodin, čímž vstupuje do potravních řetězců (CDC, 2017 d, Bencko et al., 1995).

Pro nekuřáky je primárním zdrojem kadmia strava. Vysoké hladiny Cd obecně obsahuje listová zelenina, brambory, obilniny, arašídy, sójové boby, slunečnicová semínka a z živočišné stravy se více kadmia vyskytuje v měkkýších a vnitřních orgánech (ledviny a játra) hospodářsky chovaných zvířat. Kouření výrazně zvyšuje expozici kadmia, jelikož listy tabáku přirozeně hromadí vysoké množství kadmia z půdy. Absorbovaný kouř z cigaret zvyšuje tělesnou zátěž kadmia zhruba dvojnásobně ve srovnání s nekuřákem. Vzduch, s výjimkou blízkosti průmyslových oblastí emitujících kadmium, není považován za důležitý expoziční zdroj. Ovšem v blízkosti současných i historických průmyslových odvětví zahrnující kadmium, byly hlášeny zvýšené hladiny ve vodních zdrojích (ATSDR, 2012).

## *Zdravotní význam*

Akutní expozice způsobená požitím potravy kontaminovaného kadmiiem vyvolává akutní otravu a poruchy trávicího systému. Otravy měli souvislost s intoxikacemi z nevhodných nádob ze slitin s obsahem kadmia, anebo požitím jídla nedostatečně umytýma rukama u dělníků exponovaných kadmiiu v průmyslu (Bencko et al., 1995).

Při chronické expozici se kadmium hromadí v játrech a ledvinách, kde je vázáno na metalothionein, kov vázající protein. Ledviny jsou cílovým orgánem, kde se projevuje jeho toxicita. Chronická expozice vysokých dávek může vést k poškození tubulů a glomerulů ledvin projevující se ireverzibilní proteinurií a postupným snižováním rychlosti glomerulární filtrace. Relativně nízká úroveň environmentální expozice kadmiiu prokázala souvislosti mezi vyššími hladinami kadmia v moči nebo krvi a zvýšenou prevalencí některých biomarkerů s tubulárními účinky, i když některé studie toto tvrzení vyvrací. Není známo, zda biomarkery s renálními tubulárními účinky v populaci s nízkou environmentální expozicí předpovídají zvýšené riziko rozvoje klinicky zjevných renálních dysfunkcí. Renální tubulární poškození může vést ke zvýšenému vylučování vápníku a fosforu močí, snížené hydroxylaci metabolitů vitamínu D a následné bolestivé osteomalacii nebo osteoporóze. Toto onemocnění je známé z Japonska jako „Itai-itai“. Projevuje se demineralizací kostí a zvýšeným rizikem zlomenin, především u starších žen po menopauze s vyššími hladinami kadmia v moči. V ledvinách se hromadí asi třetina až polovina celkové tělesné zátěže a jeho odhadovaný poločas je 10-40 let (CDC, 2017 d).

Akutní inhalační expozice prachu a výparů s obsahem kadmia je spojena s plicním edémem, se záněty dolních cest dýchacích a pneumonitidami. Dlouhodobější inhalační expozice může vést ke snížení plicních funkcí a emfyzému, k dalším účinkům patří poškození nosního epitelu a čichu (ATSDR, 2012). Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny IARC zařazuje kadmium do kategorie 1 jako prokázaný karcinogen pro člověka (IARC, 2018) a v epidemiologických studiích je u lidí s pracovní expozicí spojováno s rakovinou plic (ATSDR, 2012). Studie na zvířatech prokázaly reprodukční a teratogenní účinky (CDC, 2017 d).

### 4.1.3 Rtuť

#### *Zdroje expozice*

Rtuť je přirozeně se vyskytující prvek v prostředí a existuje v několika formách: kovová, anorganická a organická. Kovová (elementární) rtuť je lesklá stříbřitě bílá kapalina, která se získává převážně z rafinace sulfidu rtuťnatého nacházející se v rumělkové rudě. Elementární rtuť se používá k výrobě elektrických zařízení, jako jsou termostaty, spínače, elektrické lampy, teploměry a barometry. Velké uplatnění má v zubním lékařství k výrobě amalgámových zubních výplní. Inhalace volatilizované rtuti z amalgámu je považována za jeden z diskutovaných zdrojů expozice obecné populace. Do vzduchu jsou páry elementární rtuti uvolňovány spalováním fosilních paliv (uhlí), odpadu a těžbou a tavením, což představuje přibližně 80 % z celkového množství produkované rtuti. Depozice atmosférické rtuti mohou být uloženy v půdě a vodě. Kromě toho může být voda kontaminována přímo vypouštěním průmyslových odpadů obsahujících elementární i anorganickou rtuť (ATSDR, 1999, CDC, 2017 e).

Anorganická rtuť zahrnuje sloučeniny rtuti, které jsou ve vazbě s chlórem, sírou nebo kyslíkem a nazývají se také jako rtuťové soli. Oxid rtuťnatý se používá při výrobě baterií, pigmentů a k syntéze mnoha organických chemikálií. Anorganické sloučeniny jsou obsaženy ve fungicidech a některých krémech zesvětľující pokožku. Chlorid rtuťnatý se využívá jako antiseptické nebo dezinfekční činidlo, které bylo v minulosti široce užíváno i k výrobě léčivých přípravků jako jsou projímadla, odčervovací prostředky a bělicí zubní pudr (ATSDR, 1999, CDC, 2017 e).

Základním článkem přeměny rtuti v přírodě je tvorba alkyl sloučenin rtuti z elementární nebo anorganické rtuti ve slaných i sladkých vodách, kde metylace probíhá v horních sedimentačních vrstvách dna (Bencko et al., 1995). Bakterie jsou schopné ve vodě a půdě přeměňovat elementární a anorganickou rtuť na organickou sloučeninu methyl rtuť, která má schopnost se bioakumulovat ve vodních i suchozemských potravních řetězcích. Hlavním zdrojem methyl rtuti pro člověka jsou převážně ryby a mořské plody. V některých rozvojových zemích došlo k otravám po konzumaci mořeného obilí methyl rtutí nebo jinými organickými sloučeninami rtuti. Jiné organické sloučeniny rtuti jsou v malém množství vyráběny jako konzervační látky (ATSDR, 1999, CDC, 2017 e).



## *Zdravotní význam*

V metabolismu a toxickém působení elementární, anorganické i organické rtuti existují významné rozdíly. V organismu může docházet k transformaci mezi těmito formami (Bencko et al., 1995). Různé formy rtuti mají různé účinky na nervový systém, jelikož se nepohybují v těle stejným způsobem. Vdechované páry kovové rtuti snadno vstupují do krevního oběhu a jsou přenášeny celým tělem i do mozku. Inhalací nebo ingescí velkého množství methyl rtuti se do mozku dostane pouze část vstřebané rtuti. Avšak anorganické soli rtuti nevstupují do nervového systému tak snadno jako formy výše zmíněné (ATSDR, 1999).

Účinky na lidské zdraví z nízké expozice elementární rtuti z životního prostředí nejsou známy. Kritickým orgánem při akutní expozici vysokým koncentracím par kovové rtuti jsou plíce, kdy vzniká erozivní bronchitida, bronchiolitida a intersticiální pneumonie. Akutní otrava se projevuje příznaky gastroenteritidy se zvracením a průjmami (Bencko et al., 1995). Chronická expozice parám elementární rtuti může vést k neurologickým poruchám (CDC, 2017 e). K příznakům neurotoxicity patří nejprve únava, bolesti hlavy a závratě, později se objevuje třes a změna chování charakterizovaná excitabilitou nebo depresí a ztrátou paměti. V těžkých případech se objevuje delirium a halucinace. Expozice kovové rtuti může dále způsobit stomatitidu (Bencko et al., 1995).

Při akutní intoxikaci anorganickými sloučeninami rtuti jsou kritickými orgány ledviny a trávicí ústrojí. Ingesce anorganických sloučenin rtuti působí dráždivě a korozivně na trávicí systém a během 24 hodin po akutní intoxikaci se vyvíjí obraz selhávání ledvin s nekrózou epitelových buněk proximálního tubulu (Bencko et al., 1995). Chronická expozice per os, nebo dermálně může způsobit stejné účinky jako dlouhodobá expozice par elementární rtuti. (CDC, 2017 e). Studie na zvířatech naznačují, že dlouhodobá perorální expozice anorganickým formám rtuti způsobuje poškození ledvin a má účinky na krevní tlak a srdeční frekvenci. Bylo prokázáno, že krátkodobá expozice laboratorních zvířat anorganické rtuti ovlivňuje vyvíjející se plod a může způsobit potrat (ATSDR, 1999).

