

Zaskrbljujoče nove kemikalije v kontekstu nacionalnega in evropskega programa humanega biomonitoringa

Janja Snoj Tratnik¹,

Darja Mazej¹, Marta Jagodic Hudobivnik¹, Anja Stajnik¹, Zdenka Šlejkovec¹, Tina Kosjek¹, Žiga Tkalec¹, David Kocman¹, Rok Novak¹, Ingrid Falnoga¹, Joško Osredkar³, Alenka Sešek-Briški³, Mladen Krsnik³, Alfred B. Kobal³, Boštjan Križanec⁴, Lijana Kononenko⁵, Ivan Eržen², Milena Horvat¹

¹ Institut Jožef Stefan, Odsek za znanosti o okolju

² Nacionalni inštitut za javno zdravje

³ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Inštitut za klinično kemijo in biokemijo

⁴ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano

⁵ Ministrstvo za zdravje, Urad za kemikalije RS

Kemijska varnost za vse, Kranj, 1. 12. 2022

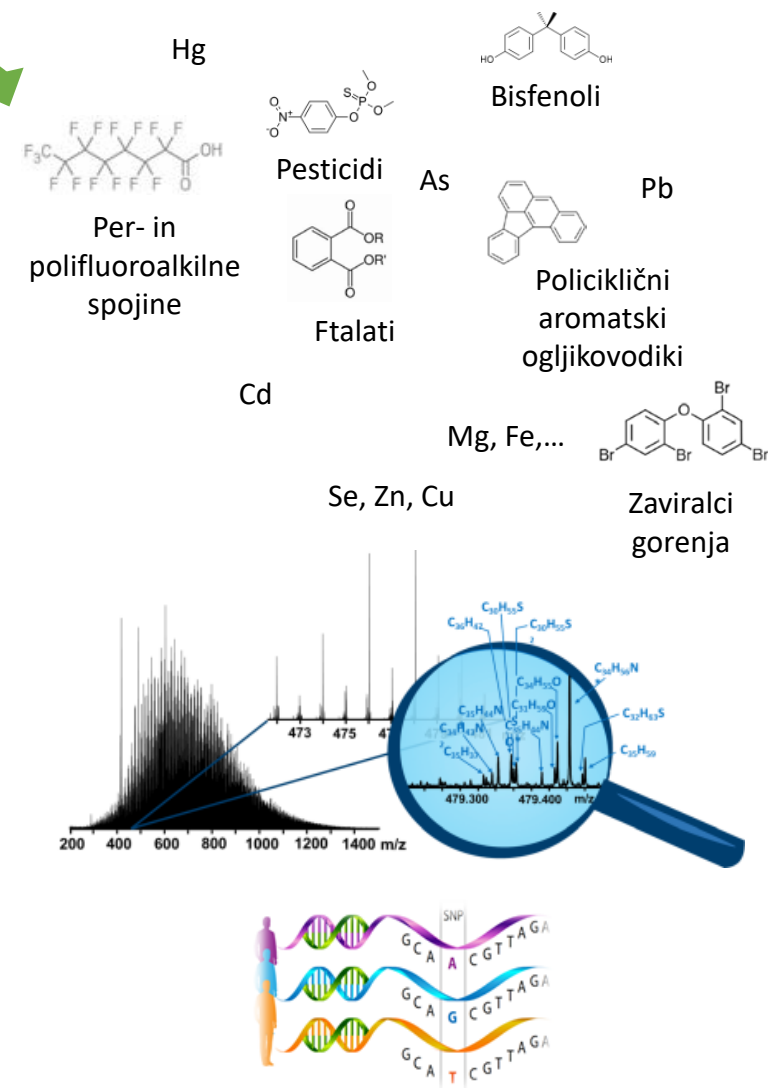
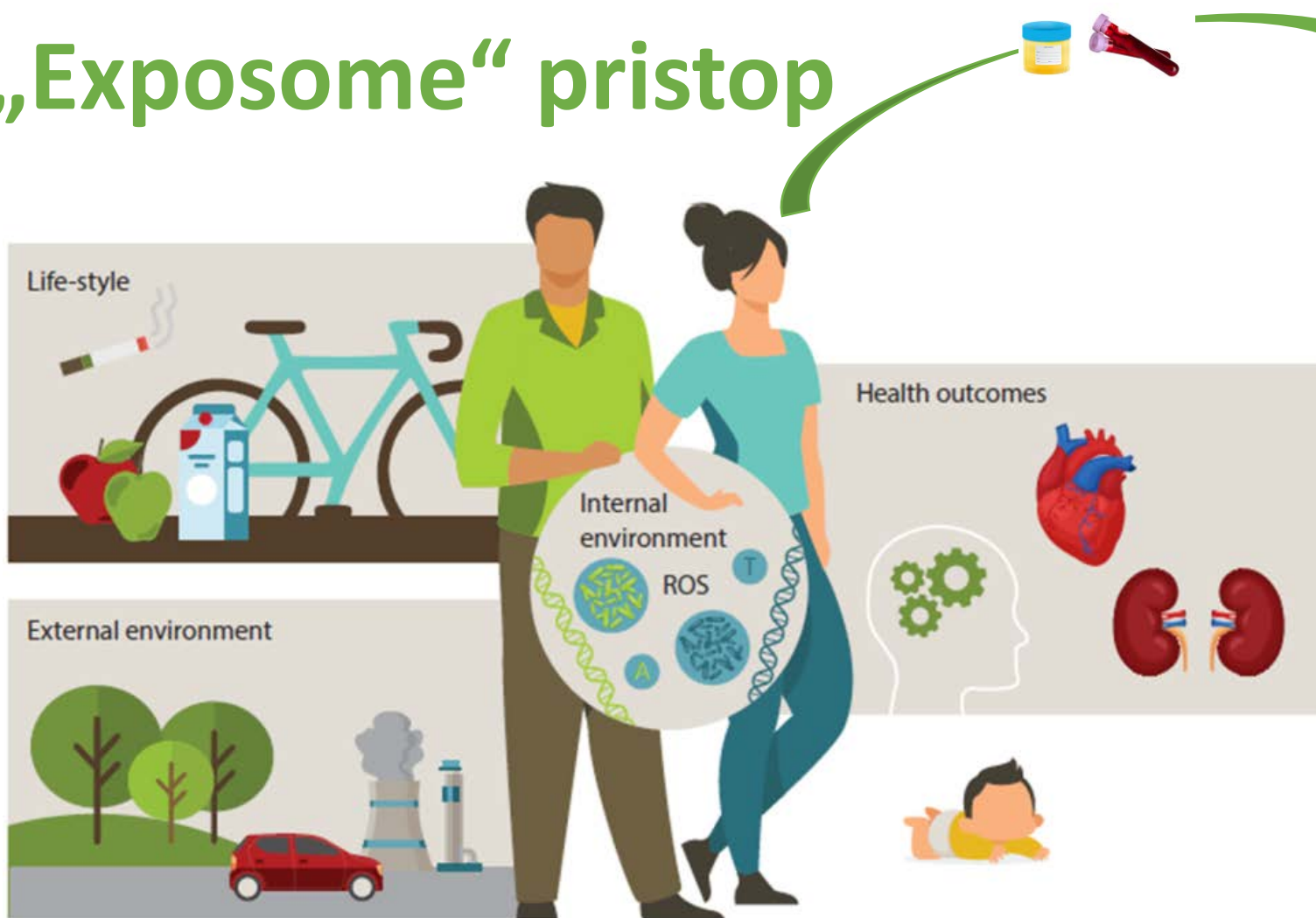
Humani biomonitoring (HBM)

