SÚČASNÉ TRENDY V PROCESE HODNOTENIA RIZIKA EXPOZÍCIE CUDZORODÝM LÁTKAM VRÁTANE EXPOZÍCIE Z POTRAVÍN

CURRENT TRENDS IN THE PROCESS OF RISK ASSESSMENT OF EXPOSURE TO XENOBIOTICS INCLUDING DIETARY INTAKE

KATARÍNA KROMEROVÁ[1], VLADIMÍR BENCKO[2]

[1]*Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky, Bratislava*
[2]*Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Ústav hygieny a epidemiologie a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha*

SÚHRN

Nové tendencie v oblasti hodnotenia rizika z expozície cudzorodým látkam vrátane tej z potravín sú reakciou na zrýchľujúci sa pokrok v oblasti vedy, metodiky hodnotenia rizika, generovania a prístupu k obrovskému množstvu dát o rôznych faktoroch a parametroch, zmenám v regulačnom prostredí. Na druhej strane samé osebe vytvárajú ďalšie výzvy. Možno konštatovať, že je jednoznačná tendencia k integrovanému prístupu v hodnotení rizika expozície cudzorodým látkam vrátane expozície z potravinového reťazca na viacerých úrovniach. Cieľom uplatňovania týchto prístupov je, že výsledok procesu hodnotenia rizika, jeho kvalifikovaný odhad zakotvený legislatívne, sa bude v najväčšej možnej miere blížiť reálnej situácii. Takto poskytne spoľahlivý podklad pre efektívne riadenie únosnosti miery rizika pre zdravie ľudí za účelom jeho minimalizácie pri rešpektovaní princípu predbežnej opatrnosti.

Kľúčové slová: hodnotenie zdravotných rizík (HRA), xenobiotika, ťažké kovy, dietárna expozícia, potraviny

SUMMARY

New trends in risk assessment of exposure to xenobiotics (including via food) respond to rapid advances in science, risk assessment methodologies, the generation of and access to a huge volume of data on various factors and parameters and changes in the regulatory environment. On the other hand, as such they constitute additional challenges. There is a clear tendency for an integrated approach to risk assessment of exposure to xenobiotics including those in the food chain on several levels. The aim of these approaches is to ensure that the result of the risk assessment process by its qualified estimation as established by law reflects as closely as possible the real situation. In this way a reliable basis for effective management of acceptable levels of the health risk is provided in the interests of minimizing risk and respecting the precautionary principle.

Key words: health risk assessment (HRA), xenobiotics, heavy metals, dietary exposure, foodstuffs

https://doi.org/10.21101/hygiena.a1512

Úvod

Množstvo chemických látok antropogénneho a prírodného pôvodu vstupuje do krmív pre zvieratá, potravín a vody buď ako nežiadúce kontaminanty alebo ako súčasť zložiek stravy (1). Xenobiotiká sú kontaminanty v biosfére, aj keď nie všetky kontaminanty sú xenobiotiká. Syntetické xenobiotiká tvoria zvyčajne chemické látky, ako sú napr. produkty petrochémie, pesticídy a plasty. Stále rastúci podiel populácie ľudí je cestou potravinového reťazca a pitnou vodou vystavených pôsobeniu širokého spektra rôznych xenobiotík (2). Legislatíva Európskej únie definuje kontaminanty ako látky, ktoré neboli zámerne pridané do potraviny a ktoré sú v potravine prítomné ako dôsledok produkcie (vrátane operácií uskutočnených v rámci pestovania a zberu plodín, chovu dobytka a veterinárneho lekárstva), výroby, spracovania, úpravy, ošetrenia, zabalenia, obalu, dopravy a skladovania alebo ako dôsledok kontaminácie životného prostredia. Cudzie predmety ako napr. časti hmyzu, živočíšna srsť, atď., nespadajú pod túto definíciu kontaminantov (3).

V prípade niektorých chemických látok bolo dokázané, že expozícia z potravín tvorí viac ako 90 % celkovej humánnej expozície (4). Pokiaľ nedochádza k profesionálnej expozícii a v prípade kadmia k fajčeniu, hlavnou cestou humánnej expozície ťažkým kovom je ich príjem v potrave (5). Potraviny a zložky potravín predstavujú široké spektrum potravinových ingrediencií, od relatívne jednoduchých chemických zlúčenín na jednom konci spektra po komplexné zložky a celé potraviny na strane druhej (6).

