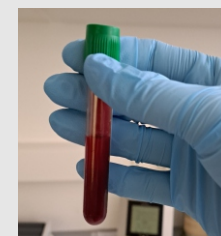




D

S

B



Joanna Jurewicz
Małgorzata Kupczewska-Dobecka

DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM

**DSB JAKO MARKER OCENIAJĄCY
WIELKOŚĆ NARAŻENIA ZAWODOWEGO
WYTYCZNE I ZALECENIA**

ISBN 978-83-63253-53-0



Joanna Jurewicz, Małgorzata Kupczewska-Dobecka

**DOPUSZCZALNE STEŻENIE
W MATERIALE BIOLOGICZNYM**

DSB JAKO MARKER OCENIAJĄCY WIELKOŚĆ
NARAŻENIA ZAWODOWEGO – WYTYCZNE I ZALECENIA

MONITORING BIOLOGICZNY NARAŻENIA NA SZKODLIWE CZYNNIKI CHEMICZNE W ŚRODOWISKU PRACY

WSTĘP

Ochrona zdrowia pracowników narażonych na działanie substancji chemicznych w środowisku pracy opiera się na dwóch uzupełniających się metodach oceny narażenia: monitoringu powietrza i monitoringu biologicznym. 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 metale, składniki rozpuszczalników organicznych, pestycydy, czy cytostatyki.

Monitoring powietrza środowiska pracy pozostaje nadal podstawową metodą oceny narażenia zawodowego na czynniki chemiczne. Przyczyną tego jest istnienie dobrze udokumentowanych, prawnie obowiązujących wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń substancji chemicznych w środowisku pracy, które są publikowane w Dzienniku Ustaw w formie rozporządzenia ministra właściwego do spraw pracy. Wartości te stanowią kryteria do oceny warunków pracy, a także są podstawą do prowadzenia planowanej działalności ukierunkowanej na kształtowanie bezpiecznych stanowisk pracy w przedsiębiorstwach. Zakłady pracy są zobowiązane do badania wielkości stężeń substancji toksycznych wymienionych w wykazie

rozporządzenia ministra właściwego do spraw pracy *w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy* (33), w celu ustalenia stopnia narażenia pracowników oraz ewidencjonowania wyników badań. Ponadto zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia *w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy* (35), wykonywanie oznaczeń w powietrzu jest zdecydowanie łatwiejsze i często tańsze niż w materiale biologicznym.

Uzyskane tą drogą informacje mogą być niewystarczające do dokonania pełnej oceny narażenia pracownika, czego skutkiem może być zawyżenie lub zaniżenie wartości oszacowanego ryzyka dla zdrowia. Przyczynami mogą być różnice w stężeniach substancji chemicznych, w zależności od: chronometrażu pracy i miejsc przebywania pracownika w zakładzie pracy, zróżnicowanego wysiłku fizycznego; zmiennej w czasie wielkości cząstek aerozoli; wchłaniania substancji również przez skórę i układ pokarmowy; jakości stosowanych środków ochrony indywidualnej oraz nieprzestrzegania zasad higieny pracy. Wyżej wymienione trudności, w ocenie narażenia na czynniki chemiczne uzyskane za pomocą monitoringu powietrza środowiska pracy, można w dużej mierze wyeliminować stosując monitoring biologiczny, którego założeniem jest umożliwienie dokonywania oceny ilości wchłanianych substancji niezależnie od tych czynników.

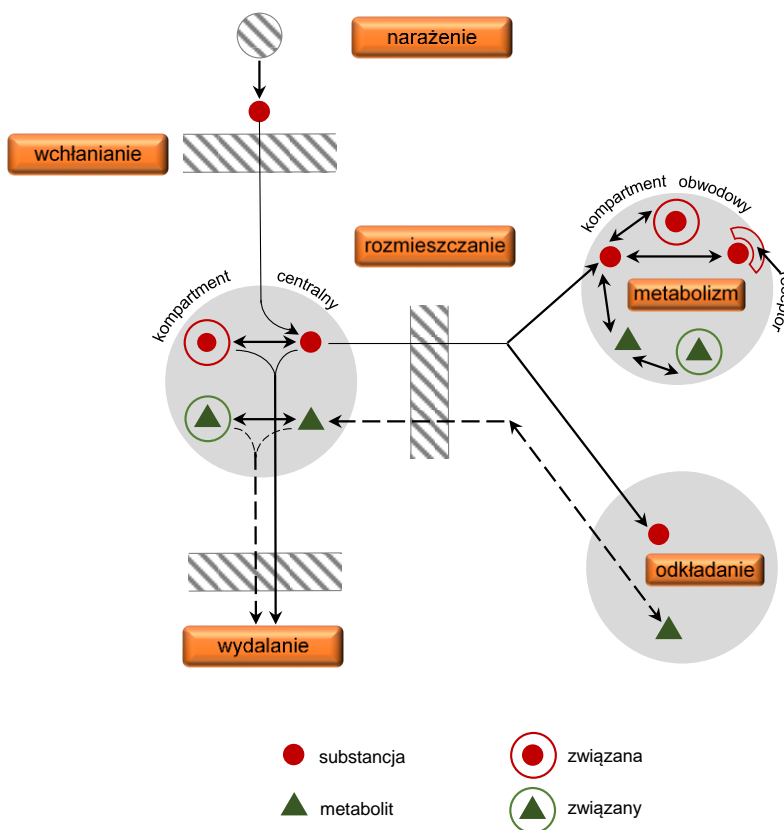
Monitoring biologiczny ma przewagę nad monitoringiem powietrza środowiska pracy w ocenie ryzyka dla zdrowia, w przypadku substancji bardzo dobrze wchłaniających się przez skórę (lotne związki organiczne, pestycydy). Związki organiczne mogą ulegać wchłanianiu w przypadku kontaktu z nieuszkodzoną skórą. Szybkość wchłaniania zależy od właściwości fizykochemicznych związku i może wynosić np. dla węglowodorów alifatycznych i aromatycznych 0,3–0,9 mg/cm²/godz. W przypadku pestycydów wchłanianie przez skórę w trakcie oprysków

stanowi podstawową drogę wchłaniania. Dla takich związków, monitorowanie biologiczne może być korzystne, jeśli dostępne są odpowiednie metody ich oznaczania w materiale biologicznym. Kluczowe znaczenie dla wiarygodności biomarkera narażenia ma metoda analityczna – jej dokładność, precyzja, odtwarzalność, odzysk, czułość i swoistość mają duży wpływ na zgodność z danymi wartościami granicznymi i referencyjnymi. Kilka czynników może mieć wpływ na jakość próbek i pomiar biomarkerów: rodzaj matrycy, moment pobrania, pojemniki i konserwanty oraz inne dodatki stosowane do stabilizacji próbki, temperatura przechowywania i czas transportu. Należy zastosować wybrany materiał odniesienia w odpowiednim zakresie stężeń i matrycy. Wiarygodne i zwalidowane metody analityczne muszą być stosowane w oparciu o wewnętrzną kontrolę jakości i zewnętrzne systemy zapewniania jakości (22).

Wykorzystywanie metod z zakresu biologicznego monitorowania narażenia wymaga: znajomości zagadnień toksykokinetyki obejmujących wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm i wydalanie ksenobiotyków; analityki ze szczególnym uwzględnieniem nowoczesnych metod analizy instrumentalnej oraz zagadnień interpretacji wyników (18, 20, 29).

Substancja wchłonięta do organizmu dostaje się do kompartmentu centralnego (krew), skąd jest transportowana do tkanek, w których ulega przemianie i wywiera działanie toksyczne na określony układ receptorów. Jest to możliwe po przejściu barier złożonych z błon komórkowych. Niezależnie od drogi wchłaniania, przejście substancji z miejsca kontaktu do krwioobiegu, a także jej transport do tkanek wymaga przekroczenia licznych barier jakie stanowią biologiczne błony komórkowe np.: poprzez dyfuzję przez pory, transport przenośnikowy, za pomocą substancji znajdujących się w błonie komórkowej czy pinocytozę. Jej metabolity mogą wrócić do kompartmentu centralnego, skąd zostają wydalone. Możliwa jest także kumulacja substancji, a także metabolitu

w tzw. kompartmentie metabolicznie mało aktywnym. Efekty, jakie związek chemiczny wywiera na organizm, zależą od jego stężenia (dawki) w organizmie i czasu działania. Szybkość, z jaką substancja ulega przemianom i wydalaniu, jest zatem istotna dla oceny efektów biologicznych. Dalsze losy substancji wchłoniętej do organizmu przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1.

Losy ksenobiotyku w organizmie (17).

Monitoring biologiczny może być użyty nie tylko do oceny narażenia w warunkach ekspozycji zawodowej ale i do oceny ekspozycji środowiskowej z uwagi na możliwość poznania wielkości narażenia na dany czynnik chemiczny przy ekspozycji z różnych źródeł i przy różnych drogach wchłaniania. Istnieją różne 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 w przypadku ołowiu, kadmu i metylortęci, substancji kumulujących się w organizmie, o dobrze poznanych narządach docelowych i krytycznych skutkach działania. Stężenia referencyjne w populacji generalnej mogą się istotnie różnić w zależności od stopnia skażenia środowiska, diety, palenia papierosów. Systematyczne wykonywanie oznaczeń, np. ołowiu we krwi, umożliwia jednak śledzenie trendów i wyciąganie wniosków na temat potencjalnego zagrożenia populacji na danym terenie oraz czynników, które to zagrożenie powodują.

Monitoring biologiczny ma również wady, m.in. związane z możliwościami całościowej oceny narażenia, zarówno wynikającej z narażenia zawodowego, jak i pozazawodowego. W przypadku substancji obecnej również w środowisku pozazawodowym trudno oszacować tylko narażenie zawodowe.

MONITORING BIOLOGICZNY

DEFINICJE



MONITORING BIOLOGICZNY narażenia jest to systematyczny pomiar stężeń substancji i/lub metabolitów w płynach ustrojowych, tkankach, wydzielinach lub wydalinach człowieka, oddzielnie lub łącznie, mający na celu oszacowanie wielkości narażenia i wchłoniętej dawki (31).

W starszych materiałach w definicji dodano, że celem monitoringu jest ocena ryzyka dla zdrowia przy przyjęciu za podstawę odpowiednich danych interpretacyjnych (45).

Wartościami, do których odnosi się uzyskane wyniki, są dopuszczalne stężenia w materiale biologicznym (DSB).



DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM jest to najwyższy dopuszczalny poziom określonego czynnika lub jego metabolitu w odpowiednim materiale biologicznym lub najwyższa dopuszczalna wartość odpowiedniego wskaźnika, określającego oddziaływanie czynnika chemicznego na organizm (31, 45).



BIOMARKER NARAŻENIA to obecna w organizmie lub jego wydalinach i wydzielinach mierzalna egzogenna substancja chemiczna (bądź jej metabolity) lub produkt interakcji między ksenobiotykami i docelowymi cząsteczkami (np.: DNA, hemoglobina) lub narządami/tkankami docelowymi. Dostarcza bezpośrednich dowodów narażenia na dany czynnik chemiczny, określając dawkę wchłoniętą. Powstawanie kowalencyjnych kompleksów zwanych adduktami stanowi przykład interakcji wchłoniętego ksenobiotyku z docelowymi cząsteczkami (31).



BIOMARKER SKUTKU to mierzalna biochemiczna, fizjologiczna lub inna zmiana zachodząca wewnątrz organizmu, będąca jego odpowiedzią na narażenie. W zależności od wielkości jej nasilenia może być rozpoznana jako łącząca się z już obecnymi lub mogącymi się pojawić zaburzeniami zdrowotnymi i chorobami. Przykład stanowią wczesne skutki genetyczne np.: mutacje chromosomowe, mikrojądra, mutacje genowe (31).



BIOMARKER WRAŻLIWOŚCI jest wskaźnikiem wrodzonej lub nabytej zdolności organizmu do odpowiedzi wywołanej narażeniem na chemiczne czynniki środowiskowe. Przykładem może być osobnicze zróżnicowanie aktywności enzymów uczestniczących w biotransformacji ksenobiotyków, związane z polimorfizmem genów kodujących te enzymy. To powoduje, że pomimo podobnego narażenia występuje zróżnicowanie ilości substancji docierających do miejsc docelowych, a w konsekwencji zróżnicowaną odpowiedź organizmu. Innym przykładem może być reakcja atopowa (31).

MATERIAŁ BIOLOGICZNY

Materiałami biologicznymi, w których oznacza się substancje lub ich metabolity najczęściej są krew i mocz pobrane od pracowników, rzadziej powietrze wydychane.