- **Biomonitoring v ljudeh** = merjenje koncentracij kemikalij v krvi, urinu, slini, semenski tekočini, izdihanem zraku, materinem mleku, laseh, nohtih ali tkivih.
- Pridobljeni HBM podatki odražajo celotno obremenitev telesa s kemikalijami, ki je rezultat **vseh poti izpostavljenosti**, in tudi variabilnosti med posamezniki (na račun razlik v presnovi in stopnji izločanja kemikalij).



Končni cilj HBM je povezati informacije o ravni **izpostavljenosti**, **občutljivosti**, in **učinkih**, z namenom da bi bolje razumeli posledice izpostavljenosti okoljskim kemikalijam na zdravje → **izboljšana ocena tveganja za zdravje**

„Exposome“ pristop



Nacionalni HBM program

Podlaga za izvajanje: Zakon o kemikalijah (Uradni list RS, št. [110/03](#) - prečiščeno besedilo, [11/01](#) - ZFFS, [47/04](#) - ZdZPZ, [61/06](#) ZBioP, [16/08](#) in [9/11](#)) ([neuradno prečiščeno besedilo](#))

51.a člen (biomonitoring kemikalij)

Naročnik: Urad RS za kemikalije, Ministrstvo za zdravje

Izvajalec: Institut Jožef Stefan (prof. dr. Milena Horvat), Nacionalni Institut za javno zdravje (prof. dr. Ivan Eržen)

Podizvajalci: UKC Ljubljana, Regionalne bolnišnice in zdravstveni domovi, NLZOH

Kratkoročni cilji:

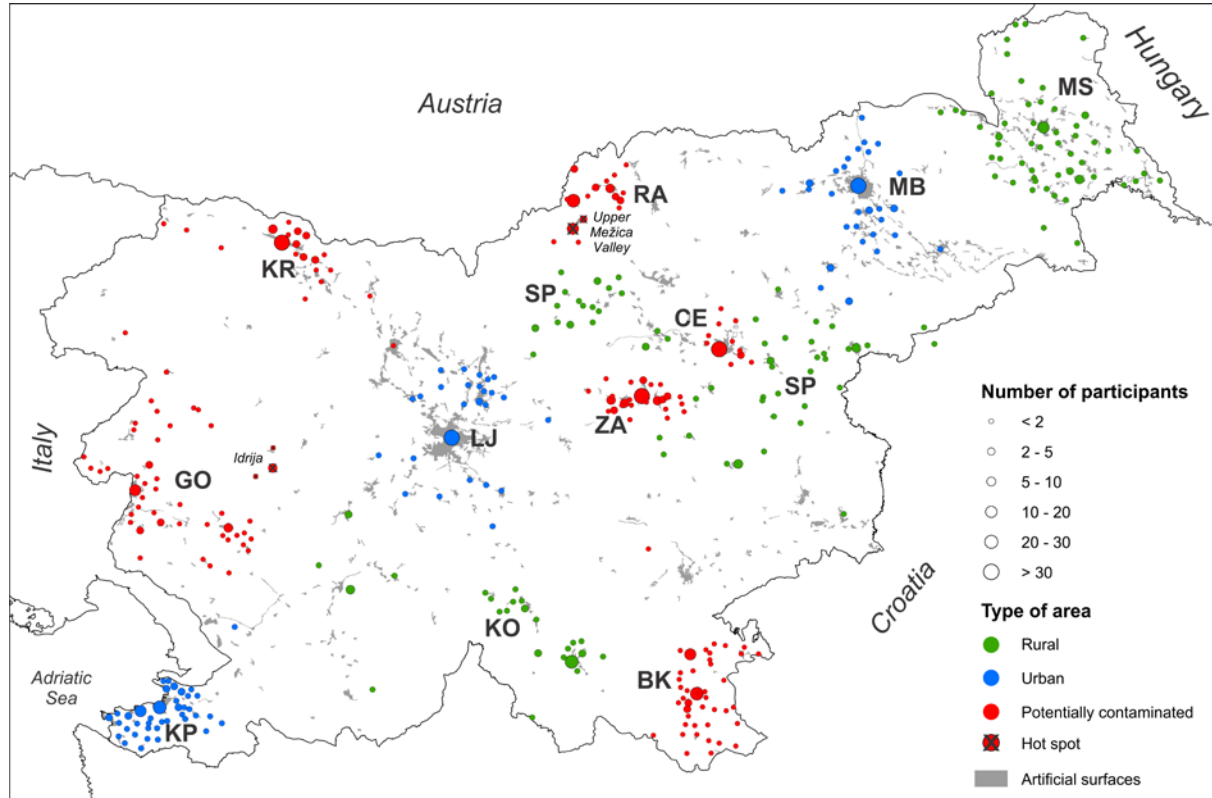
Pridobitev podatkov
o izpostavljenosti prebivalstva:

- osnovne vrednosti
- razlike v izpostavljenosti glede na geografsko lego

Dolgoročni cilji:

- časovni trendi
- ocena tveganja za zdravje ljudi
- zagotoviti ukrepe za zmanjšanje tveganja

Prvi nacionalni HBM: Izbrana območja



Geografska porazdelitev preiskovancev. Krogi označujejo celotno število rekrutiranih ljudi v posameznem naselju.

Podatkovna baza vključuje **1084 oseb**
(536 žensk in 548 moških)

- Matere prvega otroka, ki dojijo in moški iz istega območja
- Starost: 18-49 let
- 12 območij: **podeželsko okolje, mestno okolje** in okolje, ki je **potencialno obremenjeno** zaradi pretekle človekove dejavnosti.
- **50 žensk in 50 moških** v vsakem območju = skupaj 1200