Niektoré zložky môžu byť nebezpečné vo vysokých koncentráciách, iné môžu vyvolať alergické reakcie u niektorých jedincov, môžu sa akumulovať v organizme (7). Niektoré spôsobujú nežiaduce účinky dlhodobou expozíciou nízkym dávkam. Ďalej môžu modulovať adaptívne procesy, alebo môžu vstúpiť do interakcie s látkami z iných zdrojov a ciest vedúcich k nepriaznivému zdravotnému stavu (6). Okrem toho, stále viac ľudí očakáva širší výber potravín ako v minulosti, požadujú potraviny, ktoré sú mimosezónne a často sa stravujú mimo domova. Integrácia a konsolidácia poľnohospodárskeho a potravinárskeho priemyslu, nové stravovacie návyky, globalizácia obchodu s potravinami a migrácia ľudí modifikujú modely výroby potravín, distribúcie a ich spotreby (8).

Meniaci sa profil spoločnosti s jej požiadavkami a nárokmi, rýchly vedecko-technický rozvoj so sprievodnou industrializáciou, urbanizáciou, rastúcou migráciou najrôznejších etnických skupín a lavínovitým nárastom biologických a biomedicínskych poznatkov aj postupov ako klinických, tak i preventívnych, to všetko ovplyvnilo a neustále ovplyvňuje s rastúcou intenzitou kvalitu prírodného i sociálneho prostredia, v ktorom vzniká, vyvíja sa a udržiava život, a to nielen ten náš ľudský. Človek, bohužiaľ, neovplyvňuje svojou činnosťou beh prirodzených prírodných a biologických dejov iba pozitívne, ale často svojimi necitlivými, násilnými až ničivými zásahmi ohrozuje úmyselne alebo nevedome nielen svoje zdravie a kvalitu života, ale aj integritu prostredia, v ktorom žije (9).

Riziko je IPCS/WHO (Medzinárodný program pre chemickú bezpečnosť SZO, International Programme on Chemical Safety WHO) definované ako „pravdepodobnosť nepriaznivého účinku v organizme, systéme alebo (sub)populácii spôsobená za určitých okolností v dôsledku expozície príslušnému faktoru" (10). Codex Alimentarius definuje riziko ako „funkciu pravdepodobnosti nepriaznivého účinku na zdravie a závažnosti tohto účinku vyplývajúceho z nebezpečenstva(iev) v potravinách, pričom nebezpečenstvo je „biologický, chemický alebo fyzikálny faktor alebo stav potraviny s potenciálom vyvolať nepriaznivý účinok na zdravie" (11). Úplné odstránenie rizika je nedosiahnuteľný cieľ a okolnosti a miera expozície cestou potravín je dôležitým hľadiskom. Organizácia pre hospodársku spoluprácu a rozvoj (Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD) (12) navrhla, že „bezpečnosť" sa rovná „primeranej istote, že nevznikne žiadna škoda za určeného použitia v rámci predpokladaných podmienok spotreby" (6).

V prípade chemických látok v potravinách riziká pre zdravie väčšinou závisia od trvania, frekvencie a hladiny expozície (koncentrácia v príslušných potravinách x spotrebované množstvo príslušných potravín) (13). Reakcia ľudského organizmu na expozíciu kontaminantom závisí na toxicite látky a miere expozície, teda dávke (14). Nízkoúrovňové expozície znamenajú často žiadne alebo zanedbateľné riziko, s pravdepodobnosťou rizika zvyšujúcou sa s narastajúcou expozíciou, keď sú prahy pre spúšťanie toxických účinkov prekročené (13). Kvalifikovaný odhad potenciálnych zdravotných rizík v kontexte procesu ich hodnotenia, menovite v počiatočnej fáze jeho identifikácie, odhad expozície má rýdzo prírodovedný charakter. Vlastný odhad miery rizika už zahŕňa v rastúcej miere arbitrárne aspekty (napr. koeficienty bezpečnosti). Komunikácia o riziku (risk communication) a najmä jeho riadenie (risk management) znamená, že cez psychosociálne hľadiská sa rozhodovanie o únosnosti miery rizika dostáva do polohy politickej (15).