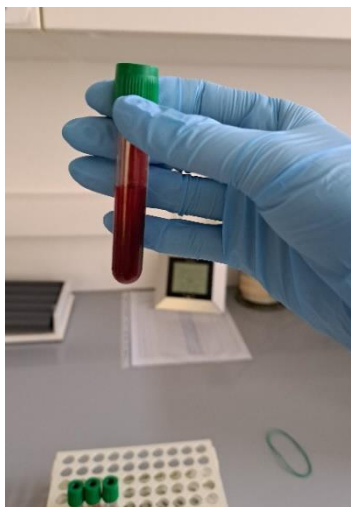


Mocz jest najczęściej stosowanym materiałem do badań ze względu na możliwość uzyskania dużych objętości w sposób nieinwazyjny (22). Częstość pobierania próbek moczu zależy od kinetyki wydalania badanych substancji. Najczęściej próbki są pobierane

pod koniec zmiany roboczej. Jeżeli do oceny wchłaniania związków organicznych stosuje się ilościowe testy ekspozycyjne to konieczne jest ściśle przestrzeganie zalecanego przez autorów testu czasu pobrania próbki moczu, najczęściej z ostatnich 2 lub 4 godzin zmiany roboczej. Wyniki oznaczeń wyrażane są w mg/l lub mmol/l, w postaci stężeń przeliczonych na średnią gęstość moczu lub na gram kreatyniny oraz jako szybkość wydalania w czasie. Wyniki oznaczeń w moczu wyrażane w mg/g kreatyniny stanowią największy udział procentowy wśród różnych materiałów biologicznych wykorzystywanych w państwach członkowskich Unii Europejskiej w celu oznaczenia substancji i/lub ich metabolitów.

Krew nie jest materiałem tak powszechnie wykorzystywanym jak mocz, głównie ze względu na inwazyjność metody pobierania. Oznaczenia we krwi wykonuje się najczęściej podczas badań okresowych, w przypadku narażenia na substancje ulegające powolnej eliminacji z organizmu, takie jak ołów czy kadm. Istnieją także zalecenia dotyczące wykonywania oznaczeń niezmiennych form rozpuszczalników organicznych we krwi w celu oceny narażenia zawodowego (22).

Pierwiastki śladowe mogą być obecne we włosach, zarówno na skutek ich wydzielania, jak i zanieczyszczenia (tłuszcz, pot, szampony do włosów, barwniki, pył, kurz). Włosy są szczególnym materiałem biologicznym, zaliczanym do tzw. materiałów niekonwencjonalnych. Choć nie są stosowane w rutynowych analizach, stanowią cenne źródło uzupełniające. W badaniach toksykologicznych stosuje się włosy z części potylicznej głowy – jest to pęk włosów grubości palca/ołówka.



Ze względu na nieinwazyjność metody oraz nieskomplikowaną matrycę, oznaczanie substancji lotnych w powietrzu wydychanym wydawało się odpowiednie do monitoringu biologicznego narażenia. Jednak okazało się, że stężenia substancji w kolejnych fazach wydechu są różne i konieczna jest pełna standaryzacja procedury pobierania próbki powietrza. Problem stanowi też stabilność stężeń w pobranych próbkach. Jako przykład monitoringu biologicznego w powietrzu wydychanym można podać oznaczanie tetrachloroetenu, dla którego rekomenduje się wartość DSB na poziomie 3 ppm w powietrzu wydychanym, pobranym przed ostatnią zmianą roboczą w tygodniu pracy (42).

Procentowy udział różnych materiałów biologicznych wykorzystywanych w państwach członkowskich Unii Europejskiej w celu oznaczenia substancji lub ich metabolitów przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1.

Procentowy udział różnych materiałów biologicznych wykorzystywanych w państwach członkowskich Unii Europejskiej w celu oznaczenia substancji lub ich metabolitów.

Material biologiczny	Procentowy udział różnych materiałów biologicznych stosowanych do wyznaczenia wartości DSB w UE
powietrze	5%
krew (całkowita)	28%
krew (frakcja erytrocytów)	2,5%
osocze	0,8%
surowica	0,4%
osocze/surowica	0,6%
mocz	28%
kreatynina w moczu	35%
włosy	0,3%

Monitoring biologiczny skutków działania, oznacza że w miejsce lub obok pomiaru stężeń substancji lub jej metabolitów w materiale biologicznym dokonuje się pomiaru i oceny wczesnych specyficznych lub niespecyficznych skutków działania substancji. Metoda ta umożliwia zapobieganie występowania zdrowotnych skutków narażenia przy uwzględnieniu wrażliwości osobniczej.

Przykładami odwracalnych skutków działania, którym nie można przypisać jeszcze określonego znaczenia zdrowotnego są np.: zwiększenie wydalania kwasu delta-aminolewulinowego w moczu, wzrost stężenia wolnej protoporfiryny (FEP) w erytrocytach w przypadku narażenia na ołów, wzmożone wydalanie białek niskocząsteczkowych (beta2-mikroglobulina, białko wiążące retinol) w moczu osób narażonych na kadm czy wzrost stężenia methemoglobiny (Met-Hb) w przypadku ekspozycji na nitrozwiązki i aminy aromatyczne oraz obniżenie aktywności esterazy acetylocholinowej w sytuacji narażenia na pestycydy fosforoorganiczne i karbaminiany.

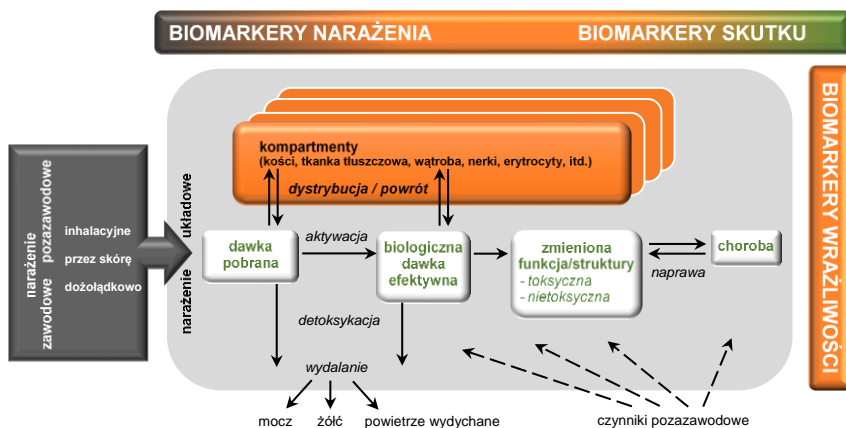
Biomarkery wrażliwości informują o tym, czy w przypadku wskazanej osoby lub grupy osób po podaniu określonej dawki należy oczekiwać wystąpienia skutków zdrowotnych niższych lub wyższych od oczekiwanych. Przykłady biomarkerów wrażliwości, związanych z polimorfizmem genów kodujących enzymy metabolizujące ksenobiotyki zamieszczono w Tabeli 2. (22).

Tabela 2.

Przykłady biomarkerów wrażliwości, związanych z polimorfizmem genów kodujących enzymy metabolizujące ksenobiotyki.

Biomarker	Gen	Skutki metaboliczne	Skutki zdrowotne
<i>N</i> -acetylo-transferaza	NAT2	acetylacja amin aromatycznych; ponad 50% populacji kaukaskiej z fenotypem „wolni acetylatorzy”	zwiększone ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego
transferaza <i>S</i> -glutationowa	GSTM1	koniugacja z glutationem; 55–60% populacji kaukaskiej to nosiciele zerowego genotypu GSTM1	zwiększone ryzyko zachorowania na raka płuc u palaczy papierosów
cytochrom P-450	CYP1A1	szybkie utlenianie wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych	zwiększone ryzyko zachorowania na raka płuc
	CYP2E1	utlenianie etanolu i nitrozoamin; fenotyp szybkiej oksydacji	zwiększone ryzyko zachorowania na raka płuc

Na Rycinie 2. przedstawiono możliwości biomonitoringu w zależności od narażenia i biotransformacji.



Rycina 2.

Narażenie, biotransformacja oraz możliwości biomonitoringu (5).

WARTOŚCI DSB USTALONE W UNII EUROPEJSKIEJ, W POLSCE ORAZ USA



W większości państw Unii Europejskiej wykonywanie badań z zakresu monitoringu biologicznego ma charakter fakultatywny, z wyjątkiem urzędowo obowiązującej wartości wiążącej DSB dla ołowiu. Dane na temat dopuszczalnych, w warunkach ekspozycji przemysłowej, stężeń substancji chemicznych lub ich produktów przemiany, a także wartości wczesnych, odwracalnych skutków działania są publikowane w postaci zaleceń przez różne organizacje międzynarodowe oraz instytucje odpowiedzialne za bezpieczne warunki pracy w poszczególnych państwach.

Największymi organizacjami publikującymi listy wartości DSB oparte na dokumentacjach naukowych są Amerykańska Konferencja Higienistów Przemysłowych (*American Conference of Governmental Industrial Hygienists*, ACGIH) w USA oraz niemiecka Komisja ds. Badania Zagrożeń dla Zdrowia (*Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area of the Deutsche Forschungsgemeinschaft*, MAK, German Research Foundation). W USA monitoring biologiczny jest częścią higieny pracy, natomiast w Niemczech medycyny pracy. Powoduje to, że dwie największe organizacje publikujące zalecenia z dziedziny monitoringu biologicznego narażenia w środowisku pracy ACGIH oraz DFG posiadają różne definicje wartości dopuszczalnych w materiale biologicznym (1, 25, 26).

W przypadku ACGIH, dopuszczalne wartości w materiale biologicznym (*Biological Exposure Indices*, 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 największego dopuszczalnego stężenia (TLV). W 2022 r., w wykazie „*Adopted biological exposure determinants*” zamieszczonym w corocznie wydawanej publikacji ACGIH (1) pt. „*TLVs and BEIs Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices*” znajduje się 68 wartości BEI dla 54 substancji lub grup substancji. W 2016 r. ACGIH zmniejszyła wartość wskaźnika biologicznego dla ołowiu i jego związków nieorganicznych we krwi, która wynosi obecnie 200 µg/l krwi.

Komisja niemiecka określa wartości BAT (*Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert*, biologiczna wartość tolerancji substancji w miejscu pracy) i BLW (*Biologischer Leit-Wert*, biologiczna wartość referencyjna) w celu umożliwienia oceny indywidualnego zagrożenia dla zdrowia wynikającego z narażenia zawodowego na substancje chemiczne. Wartość BAT jest to

największe dopuszczalne stężenie związku lub metabolitu w materiale biologicznym lub wynikające z tego dopuszczalne odchylenie wskaźnika biologicznego od normy. Wartość BAT opisuje stężenie substancji roboczej, jej metabolitów, adduktów lub wskaźnika narażenia w odpowiednim materiale biologicznym określonym przez służby medycyny pracy i toksykologów, przy którym zdrowie pracownika na ogół nie ulega pogorszeniu, nawet po wielokrotnym i długotrwałym narażeniu. Wartości BAT opierają się na relacji między narażeniem zewnętrznym i wewnętrznym lub między narażeniem wewnętrznym, a wynikającym z tego działaniem substancji roboczej. Wartości BAT są ustalane na podstawie wyników badań środowiskowych wskazujących, że poniżej przyjętych wartości nie występują ujemne skutki zdrowotne narażenia. Wyniki oznaczeń u osób narażonych zawodowo powinny być mniejsze od wartości BAT.

Wartość BLW to ilość substancji roboczej lub metabolitu substancji roboczej lub wynikająca z odchylenia wskaźnika biologicznego od jego normy u ludzi, która służy jako wskazówka, jakie środki ochronne należy podjąć podczas stosowania substancji. Biologiczne wartości referencyjne są określone tylko dla tych substancji niebezpiecznych, dla których nie można ustalić biologicznych wartości tolerancji (BAT) w oparciu o kryteria zdrowotne. Biologiczna wartość orientacyjna opiera się na doświadczeniach medycyny pracy i higieny pracy w postępowaniu z substancją niebezpieczną, z wykorzystaniem danych toksykologicznych. Wartość BLW rekomendowana jest dla 10 substancji: akrylamid, anilina, arsen i nieorganiczne związki arsenu z wyjątkiem wodoru arsenu, bisfenol A, bromometan, kobalt i związki kobaltu, ftalan di(2-etyloheksylu), difenylometano-4,4'-diizocyjanian, nitrobenzen i fenol. Biologiczne wartości referencyjne (*Biologischer Arbeitsstoff Referenzwert*, BAR) opisują narażenie tła na substancję w określonym momencie w populacji referencyjnej osób w wieku produkcyjnym, które nie są zawodowo narażone na tę substancję.

Opierają się na 95 percentylu bez odniesienia do skutków zdrowotnych. Należy wziąć pod uwagę, że wartość referencyjna ekspozycji tła może zależeć od: wieku, płci, statusu społecznego, środowiska życia, czynników związanych ze stylem życia i regionem geograficznym. Komisja niemiecka ustala także zależności między stężeniem substancji w powietrzu w miejscu pracy, a stężeniem substancji lub metabolitu w materiale biologicznym w przypadku substancji rakotwórczych (tzw. ekwiwalent narażenia dla substancji rakotwórczych, EKA, *Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe*). Można je wykorzystać do określenia narażenia wewnętrznego, które powstałoby, gdyby substancja była tylko wdychana.

W 2021 r. wartość BAT dla ołowiu i jego związków (z wyjątkiem arsenianu ołowiu, chromianu ołowiu i związków alkiloołowiu) rekomendowana przez Komisję niemiecką wynosiła 150 µg Pb/l krwi, a wartości BAR 30 µg/l krwi dla kobiet i 40 µg/l krwi dla mężczyzn.

Na liście DFG znajdują się wartości wskaźników biologicznych dla 132 substancji lub grup substancji (łącznie BAT, BLW, BAR i EKA).

Komisja niemiecka publikuje dane obejmujące wartości wskaźników biologicznych corocznie w wydawnictwie Deutsche Forschungsgemeinschaft pt. *MAK- und BAT-Werte-Liste. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte* (26). Dodatkowo w Niemczech wykaz dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym jest ustalany i korygowany przez Komitet ds. Substancji Niebezpiecznych (AGS) i publikowany przez Federalne Ministerstwo Pracy i Spraw Socjalnych w Dzienniku Ministerialnym jako tzw. przepisy techniczne dotyczące substancji niebezpiecznych (47).