Pilotna faza (3 območja): 2007-2010
Bela Krajina, Ljubljana, Kočevje in Cerknica

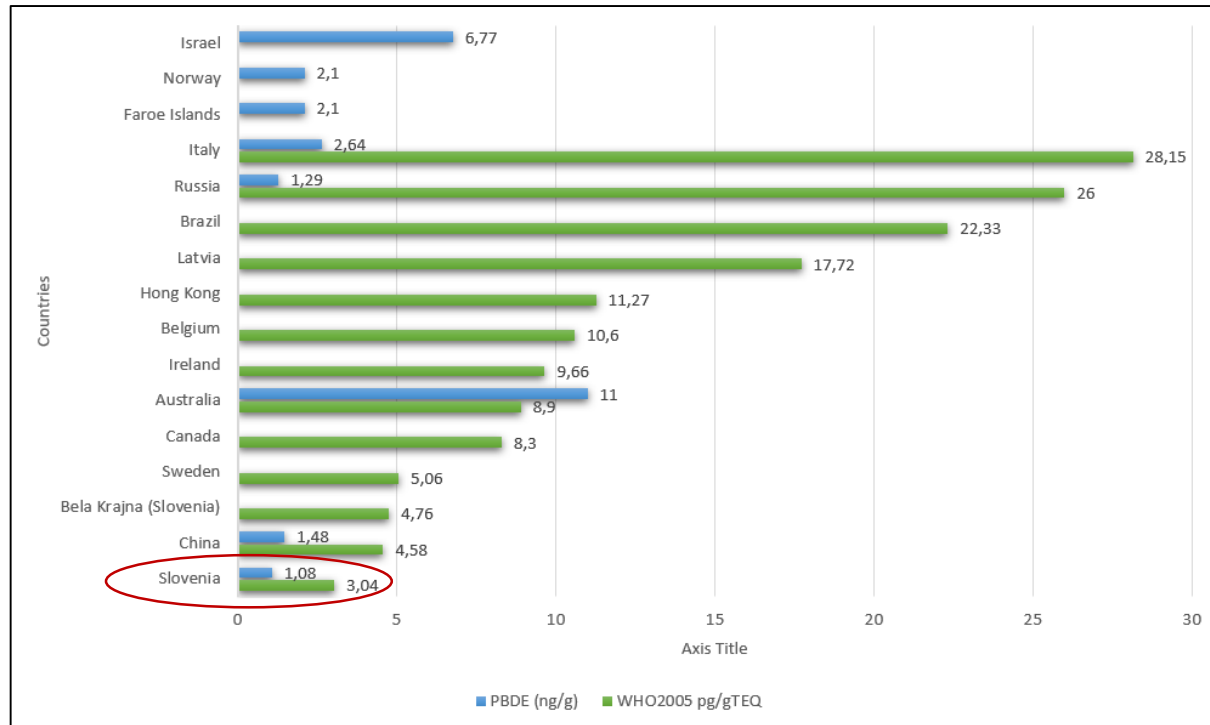
Nadaljevalna faza (9 območij): 2011-2015
Celje, Idrija in Posočje, Koper, Jesenice, Maribor, Pomurje, Mežiška dolina, Savinjsko-Posavska, Zasavje

Prvi nacionalni HBM: Izbrane skupine kemikalij

Prvi nacionalni program HBM:

- Elementi v sledovih (kovine)
- Obstojna organska onesnaževala →
 - Organoklorni pesticidi,
 - Poliklorirani bifenili (PCB) – indikatorski,
 - Poliklorirani dibenzo dioksini (PCDD) in poliklorirani dibenzo furani (PCDF) ter dioksinom podobni PCB,
 - Polibromirani difeniletri (PBDE)
- **Drugi nacionalni program HBM (dodatne analize obstoječih vzorcev):**
 - Bisfenoli, parabeni, triklozan
 - Ftalati in DINCH
 - Policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH)

Rezultati HBM I: Obstojna organska onesnažila



Toksikološki ekvivalenti (TEQ, WHO 2005) in koncentracije PBDE

- Vse izbrane spojine zaznane v vzorcih materinega mleka
- Vrednosti nizke za vse izbrane spojine

Zaviralci gorenja (PBDE-ji):

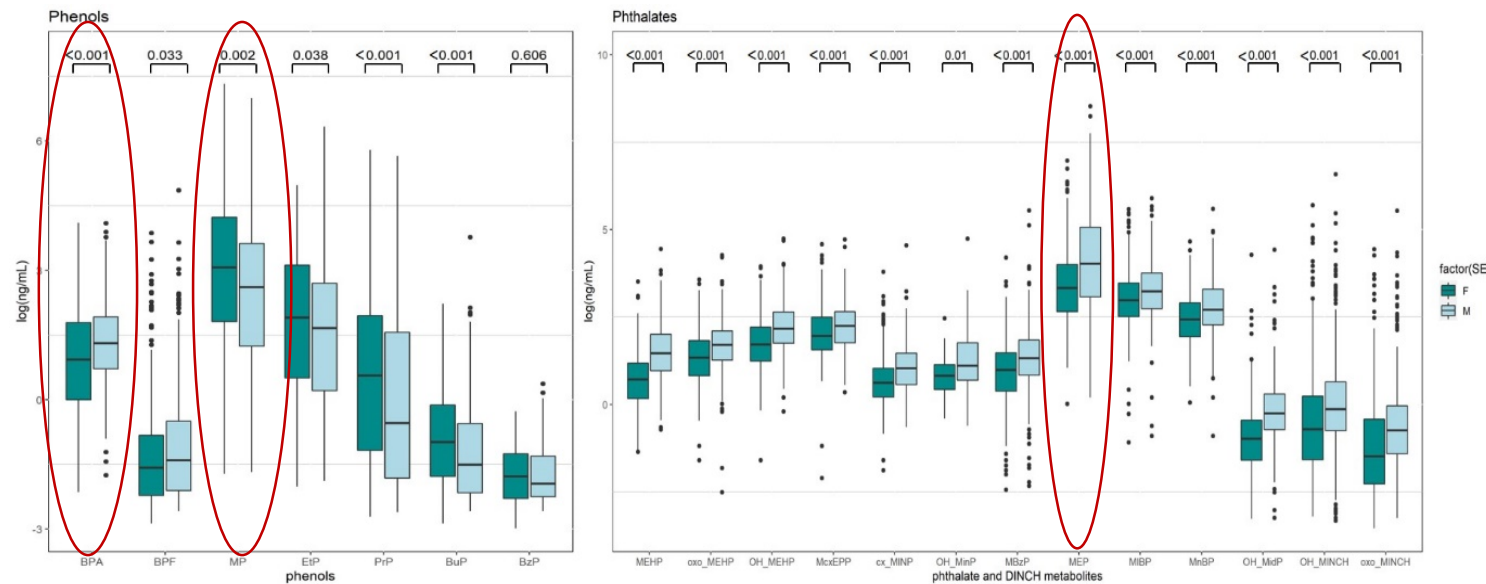
- Samo en vzorec višji od vrednosti značilne za neobremenjena okolja
- Zasavje (plazma) ↑
- Kočevje in Cerknica (materino mleko) ↑