Velké množství organické methyl rtuti konzumované střednědobě až dlouhodobě má neurotoxické účinky způsobující trvalé poškození mozku a poškození ledvin (CDC, 2017 e). Expozici methyl rtuti může docházet i prenatálně, vzhledem ke schopnosti MeHg průniku placentární bariérou.

K histopatologickým změnám plodu patří hypoplazie a atrofie mozku se sníženým počtem neuronů a změny v korových oblastech (Bencko et al., 1995).

Ledviny jsou také citlivé na účinky rtuti, jelikož se v nich hromadí, způsobují vyšší expozici těmto tkáním a následné poškození. Všechny formy rtuti mohou působit nefrotoxicky. Pokud poškození není příliš velké, jedná se o reverzibilní změny (ATSDR, 1999). IARC zařazuje rtuť a anorganické sloučeniny rtuti do kategorie 3, tedy nejsou klasifikovány jako karcinogeny pro člověka, a methyl rtuť do kategorie 2B jako možný karcinogen pro člověka (IARC, 2018).

**Tabulka č. 3:** Hodnoty HBM I a HBM II pro olovo, kadmium a rtuť

Prvek	HBM I	HBM II	Populační skupina
Plná krev (µg/l)			
<b>Olovo</b>	Pozastaveno	Pozastaveno	děti ≤ 12 let, ženy v reprodukčním věku
	Pozastaveno	Pozastaveno	muži a ženy > 45 let
<b>Rtuť</b>	5	15	dospělí, děti
Moč (µg/g kreatininu)			
<b>Rtuť</b>	5	20	dospělí, děti
<b>Kadmium</b>	0,5	2	děti, adolescenti, dospělí ≤ 25 let
	1	4	dospělí > 25 let

(Schulz et al., 2011, Wilhelm et al., 2010)

V roce 1996 Komise pro lidský biomonitoring stanovila zdravotně významné limitní hodnoty HBM I na 100 µg/l pro olovo v krvi (děti ≤12 let a ženy v reprodukčním věku) a 150 µg/l pro ostatní skupiny osob. Hodnoty HBM II byly stanoveny na 150 µg/l a 250 µg/l. V roce 2007 byly Komisí pozastaveny hodnoty HBM I a II pro olovo, jelikož bylo klasifikováno jako možný karcinogen pro člověka (2B) s ohledem na neexistenci prahových hodnot (Wilhelm et al., 2010).

## 4.2 Metodika

Pro výpočty hodnot byly použity data z databáze Státního zdravotního ústavu v Praze. Data byly převzaty v programu MS Excel. Jedná se soubory měřených koncentrací těžkých kovů v krvi a moči v rámci lidského biomonitoringu české dospělé a dětské populace za roky 2005-2018. Mezi lety 2005-2009 probíhal lidský biomonitoring na území Prahy, Liberce, Ostravy, Kroměříže a Uherského Hradiště, v roce 2015 v Praze, Liberci, Ostravě a Žďáru nad Sázavou, v roce 2016 v Praze, Liberci Žďáru nad Sázavou a Kutné Hoře, a v roce 2018 v Praze Liberci, Ostravě a Žďáru nad Sázavou. Metodika odběru a analýza dat je blíže specifikovaná v teoretické části, podrobné informace jsou uvedeny v odborných zprávách biologického monitoringu ([SZÚ odborné zprávy, 2005-2018](#)). Jednotlivým vzorkům bylo přiděleno kódové číslo charakterizující oblast, rok, populační skupinu a pořadí odběru.

Údaje jsou dle roků rozděleny do 4 kohort. Z krve jsou u dospělé i dětské populace zjišťovány koncentrace pro olovo, kadmium a rtuť. V moči jsou u obou skupin zjišťovány koncentrace pro kadmium a rtuť. U dospělé populace je u kadmia ještě rozlišení probandů na kuřáky a nekuřáky.

**Tabulka č. 4:** Základní rozdělení probandů do stanovených kohort

	Dospělí/děti	Sledované období	Počet probandů
1.	dospělí	2005 + 2007	821
2.	dospělí	2009 + 2015 + (2018)*	708 (1111)
3.	děti	2006 + 2008	709
4.	děti	2016	419

\*za rok 2018 pouze výsledky pro kadmium v moči

Počty probandů v Tabulce č. 4 jsou uváděny na základě zpráv SZÚ za jednotlivá sledovaná období. U většiny probandů byla odebírána krev i moč zároveň a analyzovány všechny sledované prvky. Počet skutečně použitých hodnot pro statistické zpracování může být nižší v závislosti na ztrátě, rozbití nebo nedostatečném množství analytu pro jeho zpracování.

Pro zhodnocení hypotéz jsou kohorty sloučeny pouze na dospělé a děti za celé sledované období 2005-2018. U dospělých jsou uvedeny celkové počty analyzovaných hodnot a rozdělení podle stanovených hypotéz do kategorií (pohlaví, věk). U dětské populace jsou uvedeny celkové počty hodnot a rozdělení dle pohlaví je potřeba na základě hypotézy č. 2 pouze u olova, proto u ostatních prvků rozdělení dle pohlaví není provedeno. Koncentrace látek v krvi byly hodnoceny v  $\mu\text{g/l}$ , u vzorků moče jsou hodnoty uváděny v přepočtu  $\mu\text{g/g}$  kreatininu zajišťující přesnější výsledek.

**Tabulka č. 5:** Počet analyzovaných hodnot ve sledovaných kategoriích u dospělých

Za období 2005-2018		Celkem	Muži	Ženy	Kuřáci	Nekuřáci	Věkové kategorie		
							18- 35	36- 50	51- 65
Olovo	krev	1522	897	625	-	-	827	572	121
Kadmium	krev	1522	897	625	383	1139	-	-	-
	moč	1644	1009	635	377	1267	-	-	-
Rtuť	krev	1523	898	625	-	-	827	573	121
	moč	1336	797	539	-	-	-	-	-

**Tabulka č. 6:** Počet analyzovaných hodnot ve sledovaných kategoriích u dětí

Za období 2006-2016		Celkem	Chlapci	Dívky
Olovo	krev	985	499	479
Kadmium	krev	986	-	-
	moč	949	-	-
Rtuť	krev	998	-	-
	moč	946	-	-

K výpočtům mediánů (P50), 95. percentilů (P95) a pro zhodnocení hypotéz byly použity funkce MS Excel. Vhodnost statistických metod k otestování hypotéz byly konzultovány s paní Ing. Veronikou Ptáčkovou. Na většinu hypotéz byla použita metoda Rovnosti středních hodno dvou rozdělení pro velké nezávislé výběry se stanovenou hladinou významnosti  $\alpha=0,05$  a kritického oboru  $W_\alpha$ . Dvě hypotézy byly testovány Analýzou rozptylu ANOVA, který porovnává testované

kritérium F a hodnotu kritického oboru (F-krit). Konfidenční intervaly pro 95. percentil s hladinou významnosti 95 % byly stanoveny pomocí aproximace normálním rozdělení podle vzorce Obrázek č. 2.

**Obrázek č. 2:** Vzorec pro výpočet konfidenčního intervalu pro 95. percentil

$$X_{(r)} \pm t_{1-\frac{\alpha}{2}, n-1} Se^{z_p^2/2} \sqrt{\frac{2\pi p(1-p)}{n}}$$

### 4.3 Výsledky

Mezi lety 2005-2018 se do lidského biologického monitorování zapojilo 1932 dospělých osob a 1142 dětí. V této práci se pracovalo s výsledky celkem 1523 vzorků krve a 1644 vzorků moče u dospělé populace. U dětí tyto počty zahrnovaly výsledky 998 vzorků krve a 949 vzorků moče. Výsledky percentilů jsou zaokrouhleny na 2 desetinná místa.