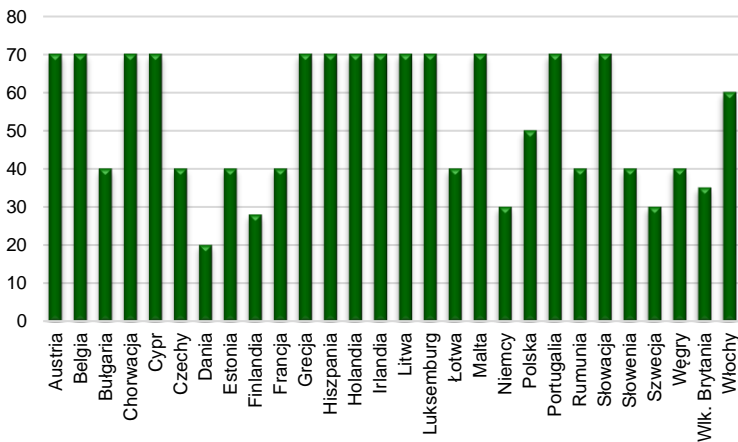
W USA oraz Niemczech publikowane są pełne dokumentacje uzasadniające zalecane wartości stężeń w materiale biologicznym.

W 2017 r. Komisja Europejska opracowała raport pt. „*Second study to collect updated information for a limited number of chemical agents with a view to analyse the health, socio-economic and environmental impacts in connection with possible amendments of Directive 2004/37/EC*” (32), obejmujący analizę i zestawienie wartości dopuszczalnych poziomów biologicznych w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

Tylko w 4 państwach tj. na Łotwie, w Rumunii, Słowenii i w Szwecji ustalono wartości DSB obowiązujące prawnie obok urzędowej wartości DSB ustalonej dla ołowiu, odpowiednio dla 11, 52, 49 i 2 substancji. W Szwecji zalegalizowano wartości DSB dla ołowiu i kadmu.

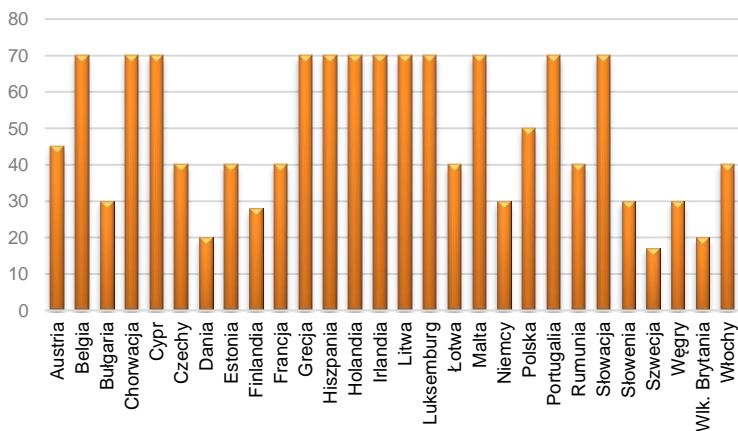
Na Rycinach 3. i 4. przedstawiono zróżnicowanie między państwami członkowskimi Unii Europejskiej w odniesieniu do mężczyzn i kobiet wartości wskaźników biologicznych dla ołowiu w środowisku pracy. Najbardziej restrykcyjne wskaźniki przyjęto w Danii dla mężczyzn (20 µg Pb-B/100 ml) i w Szwecji dla kobiet (18 µg Pb-B/100 ml).

Na podstawie danych zawartych w ww. raporcie, w Tabeli 3. przedstawiono wartości BLVs ołowiu obowiązujące w państwach członkowskich Unii Europejskiej, wartość rekomendowaną przez Komitet ds. Ustalania Dopuszczalnych Poziomów Narażenia Zawodowego (*Scientific Committee Occupational Exposure Level, SCOEL*) oraz dane ACGIH (44).



Rycina 3.

Wskaźnik biologiczny dla ołowiu w środowisku pracy w państwach członkowskich Unii Europejskiej w odniesieniu do mężczyzn ($\mu\text{g Pb-B}/100 \text{ ml}$) (44).



Rycina 4.

Wskaźnik biologiczny dla ołowiu w środowisku pracy w państwach członkowskich Unii Europejskiej w odniesieniu do kobiet ($\mu\text{g Pb-B}/100 \text{ ml}$) (44).

Tabela 3.

Wartości BLVs ołowiu obowiązujące w państwach członkowskich Unii Europejskiej i ACGIH.

Państwo	Wartość BLV ołowiu	
	Mężczyźni lub mężczyźni i kobiety	Kobiety
Austria	70 µg/100 ml – M	45 µg/100 ml <50 lat
Belgia	70 µg/100 ml – M	–
Bułgaria	400 µg/l – M	300 µg/l <50 lat
Chorwacja	70 µg/100 ml – M	–
Cypr	70 µg/100 ml – M	–
Czechy	400 µg/l – M	–
Dania	20 µg/100 ml – M	–
Estonia	40 µg/100 ml – M	–
Finlandia	1,4 µmol/l (290 µg/l) – M	–
Francja	400 µg/l – M	300 µg/l
Niemcy	40 µg/l – M i K >45 lat	30 µg/l <45 lat
Grecja	70 µg/100 ml – M	–
Węgry	400 µg/l – M i K >45 lat	300 µg/l <45 lat
Irlandia	70 µg/100 ml – M	–
Włochy	60 µg/100 ml M i K pow. wieku rozrodczego	40 µg/100 ml pow. wieku rozrodczego
Łotwa	40 µg/100 ml – M	–
Litwa	70 µg/100 ml – M	–
Luksemburg	70 µg/100 ml – M	–
Malta	70 µg/100 ml – M	–
Holandia	70 µg/100 ml – M	–
Polska	50 µg/100 ml – M	–
Portugalia	70 µg/100 ml – M	–
Rumunia	40 µg/100 ml – M	–
Słowacja	70 µg/100 ml – M	–
Słowenia	1,93 µmol/l (400 µg/l) – M	1,45 µmol/l (300 µg/l)
Hiszpania	70 µg/100 ml – M	–
Szwecja	<1,5 µmol/l (300 µg/l) M i K >50 lat	<0,8 µmol/l (160 µg/l) <50 lat
Wlk. Brytania	35 µg/100 ml – M	20 µg/100 ml

Państwo	Wartość BLV ołowiu	
	Mężczyźni lub mężczyźni i kobiety	Kobiety
SCOEL	30 µg/100 ml – M	–
ACGIH	20 µg/100 ml – M	–

M mężczyźni
M i K mężczyźni i kobiety

Unia Europejska



Dyrektywa Rady 98/24/WE z dnia 7 kwietnia 1998 r. (Chemical Agents Directive, CAD) *w sprawie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników przed zagrożeniami związanymi z czynnikami chemicznymi w miejscu pracy* (13) stanowi podstawę dla oceny ryzyka zawodowego, rekomendowania wskaźnikowych i wiążących dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego (*Indicative Occupational Exposure Limit Value*, IOELV oraz *Binding Occupational Exposure Limit Value*, BOELV) w powietrzu środowiska pracy oraz dopuszczalnych wartości biologicznych (*Biological Limit Value*, BLV) w krajach Unii Europejskiej.

Dopuszczalne wartości wiążące narażenia zawodowego to wartości „oparte na ryzyku”, które są ustalane dla czynników chemicznych, dla których nie jest możliwe określenie dawki progowej, poniżej której nie oczekuje się, że narażenie na dany czynnik chemiczny spowoduje niepożądane skutki. Dla każdego czynnika chemicznego, dla którego ustala się wiążącą wartość dopuszczalną, państwa członkowskie Unii Europejskiej ustanawiają odpowiadającą jej obowiązującą krajową wartość dopuszczalną, opartą na dopuszczalnej wartości wspólnotowej, lecz jej nie przekraczającej.

Wskaźnikowe dopuszczalne wartości narażenia zawodowego

to wartości „oparte na zdrowiu”, ustalane w oparciu o najnowsze dane naukowe oraz przyjmowane przez Komisję Europejską przy uwzględnieniu dostępności technik pomiarowych. Stanowią one poziomy progowe narażenia, poniżej których co do zasady nie oczekuje się wystąpienia szkodliwych skutków oddziaływania danego czynnika chemicznego po krótkoterminowym lub dziennym narażeniu w całym okresie zatrudnienia. Stanowią one europejskie cele, które mają pomagać pracodawcom w określeniu i ocenie ryzyka, a także we wdrażaniu działań zapobiegawczych i ochronnych zgodnie z dyrektywą Rady 98/24/WE (13). Dla każdego czynnika chemicznego, dla którego ustalono wartość IOELV na poziomie Unii Europejskiej, państwa członkowskie są zobowiązane ustanowić krajową dopuszczalną wartość narażenia zawodowego. Państwa członkowskie uwzględniają przy tym unijną wartość dopuszczalną oraz określają rodzaj krajowej dopuszczalnej wartości zgodnie z ustawodawstwem krajowymi i przyjętą praktyką.

Obecnie w Unii Europejskiej obowiązuje tylko jedna wiążąca wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (BLV). Jest ona ustalona dla ołowiu we krwi (B-Pb) i jest opublikowana w załączniku II do dyrektywy CAD w brzmieniu:

ZAŁĄCZNIK II: WIAŻĄCE DOPUSZCZALNE WARTOŚCI BIOLOGICZNE I ŚRODKI NADZORU MEDYCZNEGO

1. Ołów i jego związki.
- 1.1. Kontrola biologiczna musi zawierać pomiar poziomu ołowiu we krwi za pomocą spektrometrii absorpcyjnej lub metody dającej takie same rezultaty.



Wiążąca dopuszczalna wartość biologiczna dla ołowiu w Unii Europejskiej wynosi 70 µg Pb/100 ml krwi.

- 1.2. Przeprowadza się kontrolę zdrowia, gdy:
 - narażenie na stężenie ołowiu w powietrzu jest wyższe od $0,075 \text{ mg/m}^3$, obliczone jako średnia w funkcji czasu (40 godzin tygodniowo), lub
 - poziom ołowiu we krwi zmierzony u poszczególnych pracowników jest wyższy od $40 \text{ } \mu\text{g Pb}/100 \text{ ml}$.
- 1.3. Praktyczne wytyczne kontroli biologicznych i kontroli lekarskich muszą zostać wypracowane zgodnie z art. 12 ust. 2. Zawierać muszą zalecenia wskaźników biologicznych (np. kwas delta-aminolewulinowy – ALAU, protoporfiryna cynkowa – ZPP, dehydrataza kwasu delta-aminolewulinowego – ALAD) i strategii kontroli biologicznych.



Zgodnie z dyrektywą Rady 98/24/WE wiążąca dopuszczalna wartość biologiczna (BBLV) może zostać ustalona przez Komisję Europejską, która musi zostać przyjęta jako minimalna norma przez wszystkie państwa członkowskie Unii Europejskiej.

Dyrektywa Rady 98/24/WE określa nw. odpowiedzi, jakie powinien przyjąć pracodawca w przypadku gdy wartości biologiczne są przekroczone.

- Przegląd oceny ryzyka przeprowadzonej zgodnie z art. 4 ust. 1 dyrektywy Rady 98/24/WE.
- Przegląd środków przewidzianych w celu wyeliminowania lub ograniczenia ryzyka.
- Wdrożenie wszelkich środków wymaganych w celu wyeliminowania lub zmniejszenia ryzyka za radą pracownika służby zdrowia lub innej odpowiednio wykwalifikowanej osoby, np. przydzielenie pracownika do pracy, w której nie ma ryzyka dalszego narażenia.
- Zorganizowanie ciągłej obserwacji i przeglądu stanu zdrowia wszystkich innych pracowników, którzy mogli być w podobny

sposób narażenia, np. wymóg przeprowadzenia badania lekarskiego.

Ołów i jego związki są zaklasyfikowane zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. *w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r.* (40), zwanego rozporządzeniem CLP, jako szkodliwe na rozrodczość. Zgodnie z najnowszymi dowodami naukowymi, substancje reprotoksyczne mogą wywierać niekorzystny wpływ na funkcje seksualne i płodność u dorosłych mężczyzn i kobiet, a także na rozwój potomstwa. Podobnie jak w przypadku czynników rakotwórczych lub mutagenów substancje reprotoksyczne są substancjami wzbudzającymi szczególnie duże obawy, które mogą mieć poważne i nieodwracalne skutki dla zdrowia pracowników. W związku z tym substancje reprotoksyczne, podobnie jak substancje rakotwórcze i mutagenne, zostały uregulowane dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2004/37/WE (*Carcinogen and Mutagens Directive*, CMD) (10), aby poprawić spójność między innymi z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 (REACH) (39) oraz zapewnić podobny poziom minimalnej ochrony na poziomie Unii Europejskiej.

W przypadku większości substancji reprotoksycznych można naukowo określić poziomy, poniżej których narażenie nie powoduje niekorzystnych skutków dla zdrowia. Wymogi minimalizowania narażenia określone w dyrektywie 2004/37/WE powinny mieć zastosowanie wyłącznie do tych substancji reprotoksycznych, dla których nie można określić bezpiecznego poziomu narażenia, i które określono jako nieprogowe w kolumnie notacji w załączniku III do dyrektywy 2004/37/WE. W odniesieniu do wszystkich pozostałych substancji reprotoksycznych

pracodawcy powinni zapewnić ograniczenie do minimum zagrożenia związanego z narażeniem pracowników.

