

Marek Jakubowski

MONITORING BIOLOGICZNY NARAŻENIA NA CZYNNIKI TOKSYCZNE*

BIOLOGICAL MONITORING OF EXPOSURE TO CHEMICALS

Z Zakładu Zagrożeń Chemicznych i Pyłowych
Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

STRESZCZENIE Monitoring biologiczny stanowi niezwykle cenną metodę oceny wchłaniania i wczesnych skutków narażenia na czynniki toksyczne w środowisku pracy i w środowisku życia człowieka. Metoda ta jest szczególnie użyteczna tam, gdzie wchłanianie może zachodzić innymi drogami niż układ oddechowy, przy czym szczególnie dotyczy to narażenia na rozpuszczalniki organiczne, pestycydy czy leki antyneoplastyczne.

Wydaje się, że ze względu na wprowadzanie monitoringu biologicznego do oceny narażenia na nowe grupy substancji chemicznych oraz szybki rozwój metod analizy instrumentalnej należy oczekiwać wprowadzenia nowych zaleceń dotyczących monitoringu biologicznego narażenia.

W celu doskonalenia możliwości oceny ekspozycji i skutków działania celowe jest opracowywanie bardziej czułych wskaźników ekspozycji ze względu na obniżanie wartości normatywów higienicznych, prowadzenie badań epidemiologicznych mających na celu uzyskanie zależności dawka-skutek lub dawka-odpowiedź umożliwiających bezpośrednie przewidywanie wczesnych skutków zdrowotnych narażenia na podstawie monitoringu biologicznego, poszukiwanie uniwersalnych metod umożliwiających analizę przesiewową w przypadku narażenia na mieszaniny lotnych związków organicznych.

Istotne jest także określenie miejsca monitoringu biologicznego w kompleksie działań mających na celu ochronę zdrowia pracujących. Med. Pr. 2004; 55 (1):13–18

SŁOWA KLUCZOWE: monitoring biologiczny, ocena narażenia, środowisko pracy, środowisko życia

ABSTRACT The concept of biologic monitoring (BM) has evoked a lot of interest among individual scientists and international organizations. Biological monitoring of exposure has thus far been applied to environmental and occupational toxicology or epidemiological studies.

At present, BM plays no more than complementary role in industrial hygiene. Moreover, it is not clear whether BM belongs to occupational hygiene or to occupational medicine. Consequently, BM recommendations are not regarded as legal standards in most countries.

Nowadays, when analytical problems have almost ceased to exist due to new laboratory techniques and quality assurance systems, the methods for interpreting the results have become a major issue. New, promising areas of BM application include: determination of pesticides, antineoplastic drugs, hard metals, and unchanged volatile organic compounds in urine.

The identification of new possible health-based biomarkers of exposure and the development of more sensitive methods due to decreasing occupational exposure limits seem to be one of the most important issues. Med Pr 2004; 55 (1): 13–18

KEY WORDS: biological monitoring, exposure assessment, work environment, living environment

Adres autora: Św. Teresy 8, 90-950 Łódź, e-mail: majakub@imp.lodz.pl

Nadesłano: 12.01.2004

Zatwierdzono: 9.02.2004

© 2004, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

WSTĘP

Przyjęcie założenia, że jeśli stężenia w poszczególnych przedziałach środowiska są niższe od obowiązujących w poszczególnych krajach normatywów higienicznych lub zaleceń organizacji międzynarodowych, takich jak Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) (1,2), American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (3) czy Detusche Forschungsgemeinschaft (DFG) (4) to nie istnieje istotne zagrożenie dla zdrowia populacji narażonych w środowisku pracy lub w środowisku życia może prowadzić do niedoszacowania ryzyka.

Pomiar stężeń substancji w poszczególnych przedziałach środowiska umożliwia w najlepszym przypadku określenie pobrania, czyli ilości substancji, która dostaje się do organizmu, niezależnie od tego czy ulega wchłonięciu.

Do czynników, które sprawiają, że wyniki pomiaru substancji toksycznych w środowisku mogą być niewystar-

czające do dokonania pełnej oceny wchłaniania należą: zróżnicowany wysiłek fizyczny, wchłanianie przez skórę, wymiar cząstek pyłów, rozpuszczalność w wodzie składników pyłów, stosowanie ochron osobistych, indywidualne zachowania pracowników.