**Tabulka č. 7:** Výsledné hodnoty olova v krvi u dospělé a dětské populace (µg/l)

Pb - krev	Období	n	P50	P95	CI P95	RV <sub>95</sub>
<b>Dospělí</b>	2005-2007	815	29,50	64,29	54,16-74,42	68
	2009-2015	707	18,10	55,26	46,39-64,14	60
<b>Muži</b>	2005-2007	480	33,60	78,31	61,1-95,62	83
	2009-2015	417	21,50	63,20	49,36-77,04	70
<b>Ženy</b>	2005-2007	335	25,50	49,79	38,58-60,99	55
	2009-2015	290	13,85	44,84	34,38-55,3	50
<b>Děti</b>	2006-2008	567	26	44	36,71-51,29	48
	2016	418	12,41	25,47	21,4-29,54	27
<b>Chlapci</b>	2006-2008	273	29	49,2	36,98-61,42	56
	2016	226	12,79	27,51	21,37-33,65	30
<b>Dívky</b>	2006-2008	294	24	42	32,48-51,52	47
	2016	185	11,54	20,57	15,98-25,16	23

n – počet vzorků, P50 – medián, P95 – 95. percentil, CI P95 – konfidenční interval 95. percentilu, RV<sub>95</sub> – referenční hodnota pro 95. percentil

**Tabulka č. 8: Výsledné hodnoty kadmia v krvi u dospělé a dětské populace ( $\mu\text{g/l}$ )**

Cd – krev	Období	n	P50	P95	CI P95	RV <sub>95</sub>
<b>Dospělí</b>	2005-2007	815	0,50	2,30	2,19-2,42	2,4
	2009-2015	707	0,44	1,85	1,76-1,94	1,9
<b>Muži</b>	2005-2007	480	0,50	2,40	2,24-2,56	2,5
	2009-2015	417	0,43	1,88	1,76-2	1,9
<b>Ženy</b>	2005-2007	335	0,50	2,13	1,97-2,29	2,2
	2009-2015	290	0,44	1,67	1,54-1,8	1,7
<b>Kuřáci</b>	2005-2007	234	1,2	3,24	2,9-3,58	3,4
	2009-2015	149	1,08	3,32	2,88-3,76	3,5
<b>Nekuřáci</b>	2005-2007	581	0,4	1,1	1,05-1,15	1,1
	2009-2015	558	0,37	0,78	0,75-0,81	0,8
<b>Děti</b>	2006-2008	568	0,2	0,5	0,48-0,52	0,5
	2016	418	0,32	0,68	0,65-0,71	0,7

n – počet vzorků, P50 – medián, P95 – 95. percentil, CI P95 – konfidenční interval 95. percentilu, RV<sub>95</sub> – referenční hodnota pro 95. percentil

**Tabulka č. 9: Výsledné hodnoty rtuti v krvi u dospělé a dětské populace ( $\mu\text{g/l}$ )**

Hg – krev	Období	n	P50	P95	CI P95	RV <sub>95</sub>
<b>Dospělí</b>	2005-2007	816	0,93	2,78	2,63-2,93	2,8
	2009-2015	707	0,65	2,53	2,39-2,67	2,6
<b>Muži</b>	2005-2007	481	0,88	2,56	2,5-2,73	2,7
	2009-2015	417	0,62	2,54	2,36-2,72	2,6
<b>Ženy</b>	2005-2007	335	1,04	3,13	2,86-3,4	3,2
	2009-2015	290	0,69	2,47	2,26-2,68	2,5
<b>Děti</b>	2006-2008	580	0,42	1,39	1,32-1,46	1,4
	2016	418	0,33	1,03	0,98-1,08	1,1

n – počet vzorků, P50 – medián, P95 – 95. percentil, CI P95 – konfidenční interval 95. percentilu, RV<sub>95</sub> – referenční hodnota pro 95. percentil

**Tabulka č. 10:** Výsledné hodnoty kadmia v moči u dospělé a dětské populace ( $\mu\text{g/g}$  kreatininu)

Cd – moč	Období	n	P50	P95	CI P95	RV <sub>95</sub>
<b>Dospělí</b>	2005-2007	892	0,30	1,08	1,04-1,12	1,1
	2009-2018	1030	0,21	0,61	0,59-0,63	0,6
<b>Muži</b>	2005-2007	361	0,28	0,99	0,93-1,05	1
	2009-2018	648	0,20	0,52	0,5-0,54	0,5
<b>Ženy</b>	2005-2007	253	0,35	1,27	1,18-1,36	1,3
	2009-2018	382	0,24	0,77	0,73-0,81	0,8
<b>Kuřáci</b>	2005-2007	173	0,3	1,23	1,12-1,34	1,3
	2009-2018	204	0,26	0,89	0,83-0,95	1
<b>Nekuřáci</b>	2005-2007	441	0,3	1,06	1-1,12	1,1
	2009-2018	826	0,21	0,51	0,5-0,53	0,5
<b>Děti</b>	2006-2008	550	0,23	0,84	0,8-0,88	0,9
	2016	399	0,09	0,33	0,32-0,34	0,4

n – počet vzorků, P50 – medián, P95 – 95. percentil, CI P95 – konfidenční interval 95. percentilu, RV<sub>95</sub> – referenční hodnota pro 95. percentil

**Tabulka č. 11:** Výsledné hodnoty rtuti v moči u dospělé a dětské populace ( $\mu\text{g/g}$  kreatininu)

Hg – moč	Období	n	P50	P95	CI P95	RV <sub>95</sub>
<b>Dospělí</b>	2005-2007	660	1,14	6,16	5,68-6,64	6,3
	2009-2015	676	0,89	5,07	4,7-5,44	5,2
<b>Muži</b>	2005-2007	391	0,88	5,09	4,61-5,57	5,3
	2009-2015	406	0,78	4,27	3,9-4,64	4,5
<b>Ženy</b>	2005-2007	269	1,72	9,08	7,81-10,35	9,5
	2009-2015	270	1,09	5,40	4,77-6,03	5,7
<b>Děti</b>	2006-2008	547	0,22	2,06	1,94-2,18	2,1
	2016	399	0,26	1,30	1,22-1,38	1,4

n – počet vzorků, P50 – medián, P95 – 95. percentil, CI P95 – konfidenční interval 95. percentilu, RV<sub>95</sub> – referenční hodnota pro 95. percentil

### 4.3.1 Výsledky hypotéz

Hypotézy byly zaměřeny na rozdíly dané pohlavím nebo životním stylem (kouření tabákových výrobků) v expozici subpopulací. Předpoklady jednotlivých hypotéz odrážejí výsledky předchozích studií např. Batáriová et al., 2006. Pro přehlednost byly vynechány hypotézy  $H_0$ , které pro každou otázku byly stanoveny zvlášť. Hypotézy, které předpokládaly zvyšující se hodnoty s věkem, byly testovány Analýzou rozptylu ANOVA, který porovnává testované kritérium F a hodnotu kritického oboru (F-krit), kdy testované kritérium  $F \geq F\text{-krit}$ . Na hypotézy, které testují expozici mezi subpopulacemi byla použita metoda Rovnosti středních hodno dvou rozdělení pro velké nezávislé výběry se stanovenou hladinou významnosti  $\alpha = 0,05$  a kritického oboru  $W_\alpha$ , kdy testované kritérium  $U \geq u(1 - \alpha)$ .

#### *1. Průměrné hodnoty olova v krvi jsou vyšší u mužů než u žen.*

$H_0$  pro hypotézu č. 1 byla vyvrácena metodou Rovnosti středních hodnot. Hypotéza č. 1, která uvádí vyšší průměrné hodnoty olova v krvi u mužů než u žen, byla potvrzena.

#### *2. Průměrné hodnoty olova v krvi jsou vyšší u chlapců než u dívek dětské populace.*

$H_0$  hypotézy č. 2 se potvrdila metodou Rovnosti středních hodnot. Předpoklad, že chlapci mají vyšší průměrné hodnoty olova v krvi než dívky v dětské populaci, není statisticky významný.

#### *3. Průměrné hodnoty olova v krvi se zvyšují s věkem.*

$H_0$  pro hypotézu č. 3 byla vyvrácena Analýzou rozptylu ANOVA. Platí předpoklad, který stanovuje zvyšující se průměrné hladiny olova v krvi s věkem.