Zgodnie z najnowszymi danymi naukowymi, aby chronić pracowników przed narażeniem na działanie niektórych czynników rakotwórczych, mutagenów lub substancji reprotoksycznych, w szczególnych przypadkach, konieczne może być ustanowienie dopuszczalnych wartości biologicznych. W związku z tym do dyrektywy 2004/37/WE należy włączyć dopuszczalne wartości biologiczne i odpowiednie związane z tym przepisy. Pierwsza taka regulacja miała miejsce w 2022 r. i została wprowadzona Dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/431 z dnia 9 marca 2022 r. zmieniającą dyrektywę 2004/37/WE *w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy* (12).

Zdefiniowano dopuszczalną wartość biologiczną jako wartość graniczną stężenia danego czynnika, jego metabolitu lub wskaźnika skutku w odpowiednim środowisku biologicznym. Dopuszczalne wartości biologiczne i inne odnośne informacje pochodzące z kontroli zdrowia określono w załączniku IIIa (Art. 16 ust. 4). W dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/431 dodano wartość DSB dla ołowiu i jego związków jonowych w brzmieniu:

1. Ołów i jego związki jonowe
 - 1.1. Biomonitoring musi obejmować pomiar poziomu ołowiu we krwi (PbB) za pomocą spektrometrii absorpcyjnej lub metody dającej równoważne rezultaty.



Obowiązująca dopuszczalna wartość biologiczna wynosi:
70 µg Pb/100 ml krwi.

- 1.2. Kontrolę zdrowia przeprowadza się, jeżeli narażenie na stężenie ołowiu w powietrzu jest większe niż $0,075 \text{ mg/m}^3$, obliczane jako średnia ważona w czasie 40 godzin tygodniowo, lub gdy u poszczególnych pracowników stwierdzono przez pomiar poziom ołowiu we krwi wyższy niż $40 \text{ } \mu\text{g Pb/100 ml krwi}$.

Jeżeli w załączniku IIIa wyznaczona jest dopuszczalna wartość biologiczna danego czynnika rakotwórczego, mutagenu lub substancji reprotoksycznej, w przypadku kontaktu z tym czynnikiem, mutagenem lub substancją w miejscu pracy, obowiązkowa jest kontrola zdrowia prowadzona zgodnie z procedurami ustanowionymi w tym załączniku.



Kontrola zdrowia oznacza ocenę indywidualnego pracownika, aby określić stan jego zdrowia w związku z narażeniem na działanie określonych czynników rakotwórczych, mutagenów lub substancji reprotoksycznych podczas pracy. Pracowników informuje się o tym wymogu przed powierzeniem im zadania związanego z narażeniem na działanie określonego czynnika rakotwórczego, mutagenu lub substancji reprotoksycznej.

Państwa członkowskie Unii Europejskiej wprowadzają w życie przepisy ustawowe, wykonawcze i administracyjne niezbędne do wykonania dyrektywy 2022/431 do dnia 5 kwietnia 2024 r. Niedawno wydana opinia Komitetu Bezpieczeństwa i Ochrony Zdrowia w Miejscu Pracy (ACSH), działającego przy Komisji Europejskiej, w sprawie zmiany dyrektywy CMD, przychyła się stosowaniu monitoringu biologicznego w ochronie zdrowia i bezpieczeństwa pracowników, ale nie rekomenduje włączenia biologicznych wartości granicznych lub wytycznych do CMD. Zamiast tego zaleca opracowanie wytycznych Unii Europejskiej

w sprawie stosowania monitoringu biologicznego dla substancji niebezpiecznych objętych zarówno CAD jak i CMD.

W Unii Europejskiej, opracowanie zaleceń dotyczących Dopuszczalnego Stężenia w Materiale Biologicznym (BLV) było zadaniem Komitetu Naukowego ds. Dopuszczalnych Wartości Narażenia Zawodowego (SCOEL). Wartości dopuszczalne/referencyjne dla stężeń biomarkerów narażenia definiowane jako Biologiczna Wartość Graniczna (*Biological Limit Value*, BLV), określają stężenie biomarkera, który może być bezpośrednio powiązany z efektem biologicznym lub stanem patologicznym. SCOEL definiuje BLV jako wartość odniesienia dla oceny potencjalnego ryzyka zdrowotnego w praktyce medycyny pracy. Biologiczna wartość graniczna SCOEL (BLV) może być oparta na kryteriach zdrowotnych lub na podstawie analiz zależności stężeń biomarkera narażenia od dopuszczalnych stężeń w środowisku pracy. W każdym przypadku, gdy dane toksykologiczne nie pozwalają na ustalenie wartości BLV opartej na kryteriach zdrowotnych, można ustalić jedynie Biologiczną Wartość Referencyjną (*Biological Guidance Value*, BGV). Wartość ta stanowi najwyższe stężenie substancji lub jej metabolitu, odpowiadające zazwyczaj 90 lub 95 percentylowi w określonej populacji referencyjnej. Najkorzystniej jest w przypadku w populacji osób w wieku produkcyjnym nienarażonych zawodowo. Przekroczenie wartości BGV może być wskazówką dla inspektorów BHP o konieczności przeprowadzenia kontroli stanowiska pracy. W przeciwieństwie do wartości BLV, wartości BGV nie są wartościami granicznymi między występowaniem, a brakiem szkodliwych skutków działania określonej substancji chemicznej (42, 43).



W 2014 r. SCOEL opublikował listę zalecanych wartości dopuszczalnych w materiale biologicznym BLV i BGV dla 22 substancji oraz opracował zalecenia dotyczące o-toluidyny, berylu, heksachlorobenzenu i mieszanin WWA zawierających benzo[*a*]piren. Ponieważ na poziomie Unii Europejskiej nie ma wartości BLV podanych w CAD lub CMD (z wyjątkiem ołowiu we krwi), obecnie to od państw członkowskich zależy, jak będą stosować wartości BLV i BGV opublikowane przez SCOEL, w badaniach narażenia i szacowania ryzyka zdrowotnego pracowników.

Obecnie rolę SCOEL przejął Komitet ds. Oceny Ryzyka (*Risk Assessment Committee*, RAC), działający przy Europejskiej Agencji ds. Chemikaliów (*European Chemical Agency*, ECHA). RAC odnosi się do istniejących praktyk SCOEL i do ustaleń przyjętych przez Agencję BHP, głównie francuską agencję ANSES (*Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de L'alimentation, de L'environnement et du Travail*) oraz niemiecką Komisję ds. Badania Zagrożeń Zdrowia Związków Chemicznych w Obszarze Pracy (Komisja MAK). Jednak nie opublikował żadnych szczegółowych wytycznych. Brakuje również szczegółowych wskazówek dotyczących wyznaczania wartości DNEL (pochodny poziom niepowodujący zmian – *Derived No Exposure Level*) dla biomarkerów (6).

W Tabeli 4. podano dopuszczalne wartości w materiale biologicznym (BLV) lub wartości wskaźnikowe w materiale biologicznym (BGV), zaproponowane w Komitecie Naukowym ds. Dopuszczalnych Norm Zawodowego Narażenia (42).

Tabela 4.

Dopuszczalne wartości w materiale biologicznym (BLV) lub wartości wskaźnikowe w materiale biologicznym (BGV) zaproponowane w SCOEL.

Substancja chemiczna [CAS]	Wartość BLV	Wartość BGV
akrylamid [79-06-1]	–	addukty akrylamidu z hemoglobina 80 pmol/g globiny (dla osób niepalących tytoniu)
anilina [62-53-3]	30 mg <i>p</i> -aminofenol /1 moczu, pobór próbki 0–2 godz. (pod koniec zmiany roboczej)	–
benzen [71-43-7]	28 µg benzenu/1 krwi (natychmiast po zakończeniu zmiany roboczej), 46 µg kwasu fenylomerkapturowego/g kreatyniny w moczu (pod koniec zmiany roboczej)	–
kadm i jego związki nieorganiczne [7440-43-9]	2 µg kadmu/g kreatyniny w moczu	–
disiarczek węgla [75-15-0]	1,5 mg kwasu 2-tioiazolidyno-4-karboksylowego/g kreatyniny w moczu (pod koniec zmiany roboczej)	–
<i>N,N</i> -dimetyloformamid [68-12-2]	15 mg <i>N</i> -metyloformamidu/1 moczu (pod koniec zmiany roboczej)	–
4,6-dinitro- <i>o</i> -krezol [534-52-1]	10 µg/ml (10 mg/l) w pełnej krwi (wartość średnia, pod koniec zmiany roboczej)	–
2-etoksyetanol [110-80-5]	50 mg kwasu 2-etoksyoctowego/1 moczu	–
octan 2-etoksyetylu [111-15-9]	40 mg kwasu 2-etoksyoctowego/g kreatyniny	–
fluorowodór [7664-39-3] fluor i jego nieorganiczne fluorki [7782-41-4]	8 mg fluorków/1 moczu (pod koniec zmiany roboczej)	–
ołów i jego związki nieorganiczne [7439-92-1]	30 µg ołowiu/100 ml krwi	–

Substancja chemiczna [CAS]	Wartość BLV	Wartość BGV
chromian(VI) ołowiu(II) [7758-97-6]	30 µg Pb/100 ml krwi	-
rtęć i jej związki nieorganiczne(II) [7439-97-6]	10 µg Hg/1 krwi 30 µg Hg/g kreatyniny w moczu	-
2-metoksyetanol [109-86-4] octan 2-metoksyetylu [110-49-6]	8 mg kwasu 2-metoksyoctowego/g kreatyniny w moczu (pod koniec tygodnia pracy po upływie co najmniej 2 tyg. pracy)	-
2,2'-dichloro-4,4'-metylenodianilina (MOCA) [101-14-4]	-	granica oznaczalności metody (pod koniec zmiany roboczej)
chlorek metylenu [75-09-2]	4% karboksyhemoglobiny (COHb) 0,3 mg chlorku metylenu/1 moczu 1 mg chlorku metylenu/1 krwi	-
4,4'-metylenodianilina [101-77-9]	-	1 µg 4,4'-metylenodianiliny/1 moczu
<i>N</i> -metylo-2-pirolidon [872-50-4]	20 mg 2-hydroksy- <i>N</i> -metylobursztynianu/g kreatyniny w moczu (mocz należy pobrać następnego dnia rano po zakończeniu 8-godzinnej zmiany roboczej, tj. 16 godz. po zakończeniu narażenia)	-
nikiel i jego związki [7440-02-0]	-	3 µg Ni/1 moczu
fenol [108-95-2]	120 mg fenolu/g kreatyniny w moczu	-
1,2-epoksypropan [75-56-9]	1,3 nmol <i>N</i> -(3-hydroksypropylo)waliny/g globiny w hemoglobinie krwi	-
tetrachloroeten [127-18-4]	0,4 mg tetrachloroetenu/1 krwi (przed ostatnią zmianą roboczą w tygodniu pracy) 3 ppm (0,435 mg/m ³) powietrze wydychane (przed ostatnią zmianą roboczą w tygodniu pracy)	-
trichloroeten [79-01-6]	20 mg kwasu trichlorooctowego/1 moczu	-

Polska

Zgodnie z § 3 ust. 1 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. *w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych* (34) pracodawca ma obowiązek uwzględnić w ocenie ryzyka zawodowego wartości dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym, jeżeli zostały ustalone oraz wyniki oceny stanu zdrowia pracowników, jeżeli została przeprowadzona.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 kwietnia 2012 r. *w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy* (36) określa obowiązek pracodawcy, polegający na zleceniu prowadzenia biologicznego monitorowania narażenia na działanie substancji rakotwórczych i mutagennych:

1. Lekarz sprawujący profilaktyczną opiekę zdrowotną nad pracownikami jest obowiązany zapoznać się z warunkami ich pracy i posiadać udokumentowane informacje dotyczące rodzaju i wielkości narażenia na działanie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym.
2. Pracodawca jest obowiązany, na wniosek lekarza, o którym mowa w ust. 1, zlecić prowadzenie biologicznego monitorowania narażenia na działanie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym oraz zastosować inne metody umożliwiające wczesne wykrycie skutków tego narażenia.



W jaki sposób pracodawca ma przeprowadzić ocenę ryzyka zawodowego wartości dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym? Na jakiej podstawie ma on ustalić wartości dopuszczalnych stężeń jako wartości odniesienia?

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. *w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie pracy* (38), lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne powinien korzystać z zaleceń dotyczących postępowania lekarskiego w stosunku do pracowników poddanych określonym narażeniom, upowszechnianych przez jednostki badawczo-rozwojowe w dziedzinie medycyny pracy.



Wartości DSB w Polsce są przygotowywane przez upoważnione jednostki badawczo-rozwojowe w dziedzinie medycyny pracy. Jednostką wiodącą w obszarze medycyny pracy jest Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr J. Nofera w Łodzi (IMP).

Pierwsze wytyczne Głównego Inspektora Sanitarnego, obejmujące dopuszczalne poziomy narażenia w materiale biologicznym zostały wydane w 1993 r. przez IMP na zlecenie Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej (49).