Monitoring biologiczny ma w założeniu umożliwiać dokonywanie oceny ilości wchłanianych niezależnie od tych czynników. Koncepcja ta, która powstała w połowie lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku doczekała się wielu publikacji, w których stopień narażenia korelowano głównie ze stężeniami czynników toksycznych lub ich metabolitów w materiale biologicznym, a także ze szkodliwymi skutkami narażenia. W ostatnim okresie opublikowano szereg artykułów przeglądowych (5–10) oraz monografii (11–13) zawierających informacje dotyczące nowych koncepcji w zakresie monitoringu biologicznego oraz zastosowań tej metody w odniesieniu do różnych grup czynników chemicznych.

Praca ma na celu dokonanie oceny istniejących zaleceń z zakresu zastosowań monitoringu biologicznego do oceny narażenia zawodowego i środowiskowego na czynniki chemiczne oraz zwrócenie uwagi na nowe metody i kierunki zastosowań dotychczas nie ujęte w istniejących zaleceniach.

* Praca wykonana w ramach tematu finansowanego przez The European Chemical Industry Council – CEFIC Belgia. Zadanie nr NMALRI-D1.1NO-FE-0207 pt. „Monitoring biologiczny narażenia zawodowego na lotne związki organiczne – trendy i kluczowe osiągnięcia”. Kierownik zadania: prof. dr hab. M. Jakubowski.



DEFINICJE

W opracowaniu IPCS z 1993 r. (14) istnieją definicje trzech rodzajów biomarkerów:

- **biomarkery narażenia** – substancje chemiczne lub ich metabolity, jak również produkty wiązania substancji w ustroju (np. z hemoglobina lub DNA).

- **biomarkery efektu działania** – wykrywane zmiany biochemiczne, fizjologiczne lub behawioralne w ustroju, które można wiązać z możliwością wystąpienia zaburzeń stanu zdrowia.

- **biomarkery wrażliwości** – wskaźniki wrodzonej lub nabytej zdolności organizmu do odpowiedzi na określony czynnik chemiczny.

Zielhuis i Henderson (15) zaproponowali w 1986 r. definicje odnoszące się do oceny narażenia zawodowego, które zostały powszechnie zaakceptowane (16,17):

- **monitoring biologiczny** – systematyczny pomiar stężeń substancji toksycznych lub ich metabolitów w tkankach, wydzielinach lub wydalinach, oddzielnie lub łącznie, mający na celu ocenę wielkości narażenia oraz ryzyka dla zdrowia, przy przyjęciu za podstawę oceny odpowiednich danych interpretacyjnych.

- **monitoring biologiczny** skutków działania – pomiar i ocena wczesnych skutków działania substancji toksycznych, którym nie można przypisać określonego znaczenia zdrowotnego. Wyniki monitoringu mogą służyć do oceny wielkości narażenia lub oceny ryzyka wystąpienia skutków zdrowotnych.

Wydaje się, że po okresie entuzjazmu w odniesieniu do możliwości wykorzystania w środowisku pracy biomarkerów wrażliwości w celu eliminowania w trakcie badań wstępnych osób bardziej podatnych na działanie niektórych czynników chemicznych ze względu na predyspozycje genetyczne (np. większa wydajność przemiany w kierunku rakotwórczych metabolitów, brak możliwości detoksykacji ustrojowej) obecnie zwraca się coraz większą uwagę na niekorzystne skutki tego typu postępowania. Skrining genetyczny prowadzony na zlecenie pracodawców lub towarzystw ubezpieczeniowych może powodować nierówność w dostępie do pracy przy wątpliwych korzyściach zdrowotnych. Wprowadzenie tej metody napotyka na opór pracowników (18), etyków (19) i organizacji międzynarodowych (20).

DANE INTERPRETACYJNE W DZIEDZINIE MONITORINGU BIOLOGICZNEGO NARAŻENIA ZAWODOWEGO

Obecnie w celu oceny narażenia zawodowego z zastosowaniem monitoringu biologicznego wykonuje się głównie oznaczenia niezmienionych związków i ich metabolitów w moczu oraz niezmienionych związków w krwi i w powietrzu wydychanym.