#### *4. Průměrné hodnoty kadmia v krvi jsou vyšší u kuřáků než u kuřaček.*

$H_0$  hypotézy č. 4 byla potvrzena metodou Rovnosti středních hodnot. Předpokládané vyšší hodnoty kadmia v krvi u kuřáků než u kuřaček, nejsou statisticky významné.



*5. Muži kuřáci mají vyšší průměrnou hodnotu kadmia v krvi než muži nekuřáci.*

$H_0$  pro hypotézu č. 5 byla vyvrácena metodou Rovnosti středních hodnot. Předpoklad vyšších průměrných hodnot kadmia u kuřáků než u nekuřáků pro mužské pohlaví, se potvrdil.

*6. Kuřačky mají vyšší průměrnou hodnotu kadmia v krvi než nekuřačky.*

$H_0$  hypotézy č. 6 byla vyvrácena metodou Rovnosti středních hodnot. Stejně jako u předchozí hypotézy byl potvrzen předpoklad, že i ženy kuřačky mají vyšší průměrné hodnoty kadmia v krvi než nekuřačky.

*7. Průměrné hodnoty rtuti v krvi jsou vyšší u žen než u mužů.*

$H_0$  hypotézy č. 7 byla vyvrácena metodou Rovnosti středních hodnot. Proto se potvrdila hypotéza, která předpokládá vyšší průměrné hodnoty rtuti v krvi u žen než u mužů.

*8. Průměrná hodnota rtuti v moči je vyšší u žen než u mužů.*

$H_0$  pro hypotézu č. 8 byla vyvrácena metodou Rovnosti středních hodnot. Předpoklad, že ženy mají vyšší průměrné hodnoty rtuti v moči než muži, je statisticky významný.

*9. Průměrné hodnoty rtuti v krvi se zvyšují s věkem.*

$H_0$  pro hypotézu č. 9 se potvrdila Analýzou rozptylu ANOVA. Předpoklad zvyšujících se průměrných hodnot rtuti v krvi s věkem není statisticky významný.

## 4.4 Závěr

### 4.4.1 Srovnání odvozených $RV_{95}$ s hodnotami HBM I a II

Pro olovo byly HBM hodnoty pozastaveny. Nejvyšší referenční hodnota pro olovo byla stanovena pro muže za období 2005-2007 na 83  $\mu\text{g/l}$  krve. Kdyby se vzaly v úvahu data platná pro HBM do roku 2007, žádné výsledné referenční hodnoty nepřevyšují tyto staré zdravotně významné limitní hodnoty HBM I.

HBM I je pro rtuť v krvi stanovena na 5  $\mu\text{g/l}$ . Nejvyšší referenční hodnota pro rtuť v krvi je u žen za období 2005-2007 a má hodnotu 3,2  $\mu\text{g/l}$ . Tudíž ani zde referenční hodnoty nepřevýšily hodnoty HBM I.

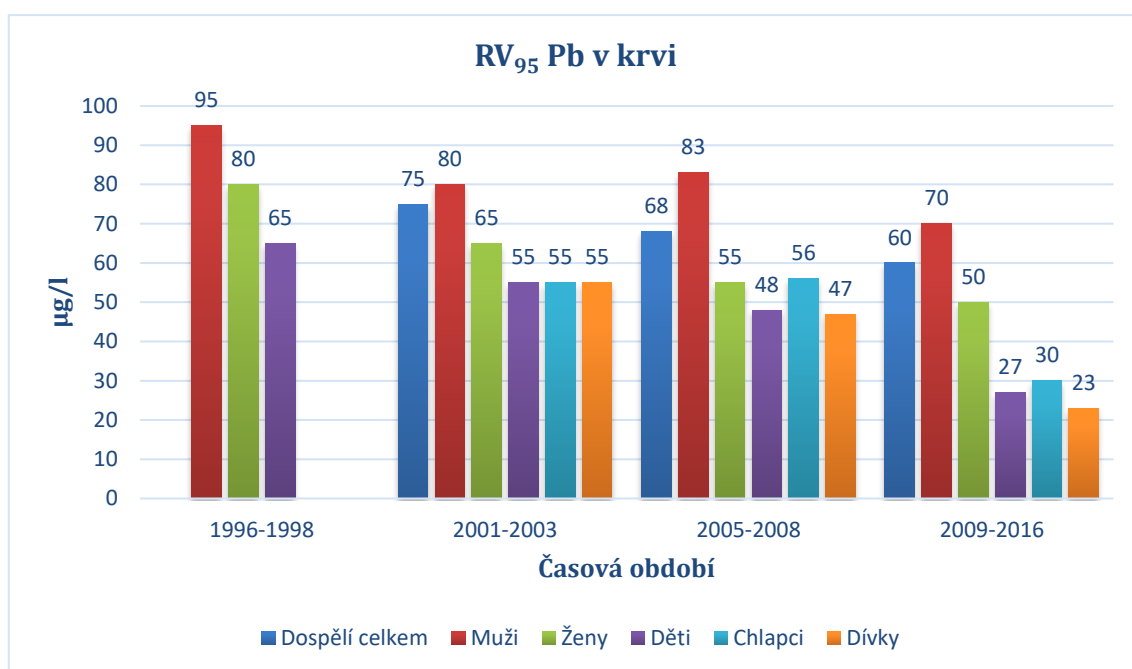
U rtuti v moči byla hodnota HBM I (5  $\mu\text{g/g}$  kreatininu) překročena. U žen za období 2005-2007 překročilo tuto hranici 36 hodnot z celkového počtu 269 vzorků a u mužů 21 hodnot z celkového počtu 391 vzorků.  $RV_{95}$  byla stanovena u žen na 9,5  $\mu\text{g/g}$  kreatininu, u mužů na 5,3  $\mu\text{g/g}$  kreatininu, a u dospělých celkově na 6,3  $\mu\text{g/g}$  kreatininu. Hranice 20  $\mu\text{g/g}$  kreatininu pro HBM II překročena nebyla. Za roky 2009-2015 hranici 5  $\mu\text{g/g}$  kreatininu překročilo pouze 20 hodnot ze 104 u žen a 16 hodnot ze 406 u mužů. Referenční hodnoty vykazují sestupný trend. U žen byla hodnota HBM I překročena už jenom o 0,7  $\mu\text{g/g}$  kreatininu a za dospělé celkově pouze o 0,2  $\mu\text{g/g}$  kreatininu.

Pro kadmium jsou zdravotně významné limitní hodnoty stanoveny pouze u moči. HBM I pro dospělé je 1  $\mu\text{g/g}$  kreatininu a pro děti 0,5  $\mu\text{g/g}$  kreatininu. Za období 2005-2007 byly tyto hodnoty překročeny u všech definovaných skupin o 0,1-0,4  $\mu\text{g/g}$  kreatininu kromě skupiny mužů, kde se hodnota HBM I shodovala s  $RV_{95}$ . Počty hodnot překračující tyto hranice byly 40 ze 614 dospělých, 18 z 361 mužů, 22 z 253 žen, 12 ze 173 kuřáků, 28 ze 441 nekuřáků a 87 z 550 dětí. Mezi lety 2005-2018  $RV_{95}$  také vykazovaly sestupný časový trend. Zde nikde nedošlo k překročení hodnoty HBM I, pouze u kuřáků se hodnota HBM I shodovala s hodnotou  $RV_{95}$ . Zde hodnotu HBM I překročilo pouze 6 hodnot z 204 kuřáků.