Centralne Laboratorium IMP posiada akredytację Polskiego Centrum Akredytacji potwierdzającą kompetencje do wykonywania badań laboratoryjnych zgodnie z wymaganiami normy PN-EN ISO/IEC 17025:2018-02. W zakresie działalności oferuje analizy eksperckie i laboratoryjne, akredytowane, o charakterze komercyjnym i naukowym.

Obecnie wartości DSB substancji chemicznych są przygotowywane przez Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych z siedzibą w Instytucie Medycyny Pracy im. prof. dr J. Nofera w Łodzi oraz Międzyresortową Komisję do Spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy, działającą przy Centralnym Instytucie Ochrony Pracy – Państwowym Instytucie Badawczym (CIOP-PIB) pod patronatem ministra właściwego ds. pracy. Uzasadnienie wartości DSB stanowi rozdział w dokumentacjach dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego substancji chemicznych, które są rozpatrywane i akceptowane przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy. Dokumentacje są publikowane w czasopiśmie pt. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy dostępnym *on-line* na stronie CIOP-PIB oraz w wydawnictwie Komisji Międzyresortowej „Czynniki szkodliwe w środowisku pracy”.

Najbardziej wiarygodne są wartości DSB uzyskiwane na podstawie kryteriów zdrowotnych. Umożliwiają one bezpośrednią ocenę ryzyka wystąpienia skutków narażenia na czynniki chemiczne. Dane interpretacyjne uzyskane na podstawie kryteriów zdrowotnych np. zależności dawka-skutek lub dawka-odpowiedź pozwoliły na oszacowanie DSB tylko dla niektórych substancji lub grup związków jak: ołów, kadm, rtęć, tlenek węgla, ksylen, trichloroeten, fluorki, substancje methemoglobinotwórcze, inhibitory acetylocholinoesterazy np. pestycydy fosforoorganiczne. Określenie narządu lub układu krytycznego oraz efektu krytycznego posiada zasadnicze znaczenie w trakcie podejmowania działań, mających na celu przyjęcie zalecanych wartości DSB lub określenie ryzyka wystąpienia skutków zdrowotnych przy określonym poziomie narażenia. Uzyskanie danych umożliwiających ocenę ilościową wchłaniania substancji toksycznych lub przewidywanie możliwości wystąpienia określonych skutków zdrowotnych

w zależności od wielkości narażenia jest trudne. Wymaga to znajomości toksykokinetyki i toksykodynamiki przemiany związku w organizmie, znajomości i posiadania odpowiedniej metody oznaczania niezmienionej substancji lub jej metabolitów w materiale biologicznym oraz zależności pomiędzy skutkami narażenia, a stężeniem badanego czynnika w materiale biologicznym, które można uzyskać wyłącznie w wyniku badań eksperymentalnych z udziałem ochotników lub badań populacji narażonych.

Przykładem wyznaczania wartości DSB na podstawie skutków zdrowotnych jest przedstawione poniżej uzasadnienie tej wartości dla kadmu (41).



PRZYKŁAD 1. KADM

Z badań środowiskowych i zawodowych wynika, że wartość LOAEL (najniższy poziom obserwowanego działania szkodliwego, *Lowest Observed Adverse Effect Level*) dla różnych skutków działania kadmu wynosi od 2 do 5 $\mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny w moczu. Ponieważ wartość 2 $\mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny jest wartością graniczną dla populacji generalnej, poniżej której nie obserwowano efektów związanych z uszkodzeniem nerek, zaproponowano przyjąć tę wartość jako NOAEL (poziom narażenia, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian, *No Observed Adverse Effect Level*) dla narażenia zawodowego. Należy podkreślić, że średnia wartość kadmu w moczu u osób nienarażonych zawodowo lub żyjących na obszarach bez znaczącego zanieczyszczenia środowiska kadmem wynosi w Europie zazwyczaj poniżej 1 $\mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny.

Z powyższych względów zaproponowano przyjąć jako wartość DSB w moczu stężenie 2 $\mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny.

Stężenie kadmu we krwi stanowi marker aktualnego narażenia. Sądzone, że istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń czynności nerek, gdy stężenia kadmu we krwi są utrzymywane poniżej 10 µg/l. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnim okresie wskazują jednak, że w przypadku przewlekłego narażenia na kadm można oczekiwać wystąpienia szkodliwych skutków nawet poniżej tej wartości. Zgodnie z zależnością dawka-odpowiedź uzyskaną w badaniach pracowników wytwórni akumulatorów kadmowo-niklowych stwierdzono, że istnieje 10-procentowe prawdopodobieństwo nadmiernego wydalania białek niskocząsteczkowych w moczu u osób narażonych przez 30-40 lat, gdy stężenia kadmu we krwi Cd-B wynoszą 10 µg/l (21). W badaniu przeprowadzonym w wytwórni akumulatorów stwierdzono, że przy stężeniach kadmu we krwi: 2,8; 5,6 lub 10 µg/l prawdopodobieństwo białkomoczu niskocząsteczkowego wynosiło odpowiednio: 5; 10 lub 16% (23). W innych badaniach stwierdzano także zwiększone wydalanie β_2M (β_2 – mikroglobulina), RBP (białko wiążące retinol) i NAG (enzym *N*-acetylo-L-glutaminy), gdy stężenia kadmu we krwi były niższe niż 10 µg/l (7, 27).

Zaproponowano przyjąć wartość DSB dla kadmu we krwi na poziomie 2 µg Cd/l krwi.

Utrzymanie zaproponowanych wielkości stężenia kadmu w powietrzu NDS oraz wartości DSB w moczu i krwi powinno zabezpieczyć pracowników narażonych na kadm i jego związki przed ryzykiem osiągnięcia krytycznego stężenia kadmu w korze nerek i ryzykiem wystąpienia raka płuca.

Wartości DSB są ustalane także jako odpowiedniki najwyższych dopuszczalnych stężeń w powietrzu. Dane interpretacyjne uzyskuje się na podstawie określenia zależności pomiędzy wielkością narażenia wyrażoną w postaci wchłoniętej dawki lub stężenia czynnika szkodliwego w powietrzu, a stężeniem tego czynnika w materiale biologicznym lub szybkością wydalania w moczu. W piśmiennictwie najczęściej spotyka się proste zależności pomiędzy stężeniem w powietrzu i stężeniem w materiale biologicznym pobranym przed końcem zmiany, stosunkowo łatwe do uzyskania lecz jednocześnie mało wartościowe z punktu widzenia możliwości ich wykorzystania dla opracowania ilościowego wskaźnika wchłaniania. Wyniki tego typu prac są obciążone błędami spowodowanymi, zarówno niezbyt precyzyjną oceną narażenia oraz zróżnicowanym, przy tych samych stężeniach w powietrzu, pobraniem i wchłanianiem, jak również wadliwą strategią pobierania próbek materiału biologicznego. Znacznie bardziej wartościowe są zależności uzyskiwane w wyniku badań prowadzonych w warunkach eksperymentalnych z udziałem ochotników (9).

Poniżej zamieszczono przykłady wyznaczania wartości DSB jako odpowiednika najwyższego dopuszczalnego stężenia w powietrzu przez ekspertów dla *N*-metylo-2-pirolidonu (46) i fenolu (30, 49).



PRZYKŁAD 2. N-METYLO-2-PIROLIDON

Głównymi metabolitami *N*-metylo-2-pirolidonu (NMP) są 5-hydrokso-*N*-metylo-2-pirolidon (5-HNMP) i 2-hydrokso-*N*-metylobursztynian (2-HMSI). Badania przeprowadzone u 16 ochotników, mężczyzn, narażanych inhalacyjnie na NMP o stężeniach: 10; 40; 80 lub 25 mg/m³ (stężenie pikowe 160 mg/m³) wykazały, że substancja ta jest wydalana z moczem w postaci 5-HNMP i 2-HMSI oraz w formie macierzystej w stosunku odpowiednio: 61:33:1,2. Półokres eliminacji

metabolitów i substancji macierzystej z moczem wynosił odpowiednio: 24; 3,8 i 7,4 (3, 4). Analiza wyników wykazała ścisłą korelację między badanymi parametrami w moczu, a stężeniami NMP w powietrzu. Po narażeniu na NMP w stężeniu 80 mg/m³ w warunkach spoczynku, maksymalne stężenia badanych parametrów w moczu wynosiły: 2 400 µg NMP/l, 117 mg 5-HNMP/g kreatyniny i 32 mg 2-HMSI/g kreatyniny. W warunkach obciążenia pracą badane parametry wynosiły odpowiednio: 3 400 µg, 150 mg/g kreatyniny i 44 mg/g kreatyniny. Półokres eliminacji NMP, 5-HNMP i 2HMSI z moczem wynosił odpowiednio: 3,8; 7,4 i 24 godz. Wyniki uzyskane z badań wskazują, że umiarkowane obciążenie pracą zwiększało ilość wchłoniętego NMP o ok. 1/3. Wyliczono stężenie metabolitów wydalanych z moczem odpowiadające aktualnej wartości DNEL (14,4 mg/m³) dla narażenia drogą inhalacyjną. Zalecono następujące biomarkery i ich wartości dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym (DSB) dla *N*-metylo-2-pirolidonu:

- 5-HNMP: 25 mg/g kreatyniny (próbka moczu pobierana po zmianie roboczej);
- 2-HMSI: 8 mg/g kreatyniny (próbka moczu pobierana następnego dnia rano).

Optymalny czas pobierania próbek dla 5-HNMP wynosi 2–4 godz. po zmianie roboczej, natomiast dla metabolitu o dłuższym czasie połowicznego rozpadu 2-HMSI, czas pobierania próbek wynosi 16 godz. po narażeniu (rano po 8-godzinnej zmianie roboczej).



PRZYKŁAD 3. FENOL

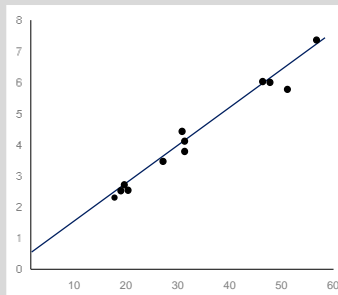
W warunkach eksperymentalnych przeprowadzono badania nad wchłanianiem par fenolu u ludzi. Obliczono dawkę fenolu wchłoniętą przez płuca oraz dokonano pomiaru stężenia fenolu wydalanego z moczem. Na podstawie uzyskanych danych poszukiwano optymalnej formy i ilościowych parametrów zależności typu:

$$P_B = f \cdot D$$

P_B poziom, stężenie, szybkość wydalania itp.
 f funkcja o znanych parametrach
 D dawka wchłonięta

Krzywa wydalania fenolu w moczu w trakcie 8-godzinnej ekspozycji inhalacyjnej wykazuje maksimum pod koniec ekspozycji. W związku z tym, zalecono pobieranie prób moczu z 2 ostatnich godzin. Z poszczególnych różnych form wydalania z moczem wybrano szybkość wydalania, posługując się jako kryterium wyboru wielkością współczynnika korelacji między wchłoniętą dawką, a mierzoną wartością pomiaru szybkości wydalania.

Na rycinie poniżej zamieszczono zależność pomiędzy wchłoniętą dawką fenolu i szybkością wydalania z moczem.



Krzywa wydalania fenolu w moczu w trakcie 8-godzinnej ekspozycji inhalacyjnej (30).

Na podstawie krzywej wydalania ustalono dopuszczalną dawkę fenolu, która może ulec wchłonięciu w ciągu 8 godz. pracy przy stężeniu równym wartości NDS. Zależność tę wyraża równanie:

$$D = C \cdot T \cdot (R \cdot W + \delta)$$

- C wartość NDS w powietrzu środowiska pracy (dla fenolu 7,8 mg/m³)
T czas narażenia (8 godz.)
R retencja par w płucach wyrażona ułamkiem (dla fenolu R = ok. 7/10)
W wentylacja (przy lekkiej pracy 0,8-1,0 m³/godz.)
 δ współczynnik wchłaniania dermalnego dla par (dla fenolu wynosi 0,35 m³/godz.)

Wchłanianie par przez skórę posiada znaczenie w przypadku nielicznych substancji jak: anilina, nitrobenzen, fenol. Dla substancji nieulegających w istotnym stopniu wchłanianiu tą drogą wartość δ we wzorze pomija się.

Po podstawieniu do wzoru wartości liczbowych D = ok. 60 mg.

Wartość DSB obliczono z równania prostej:

$$Y = 0,44 + 0,108 \cdot X$$

- Y DSB (szybkość wydalania (mg/godz.))
X dopuszczalna dawka fenolu dla 8-godz. narażenia zawodowego
0,44 średni poziom fizjologiczny (0,44 mg/godz.)

$$DSB = 0,44 + 0,108 \cdot 60 = 6,8 \text{ mg/godz.}$$

W Polsce jedynie wykonywanie oznaczeń ołowiu we krwi osób narażonych w środowisku pracy na ten metal jest obowiązuje zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. *w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej oraz orzeczeń lekarskich do celów przewidzianych w Kodeksie Pracy* (38) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. *w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych* (34).

Zgodnie z § 13. p. 1. Rozporządzenia Ministra Zdrowia (34), w przypadku narażenia w środowisku pracy na ołów i jego związki nieorganiczne, w ramach kontroli stanu zdrowia, obowiązkowy jest monitoring biologiczny obejmujący pomiar stężenia ołowiu we krwi (PbB), przeprowadzany zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 229 § 8 Kodeksu Pracy, z zastosowaniem absorpcyjnej spektrometrii atomowej lub metody dającej równoważne wyniki.