Monitoring biologiczny pełni rolę badania uzupełniającego. Istnieje szereg przyczyn tego stanu rzeczy. Monitoring biologiczny był uważany za metodę droższą od monitoringu

środowiska, nie akceptowano niekiedy możliwości wykorzystywania pracownika jako „indywidualnego dozymetru”, pobieranie próbek krwi budziło istotne opory ze względu na inwazyjność metody. Bardziej skomplikowana jest niż w przypadku monitoringu środowiska strategia pobierania próbek oraz interpretacja wyników. Niekiedy dla tej samej substancji istnieje równolegle kilka zaleceń, dotyczących wykonywania oznaczeń form niezmienionych lub metabolitów w różnych rodzajach materiału biologicznego o zróżnicowanym czasie pobrania materiału. Wartości dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym mogą być ustalane jako odpowiedniki istniejących już wartości dopuszczalnych stężeń w powietrzu lub na podstawie kryteriów zdrowotnych. W tym ostatnim przypadku podstawę wartości DSB powinny stanowić uzyskane w wyniku badań epidemiologicznych zależności dawka–efekt lub dawka–odpowiedź. Liczba tego typu wartości jest ograniczona, ze względu na trudności w uzyskaniu odpowiednich danych, do kilku substancji: ołów, kadm, rtęć, tlenek węgla, fluorki, substancje methemoglobinoformujące, inhibitory acetylocholinoesterazy.

Ponadto nie jest do końca oczywiste, czy monitoring biologiczny jest częścią higieny pracy (takie podejście wydaje się przeważać w USA) czy też medycyny pracy co jest oczywiste np. w Niemczech. Powoduje to, że dwie największe organizacje publikujące zalecenia z dziedziny monitoringu biologicznego narażenia w środowisku pracy American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) w USA oraz Deutsche Forschungsgemeinschaft w Niemczech posiadają różne definicje wartości dopuszczalnych.

- **BAT** (Biologische Arbeitstoleranzwerte, DFG, Niemcy) jest to najwyższe dopuszczalne stężenie związku lub metabolitów w materiale biologicznym lub dopuszczalne odchylenie od normy wczesnych efektów działania związku. Wartości BAT są ustalane na podstawie wyników badań środowiskowych wskazujących, że poniżej przyjętych wartości nie występują skutki zdrowotne narażenia. W związku z tym wyniki oznaczeń u osób narażonych zawodowo powinny być niższe niż wartość BAT.

- **BEI** (Biological Exposure Indices, ACGIH, USA).

Wartości BEI są stężeniami związku lub jego metabolitów, które mogą występować w materiale biologicznym pobranym od zdrowych osób narażonych drogą inhalacyjną na dany związek w stężeniu równym wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (TLV). W związku z tym część wyników uzyskanych u pracowników narażonych w stężeniu równym wartości TLV będzie z założenia niższa a część wyższa od wartości BEI.

W Polsce, poza wymienionymi uprzednio związkami lub grupami związków, dla których istnieją dane interpretacyjne uzyskane na podstawie kryteriów zdrowotnych, stosuje się podejście ACGIH.

ACGIH opublikowała w 2003 r. (3) 65 wartości BEI dla 39 substancji lub grup substancji. Na liście DFG (4) znajdują się dodatkowo 23 substancje, dla których nie ma odpowiednika ACGIH. Wartości publikowane przez te



Tabela 1. HBM – wartości stężeń substancji toksycznych w materiale biologicznym zalecane w Niemczech (marzec 1999) (39)

Substancja oznaczana	Grupa	HBM I*	HBM II**
Ołów we krwi	dzieci ≤ 12 lat i kobiety w wieku reprodukcyjnym mężczyźni i kobiety < 45 lat	100 µg/l 150 µg/l	150 µg/l 250 µg/l
Kadm w moczu	dzieci, mężczyźni i kobiety < 25 lat dorośli > 25 lat	1 µg/g kreat. 2 µg/g kreat.	3 µg/g kreat. 5 µg/g kreat.
Rtęć w mocz	dzieci i dorośli	5 µg/g kreat.	20 µg/g kreat.
Rtęć w krwi	dzieci i dorośli	5 µg/l	15 µg/l
Pentachlorofenol (PCP) w surowicy	dzieci i dorośli	40 µg/l	70 µg/l
Pentachlorofenol (PCP) w moczu	dzieci i dorośli	25 µg/l 20 µg/g kreat	40 µg/l 30 µg/g kreat.

* Poniżej wartości HBM 1 nie powinny występować skutki działania.

** Powyżej wartości HBM 2 mogą występować szkodliwe skutki działania.

dwie organizacje dla tych samych wskaźników narażenia są w wielu przypadkach różne. Jak można się spodziewać, na podstawie różnic definicji przyjętych przez ACGIH i DFG wartości BAT były wyższe w 21 przypadkach od wartości BEI, a wartości BEI jedynie w 4 przypadkach wyższe od wartości BAT. Porównanie wartości BEI i BAT opublikowanych w latach 1998 i 2003 wskazuje, że są one raczej stabilne bez większych tendencji do zmian.