Rezultati HBM I: fenoli, ftalati in DINCH



Bisfenol A Metil paraben

Monoetil ftalat

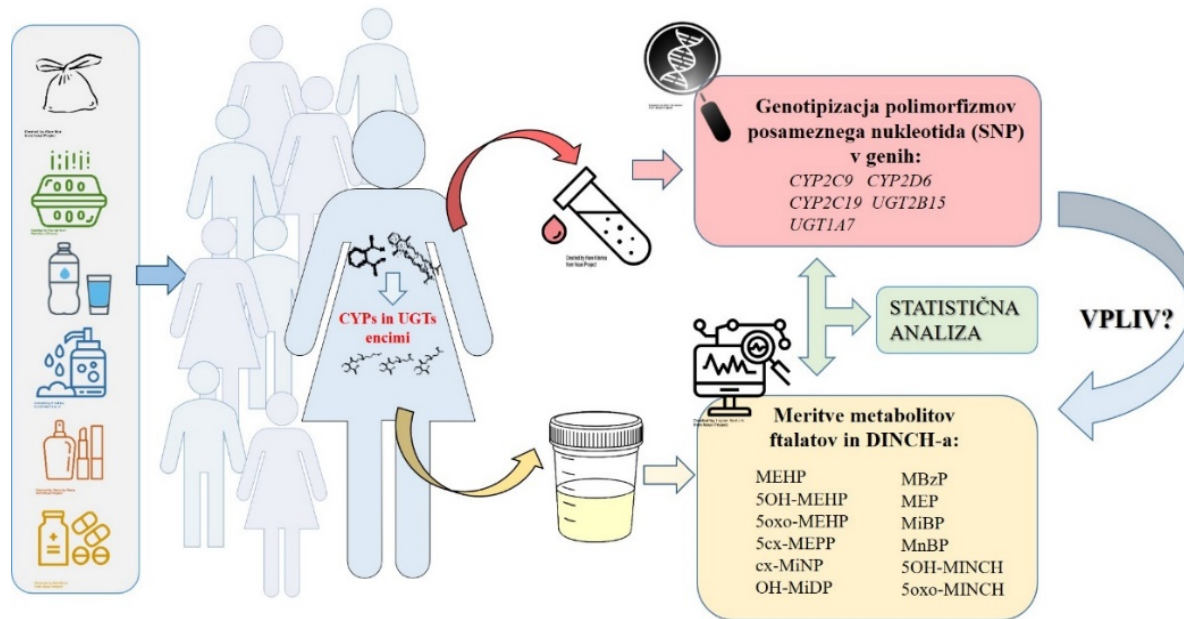


Log transformirane koncentracije fenolov, ftalatov in DINCH (ng/mL) v urinu glede na spol (F = ženske, M = moški).

- **Moški** ↑ ftalati, BPA in BPF
- **Doječe matere** ↑ parabeni
- **Urbana in industrijska območja** ↑ vsi presnovki
- Časovni trend - odraz situacije na trgu!
- Vrednosti posameznih presnovkov ne kažejo povečanega tveganja za zdravje

Rezultati HBM I: ftalati in DINCH

Genetska variabilnost med posamezniki



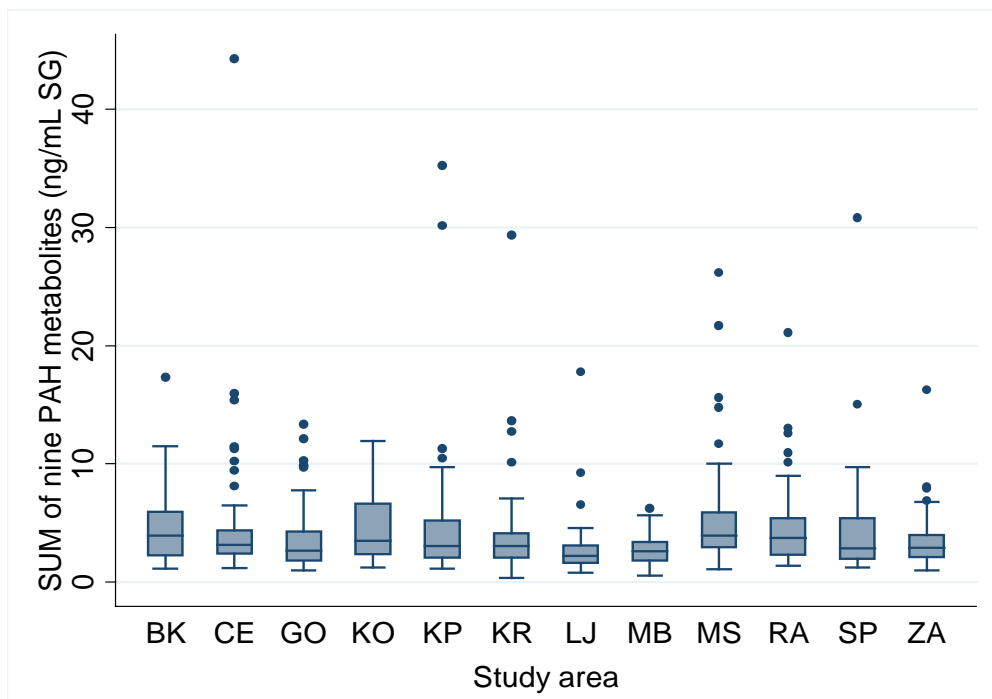
bis(2-etilheksil) ftalat

- ***CYP2C9* variantni alel:** zmanjšana presnova iz primarnega presnovka v sekundarne presnovke
- ***CYP2C19* variantni alel:** povečano izločanje vseh presnovkov ftalatov



Pomemben vpliv genetske predispozicije na občutljivost posameznikov na škodljive učinke teh kemikalij

Rezultati HBM I: Policiklični aromatski ogljikovodiki



- Najvišje koncentracije v urinu določene za NAFTALEN, najnižje za PIREN
- **Moški** ↑ vrednosti vseh presnovkov

Višje vrednosti povezane s:

- kajenjem
- kurjenjem biomase
- nižjo stopnjo izobrazbe
- bližino cest
- Izpusti delcev (PM10) – industrija

Drugi nacionalni HBM program v Sloveniji

Otroci 6 - 9 let (2. – 4. razred)

Najstniki 12 - 15 let (7. – 9. razred)

Vzorci: prvi jutranji urin, venska kri, lasje

Izbrane kemikalije: elementi v sledovih, ftalati in DINCH, fenoli, zaviralci gorenja, pesticidi, PAH, per- in polifluoroalkilne spojine (PFAS)

Standardni klinični markerji: hemogram, kazalci ledvičnih poškodb, holesterol, trigliceridi,...