#### 4.4.2 Grafy časových trendů pro dané kovy

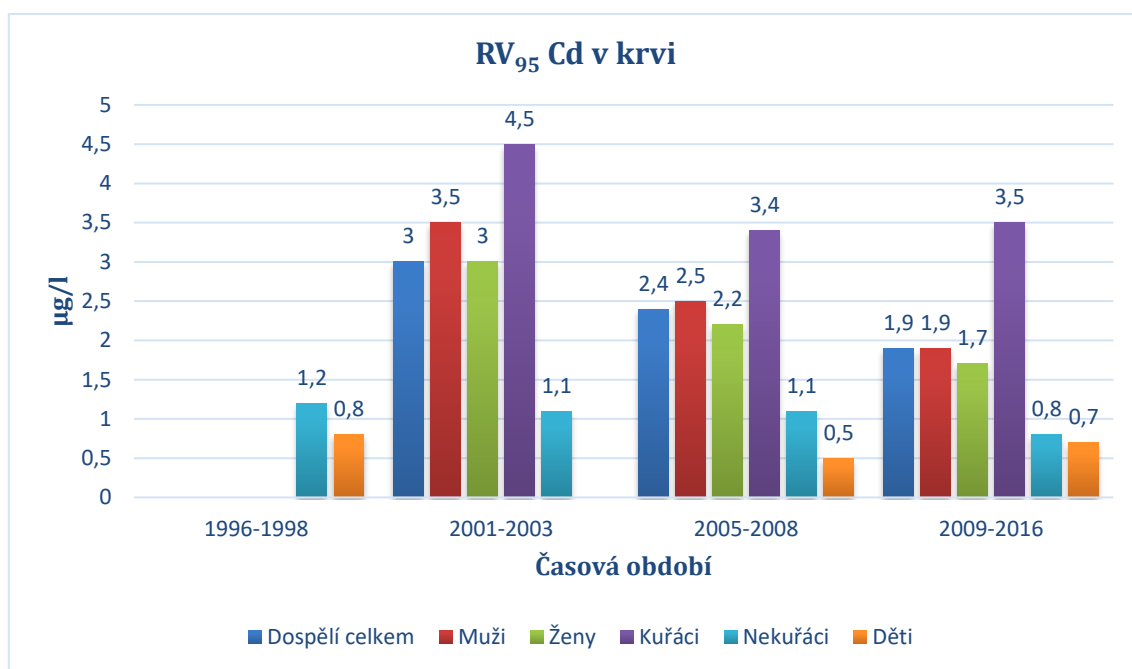
Podle výsledků referenčních hodnot RV<sub>95</sub> byly vypracovány grafy. Pro sledování časových trendů jednotlivých těžkých kovů jsou zařazeny údaje z předešlých studií. Pro roky 1996-1998 jsou uvedeny hodnoty z článku *Reference values for lead and cadmium in blood of Czech population*, Černá et al., 2001 a za roky 2001-2003 jsou použity údaje z článku *Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values*, Batáříová et al., 2006.

**Graf č. 1:** Referenční hodnoty RV<sub>95</sub> pro olovo v krvi pro různá časová období v ČR



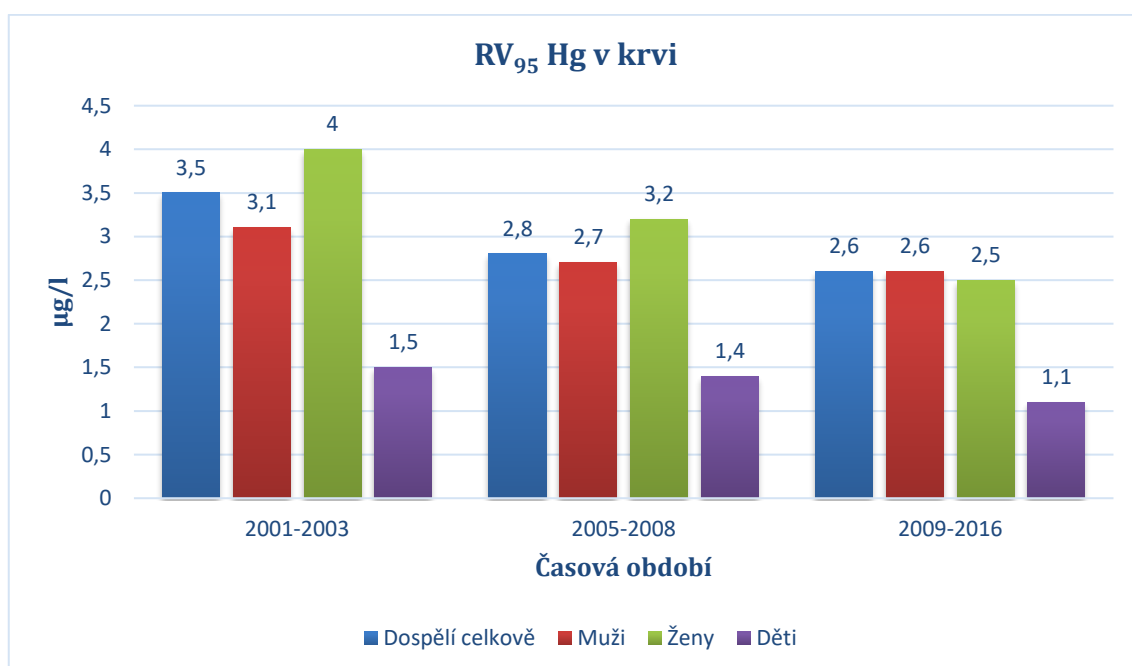
Plumbémie dlouhodobě vykazuje sestupný trend. Tento trend je dáván do souvislosti se zákazem používání tetraethylolova jako antidetonační přísady do benzínu. Z grafu jsou patrné vyšší referenční hodnoty u mužů než u žen, což bylo potvrzeno na základě testovaných průměrných hodnot (hypotéza č. 1). Rozdíly v průměrných hodnotách olova v krvi mezi pohlavími dětské populace nebyly statisticky významné (hypotéza č. 2). Předpoklad zvyšujících se průměrných hodnot olova v krvi s věkem se potvrdil (hypotéza č. 3).

**Graf č. 2:** Referenční hodnoty RV<sub>95</sub> pro kadmium v krvi pro různá časová období v ČR



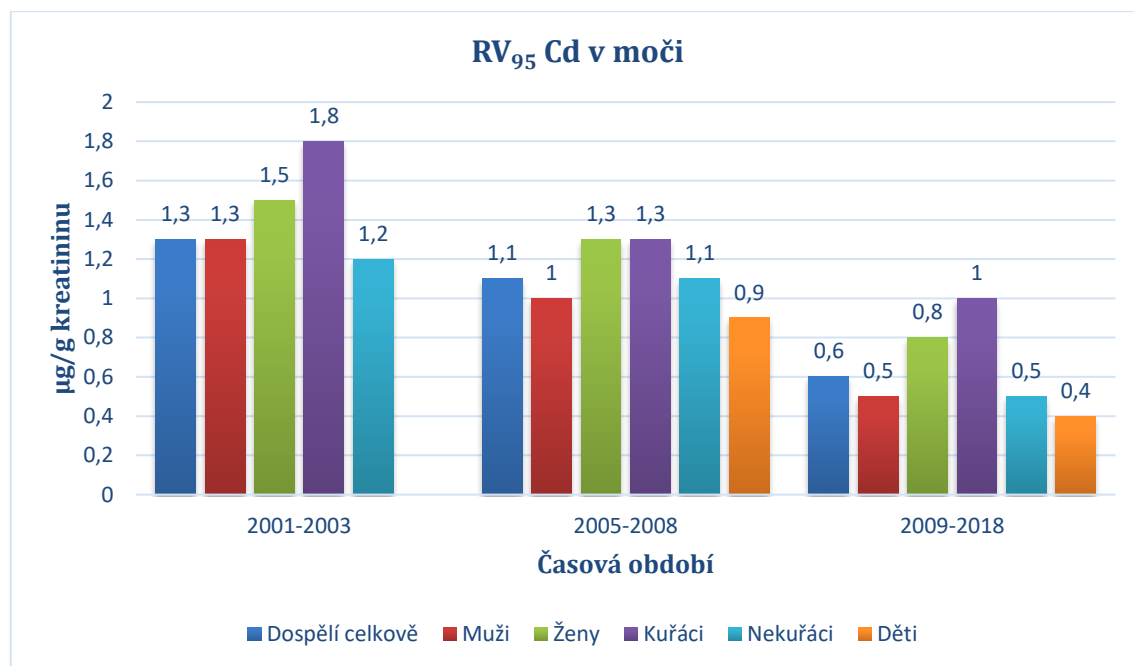
Časový trend pro kadmium v krvi má mírně sestupný trend. Významným faktorem vyšších hladin je v užívání tabákových výrobků. Tento předpoklad byl potvrzen na základě hypotéz č. 5 a 6. Nebyly ovšem shledány statisticky významné rozdíly hodnot kadmia v krvi kuřáků mezi pohlavími (hypotéza č. 4).