Zalecenia dotyczące dopuszczalnych stężeń czynników toksycznych lub ich metabolitów w materiale biologicznym są publikowane także w innych krajach, takich jak: Zjednoczone Królestwo (21), Finlandia (22), Polska (23), Włochy (24). Dostępne są także pełne dokumentacje uzasadniające wartości zalecane publikowane w USA (25) czy w Niemczech (26–28).

DANE INTERPRETACYJNE W DZIEDZINIE MONITORINGU BIOLOGICZNEGO NARAŻENIA ŚRODOWISKOWEGO

Istnieją dwie możliwości wykorzystywania wyników oznaczeń substancji toksycznych lub ich metabolitów w materiale biologicznym pobranym od osób narażonych w środowisku życia:

- odnoszenie wyników do istniejących zaleceń uzyskanych na podstawie kryteriów zdrowotnych,
- porównywanie uzyskanych wyników z tak zwanymi poziomami referencyjnymi dla danego regionu, porównywanie wyników uzyskiwanych w różnych krajach, śledzenie trendów wskazujących na skuteczność podejmowanych działań mających na celu zmniejszenie zagrożenia środowiskowego.

Zalecenia uzyskane na podstawie wyników badań epidemiologicznych istnieją jedynie w przypadku ołowiu, kadmu i metylortęci, substancji ulegających kumulacji w organizmie, o dobrze poznanych układach docelowych i krytycznych skutkach działania.

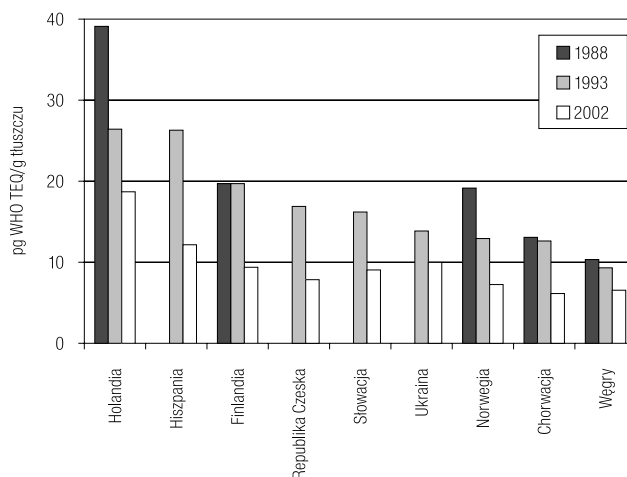
W przypadku ołowiu krytycznym układem działania u dzieci jest ośrodkowy układ nerwowy. Obecne zalecenia

wskazują, że stężenia ołowiu we krwi nie powinny być wyższe niż 100 µg/l u 98% populacji zamieszkującej dany region (1).

Krytycznym skutkiem narażenia środowiskowego na kadm są wczesne objawy zaburzenia czynności nerek w postaci zmniejszenia wydajności resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych. Najczęściej jako markery tego objawu wykorzystuje się oznaczanie w moczu białka wiążącego retinol i β₂-mikroglobuliny w moczu. Zaleca się, aby stężenia kadmu w moczu znajdowały się w zakresie poniżej 2–2,5 µg/g kreatyniny (29,30).

Narażenie na metylortęć kobiet w ciąży wpływa na rozwój ośrodkowego układu nerwowego płodów. Latencje potencjałów wywołanych u 5% dzieci narażonych na metylortęć stwierdzano, gdy stężenie rtęci we włosach matek wynosiło w okresie ciąży około 10 µg/g (dawka wyznaczająca 5%, benchmark dose 5%) (31,32).

Odnoszenie uzyskanych wartości oznaczeń do wartości referencyjnych jest możliwe jedynie w odniesieniu do określonych regionów. Opublikowano szereg wartości referencyjnych, dotyczących stężeń substancji chemicznych

**Ryc. 1.** Zmiany stężeń PCDD/PCDF w mleku kobiet (38).

(33–36). Na wartości te może wpływać jednak szereg czynników, takich jak: skażenie danego kraju lub regionu, zmiany wielkości emisji, zmiany metod pobierania próbek w celu zmniejszenia zanieczyszczeń zewnętrznych (37) i metod oznaczania.