Markerji občutljivosti: genotipizacija



200 otrok / območje

100 otrok, 100 najstnikov

50 : 50 fantje : dekleta

Drugi nacionalni HBM

2018: Pilotna študija v Prekmurju

2019 - 2022:

Mežiška dolina, Celje, Jesenice, Vrhnika
(dodana še Logatec in Prestranek)

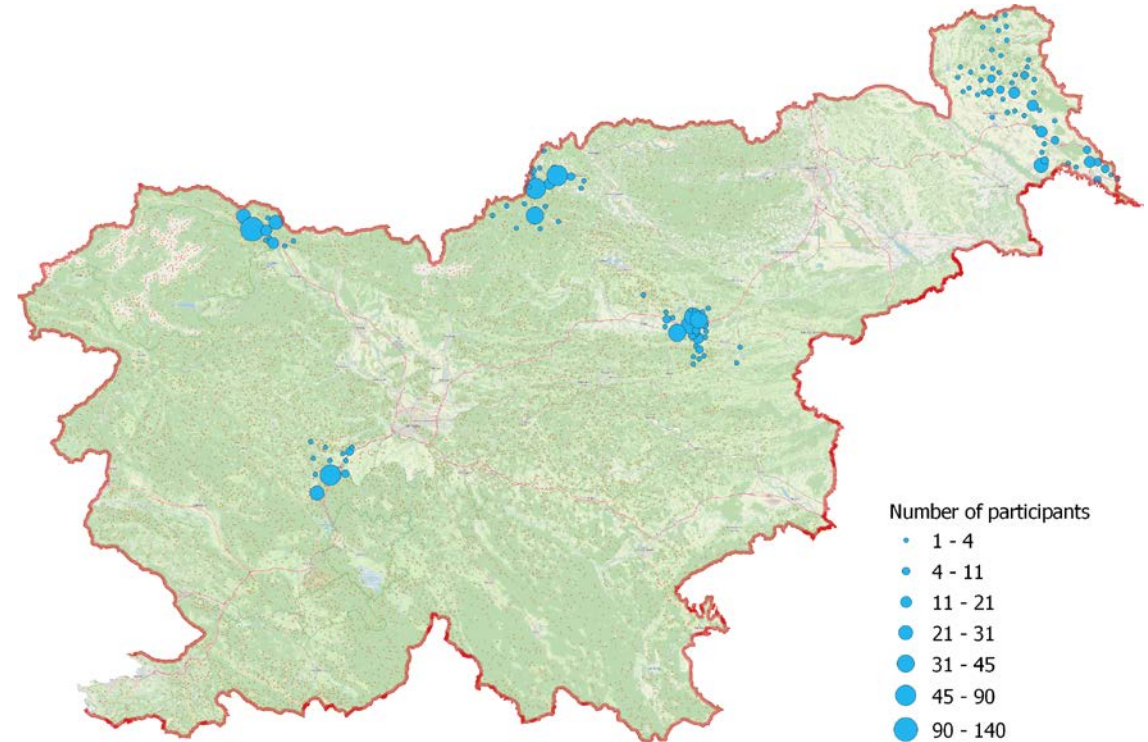
2022 - 2023:

Zasavje

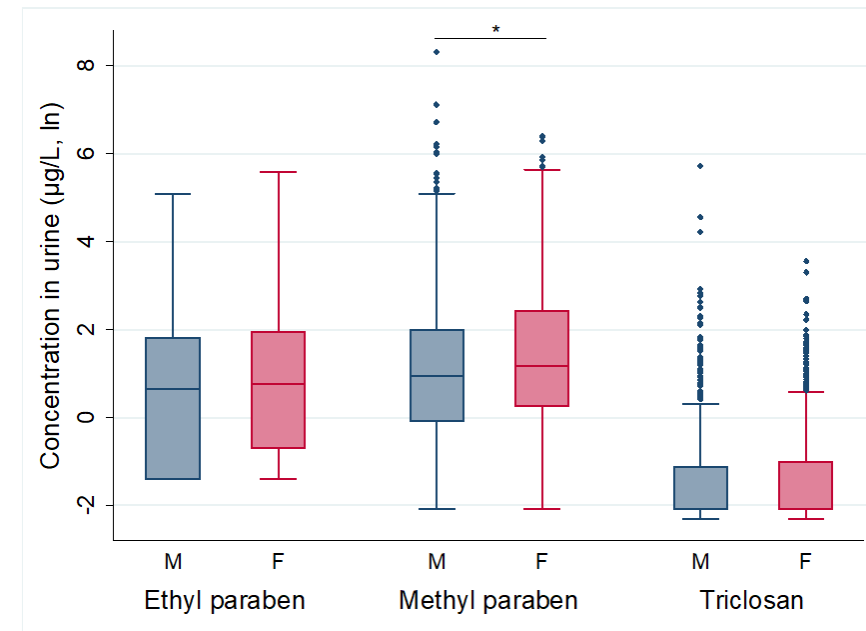
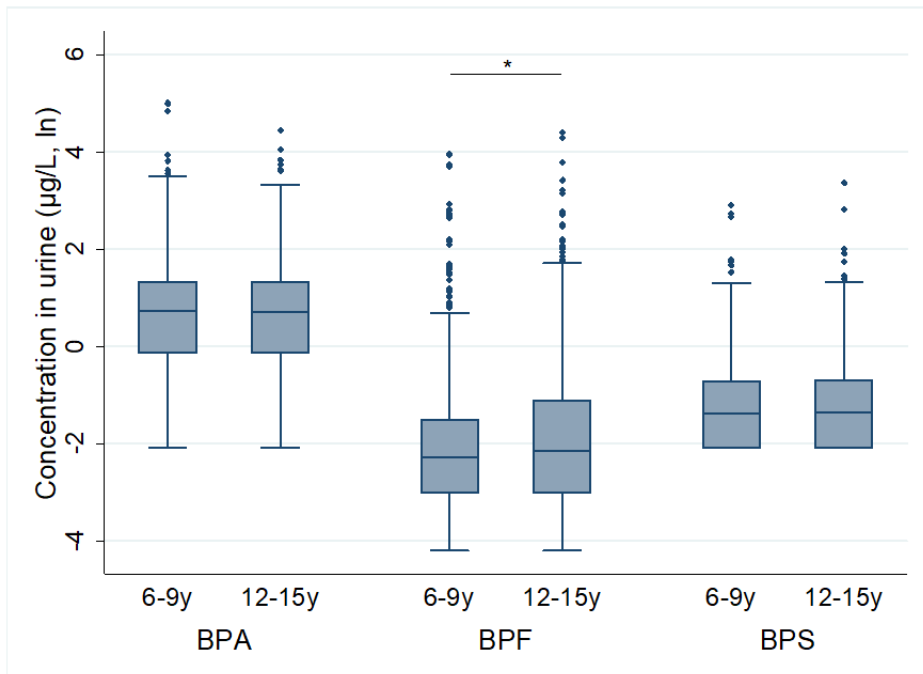
Idrija in Posočje

Obalno območje (Koper)