**Graf č. 3:** Referenční hodnoty RV<sub>95</sub> pro rtuť v krvi pro různá časová období v ČR



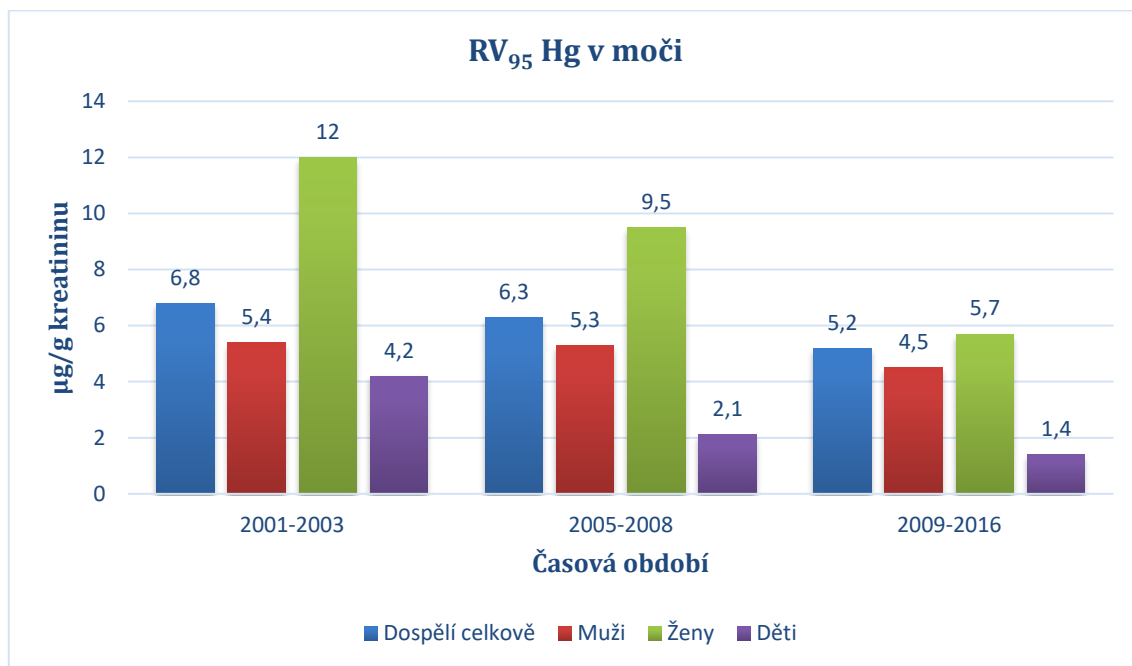
Referenční hodnoty pro rtuť v krvi vykazují pozvolný sestupný trend. Větší rozdíly referenčních hodnot jsou patrné u žen. Vyšší průměrné hodnoty u žen oproti mužům byly potvrzeny na základě hypotézy č. 7. Zvyšující se průměrné hodnoty rtuti v krvi s věkem se nepotvrdily (hypotéza č. 9).

**Graf č. 4:** Referenční hodnoty  $RV_{95}$  pro kadmium v moči pro různá časová období v ČR



Kadmium v moči vykazuje výrazně sestupný trend, díky kterému se hodnoty dostaly pod zdravotně významné limitní hodnoty HBM I. Opět jsou zde patrné vyšší hodnoty u kuřáků oproti nekuřákům. Z grafu lze také odvodit vyšší hodnoty kadmia v moči u žen oproti mužům.

**Graf č. 5:** Referenční hodnoty RV<sub>95</sub> pro rtuť v moči pro různá časová období v ČR



Výsledky referenčních hodnot pro rtuť v moči vykazují sestupný trend. U žen jsou hodnoty výrazně vyšší především v prvních dvou časových obdobích. Vyšší průměrné hodnoty rtuti v moči u žen byly potvrzeny na základě hypotézy č. 8.

## 5 Diskuze

Metody lidského biomonitoringu jsou používány v některých zemích po celém světě. Nejnovější referenční hodnoty pro jednotlivé země jsou uvedeny v Tabulce č. 12. Některá sledovaná období nejsou totožná, navíc koncepty výzkumu a zpracování dat jednotlivých zemí mají rozdílná specifika, proto nelze z výsledných hodnot tvořit závěry o expozici obyvatelstva na úrovni států. Pro možnost porovnání byly některé referenční hodnoty kovů v moči RV<sub>95</sub> ČR (2009-2018) spočítány na µg/l.

**Tabulka č. 12:** Mezinárodní výsledky referenčních hodnot RV<sub>95</sub> (µg/l)

Prvek a matrice	Populační skupina	RV <sub>95</sub> Německo	RV <sub>95</sub> Kanada	RV <sub>95</sub> Belgie	RV <sub>95</sub> ČR (2009-2018)	P95 USA
<b>Olovo (krev)</b>	Dospělí	-	33	-	60	
	Muži	90	-	-	70	-
	Ženy	70	-	-	50	-
	Děti	35	15	-	27	-
<b>Kadmium (krev)</b>	Dospělí nekuřáci	1	0,83	-	0,8	-
	Děti	<0,3	0,27	-	0,7	-
<b>Rtuť (krev)</b>	Dospělí	2	2,3	-	2,6	(4,64)
	Děti	0,8	1,2	-	1,1	-
<b>Kadmium (moč)</b>	Dospělí	-	1,3	1,6	0,8	(0,9)
	Nekuřáci	0,8	-	-	-	-
	Děti	0,2	0,68	-	0,4	-
<b>Rtuť (moč)</b>	Dospělí	1	-	1,88	7,3	-
	Děti	0,8	-	-	1,2	-

Německý lidský biomonitoring (German Environmental Survey) je tomu českému velmi podobný, jelikož byl inspirací při zavádění HBM v České republice. GerES má delší historii a některé koncepty výzkumů byly do toho českého převzaty. Dalo by se říci, že s ohledem na sledování těžkých kovů máme oproti německému HBM aktuální hodnoty, především u dospělé populace. Poslední studie GerES III zabývající se koncentracemi těžkých kovů u dospělé populace proběhla

mezi lety 1997-1999 a referenční hodnoty z těchto výsledků jsou stále používány (Apel et al., 2017). U dětské populace proběhl poslední biomonitoring GerES V mezi lety 2014-2017, ovšem referenční hodnoty pro těžké kovy nejsou prozatím dostupné. Proto jsou zde uvedeny hodnoty ze studie GerES IV z období 2003-2006 (Schulz et al., 2009).

Výsledky referenčních hodnot z lidského biomonitoring v Kanadě CHMS který probíhal mezi lety 2007-2013 (Saravanabhavan et al., 2017), nejsou v horním intervalu konfidenčního intervalu CI P95, ale nesou přesnou hodnotu 95. percentilu. Dospělí probandi jsou ve věkovém rozmezí 20-79 let. Dětská populace je dále rozdělena na dvě subpopulace 3-5 a 6-19 let, v tabulce jsou hodnoty pro děti 6-19 let.

Mezi lety 2010-2011 proběhl lidský biomonitoring v Belgii. Cílem bylo zjistit referenční hodnoty a horní referenční limity 26 prvků v moči dospělých žijících na území Belgie. Z této studie byly do tabulky použity pouze dva výsledky (Hoet et al., 2013).

Lidský biomonitoring v USA se liší především výstupními hodnotami, které nejsou uváděny pomocí referenčních hodnot, ale Biomonitoringových ekvivalentů BE. V tabulce jsou uvedeny pouze dvě hodnoty 95. percentilu, které jsou nejvíce blízké pro námi užívané referenční hodnoty  $RV_{95}$ .

Výsledky referenčních hodnot napříč různými státy nevykazují velké rozdíly. Větší rozdíl referenčních hodnot můžeme vidět u rtuti v moči. Ve studii GerES byly  $RV_{95}$  pro rtuť počítány pouze u probandů bez amalgámových zubních výplní, toto rozdělení probandů v této práci nebylo provedeno. Rozdílné přístupy jednotlivých zemí by měl být vyřešen v rámci evropského projektu HBM4EU, který potrvá do roku 2021.