Śledzenie trendów stężeń substancji ulegających kumulacji w ustroju pozwala na dokonywanie oceny zmian wielkości emisji w jednym kraju lub w skali regionu pod warunkiem ujednolicenia metod oznaczania i prowadzenia systemu międzylaboratoryjnej kontroli jakości wyników. Przykładem tego typu działania może być porównanie stężeń dioksyn w mleku kobiet, prowadzone w trzech okresach czasu na terenie kilku krajów europejskich i koordynowane przez Światową Organizację Zdrowia (38) (ryc. 1).

Zorganizowany system oceny narażenia środowiskowego opracowano w Niemczech (39). Komisja do Spraw Monitoringu Biologicznego Niemieckiej Federalnej Agencji Środowiska, która działa od 1993 r., publikuje dwa rodzaje zaleceń. Pierwszy to wartości referencyjne, drugi – wartości bezpieczne (HBM1) i wartości, powyżej których mogą wystąpić wczesne skutki zdrowotne (HBM2) (tab. 1).

GŁÓWNE KIERUNKI PRAC MAJĄCYCH NA CELU OPRACOWANIE NOWYCH WSKAŹNIKÓW WCHŁANIANIA

Lotne związki organiczne

Monitoring biologiczny narażenia na lotne związki organiczne opiera się obecnie głównie na wykonywaniu oznaczeń metabolitów w moczu. Jednakże w środowisku pracy mamy do czynienia głównie z narażeniem na mieszaniny (40). Ze względu na to, że wykonywanie oznaczeń niezmiennych związków we krwi i w powietrzu wydychanym nie znalazło uznania ze względu na inwazyjność pobierania próbek krwi, trudności z pobieraniem powietrza oraz szybkie zmniejszanie się stężeń w ciągu pierwszych kilku minut po zakończeniu ekspozycji ($t_{1/2}$ około 2–4 minut) podjęto próby wykonywania oznaczeń niezmiennych związków w moczu. Stwierdzono istnienie korelacji między wielkością narażenia i wydalaniem niezmiennych związków w moczu nawet przy bardzo niskim poziomie narażenia (41–43). We Włoszech wprowadzono tzw. Biological Equivalent Exposure Limits dla niezmiennych VOCs w moczu (benzen, n-hexan, 1,1,1-trichloroetan, butan-2-on, styren, toluen, ksylen) (24).

Jakkolwiek uzyskiwane wyniki są bardzo obiecujące, zgodnie z opinią ACGIH (25) brak obecnie informacji dotyczących kinetyki eliminacji lotnych związków organicznych w moczu.

Leki antyneoplastyczne

Szereg związków stosowanych w leczeniu nowotworów posiada działanie rakotwórcze. W związku z tym niezwykle istotne jest sprawdzanie, czy mimo stosowanych środków ochrony personel medyczny nie jest narażony na ich działanie. W tym celu wykonywano oznaczenia w moczu: cyklo-

fosfamid, ifosfamid (44–46), leków zawierających platynę (45,47), metotreksatu (46,47). Stężenia tych związków w moczu były niskie od zerowych (47) do kilku $\mu\text{g/l}$. Monitoring biologiczny posiada w tym przypadku istotne znaczenie dla kontrolowania stopnia zabezpieczenia pracowników szpitali i wykluczenia wchłaniania wszystkimi drogami.

Metale twarde

Metale twarde są coraz częściej stosowane w nowoczesnych gałęziach przemysłu ze względu na ich odporność na korozję, działanie temperatury i zużycie. Brak dopuszczalnych wartości stężeń takich metali, jak wolfram czy beryl w materiale biologicznym u osób narażonych zawodowo wynikał z małej liczby osób narażonych i z trudności analitycznych. Wykonane ostatnio badania z zastosowaniem do oznaczeń metody ICP-MS pozwoliło na stwierdzenie, że publikowane w przeszłości stężenia referencyjne berylu w moczu były zawyżone ze względu na niską specyficzność i wykrywalność stosowanych metod oznaczania. Apostoli i Schaller (48) stwierdzili, że stężenia berylu w moczu osób nienarażonych zawodowo są niższe niż 0,06–0,03 $\mu\text{g/l}$ a wydalanie berylu w moczu w wyniku ekspozycji zawodowej na stężenia odpowiadające wartości NDS 0,2 $\mu\text{g/m}^3$ może wynosić 2 $\mu\text{g/dzień}$. Opublikowano także informacje dotyczące monitoringu biologicznego w zakładzie produkującym twarde metale, których głównymi składnikami są węgiel wolframu i kobalt. W tym przypadku do oznaczeń w moczu wykorzystano także metodę ICPO-MS (49).