Zgodnie z § 13 p. 2. rozporządzenia *w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych* (34), dopuszczalne stężenie ołowiu w materiale biologicznym dla ołowiu wynosi 50 µg Pb/100 ml krwi.

Wartość DSB dla ołowiu obowiązująca w Polsce jest mniejsza od wartości wiążącej w Unii Europejskiej i jest zgodna z Dyrektywą Rady 98/24/WE z dnia 7 kwietnia 1998 r.

Wskazówki metodyczne w sprawie przeprowadzania badań profilaktycznych dla pracowników narażonych na ołów zamieszczono poniżej (rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej (38)).



Lp.	Czynnik niebezpieczny, szkodliwy lub uciążliwy	Zakres badań profilaktycznych	Częstotliwość badań profilaktycznych
32.	ołów i jego związki	badanie lekarskie, morfologia krwi, badanie ogólne moczu, oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi, ołowiu we krwi oraz co najmniej jednego z następujących metabolitów: cynkoprotoporfiryny w erytrocytach lub kwasu deltaaminolewulinowego w moczu	u pracowników rozpoczynających pracę w narażeniu na ołów morfologia krwi i oznaczenie stężenia na ołów we krwi oraz cynkoprotoporfiryny w erytrocytach lub kwasu deltaaminolewulinowego w moczu co 3 miesiące w pierwszym roku narażenia, następnie u pracowników, u których stężenie ołowiu we krwi utrzymuje się w granicach 300–500 µg/l (1,45–2,42 µmol/l) u mężczyzn i 200–300 µg/l (0,97–1,45 µmol/l) u kobiet – co 6 miesięcy; u pracowników, u których stężenie ołowiu we krwi utrzymuje się poniżej 300 µg/l (1,45 µmol/l) u mężczyzn i poniżej 200 µg/l (0,97 µmol/l) u kobiet – co 12 miesięcy; pozostałe badania wykonuje się co 12 miesięcy

W 2014 r. Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych wystąpił do Ministerstwa Zdrowia, w którego gestii znajduje się monitoring biologiczny narażenia na ołów, o zmianę wartości DSB dla ołowiu tj. zmniejszenia stężenia dopuszczalnego ołowiu we krwi z 500 µg B-Pb/l do 300 µg B-Pb/l. Oceniono, że niezbędne jest także podjęcie działań mających na celu ocenę wywiązywania się zakładów pracy z obowiązku stosowania monitoringu biologicznego narażenia. Poniżej przedstawiono uzasadnienie wartości DSB dla ołowiu przyjęte przez Zespół

Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych wyłącznie na podstawie skutków zdrowotnych.

Uzasadnienie wartości DSB dla ołowiu przyjęte przez Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych w 2014 r. na podstawie skutków zdrowotnych (19)

Skutki zdrowotne działania ołowiu u ludzi są odnoszone głównie do stężeń ołowiu we krwi (B-Pb). Aktualne dane naukowe wskazują na możliwy wpływ ołowiu na układy: nerwowy, krwiotwórczy, krążenia, a także na nerki, gdy stężenia ołowiu we krwi wynosiły $>300 \mu\text{g/l}$. W związku z tym, na podstawie wyłącznie skutków zdrowotnych członkowie Zespołu Ekspertów zaproponowali zmniejszenie wartości DSB dla ołowiu do $300 \mu\text{g B-Pb/l}$ ($30 \mu\text{g B-Pb/100 ml}$) (z wyjątkiem kobiet w wieku rozrodczym). Wyniki badań wskazują na możliwość wystąpienia skutków działania ołowiu poniżej tej wartości, jednak zgodnie z opinią ekspertów, wyniki te były przejściowe, nie powodowały zmniejszenia możliwości działania osób narażonych oraz były sprzeczne z innymi, udokumentowanymi wynikami innych badań z tego zakresu.

Dane dotyczące zależności pomiędzy stężeniem ołowiu we krwi (B-Pb) i skutkami działania ołowiu (Pb) u osób zawodowo narażonych na jego działanie zamieszczono w Tabeli 5.

Tabela 5.

Skutki zdrowotne działania ołowiu (Pb) na poszczególne układy i narządy w zależności od stężenia ołowiu we krwi (B-Pb).

Narząd lub układ	Skutek działania	Stężenie ($\mu\text{g B-Pb/l}$)
ośrodkowy układ nerwowy	encefalopatia, skutki neurobehawioralne	>800 300–400
obwodowy układ nerwowy	skutki neurofizjologiczne	300

Narząd lub układ	Skutek działania	Stężenie (µg B-Pb/l)
złożone układowe skutki działania	potencjały wywołane postawą, słuch	300
układ krwiotwórczy	niedokrwistość stężenie hemoglobiny synteza hemu	>600 400–500 200–500
nerka	przesączenie kłębuszkowe, kanalikuli proksymalne	200–400
układ sercowo-naczyniowy	ciśnienie krwi	300–400
działanie mutagenne	aberracje chromosomowe	400
układ odpornościowy	immunosupresja	300
reprodukcja, mężczyźni	wydzielanie wewnętrzne, jakość nasienia, płodność	400 400
układ pokarmowy	obstrukcja, ból brzucha	>600

Oceniono, że wzrostowi stężenia ołowiu w powietrzu o $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, w warunkach 8-godzinnej narażenia zawodowego, może odpowiadać wzrost stężeń ołowiu we krwi do $1,9 \mu\text{g}/\text{l}$. Średnie geometryczne stężenie ołowiu we krwi u osób dorosłych i nienarażonych zawodowo wynosi w Niemczech $31 \mu\text{g}/\text{l}$, a wartości referencyjne odpowiadające 95 percentylowi odpowiednio: $70 \mu\text{g}/\text{l}$ u kobiet oraz $90 \mu\text{g}/\text{l}$ u mężczyzn. We Francji i w Czechach średnie geometryczne stężenia ołowiu we krwi wynoszą odpowiednio: $25,7 \mu\text{g}/\text{l}$ i $33 \mu\text{g}/\text{l}$. Suma stężeń wynikających z narażenia środowiskowego i zawodowego drogą inhalacyjną nie powinna przekraczać w skrajnie niekorzystnych warunkach $200 \mu\text{g B-Pb}/\text{l}$. W środowisku pracy pewne ilości ołowiu mogą się wchłaniać, niezależnie od drogi inhalacyjnej, z przewodu pokarmowego. W warunkach właściwej kontroli warunków pracy wzrost stężeń ołowiu we krwi spowodowany wchłanianiem drogą pokarmową nie powinien przekraczać $50\text{--}100 \mu\text{g}/\text{l}$. Zdaniem Zespołu Ekspertów ds. Czynniki Chemicznych i Pyłowych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN

proponowana wartość DSB 300 µg B-Pb/l wydaje się być w pełni uzasadniona. Nie została ona usankcjonowana prawnie.

Zaproponowano jednocześnie rezygnację z wykonywania pomiarów wczesnych skutków działania na układ krwiotwórczy, czyli oznaczania w moczu kwasu deltaaminolewulinowego (U-ALA) oraz we krwi protoporfiryny cynkowej (ZnPP).



Dla innych czynników chemicznych (za wyjątkiem ołowiu) podobnie jak w pozostałych państwach członkowskich Unii Europejskiej, w Polsce brak jest wiążących wartości DSB.

Pewne elementy monitoringu biologicznego były zamieszczone w prawie polskim do 2020 r. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z 1996 r. *w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie pracy* (38), dla niektórych substancji wskazano możliwość wykonania testów ekspozycyjnych, które mogą stanowić bardzo ważne narzędzie monitorowania stanu zdrowia osób narażonych. Ogólnie znane i stosowane testy opracowano m.in. dla następujących związków: benzenu, toluenu, ksylenu, etylobenzenu, styrenu, fenolu, aniliny, trichloroetylenu, kumenu, nitrobenzenu, benzydiny, tetrachloroetylenu, disiarczku węgla, parationu, fenitrotonu i DDT. Przykłady testów ekspozycyjnych zamieszczono w Tabeli 6. (22).

Tabela 6.

Przykłady testów ekspozycyjnych w badaniach moczu (22).

Nazwa substancji	Sposób pobierania próbki	Oznaczany związek chemiczny	Forma testu	Wzór
benzen	między 6 a 8 godz. pracy	fenol	stężenie (mg/dm ³)	$y = 1,96 \cdot x$
nitrobenzen	między 6 a 8 godz. pracy	<i>p</i> -nitrofenol	szybkość wydalania (mg/godz.)	$y = 3,60 \cdot x$
kumen	między 6 a 8 godz. pracy	dimetylofe- nylokarbinol	szybkość wydalania (mg/godz.)	$y = 0,41 \cdot x$

Ograniczone możliwości wykonywania takich testów powodują, że były one, poza przypadkiem narażenia na ołów, badaniem fakultatywnym. W załączniku nr 1 do Rozporządzenia pt. „Wskazówki metodyczne w sprawie przeprowadzania badań profilaktycznych pracowników” wprowadzono zalecenia wykonania testu ekspozycyjnego (TE), tj. przeprowadzenia pomiarów stężeń substancji lub jej metabolitów w materiale biologicznym. Testy ekspozycyjne mogły stanowić bardzo ważne narzędzie monitorowania stanu zdrowia osób narażonych. Jednak Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 listopada 2020 r. (37) zmieniające ww. rozporządzenie usunęło zalecenia dot. wykonywania testów ekspozycyjnych, stąd obecnie poza przypadkiem narażenia na ołów są one badaniem fakultatywnym.

W wymienionych rozporządzeniach zawarto wskazania dotyczące stosowania monitoringu biologicznego w odniesieniu do poszczególnych rodzajów narażenia oraz stwierdzenie, że lekarz prowadzący badania profilaktyczne powinien korzystać z zaleceń dotyczących postępowania lekarskiego w stosunku do pracowników poddawanych określonym narażeniom, upowszechnianych przez jednostki badawczo-rozwojowe w dziedzinie medycyny pracy.

W Tabeli 7. podano zalecenia dotyczące dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym (DSB), warunków pobierania próbek materiału biologicznego oraz interpretacji wyników badań dla 41 czynników chemicznych lub grup substancji, które zostały opracowane przez członków Zespołu Ekspertów ds. Czynniki Chemicznych i Pyłowych, z siedzibą w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi im. prof. dr J. Nofera (28).

Tabela 7.

Zalecenia dotyczące dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym (DSB), warunków pobierania próbek materiału biologicznego oraz interpretacji wyników badań dla 41 czynników chemicznych lub grup substancji, które zostały opracowane przez członków Zespołu Ekspertów ds. Czynniki Chemicznych i Pyłowych, z siedzibą w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi im. prof. dr J. Nofera (28).

Substancja wchłaniana	Substancja oznaczana	Materiał biologiczny	Warunki pobierania materiału do badań	Wartości prawidłowe	DSB	Uwagi
aceton	aceton	mocz	a	0,8–2,4 mg/l	30 mg/l	na poziom endogennego acetonu mogą mieć wpływ takie czynniki, jak cukrzyca lub głódzenie; ponadto wiadomo, że narażenie na 2-propanol powoduje zwiększenie stężenia acetonu w moczu
akrylonitryl	<i>N</i> -(2-cyjanoetylo)walina (CEV)	krew	próbka pobrana po co najmniej 3 mies. narażenia	u osób nienarażonych zawodowo na akrylonitryl i niepalących tytoniu stężenie CEV we krwi wynosi <0,24 µg CEV/l	60 µg CEV/l	u palaczy średnio ok. 4 µg CEV/l (0,8–9,2 µg CEV/l)

Substancja wchłaniana	Substancja oznaczana	Materiał biologiczny	Warunki pobierania materiału do badań	Wartości prawidłowe	DSB	Uwagi
alkohol metylowy (metanol)	metanol	mocz	a	średnio ok. 1 mg/l	6,0 mg/l	
anilina	<i>p</i> -aminofenol	mocz	a		1,5 mg/godz.	2-godz. zbiórka moczu pobierana pod koniec zmiany roboczej
arsen i nieorganiczne związki arsenu	arsen + kwas monometyloarsenowy (MMA) + kwas dimetyloarsenowy (DMA)	mocz	b	<10 µg/l	35 µg/l w przeliczeniu na średnią gęstość moczu 1,024	oznaczenia należy wykonywać z zastosowaniem metod umożliwiających eliminację wpływu organicznych związków arsenu obecnych w „owocach morza” (np. arsenobetainy)
benzen	kwas <i>S</i> -fenylomerkapturowy (<i>S</i> -PMA)	mocz	a	<2 µg/g* kreatyniny	25 µg/g kreatyniny	* u osób niepalących
	kwas <i>trans,trans</i> -mukonowy (<i>t,t</i> -MA)	mocz	a	<0,15 mg/g* kreatyniny	0,5 mg/g kreatyniny	