## 6 Seznam literatury

### 6.1 Literární zdroje

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological profile for Cadmium*. U.S. Department of Health and Human Services (září 2012). Dostupné z: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological profile for Copper*, 2. Relevance to Public Health. Public Health Service (září 2004). Dostupné z: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp132.pdf>

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Lead*. U.S. Department of Health and Human Services (květen 2019). Dostupné z: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological profile for Mercury*. U.S. Department of Health and Human Services (březen 1999). Dostupné z: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>

ANGERER J., EWERS U., WILHELM M.: Human biomonitoring: State of the art. *Int. J. Hyg. and Environ.-Health*, č. 210 (2007) s. 201-228

APEL P., ANGERER J., WILHELM M., KOLOSSA-GEHRING M.: *New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force and working principles of the German Human Biomonitoring Commission*. *Int. J. Hyg. and Environ.-Health*, č. 220 (2), (2017) s. 152-166

AYLWARD L. L., KIRMAN C. R., SCHOENY R., PORTIER C. J., HAYS S. M.: Evaluation of Biomonitoring Data from the CDC National Exposure Report in a Risk Assessment Context: Perspectives across Chemicals. *Environmental Health Perspectives*, č. 3 (2013) s. 287-294

BATÁRIOVÁ A., SPĚVÁČKOVÁ V., BENEŠ B., ČEJCHANOVÁ M., ŠMÍD J., ČERNÁ M.: *Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values*. *Int. J. Hyg. and Environ.-Health*, č. 209 (2006) s. 359-366

BENCKO V.: *Use of human hair as a biomarker in the assessment of exposure to pollutants in occupational and environmental settings*. *Toxicology* 101 (1995) s. 29-39

BENCKO V., CIKRT M., LENER J.: *Toxické kovy v životním a pracovním prostředí člověka*. Grada Publishing 1995. ISBN 80-7169-150-X

CREAGER A. N. H.: *Human bodies as chemical sensors: A history of biomonitoring for environmental health and regulation*. *Studies in History and Philosophy of Science* 70 (2018) s. 70-81

ČERNÁ M., JANOŠ T., PINKR GRAFNETTEROVÁ A., TUPÁ Z., VONDRÁŽKOVÁ N.: *Zdravotní důsledky expozice lidského organismu toxickým látkám ze zevního prostředí (biologický monitoring)*. Odborná zpráva za rok 2018. Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ČR ve vztahu k životnímu prostředí. Subsystém 5. Státní zdravotní ústav, Praha. září 2019

ČERNÁ M., KRSKOVÁ A.: *Biomonitoring – význam a použití pro hodnocení expozice populace chemickým (toxickým) látkám z prostředí*. *Praktický lékař* 90, č. 8 (2010) s. 474-479

ČERNÁ M., KRSKOVÁ A., ČEJCHANOVÁ M., SPĚVÁČKOVÁ V.: *Human biomonitoring in the Czech Republic: An overview*. *Int. J. Hyg. and Environ.-Health*, č. 215 (2012) s. 109-119

ČERNÁ M., SPĚVÁČKOVÁ V., BATÁRIOVÁ A., ŠMÍD J., ČEJCHANOVÁ M., OČADLÍKOVÁ D., BAVOROVÁ H., BENEŠ B., KUBÍNOVÁ R.: *Human biomonitoring system in the Czech Republic*. *Int. J. Hyg. and Environ.-Health*, č. 210 (2007) s. 495-499

ČERNÁ M., SPĚVÁČKOVÁ V., BENEŠ B., ČEJCHANOVÁ M., ŠMÍD J.: *Reference values for Lead and Cadmium in blood of Czech population*. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 14, č. 2 (2001) s. 189-192

ESTEBAN M., CASTAÑO A.: *Non-invasive matrices in human biomonitoring: A review*. *Environment International*, č. 35 (2009) s. 438-449

HAYS S. M., AYLWARD L. L., DRIVER J., ROSS J., KIRMAN C.: *Exposure and risk assessment: Comparison of external dose and biomonitoring based approaches*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 64 (3), (2012) s. 481-489

HAYS S. M., AYLWARD L. L., LAKIND J. S., BARTELS M. J., BARTON H. A., BOORAARD P. J., BTUNK C., DIZIO S., DOURSON M., GOLDSTEIN D. A., LIPSCOMB J., KILPATRICK M. E., KREWSKI D., KRISHNAN K., NORDBERG M., OKINO M., TAN Y.-M., VIAU C., YAGER J. W.: *Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 51 (2008) s. 4-15

HOET P., JACQUERYE C., DEUMER G., LISON D., HAUFROID V.: Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 51 (4), (2013) s. 839-849

KHOURY C., WERRY, K., HAINES D., WALKER M., MALOWANY M.: Human biomonitoring reference values for some non-persistent chemicals in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2009-2013. *Int. J. Hyg. and Environ.-Health*, č. 221 (4), (2018) s. 684-696

LOURO H., HEINÄLÄ M., BESSEMS J., BUEKERS J., VERMEIRE T., WOUTERSEN M., ENGELEN J., BORGES T., ROUSSELLE C., OUGIER E., ALVITO P., MARTINS C., ASSUNÇÃO R., SILVA M. J., PRONK A., SCHADDELEE-SCHOLTEN B., GONZALES M. D. C., ALBA M., CASTAÑO A., VIEGAS S., HUMAR-JURIC T., KONONENKO L., LAMPEN A., VINGGAARD M., SCHOETERS G., KOLOSSA-GEHRING M., SANTONEN T.: *Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: Current practices and recommendations for the future*. *Int. J. Hyg. and Environ.-Health*, č. 222 (2019) s. 727-737

MALÍŘ F., OSTRÝ V., PFOHL-LESZKOWICZ A., ROUBAL T.: Ochratoxin A exposure biomarkers in the Czech Republic and comparison with foreign countries. *Biomarkers*, Informa UK. (2012) s. 1-13

ROCKETT J. C., BUCK G. M., LYNCH C. D., PERREAULT S. D.: The Value of Home-Based Collection of Biospecimens in Reproductive Epidemiology. *Environmental Health Perspectives* 112 (1), (2004) s. 94-104

SARAVANABHAVAN G., WERRY K., WALKER M., HAINES D., MALOWANY M., KHOURY C.: Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2007-2013. *Int. J. Hyg. and Environ.-Health*, č. 220 (2), (2017) s. 189-200

SCHULZ C., ANGERER J., EWERS U., HEUDORF U., WILHELM M.: *Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV)*. Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency. *Int. J. Hyg. and Environ.-Health*, č. 212 (2009) s. 637-647

SCHULZ C., CONRAD A., BECKER K., KOLOSSA-GEHRING M., SEIWERT M., SEIFERT B.: *Twenty years of the German Environmental Survey (GerEs): Human biomonitoring – Temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure*. *Int. J. Hyg. Environ.-Health* 210 (2007) s. 271-297.

SCHULZ C., WILHELM M., HEUDORF U., KOLOSSA-GEHRING M.: *Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission*. Int. J. Hyg. Environ.-Health 215 (2011) s. 26-35

SILINS I., HÖGBERG J.: *Combined Toxic Exposures and Human Health: Biomarkers of Exposure and Effect*. Int. J. Environ. Res. Public Health, č. 8 (3), (2011) s. 629-647

SMOLDERS R., SCHRAMM K., NICKMILDER M., SCHOETERS G.: *Applicability of non-invasively collected matrices for human biomonitoring*. Environmental Health 8, 8 (2009)

SPĚVÁČKOVÁ V., KRŠKOVÁ A., ČEJCHANOVÁ M., WRANOVÁ K., ŠMÍD J., ČERNÁ M.: *Biologický monitoring v České republice – stopové prvky a profesionálně neexponovaná populace*. Klin. Biochem. Metab., 19 (40), č. 2 (2011) s. 101-107

SCHINDLER B. K., ESTEBAN M., KOCH H. M., CASTANO A., KOSLITZ S., CAÑAS A., CASTELEYN L., KOLOSSA-GEHRING M., SCHWEDLER G., SCHOETERS G., HOND E. D., SEPAI O., EXLEY K., BLOEMEN L., HORBAT M., KNUDSEN L. E., JOAS A., JOAS R., BIOT P., AERTS D., LOPEZ A., HUETOS O., KATSONOURI A., MAURER-CHRONAKIS K., KASPAROVA L., VRBÍK K., RUDNAI P., NARAY M., GUIGNARD C., FISCHER M. E., LIGOCKA D., JANASIK B., REIS M. F., NAMORADO S., POP C., DUMITRASCU I., HALZLOVA K., FABIANOVA E., MAZEJ D., TRATNIK J. S., BERGLUND M., JÖNSSON B., LEHMANN A., CRETТАZ P., FREDERIKSEN H., NIELSEN F., MCGRATH H., NESBITT I., CREMER K. De., VANERMEN G., KOPPEN G., WILHELM M., BECKER K., ANGERER J.: *The European COPHES/DEMOCOPHES project: Towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results*. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 217 (6), (2014) s. 653-661