Środki ochrony roślin

Ze względu na bardzo duże znaczenie wchłaniania tej grupy związków przez skórę monitoring biologiczny posiada, w celu zabezpieczenia pracowników przed nadmiernym narażeniem, większą wartość niż monitoring środowiska. W zaleceniach ACGIH (1) istnieją jedynie wartości dopuszczalne dla parationu i dla inhibitorów acetylocholinoestazy.

Monitoring biologiczny pozwala zarówno na ocenę ilości wchłanianych wszystkimi drogami jak i na ocenę poprawy skuteczności stosowanych środków ochrony osobistej. W ciągu ostatnich kilku lat opublikowano szereg prac dotyczących oznaczania w moczu szeregu związków z grupy środków ochrony roślin, takich jak pestycydy fosforoorganiczne (50–52), perytroidy (53,54), kwas 2,4-dichlorodifenylofenoksyotowy (2,4-D) (55). W Centers for Disease Control w USA (56) opracowano kompleksowy system oceny narażenia z zastosowaniem monitoringu biologicznego, pozwalający na ocenę nadmiernego wchłaniania w odniesieniu do stężeń referencyjnych. Postęp w dziedzinie monitoringu biologicznego narażenia na środki ochrony roślin, dokonujący się w ostatnim czasie, był możliwy ze względu na szybki rozwój metod analizy instrumentalnej w tym szczególnie zastosowania wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z detektorami masowymi (MS i MS-MS). Aprea i wsp. (57) opublikowali w 2002 r. przegląd metod analitycznych stosowanych współcześnie w tej dziedzinie wskazując, że badania



prowadzone wśród populacji generalnej wymagają stosowania metod umożliwiających wykrycie badanych związków w stężeniach rzędu 1 µg/l moczu lub niższych.

WNIOSKI

Monitoring biologiczny stanowi niezwykle cenną metodę oceny wchłaniania i wczesnych skutków narażenia na czynniki toksyczne w środowisku pracy i w środowisku życia człowieka.

Metoda ta jest szczególnie użyteczna tam, gdzie wchłanianie może zachodzić innymi drogami niż układ oddechowy, przy czym dotyczy to w istotnym stopniu osób narażonych na składniki rozpuszczalników organicznych, pestycydy, czy leki anyneoplastyczne.

W celu doskonalenia możliwości oceny ekspozycji i skutków działania celowe jest:

- Opracowywanie bardziej czułych wskaźników ekspozycji ze względu na obniżanie wartości normatywów higienicznych.

- Poszukiwanie uniwersalnych metod umożliwiających analizę przesiewową w przypadku narażenia na mieszaniny lotnych związków organicznych.

- Prowadzenie badań epidemiologicznych, mających na celu uzyskanie zależności dawka-skutek lub dawka-odpowiedź, umożliwiających bezpośrednie przewidywanie wczesnych skutków zdrowotnych narażenia na podstawie monitoringu biologicznego.

- Określenie miejsca monitoringu biologicznego w kompleksie działań mających na celu ochronę zdrowia pracujących.

Wydaje się, że ze względu na wprowadzanie monitoringu biologicznego do oceny narażenia na nowe grupy substancji chemicznych oraz szybki rozwój metod analizy instrumentalnej, w istotny sposób zwiększających wykrywalność i specyficzność metod oznaczania substancji obecnych w śladowych ilościach w skomplikowanej matrycy materiału biologicznego, należy się spodziewać szybkiego wprowadzenia nowych zaleceń dotyczących monitoringu biologicznego narażenia w tym także do Dyrektyw Unii Europejskiej.