Bela krajina



Rezultati HBM II: Bisfenoli, parabeni in triklozan



- **BPF: najstniki > otroci** (mastna hrana)
- Ni razlike med spoloma

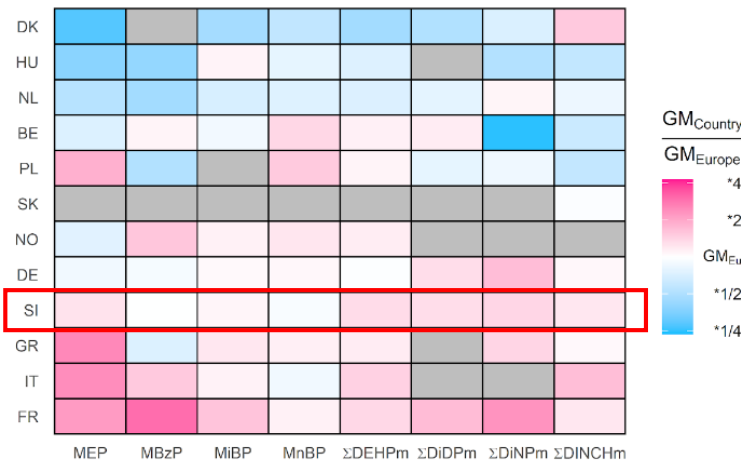
- **Metil paraben: Dekleta > fantje** (parfum, šminka!)
- Ni razlike med starostnima skupinama

Rezultati HBM II: mehčalci plastike (ftalati in DINCH)



Otroci (6-11 let)

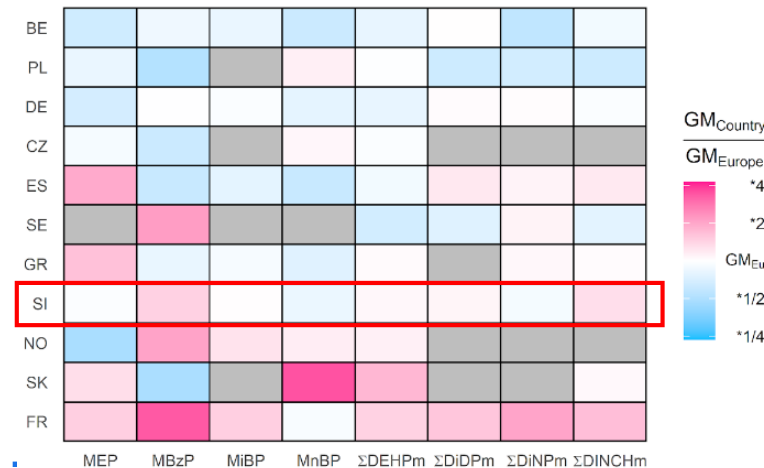
Children, µg/L



Najvišje vrednosti:
DEHP > MiBP > MEP

Najstniki (12-18 let)

Adolescents, µg/L



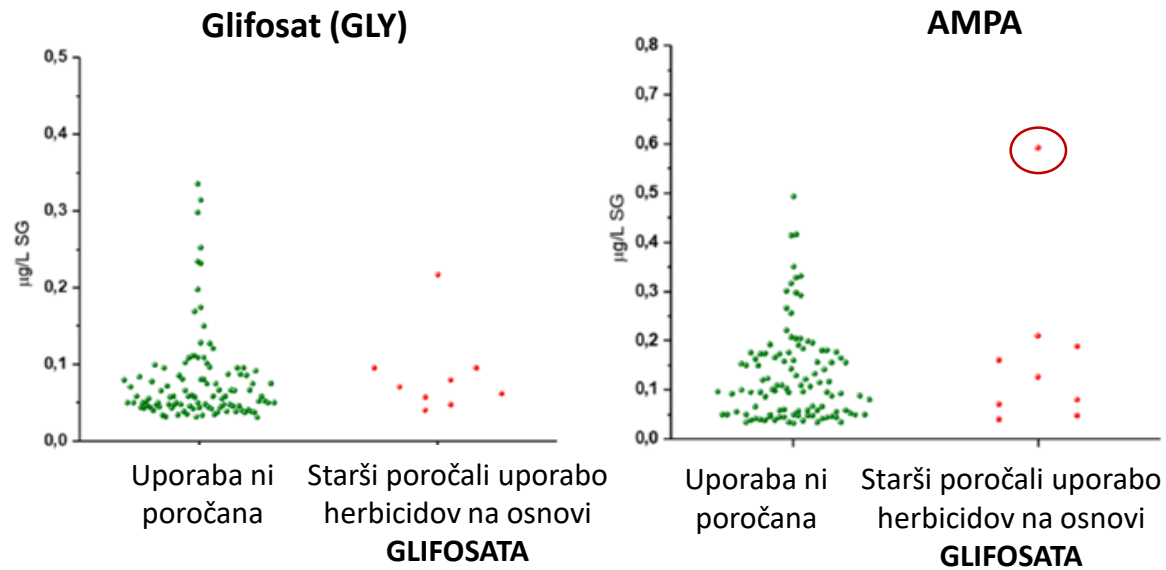
Najvišje vrednosti:
MEP > DEHP > MiBP

- V splošnem **otroci** > najstniki
- 3 - 5 % preiskovancev preseglo „varno mejo“ za izpostavljenost, predvsem za DiBP in DnBP

Evropska študija v sklopu projekta HBM4EU

Vogel in sod., poslano v *International Journal of Hygiene and Environmental Health*

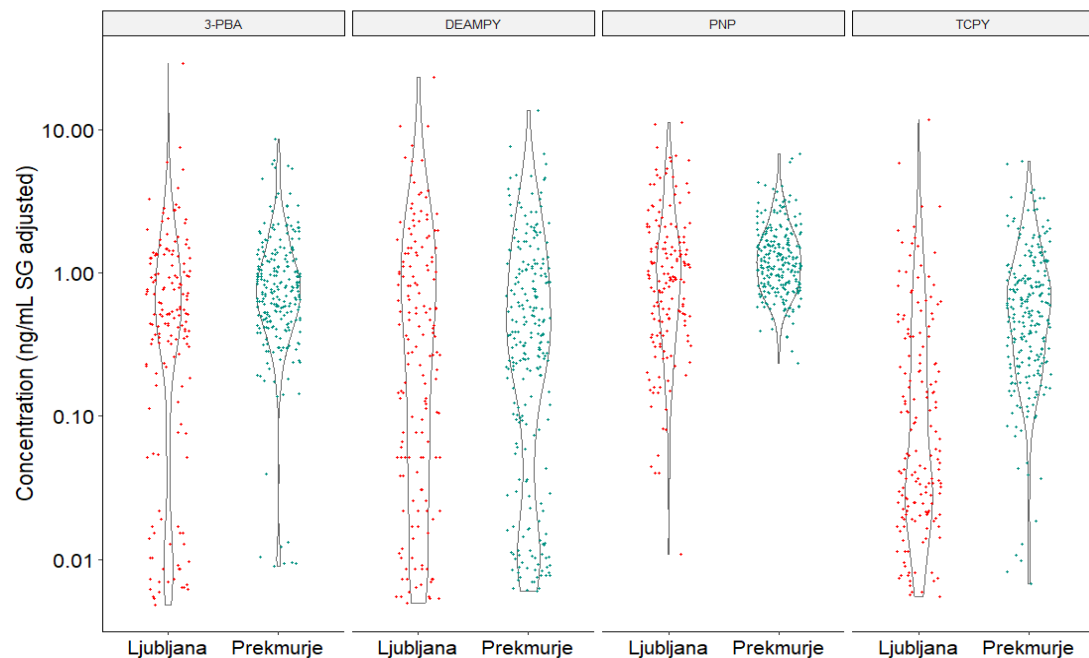
Rezultati HBM II: Pesticidi



Stajniko in sod., *Environment International* 143 (2020)