Substancja wchłaniana	Substancja oznaczana	Materiał biologiczny	Warunki pobierania materiału do badań	Wartości prawidłowe	DSB	Uwagi
buta-1,3-dien	1,2-dihydroksy-4-(<i>N</i> -acetylocystein-S-ylo)butan	mocz	a		1,6 mg/g kreatyniny	
	mieszanina adduktów <i>N</i> -[1-hydroksy-metylo]prop-2-enylo]waliny i <i>N</i> -(-2-hydroksy-but-3-enylo)waliny z hemoglobina	krw	nie określono	nie ustalone	2,1 pmol/g hemoglobiny (Hb)	obrazuje narażenie w okresie ostatnich 120 dni
butan-2-on (metyloetyloketon)	butan-2-on	mocz	a	nie ustalone	1,5 mg/l	
chlorobenzen	4-chlorokatechol	mocz	przed pracą		16 mg/g	
	4-chlorokatechol	mocz	na końcu zmiany		kreatyniny 80,5 mg/g kreatyniny	
cyklofosfamid	cyklofosfamid	mocz	24-godz. próbka moczu		1 µg cyklofosfamidu w moczu	
2,2'-dichloro-4,4'-metylenodianilina (MOCA)	2,2'-dichloro-4,4'-metylenodianilina	mocz		nie ustalone	5 µmol/mol kreatyniny	dla próbek moczu poddanych hydrolicie i pobranych bezpośrednio po zakończeniu zmiany roboczej

Substancja wchłaniana	Substancja oznaczana	Materiał biologiczny	Warunki pobierania materiału do badań	Wartości prawidłowe	DSB	Uwagi
dichlorometan	dichlorometan	mocz	a		0,15 mg/1 mocz	
<i>N,N</i> -dimetyloformamid	<i>N</i> -metyloformamid	mocz	a		15 mg/1 mocz	-
disiarczek węgla	kw. 2-tiotiazolidyno-4-karbo-ksyowy (TTCA)	mocz	a		1,25 mg/g kreatyniny	
1,2-epoksypropan (tlenek etylenu)	<i>N</i> -(3-hydroksypropylo)walina	krew	a		1,3 nmol/g globiny w hemoglobinie krwi	
2-etoksyetanol	kw. etoksyoctowy	mocz	b		60 mg/g kreatyniny	
etylobenzen	kw. migdałowy	mocz	a		40 mg/g kreatyniny	-
			d		20 mg/godz.	próbka moczu pobrana między 6 a 8 godz. ekspozycji (2-godz. frakcja pod koniec zmiany roboczej)

Substancja wchłaniana	Substancja oznaczana	Materiał biologiczny	Warunki pobierania materiału do badań	Wartości prawidłowe	DSB	Uwagi
fenol	fenol	mocz	d	0,44 mg/godz.	6,8 mg/godz.	próbka moczu pobrana między 6 a 8 godz. ekspozycji (2-godz. frakcja)
					120 mg/g kreatyniny	próbka moczu pobrana pod koniec zmiany roboczej wartość prawidłowa 0,44 mg/godz. jest wartością średnią podaną przez autora testu
fluorki	fluorki	mocz	e	<1,5 mg/g kreatyniny	3 mg/g kreatyniny	próbki moczu pobrane przed zmianą – ocena dawki skumulowanej
					9 mg/g kreatyniny	próbki moczu pobrane po zakończeniu zmiany – ocena wchłaniania w danym dniu

Substancja wchłaniana	Substancja oznaczana	Materiał biologiczny	Warunki pobierania materiału do badań	Wartości prawidłowe	DSB	Uwagi
2-furaldehyd	kwasy 2-furano-karboxylowe	mocz	a	3–60 mg kwasu 2-furanokarboxylowego/g kreatyniny – w zależności od diety	250 mg/g kreatyniny	próbki moczu pobrane pod koniec zmiany roboczej
heksachlorobenzen	heksachlorobenzen	osocze lub surowica krwi			150 µg heksachlorobenzenu/l osocza lub surowicy	
<i>n</i> -heksan	2,5-heksanodion	mocz	b		0,2 mg/l	bez hydrolizy moczu; metabolit jest specyficzny dla <i>n</i> -heksanu i metylo- <i>n</i> -butyloketonu
kadm i jego związki nieorganiczne	kadm	mocz	c	średnio <0,5 µg/g kreatyniny	2 µg/g kreatyniny	palenie papierosów powoduje 2-3-krotne zwiększenie stężeń kadmu we krwi i w moczu osób nienarażonych zawodowo
		krew	c	średnio 0,5 µg/l	2 µg/l	

Substancja wchłaniana	Substancja oznaczana	Materiał biologiczny	Warunki pobierania materiału do badań	Wartości prawidłowe	DSB	Uwagi
ksylen	kwasy metylohipurowe	mocz	a	nie występuje	1,4 g/g kreatyniny lub na 1 l moczu o gęstości 1,024 g/cm ³	
kumen	2-fenyl-2-propanol	mocz	bezpośrednio po zakończeniu zmiany roboczej		7 mg/g kreatyniny	dla próbek moczu poddanych hydrolizie
2-metoksyetanol	kwasy 2-metoksyoctowe (MAA)	mocz			8 mg MAA/g kreatyniny	mocz zebrany pod koniec drugiego tygodnia pracy
1-metylo-2-pirolidon	2-hydroksy-N-metyloimid kwasu bursztynowego (2-HMSI)	mocz			20 mg/g kreatyniny	mocz należy pobrać następnego dnia rano po zakończeniu 8-godz. zmiany roboczej, tj. 16 godz. po zakończeniu narażenia
nitrobenzen	methemoglobina (MetHb)	krew	a	średnio 0,8%	2%	
	<i>p</i> -nitrofenol	mocz	b		3 mg/g kreatyniny	

Substancja wchłaniana	Substancja oznaczana	Materiał biologiczny	Warunki pobierania materiału do badań	Wartości prawidłowe	DSB	Uwagi
octan 2-etyloheksylu	kwask 2-etoksyoctowy	mocz	b		60 mg/g kreatyniny	
octan 2-metoksyetylu	kwask 2-metoksyoctowy (MAA)	mocz			8 mg MAA/g kreatyniny	mocz zebrany pod koniec drugiego tygodnia pracy
ołów i jego związki nieorganiczne	ołów	krw	c	średnio <50 µg/l	300 µg/l	nie dotyczy kobiet w wieku rozrodczym
pestycydy fosforoorganiczne, np. bromfenwinfos, chlorfenwinfos, demeton, demeton s-metylowy, dime-toat, fenitrothion, fention, fonofos, malation, paration metylowy, sulfotep, trichlorofon	aktywność cholinoesterazy w krwinkach czerwonych	krwinki czerwone	a		zmniejszenie aktywności do poziomu 70% aktywności wyjściowej	-
rtęć (pary)	rtęć	mocz	c	<5 µg/g kreatyniny	30 µg/g kreatyniny	wyniki można także wyrażać w µg/l w przeliczeniu na średnią gęstość moczu równą 1,020
styren	kwask migdałowy + kwask fenyloglioksalowy	mocz	a		235 mg/g kreatyniny	

Substancja wchłaniana	Substancja oznaczana	Materiał biologiczny	Warunki pobierania materiału do badań	Wartości prawidłowe	DSB	Uwagi
substancje metemoglobinotwórcze, np. azotan(V) propylu, dimetyloanilina, dinitrobenzen, <i>N</i> -metyloanilina, <i>N,N</i> -dimetyloanilina, tlenki azotu, <i>o</i> -nitrobenzen, <i>p</i> -nitrobenzen, nitrotoluen, <i>o</i> -toluidyna, nitrotoluen (mieszanina izomerów), 2-nitrotoluen, 3-nitrotoluen, 4-nitrotoluen, 1-chloro-4-nitrobenzen, nitroetan, 4-toliloamina	MetHb	krew	a	średnio 0,8%	2%	-
tetrachloroeten	tetrachloroeten	krew włośniczkowa	15–20 min po zakończeniu pracy 4–5 dzień ekspozycji		1,2 mg/l	ocena ekspozycji skumulowanej z okresu ostatnich 3–4 dni
tlenek węgla	hemoglobina tlenko-węglowa	krew	a	<1%	3,5%	wartości mają znaczenie jedynie u osób niepalących

Substancja wchłaniana	Substancja oznaczana	Materiał biologiczny	Warunki pobierania materiału do badań	Wartości prawidłowe	DSB	Uwagi
toluen	o-krezol	mocz	a	<0,1 mg/l	0,5 mg/g kreatyniny	
trimetylobenzen: pseudokumen	suma 2,4-; 2,5- i 3,4- kwasu dimetylobenzo- esowego (DMBA)	mocz	b, f		170 mg/godz.	frakcja moczu z 4 ostatnich godzin pracy
mezytylen	3,5-DMBA	mocz	b, f		50 mg/godz.	jw.
hemimeliten	suma 2,3- i 2,6- DMBA	mocz	b, f		70 mg/godz.	jw.
trietyloamina	trietyloamina	mocz	a		25 mg/g kreatyniny	-
trichloroeten	kwas trichlorooctowy	mocz	b		20 g/l	-

- a Próbką pobierana jednorazowo pod koniec ekspozycji dziennej w dowolnym dniu.
- b Próbką pobierana jednorazowo pod koniec ekspozycji dziennej w końcu tygodnia pracy.
- c Próbką pobierana jednorazowo nie wcześniej niż po miesiącu od rozpoczęcia pracy w narażeniu.
- d W przypadku obliczania szybkości wydalania z moczem, ok. 2 godz. przed pobraniem właściwej próbki moczu, w celu opróżnienia pęcherza moczowego, pobiera się dodatkową próbkę, której się nie analizuje. Notuje się czas, jaki upłynął między pobraniem obydwu próbek moczu.
- e Dwukrotne pobranie próbki moczu przed rozpoczęciem zmiany i po jej zakończeniu.
- f W przypadku obliczania szybkości wydalania z moczem, około 4 godz. przed pobraniem właściwej próbki moczu, w celu opróżnienia pęcherza moczowego, pobiera się dodatkową próbkę, której się nie analizuje. Notuje się czas, jaki upłynął między pobraniem obydwu próbek moczu.

ZAPOWIEDŹ NADCHODZĄCYCH ZMIAN PRAWNYCH W UNII EUROPEJSKIEJ

Kadm

Zaproponowana przez SCOEL (43) wartość BLV dla kadmu wynosi 0,002 mg Cd/g kreatyniny w moczu.

W dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/983 *w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy* (11) określono, że w okresie przejściowym, do dnia 11 lipca 2027 r., w państwach członkowskich Unii Europejskiej z wdrożonym systemem biomonitoringu o dopuszczalnej wartości biologicznej (w moczu) $\leq 0,002$ mg Cd/g kreatyniny, wartość graniczna kadmu w powietrzu wynosi $0,004$ mg/m³ dla frakcji respirabilnej. Zapowiedziano, że Komisja Europejska oceni możliwość zmiany dyrektywy 2004/37, tak aby dodać do niej przepisy dotyczące połączenia wartości dopuszczalnej narażenia zawodowego drogą inhalacyjną i dopuszczalnej wartości biologicznej dla kadmu i jego związków nieorganicznych. Komitet ds. Oceny Ryzyka stwierdza, że biorąc pod uwagę wszystkie aspekty, wartość BLV w przypadku kadmu jest uważana za ważną dla ochrony pracowników, aby zapewnić, że akumulacja kadmu w organizmie nie stanie się zbyt wysoka. Wiadomo, że stężenie kadmu w moczu lepiej odzwierciedla długotrwałe narażenie niż stężenie we krwi, które odzwierciedla niedawną ekspozycję. Aby chronić pracowników przed skutkami ogólnoustrojowymi, RAC proponuje BLV dla kadmu w moczu na poziomie 0,001 mg Cd/g kreatyniny (1 µg Cd/g kreatyniny).

Przy rozważaniu podstawy BLV dla kadmu wzięto pod uwagę zamieszczone poniżej dane.

- Istnieje bogata baza danych na temat wpływu kadmu i jego związków na zdrowie, w tym badania na ludziach, a mechanizmy ogólnoustrojowej toksyczności kadmu są stosunkowo dobrze poznane.
- Skutki działania na nerki są nadal uważane za krytyczne skutki narażenia na kadm. Kilka badań wskazuje na LOAEL 2 $\mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny w populacji ogólnej. W warunkach zawodowych LOAEL został zidentyfikowany jako 5 $\mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny. Nie zidentyfikowano wartości NOAEL.
- Badania na populacji ogólnej wskazują na wpływ kadmu na nerki przy stężeniach $<2 \mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny (nawet tak niskich jak 0,5 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny).
- W przypadku skutków wynikających ze strony układu oddechowego u pracowników, jako wartość LOAEL przyjmuje się stężenie 3 $\mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny.
- Toksyczne działanie kadmu na kości występuje przy stężeniach w moczu $>5 \mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny. Wpływ kadmu na gęstość mineralną kości w populacji ogólnej obserwowano przy stężeniach w moczu 0,5–2 $\mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny, ale są też badania, które nie wykazały żadnego wpływu działania kadmu na kości.
- Wiele przeglądów i metaanaliz wykazało związek między stężeniem kadmu we krwi lub moczu, a miażdżycą lub chorobami układu krążenia w populacji ogólnej. Sugeruje się, że zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe występuje już w stężeniu kadmu ok. 1 $\mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny w moczu lub 1 $\mu\text{g Cd/l}$ we krwi.
- Dane z metaanalizy wskazują na związek między zmniejszoną masą urodzeniową potomstwa, a narażeniem matek na niskie stężenia kadmu, rzędu 1 μg kadmu/g kreatyniny.
- Kadm jest czynnikiem działającym rakotwórczo na płuca u szczurów, a doświadczenia u ludzi wskazują na ryzyko

zachorowania na raka po długotrwałym narażeniu na kadm. Prawdopodobnie istnieje rodzaj progu opartego na działaniu, ale trudno go zdefiniować ze względu na ograniczoną ilość danych.