STAHL R. G. Jr., BINGMAN T. S., HOKE A. G-E., HOKE R. A.: *Causality in Human Health and Ecological Risk Assessments*. Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal, č. 16. (2010) s. 74-86

ŠRÁM R. J., RÖSSNER P., ŠMERHOVSKÝ Z.: *Cytogenetic analysis and occupational health in the Czech Republic*. Mutation Research 566 (2004) s. 21-48

TEISINGER, J., FISEROVÁ-BERGEROVÁ, V., 1965. *Pulmonary retention and excretion of mercury vapors in man*. Ind. Med. Surg. 34, s. 580–584

VOGEL N., CONRAD A., APEL P., RUCIC E., KOLOSSA-GEHRING M.: *Human biomonitoring reference values: Differences and similarities between approaches for identifying unusually high exposure of pollutants in humans*. Int. J. Hyg. and Environ.-Health, č. 222 (2019) s. 30-33

WILHELM M., HEINZOW B., ANGERER J., SCHULZ C.: *Reassessment of critical effect by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and HBM II) for lead in blood of children and adults.* Int. J. Hyg. and Environ.-Health, č. 213 (4), (2010) s. 265-269

## 6.2 Internetové zdroje

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics: About the National Health and Nutrition Examination Survey. [online] © 15. 09. 2017 (**2017 c**) [cit. 31. 01. 2020]. Dostupné z: [https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about\\_nhanes.htm](https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about_nhanes.htm)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. National biomonitoring Program: Cadmium. [online] © 07. 04. 2017 (**2017 d**) [cit. 06. 04. 2020]. Dostupné z: [https://www.cdc.gov/biomonitoring/Cadmium\\_BiomonitoringSummary.html](https://www.cdc.gov/biomonitoring/Cadmium_BiomonitoringSummary.html)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. National Biomonitoring Program: *Environmental Chemicals*. [online] © 07. 04. 2017 (**2017 a**) [cit. 31. 01. 2020]. Dostupné z: [https://www.cdc.gov/biomonitoring/environmental\\_chemicals.html](https://www.cdc.gov/biomonitoring/environmental_chemicals.html)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. National Biomonitoring Program: *Lead*. Biomonitoring Summary. [online] © 07. 04. 2017 (**2017 b**) [cit. 31. 01. 2020]. Dostupné z: [https://www.cdc.gov/biomonitoring/Lead\\_BiomonitoringSummary.html](https://www.cdc.gov/biomonitoring/Lead_BiomonitoringSummary.html)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. National Biomonitoring Program: *Mercury*. [online] © 07. 04. 2017 (**2017 e**) [cit. 10. 04. 2020]. Dostupné z: [https://www.cdc.gov/biomonitoring/Mercury\\_BiomonitoringSummary.html](https://www.cdc.gov/biomonitoring/Mercury_BiomonitoringSummary.html)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics: *History*. [online] © 06. 11. 2015 [cit. 22. 03. 2020]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/history.htm>

Environmental Protection Agency (U. S. EPA): *Lead*. [online] © 12. 08. 2019 [cit. 06. 04. 2020]. Dostupné z: <https://www.epa.gov/lead/learn-about-lead>

HBM4EU: *HBM4EU Priority substances – emerging chemicals*. [online] © leden 2020 [cit. 17. 02. 2020]. Dostupné z: <https://www.hbm4eu.eu/the-substances/emerging-substances/>

IARC – International Agency for Research on Cancer: *Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-123*. [online] © 02. 11. 2018 [cit. 13. 04. 2020]. Dostupné z:

<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/ClassificationsAlphaOrder.pdf>

IARC – International Agency for Research on Cancer, World Health Organization: *Agents Classified by the IARC Monographs*. [online] © 1965-2020 [cit. 06. 03. 2020]. Dostupné z: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>

MRÁZ J., STRÁNSKÝ V.: *Biologické monitorování a biologické expoziční testy*. Státní zdravotní ústav. [online] © 04. 11. 2009 [cit. 07. 02. 2020]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/pracovni-prostredi/biologicke-monitorovani-a-biologicke-expozicni-testy>

PUKLOVÁ V.: COPHES-DEMOCOPHES Project. Státní zdravotní ústav. [online] © 11. 09. 2013 [cit. 06. 02. 2020]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/topics/environmental-health/human-biomonitoring/cophes-democophes-project>

Státní zdravotní ústav. *Odborné a souhrnné zprávy za roky 1994-2018*. Biologický monitoring. Zdraví a životní prostředí. [online] © 2020 [cit. 21. 03. 2020]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/zivotni-prostredi/odborne-zpravy-1>

Umwelt Bundesamt: *Exposure to chemicals in the human body can now be compared for all of Europe*. Press releases. č. 37/2019 [online] © 11. 10. 2019 [cit. 03. 02. 2020]. Dostupné z: <https://www.umweltbundesamt.de/en/press/pressinformation/exposure-to-chemicals-in-the-human-body-can-now-be>

Umwelt Bundesamt: *German Environmental Survey, GerES*. Assessing environmentally-related health risks. [online] © 11. 05. 2017 (2017 a) [cit. 03. 02. 2020]. Dostupné z: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-risks/german-environmental-survey-geres>

Umwelt Bundesamt: *German Environmental Survey, GerES 2014-2017*. Assessing environmentally-related health risks. [online] © 05. 12. 2017 (2017 b) [cit. 03. 02. 2020]. Dostupné z: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-risks/german-environmental-surveys/german-environmental-survey-2014-2017-geres-v#spotlight-on-the-young-generation>

Umwelt Bundesamt: *Reference and HBM Values*. Human Biomonitoring Commission. [online] © 29. 01. 2015 [cit. 21. 02. 2020]. Dostupné z: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values>

Umwelt Bundesamt: *UBA heads the set-up of an European Human Biomonitoring system.* [online] © 07. 12. 2016 [cit. 03. 02. 2020]. Dostupné z: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/uba-heads-the-set-up-of-an-european-human>

## Seznam obrázků

1. Schéma vztahu expozice – účinek a možnosti různých úrovní monitorování.....16
2. Vzorec pro výpočet konfidenčního intervalu pro 95. percentil.....44

## Seznam grafů

1. Referenční hodnoty RV<sub>95</sub> pro olovo v krvi pro různá časová období v ČR.....50
2. Referenční hodnoty RV<sub>95</sub> pro kadmium v krvi pro různá časová období v ČR....51
3. Referenční hodnoty RV<sub>95</sub> pro rtuť v krvi pro různá časová období v ČR.....51
4. Referenční hodnoty RV<sub>95</sub> pro kadmium v moči pro různá časová období v ČR...52
5. Referenční hodnoty RV<sub>95</sub> pro rtuť v moči pro různá časová období v ČR.....53

## Seznam tabulek

1. Charakteristika sledovaných toxických látek.....32
2. Charakteristika sledovaných fyziologických látek a benefitních prvků.....33
3. Hodnoty HBM I a HBM II pro olovo, kadmium a rtuť.....41
4. Základní rozdělení probandů do stanovených kohort.....42
5. Počet analyzovaných hodnot ve sledovaných kategoriích u dospělých.....43
6. Počet analyzovaných hodnot ve sledovaných kategoriích u dětí.....43
7. Výsledné hodnoty olova v krvi u dospělé a dětské populace (µg/l).....44
8. Výsledné hodnoty kadmia v krvi u dospělé a dětské populace (µg/l).....45
9. Výsledné hodnoty rtuti v krvi u dospělé a dětské populace (µg/l).....45
10. Výsledné hodnoty kadmia v moči u dospělé a dětské populace (µg/g).....46
11. Výsledné hodnoty rtuti v moči u dospělé a dětské populace (µg/g).....46
12. Mezinárodní výsledky referenčních hodnot RV<sub>95</sub> (µg/l).....54