- Stopnja zaznave:**
- GLY: 27% vzorcev
 - AMPA: 50% vzorcev
 - **Vrednosti nižje kot v študijah drugje po svetu!**
 - AMPA : **Otroci** > najstniki
 - GLY, AMPA: **Fantje** > dekleta (najstniki)
 - AMPA: Goričko < **Ravninski del & Lendavske gorice**
 - Uživanje **polnozrnatega riža** in **oreškov** ↑

Rezultati HBM II: Organofosforni pesticidi



Acronym	Analyte	Pesticide	Principal uses	Status (legislation)
DEAMPY	2-diethylamino-6-methylpyrimidin-4-ol	Pirimiphos	All crops, specially fruits and citrus plantations and agricultural facilities	Approved
PNP	4-nitrophenol	Parathion		Not approved (01/520/EC)
TCPY	3,5,6-trichloro-2-pyridinol	Chlorpyrifos		Not Approved ((EU) 2020/18)
3-PBA	3-phenoxybenzoic acid	Common pyrethroids	Parks and gardens, forestry plantations, agricultural crops, pets and lice	Approved

- Najvišje koncentracije: presnovek PARATIONA (PNP)
- **3-PBA**: višje koncentracije kot v podobnih študijah pri otrocih
- **TCPY**: **Otroci** > najstniki
- PNP: pomlad > zima
- TCPY: zima > pomlad
- Podobne vrednosti pri otrocih iz Ljubljane in Prekmurja
- Vrednosti posameznih presnovkov NE kažejo povečanega tveganja za zdravje

Bravo in sod., *Environment International* 134 (2020)

Bravo in sod., oddano v *Environment International*

Rezultati HBM II: PFAS

Objava v pripravi (Runkel in sod.)

Preliminarni rezultati:

- **Nizke koncentracije v slovenski populaciji**

Rezultati skladni z ugotovitvami evropske študije na najstnikih (*objava v pripravi*):

- morska hrana in jajca kot glavni vir izpostavljenosti
- Severna in zahodna regija > južna in vzhodna regija Evrope



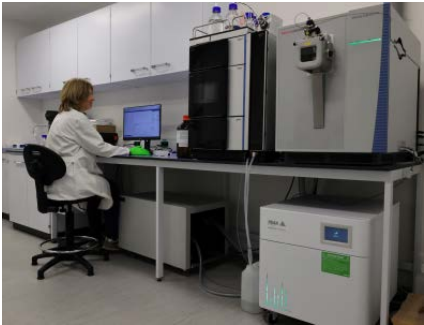
„Forever chemicals“

- Vse-prisotne
- Obstoje v okolju

Novi metodološki pristopi

Inovativne metode in orodja za vzorčenje

- Presejalne analize potencialno prisotnih biomarkerjev zaskrblijujočih novih kemikalij
- Ne-tarčne analize



Načrti za razvoj v sklopu HBM



Izzivi pri izboljšanju ocene tveganja

Ocena izpostavljenosti občutljivejših populacij (prenatalno, novorojenčki,...)

- Zaskrblijujoče nove kemikalije
- Zmesi
- Sistemi zgodnjega opozarjanja

Trenutni razvoj v sklopu HBM: Ne-tarčne analize

- Identifikacija biomarkerjev izpostavljenosti z agnostičnim pristopom
- Uporaba visokoločljivostne masne spektrometrije
- **Identificirali 72 biomarkerjev izpostavljenosti**
- Med njimi tudi spojine, ki še niso del rednega monitoringa
- Med temi 7 spojin z neznano rabo in izvorom
- Zaznali tudi presnovki treh pesticidov, ki so prepovedani za uporabo v EU!

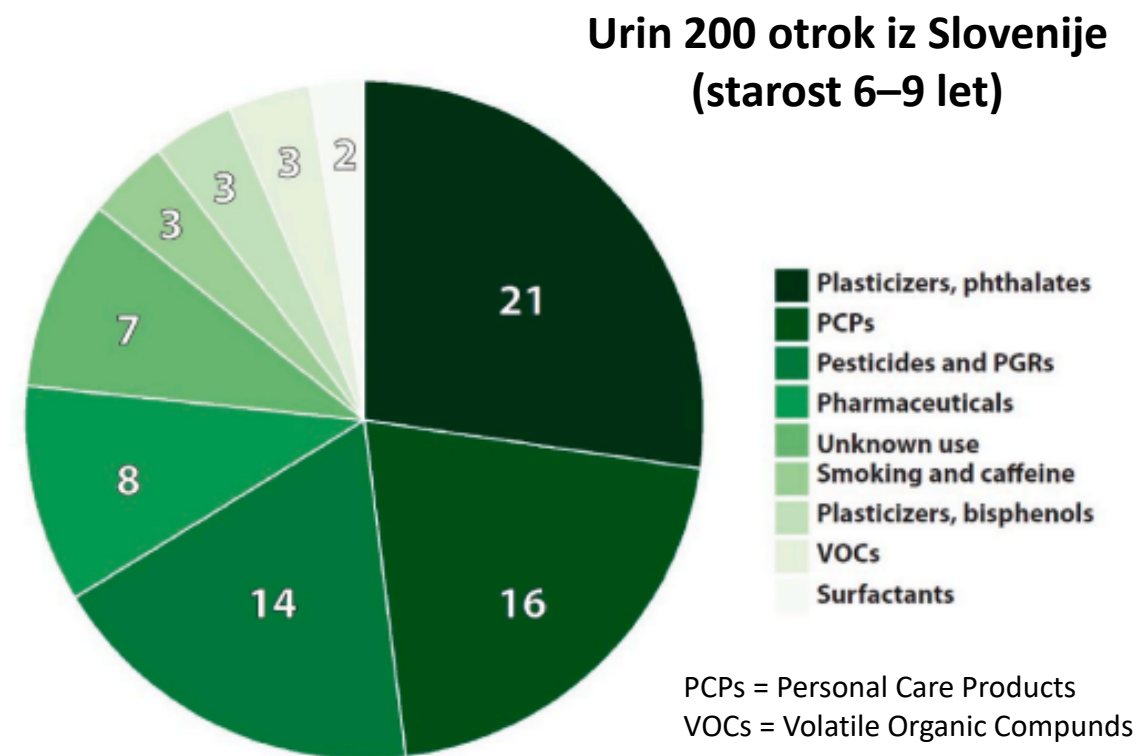


Fig. 2. Pie chart illustrating the main groups of identified BoEs with number of BoE in each group.