- Średnie stężenie kadmu w moczu Europejczyków, którzy nie są narażeni zawodowo na kadm lub mieszkają na obszarze, na którym nie występuje specyficzne zanieczyszczenie kadmem, wynosi na ogół znacznie poniżej 1 $\mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny (2, 8).

Kobalt

Podobnie jak w przypadku innych metali, oznaczenie metalu we krwi lub moczu zastosowano jako wskaźnik narażenia wewnętrznego. Oba oznaczenia są w zasadzie odpowiednie jako wskaźniki.

Za oznaczaniem kobaltu w moczu przemawia fakt, że pobieranie próbek jest nieinwazyjne, a stężenie kobaltu w moczu ściślej odpowiada zewnętrznemu narażeniu na kobalt. Stężenie kobaltu w moczu jest ok. dziesięciokrotnie wyższe niż we krwi. Wewnętrzne narażenie na kobalt jest zatem bardziej wiarygodne, zarówno diagnostycznie, jak i analitycznie, przy użyciu moczu jako materiału biologicznego. RAC ocenił, że w badaniach ogólnej populacji europejskiej 95 percentyl dla stężenia kobaltu w moczu wynosi od 1 do 2 $\mu\text{g/l}$. Wartość z tego zakresu należy zaproponować jako BGV. RAC rekomenduje wartość 2 $\mu\text{g Co/l}$ moczu jako BGV (14).

PODSUMOWANIE

- Monitoring biologiczny jest bardzo przydatnym narzędziem do oceny narażenia i ryzyka zawodowego. Integruje narażenie ze wszystkich dróg narażenia i może pomóc w identyfikacji narażenia niezamierzonego i nieoczekiwanego. Może dostarczyć informacji na temat skuteczności istniejących środków kontroli ryzyka oraz przydatności środków ochrony indywidualnej.
- Szczegółowe dane z monitoringu biologicznego mogą być również wykorzystywane w badaniach epidemiologicznych do oceny skutków zdrowotnych ekspozycji. Ponadto monitoring biologiczny może dostarczać odpowiednich informacji wspierających tworzenie nowych lub ulepszonych przepisów BHP poprzez dostarczanie udokumentowanych dowodów na temat narażenia pracowników na substancje chemiczne.
- Za wyjątkiem ołowiu, w Polsce prowadzenie monitoringu biologicznego na substancje chemiczne w ocenie narażenia zawodowego nie jest obligatoryjne. To od przedsiębiorców, służb BHP i lekarzy medycyny pracy zależy, jak będą stosować wartości zalecane przez Międzyresortową Komisję do Spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych w badaniach narażenia i szacowania ryzyka zdrowotnego pracowników.
- Monitoring biologiczny jest obecnie niedostatecznie wykorzystywanym narzędziem oceny narażenia. Aby zmaksymalizować korzyści i możliwości, jakie oferuje to narzędzie oceny narażenia należy wzmóc wysiłki na rzecz prawnego egzekwowania biologicznych wartości granicznych w Unii Europejskiej. Poprzez regulacje i jasne wytyczne trzeba

wyznaczyć rolę, jaką monitoring biologiczny może odgrywać w ocenie narażenia w miejscu pracy i ocenie/zarządzaniu ryzykiem oraz podczas nadzoru nad zdrowiem pracowników. Wytyczne ogólne i specyficzne dla substancji są również potrzebne lekarzom medycyny pracy i higienistom przemysłowym, pracodawcom w zakresie zarządzania bezpieczeństwem chemicznym i ogólnego podejścia do zarządzania ryzykiem chemicznym w miejscu pracy (15, 16, 24, 48).

- Harmonizacja i standaryzacja powinna obejmować przede wszystkim podstawy prawne wartości DSB, dopuszczalne wskaźniki biologiczne oraz ogólne zasady działań, które należy podjąć w przypadku przekroczenia wartości DSB w miejscu pracy.

BIBLIOGRAFIA

1. ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2022). TLVs and BEIs Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, USA. Cincinnati, 2022.
2. ANNEX 1 in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) for evaluation of limit values for cadmium and its inorganic compounds at the workplace ECHA/RAC/A77-O-0000006982-64-01/F. Helsinki Internet: <https://echa.europa.eu/documents/10162/43ce0ba2-c541-9369-3008-b54e85423c1718> March 2021.
3. Bader M., Wrbitzky R., Blaszkewicz M., van Thriel C. (2007). Human experimental exposure study on the uptake and urinary elimination of *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated workplace conditions Arch. Toxicol. 81(5), 335–46. <http://doi.org/10.1007/s00204-006-0161-6>.
4. Bader M., van Thriel C. (2006). Human volunteer study on chemosensory effects and evaluation of a threshold limit value in biological material of *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) after inhalational and dermal exposure. Final Report to the NMP Producers Group, c/o Bergeson & Campbell, P.C., 1203 Nineteenth Street, NW, Suite 300, Washington, DC, USA.
5. Biological monitoring (biomonitoring) – OSHWiki. Networking knowledge. [https://oshwiki.eu/wiki/Biological_monitoring_\(biomonitoring\)](https://oshwiki.eu/wiki/Biological_monitoring_(biomonitoring)).
6. Boogaard P.J., Hays S.M., Aylward L.L. (2011). Human biomonitoring as a pragmatic tool to support health risk management of chemicals - examples under the EU REACH programme. Regul. Toxicol. Pharmacol. 59:125-132. <http://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.09.015>.
7. Chia K.S., Ong C.N., Endo G. (1989). Renal tubular function of workers exposed to low levels of cadmium. Br. J. Ind. Med. 46:165-174. [http://doi: 10.1136/oem.46.3.165](http://doi:10.1136/oem.46.3.165).
8. Committee for Risk Assessment RAC Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Cadmium and its inorganic compounds. ECHA/RAC/A77-O-0000006982-64-01/F. Helsinki 18 March 2021. Internet: <https://echa.europa.eu/documents/10162/20958724-bcdb-e18d-db23-48ded07496cf>.

9. Czerczak S. (2004). Zasady ustalania wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń chemicznych czynników szkodliwych w środowisku pracy. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 4(42), s. 5-18. <https://www.ciop.pl/CIOPPortalWAR/file/53727/20140725115754&Czerczak.pdf>
10. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2004/37/WE z dnia 29 kwietnia 2004 r. *w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych, mutagenów lub substancji reprotoksycznych podczas pracy* (Dz.U. L 158 z 30.04.2004).
11. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/983 z dnia 5 czerwca 2019 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE *w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy* (Dz. U. L 164 z 20.06.2019, s. 23).
12. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/431 z dnia 9 marca 2022 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE *w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy* (Dz. U. L 88/1 z 16.03.2022).
13. Dyrektywa Rady 98/24/WE z dnia 7 kwietnia 1998 r. *w sprawie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników przed ryzykiem związanym ze środkami chemicznymi w miejscu pracy* (czternasta dyrektywa szczegółowa w rozumieniu art. 16 ust. 1 dyrektywy 89/391/EWG) (Dz. U. L 131 z 05.05.1998, s. 11) tekst skonsolidowany 26.07.2019).
14. ECHA Scientific report for evaluation of limit values for cobalt and inorganic cobalt compounds at the workplace Prepared by the European Chemicals Agency. Helsinki 11 April 2022.
15. Ganzleben C., Antignac J.P., Barouki R., Castaño A., Fiddicke U., Klánová J. i in. (2017). Human biomonitoring as a tool to support chemicals regulation in the European Union. *Int. J. Hyg Environ. Health* 220,94–97. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.01.007>.
16. Grandjean P. (2012). Strengths and limitations of HBM – imprecision matters. *Int. J. Hyg Environ. Health* 215:94.
17. Hanke J., Piotrowski J.K. *Biochemiczne podstawy toksykologii*. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich. Warszawa 1984.
18. Jakubowski M. (2012). Biological monitoring versus air monitoring strategies in assessing environmental-occupational exposure. *J. Environ. Monit.* 14:348-352.

19. Jakubowski M. (2014). Ołów i jego związki nieorganiczne, z wyjątkiem arsenianu(V), ołowiu(II) i chromianu(VI) ołowiu(II) – w przeliczeniu na ołów, frakcja wdychalna. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 2(80):111-144.
20. Jakubowski M., Trzcinka-Ochocka M. (2005). Biological Monitoring of Exposure. *J. Occup. Health*, 47:22-48.
21. Jakubowski M., Raźniewska G., Hałatek T., Trzcinka-Ochocka M. (1992). Integrated index of occupational exposure to cadmium as a predictor of kidney dysfunction. [W:] G.F. Nordberg, R.F.M. Herber, L. Alessio (red.) *Cadmium in the human environment. Toxicity and Carcinogenicity*, Lyon, IARC.
22. Janasik B. Monitoring biologiczny. Sympozjum Polskiego Towarzystwa Higienistów Przemysłowych, Łódź, 2019.
23. Järup L., Elinder C.G., Spring G. (1988). Cumulative bloodcadmium and tubular proteinuria. A dose response relationship. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 60:223.
24. Louro H., Heinälä M., Bessems J., Buekers J., Vermeire T., Woutersen M. i in. (2019). Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: Current practices and recommendations for the future. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 222:727–73.
25. MAK- und BAT-Werte-Liste (2019). Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 55. Deutsche Forschungsgemeinschaft <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527826155>.
26. MAK- und BAT-Werte-Liste (2021). Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe Mitteilung. Deutsche Forschungsgemeinschaft https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2021/Iss1/Doc001/mbwl_2021_deu.pdf.
27. Mason H.J., Davidson A.G., Wright A.L. i in. (1988). Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers. *Brit. J. Ind. Med.* 45:793–802.
28. Międzyresortowa Komisja do Spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy. (red.: M. Pośniak. Czynniki Szkodliwe w Środowisku Pracy - wartości dopuszczalne, wyd. XII zm. Warszawa CIOP-PIB 2020).
29. Monitoring biologiczny narażenia na czynniki chemiczne w środowisku pracy pod redakcją Marka Jakubowskiego. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1997.

30. Piotrowski J.K. (1971). Evaluation of exposure to phenol: absorption of phenol vapour in the lungs and through the skin and excretion of phenol in urine. *Brit. J. industr. Med.* 28:172-178. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.28.2.172>
31. Przewodnik po terminologii. Toksykologia, bezpieczeństwo żywności, zdrowie publiczne, ocena ryzyka. Redakcja: Jan K. Ludwicki. Autorzy: Katarzyna Góralczyk, Grażyna Kostka, Jan K. Ludwicki, Paweł Struciński. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Warszawa 2013.
32. Raport Komisji Europejskiej pt. „Second study to collect updated information for a limited number of chemical agents with a view to analyse the health, socio-economic and environmental impacts in connection with possible amendments of Directive 2004/37/EC” (2017).
33. Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. *w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy*. (Dz.U. z 2018 r., poz.1286 ze zm.).
34. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. *w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych* (Dz.U. z 2016, poz. 1488).
35. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lutego 2011 r. *w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy* (Dz.U. z 2011, poz.166 ze zm.).
36. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 kwietnia 2012 r. *w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy* (Dz.U. z 2021, poz. 2235).
37. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 listopada 2020 r. *zmieniające rozporządzenie w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie pracy* (Dz.U. z 2020, poz. 2131).
38. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. *w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie pracy* (Dz.U. z 2016 r., poz. 2067 ze zm.).
39. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 r. *w sprawie rejestracji,*

oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów (Dz. U. L 396 z 30.12.2006 r., s. 1 – tekst skonsolidowany na dzień 01.03.2022).

40. Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r. (Dz. U. WE L 353, 1-1355 z późn. zm.).
41. Sapota A., Daragó A., Jakubowski M. (2019). Kadm i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Cd – frakcja wdychalna. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 4 (102),5-41.
42. SCOEL (2014). Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). List of recommended healthbased biological limit values (BLVs) and biological guidance values (BGVs).
43. SCOEL (2017). European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion Directorate B - Employment Unit B.3 - Health and safety Methodology for derivation of occupational exposure limits of chemical agents The General Decision-Making Framework of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.
44. Second study to collect updated information for a limited number of chemical agents with a view to analyse the health, socio-economic and environmental impacts in connection with possible amendments of Directive 2004/37/EC Final Report (2017). <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/ef8b6106-da92-11e9-9c4e-1aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-127483503>.
45. Słownik terminów stosowanych w toksykologii, Kraków wyd. „Secesja” 1994.
46. Soćko R. Dokumentacja dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. N-metylopirolidon. Dane niepublikowane. Instytut Medycyny Pracy, Łódź, 2021.
47. TRGS 903 - (Wersja z 25.02.2022) Technische Regeln für Gefahrstoffe. TRGS 903 (http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-903.pdf?__blob=publication_file&v=7) Dopuszczalne wartości biologiczne (BGW), BAuA.

48. Viegas S., Jeddi M.Z., Hopf N.B, Bessems J., Palmen N. i in. (2020). Biomonitoring as an Underused Exposure Assessment Tool in Occupational Safety and Health Context-Challenges and Way Forward. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17:5884; doi:10.3390/ijerph17165884.
49. Wytyczne Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie przeprowadzania i oceny wyników pomiarów stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy i zasady stwierdzania chorób zawodowych pod kierunkiem prof. dra hab. med. J. Indulskiego na zlecenie Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej. Instytut Medycyny Pracy imienia prof. dr J. Nofera w Łodzi - Oficyna Wydawnicza, Łódź 1993.