PIŚMIENNICTWO

1. WHO: Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition. WHO Regional Publications, European Series No. 91. World Health Organization, Copenhagen 2000.
2. WHO: Guideliness for Drinking-water Quality. T. 1. Wyd. 2. World Health Organization, Geneva 1993.
3. ACGIH: TLVs and BEIs Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. American Conference Governmental and Industrial Hygienists, Cincinnati, OH 2003.
4. Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT Values. Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2002.
5. Draper W.M.: Biological monitoring: Exquisite research probes, risk assessmen, and routine exposure measurement. *Anal. Chem.* 2001; 73: 2745-2760.
6. Hoet P., Haufrond V.: Biological monitoring: state of art. *Occup. Environ. Med.* 1997; 54: 361-366.
7. Morgan M.S.: The biological exposure indices: A key component of protecting workers from toxic chemicals. *Environ. Health Perspect.* 1977; 105, Supl. 1: 105-114.
8. Aitio A.: Biomarkers and their use in occupational medicine. *Scand. J. Work. Environ. Health* 1999; 25: 521-528.
9. Heinrich-Ramm R., Jakubowski M., Heinzow B., Molin Christensen J., Olsen E., Hertel O.: Biological monitoring for exposure to volatile organic compounds (IUPAC Recommendations 2000). *Pure Appl. Chem.* 2000; 72: 385-436.
10. Morgan M.S., Schaller K.H.: An analysis of criteria for biological limit values developed in Germany and in the United States. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1999; 72: 195-102.
11. WHO: Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. T. 1. World Health Organization, Geneva 1996.
12. WHO: Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. T. 2. World Health Organization, Geneva 1996.
13. Lauwerys R.R., Hoet P.: Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring. Wyd. 3. Lewis Publishers, Boca Raton, London, New York, Washington D.C. 2001.
14. IPCS: Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. Environmental Health Criteria. T. 155. World Health Organization, Geneva 1993.
15. Zielhuis R.I., Henderson P.Th.: Definitions of monitoring activities and their relevance for the practice in occupational health. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1986; 57: 249-254.
16. Jakubowski M., Starek A., Ludwicki J.K., Knapiek R., Barański B.: Słownik terminów stosowanych w toksykologii. Wydawnictwo i Drukarnia „Secesja”, Kraków 1994.
17. Duffus J.H.: Glossary for chemists of terms used in toxicology. *Pure Appl. Chem.* 1993; 65: 2003-2122.
18. Musham C., Trettin L., Jablonski R.: Before the storm: Informing and involving stakeholder groups in workplace biomarker monitoring. *J. Public Health Policy* 1999; 20: 319-322.
19. Van Damme K., Castelyn L.: Current scientific, ethical and social issues of biomonitoring in the European Union. *Toxicol. Let.* 2003; 144: 117-126.
20. ILO: Technical and Ethical Guidelines for Workers Health Surveillance, Occupational Safety and Health. Series No.72. International Labour Organization, Geneva 1998.
21. Health and Safety Laboratory: Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. Wyd. 9. Health and Safety Laboratory, Sheffield, UK 2002.
22. Työterveyslaitos. Kemikaalialistumisen Biomonitoointi. Näytteenotto-ohjeet. Finnish National Institute of Occupational Health, Helsinki 2003.
23. Międzyresortowa Komisja ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy: Czynniki szkodliwe w środowisku pracy, wartości dopuszczalne. Centralny Instytut Ochrony Pracy, Warszawa 2003.
24. Ghittori S., Alessio A., Maestri L.: Schede informative per il monitoraggio biologico. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* 2002; 24, 3 Supl.: 1-159
25. ACGIH: Documentation of the TLVs and BEIs with other Worldwide Occupational Exposure Values. American Conference Governmental and Industrial Hygienists, Cincinnati, OH 2003.



26. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens. W: Henschler D., Lehnert G. [red.]. Critical Data Evaluation for BAT and EKA Values. T. 1. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1994, ss. 1–235.
27. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens. W: Greim H., Lehnert G. [red.]. Critical data Evaluation for BAT and EKA Values. T. 2. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1995, ss. 1–221.
28. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens. W: Greim H., Lehnert G. [red.]. Critical data Evaluation for BAT and EKA Values. T. 3. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1999.
29. Buchet J.P., Lauwerys R., Roels H., Bernard A., Bruaux P., Claeys F. i wsp.: Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 1990; 336: 669–702.
30. Järup L., Berglund M., Elinder C.G., Nordberg G., Vahter M.: Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and a risk estimate. *Scand. J. Work Environ. Health* 1998; 24 (Supl. 1): 1–51.
31. Murata K., Budtz-Jørgensen E., Grandjean P.: Benchmark dose calculation for methylmercury-associated delays on evoked potential latencies in two cohorts of children. *Risk Analysis* 2002; 22: 465–474.
32. Budtz-Jørgensen E., Grandjean P., Keiding N., White R.F., Weihe P.: Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioral deficits. *Toxicol. Lett.* 2000; 112–113: 193–199.
33. Schaller K.H., Angerer J.: Biomonitoring in der Umweltmedizin. *Umweltmed Forsch Prax* 1998; 3: 168–175.
34. Christensen J.M.: Human exposure to metals. Factors influencing Interpretation of biomonitoring results. National Institute of Occupational Health, Copenhagen 1995.
35. Alessio L.: Reference values for the study of low doses of metals. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1993; 65: S23–S27.
36. Vesterberg O., Alessio L., Brune D.: International project for producing reference values for concentrations of trace elements in human blood and urine – TRACY. *Scand. J. Work Environ. Health* 1993; Supl. 1: 19–26.
37. Cornelis R., Heinzow B., Herber R.F.M.: Sample collection guidelines for trace elements in blood and urine. *Pure Appl. Chem.* 1995; 67: 1575–1568.
38. Van Leeuwen F.X.R., Malish R.: Results of the third round of the WHO-coordinated exposure study on the levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in human milk. *Organohalogen Compounds* 2002; 56: 311–316.
39. Ewers U., Krause C., Schulz C., Wilhelm M.: Reference values and human biological monitoring values for environmental toxins. Report on the work and recommendations of the Commission on Human Biological Monitoring of the German Federal Environmental Agency. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1999; 72: 255–260.
40. Wośowski W., Gromiec J.P.: Occupational exposure in Polish paint and lacquer industry. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 1997; 10: 79–88.
41. Fustisoni S., Buratti M., Giampiccolo R.: Comparison between blood and urinary toluene as biomarkers of exposure to toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2000; 73: 389–396.
42. Hakkola M., Saarinen L., Pekari K.: Exposure to gasoline vapour during offloading of tankers and railway wagons and biological multicompartiment monitoring. *J. Occup. Health* 2001; 43: 287–290.
43. Tagueuchi A., Kawai T., Zhang Z.W.: Toluene, xylenes and xylene isomers in urine as biological indicators of low-level exposure to each solvent; a comparative study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2002; 75: 387–393.
44. Minoia C., Turci R., Sottani C., Schiavi A., Perbellini L., Angeleri S. i wsp.: Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 1998; 12: 1485–1493.
45. Ensslin A.S., Huber R., Pethran A., Römmelt H., Schierl R., Kulka U. i wsp.: Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetic studies. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1997; 70: 205–208.
46. Ziegler E., Mason H.J., Baxter P.J.: Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. *Occup. Environ. Med.* 2002; 59: 608–612.
47. Sessink J.M., Boer K.A., Scheefhals A.P.H., Anzion R.B.M., Bos R.P.: Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1992; 64: 105–112.
48. Apostoli P., Schaller K.H.: Urinary beryllium – a suitable tool for assessing occupational and environmental beryllium exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2001; 74: 162–166.
49. Kraus T., Schramel P., Schaller K.H., Zöbele P., Weber A., Angerer J.: Exposure assessment in the hard metal manufacturing industry with special regard to tungsten and its compounds. *Occup. Environ. Med.* 2001; 58: 631–634.
50. Duggan A., Charnley G., Chen W., Chukwudebe A., Hawk R., Krieger R.I. i wsp.: Di-alkyl phosphate biomonitoring data: assessing cumulative exposure to organophosphate pesticides. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 2003; 37: 382–393.
51. Koch H.M., Hardt J., Angerer J.: Biological monitoring of exposure of the general population to the organophosphorous pesticides chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl by determination of their specific metabolite 3,5,6-trichloro-2-pyridinol. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2001; 204: 175–180.
52. Simcox N.J., Camp J., Kalman D., Stebbins A., Bellamy G., Lee I.Ch. i wsp.: Farmworker exposure to organophosphorus pesticide residues during apple thinning in Central Washington State. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1999; 60: 752–761.
53. Zhang Z., Sun J., Chen S., Wu Y., He F.: Levels of exposure and biological monitoring of perythroids in sprayman. *Brit. J. Ind. Med.* 1991; 48: 82–86.
54. Tuomainen A., Kangas J., Liesivuori J., Manninen A.: Biological monitoring of deltamethrin exposure in greenhouses. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1966; 69: 62–64.
55. Harris S.A., Corey P.N., Sass-Kortsak A.M., Purdham J.T.: The development of a new method to estimate total daily dose of pesticides in professional turf applicators following multiple and varied exposures in occupational settings. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2001; 74: 345–358.
56. Barr D.B., Barr J.R., Driskell W.J., Hill R.H., Ashley D.L., Needham L.L. i wsp.: Strategies for biological monitoring of exposure to contemporary-use pesticides. *Toxicol. Ind. Health* 1999; 15: 168–179.
57. Aprea C., Colosio C., Mammone T., Minoia C., Maroni M.: Biological monitoring of pesticide exposure: a review of analytical methods. *J. Chromatogr.* 2002; B 769: 191–219.