Trenutni razvoj v sklopu HBM: Evropske HBM iniciative

PARC = European Partnership for the
Assessment of Risks from Chemicals



2017-2022



2022-2029

Prioritetne skupine kemikalij: per- in polifluoroalkilne spojine (PFAS), ftalati in DINCH, fenoli, zaviralci gorenja, pesticidi, policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH), kovine, UV filtri, akrilamidi, zmesi kemikalij

Identifikacija novih markerjev učinkov in občutljivosti: „Adverse Outcome Pathways“ in eksperimentalne študije

Poenotenje nacionalnih in regionalnih študij:

Harmonizacija metodologije & kontrola in zagotavljanje kakovosti kemijskih analiz



Povezovanje izpostavljenosti in zdravstvenih izidov: vzpostavljanje dolgoročne podatkovne infrastrukture



Napredne metode za oceno tveganja za zdravje (zmesi!)

PARC: Evropsko partnerstvo za oceno tveganja za zdravje (2022-2029)



Krepitev dolgoročnih kapacitet (znanje, infrastruktura) za aktivnosti vezane na oceno tveganja za zdravje zaradi izpostavljenosti kemikalijam iz okolja



Slovensko partnerstvo:

Koordinator nacionalnega vozlišča PARC	Nacionalni inštitut za javno zdravje	
Nacionalni upravni odbor PARC	Ministrstvo za zdravje	Direktorat za javno zdravje – predsednik Urad Republike Slovenije za kemikalije – namestnik
	Ministrstvo za kmetijstvo gozdarstvo in prehrano	Uprava Republike Slovenije za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin
	Ministrstvo za izobraževanje znanost in šport	
Podpisnika pogodbe PARC	Nacionalni inštitut za javno zdravje	Institut Jožef Stefan
Pridruženi partnerji PARC	Agencija Republike Slovenije za okolje	Geološki zavod Slovenije
	Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano	Kemijski inštitut
	Onkološki inštitut Ljubljana	Nacionalni inštitut za biologijo
	Univerzitetni klinični center Maribor –Klinika za ginekologijo in perinatologijo	Univerza v Ljubljani – Fakulteta za farmacijo Univerza v Mariboru Medicinska fakulteta
Zunanji deležniki PARC	Slovensko zdravniško društvo – Sekcija za šolsko, študentsko in adolescentno medicino	Slovensko toksikološko društvo Agencija Republike Slovenije za raziskovanje

Povzetek

- HBM je učinkovito orodje za ugotavljanje izpostavljenosti kemikalijam **iz različnih virov hkrati** na račun okolja v katerem živimo ter življenjskega sloga (prehrana, navade/razvade,...).
- Odraža razlike med posamezniki (presnova, prehranjenost,...).
- Otroci in najstniki so še posebej ranljivi za učinke stresorjev iz okolja, zato je dolgoročni namen HBM varovanje njihovega zdravja.
- Ugotovitve, ki so rezultat različnih HBM študij, **izboljšujejo oceno tveganja**.

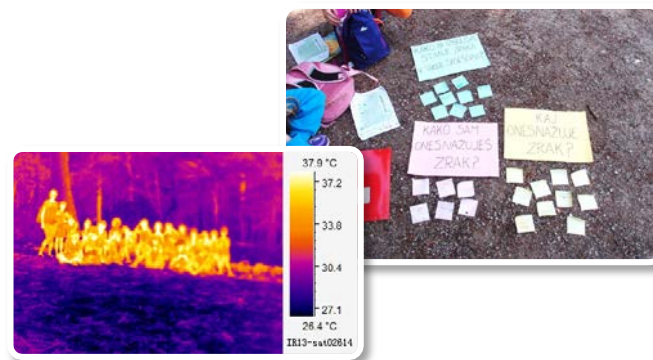
Skupnostna znanost na šoli

SKUPNOSTNA ZNANOST

Koncept kjer so udeleženci raziskave tudi sami raziskovalci, ki so-ustvarjajo raziskovalna vprašanja, metode zbiranja in analize podatkov, ter njihovo interpretacijo in diseminacijo.

TEHNIČNI DAN

Delo na šoli – priprava programa in izvedba tehničnega dneva z učenci/dijaki v vlogi ljubiteljskih raziskovalcev preko konceptov skupnostne znanosti.



RAZISKOVALNE NALOGE

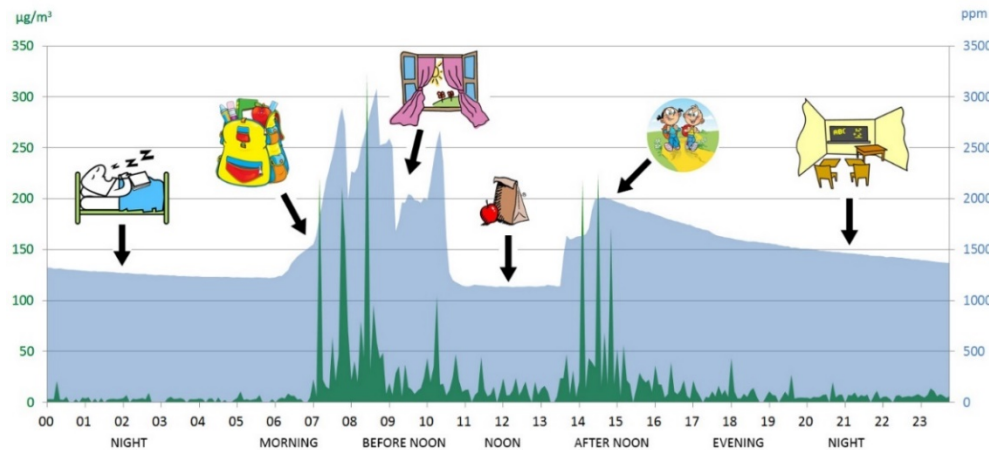
Uporaba nizkocenovnih senzorjev je lahko prijazna učencem/dijakom, podatki so dosegljivi in omogočajo preproste interpretacije.

RAZISKOVALNI KROŽEK

Samostojno raziskovanje parametrov okolja, ki vplivajo na naše zdravje in počutje s pomočjo poklicnih raziskovalcev v okviru krožka na šoli.

KONTAKT: david.kocman@ijs.si

Skupnostna znanosti na šoli: PRIMER



Skupnostna znanost: PRIJAVE



https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdYkbOaYc2M0OWR86HqUmuw0IhTNEJjHHOsHHfbW85qX2tm-w/viewform?usp=sf_link



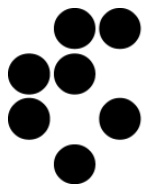
KONTAKT: david.kocman@ijs.si

ALI VESTE, V KAKŠNEM OKOLJU KOLESARITE?

Pridružite se nam in skupaj bomo raziskali, čemu vse smo med kolesarjenem izpostavljeni.



<http://www.environment.si/en/projects/urbanome/>



Institut "Jožef Stefan", Ljubljana, Slovenija

NIJZ Nacionalni inštitut
za javno zdravje



biomonitoring

Hvala za pozornost!

**Ministrstvo za zdravje RS, Urad za kemikalije RS
ARRS program P1-048**

milena.horvat@ijs.si; janja.tratnik@ijs.si