Vybrané súčasné trendy v hodnotení rizika z expozície cudzorodým látkam vrátane expozície z potravín a ich zdôvodnenie

V súčasnosti sa hodnotenie rizika z expozície cudzorodým látkam z potravín v čoraz väčšej miere stáva súčasťou širšieho hodnotiaceho rámca. Táto integrácia alebo „globalizácia" sa realizuje na rôznych úrovniach a prináša so sebou rôzne výzvy. Je možná vďaka pokroku v oblasti toxikológie, laboratórnych analýz, biomonitoringu, ale aj metodike hodnotenia rizika, ale kvôli komplexnosti je nevyhnutne aj impulzom pre ďalšie inovácie. Dôležitým predpokladom je takisto existencia obrovského množstva rýchlo pribúdajúcich informácií a údajov prístupných elektronicky a získaných v rámci rôznych vedeckých disciplín, ktoré sú využiteľné (alebo potenciálne využiteľné) v procese hodnotenia miery zdravotného rizika pre zdravie ľudí. Stupeň integrácie zvolený a uplatnený v konkrétnom prípade hodnotenia rizika závisí od regulačného rámca, alebo jeho účelu.

Od hodnotenia jednotlivých cudzorodých látok k hodnoteniu zmesí cudzorodých látok

Ľudia sú vystavení tisícom chemických látok v pracovnom i životnom prostredí prostredníctvom ovzdušia, vody, potravín a pôdy. Viac ako 10 000 chemických kontaminantov môže vstúpiť do organizmu perorálne, perkutánne a inhaláciou (16). Všeobecná populácia zažíva nekontrolované expozície multi-chemikáliám z mnohých rôznych zdrojov v dávkach okolo alebo hlboko pod predpísané limity (17). K prvej expozícii dochádza už v maternici. V súčasnej dobe sa obrovské množstvo environmentálnych kontaminantov rýchlo akumuluje v priemyselných krajinách. Rozšírené environmentálne kontaminanty, ako sú ťažké kovy, perzistentné organické xenobiotiká (Persistent Organic Pollutants – POPs) a niektoré súčasti tabakového dymu a ich metabolity, je možné zistiť v materskej a pupočníkovej krvi v rôznych oblastiach sveta (18). Malé deti sú vystavené mnohým zlúčeninám, najmä endokrinným modulátorom (19). Príklady endokrinných modulátorov, ktoré môžu narušiť metabolické procesy priamo alebo nepriamo, alebo obidvoma spôsobmi, zahŕňajú niektoré polychlórované bifenyly (PCB), dioxíny, DDT a súvisiace chlórované pesticídy a ich metabolity, toxické kovy ako ortuť, olovo, organocíny (20), syntetické steroidy, ale aj chemické látky prírodného pôvodu, ako napr. fytoestrogény, genisteín (21), atď.

Ľudia a všetky ostatné organizmy sú typicky exponované viaczložkovým chemickým zmesiam, prítomným v médiách okolitého životného prostredia (voda, ovzdušie, pôda), v potravinách, alebo v spotrebných výrobkoch (22). Hodnotenia chronickej toxicity chemických látok sú vykonávané zvyčajne pre jednotlivé chemické látky za účelom stanovenia vhodných referenčných dávok a regulačných limitov, ako sú akceptovateľný denný príjem (Acceptable Daily Intake – ADI) pre prídavné látky v potravinách a iných spotrebných výrobkoch, najvyššie prípustné množstvá pre rezíduá pesticídov v potravinách, limity profesionálnej expozície rôznym che-

mickým látkam a odvodené úrovne bez detekcie efektu (no effect level) pre hodnotenie chemickej bezpečnosti chemických látok v rámci nariadenia REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals, Registrácia, hodnotenie, schvaľovanie a obmedzenie chemických látok) (17). Uvedené platí aj pre kontaminanty, v prípade ktorých sa na základe hodnotenia rizika stanovujú najvyššie prípustné množstvá v potravinách.

Avšak, existujú presvedčivé dôkazy o tom, že chemické látky so spoločnými špecifickými spôsobmi pôsobenia (Mode of Action – MOA) pôsobia synergicky tak, že je takáto kombinácia účinkov väčšia, ako sú účinky každej zložky zmesi aplikovanej samostatne. Panuje zhoda v oblasti toxikológie chemických zmesí, že obvyklé hodnotenie rizika chemických zmesí ako sumy rizika jednotlivých položiek môže byť príliš zjednodušujúce. Predstavuje to nebezpečenstvo podcenenia rizika chemických látok pre ľudské zdravie a životné prostredie (22). Bolo dokázané, že zvlášť stochastické účinky môžu nastať aj v prípade, ak sú organizmy exponované aj malým množstvám (19) v „expozičnom okne" behom embryonálneho vývoja plodu (23). Dve a viac chemických látok môžu pôsobiť synergicky, kombinovane alebo antagonisticky, rovnako ako môžu vykazovať zosilňujúce alebo inhibičné účinky na obranné mechanizmy, čo vedie k riziku alebo dokonca aj k novému nebezpečenstvu, pravdepodobne neidentifikovanému pri testovaní jednotlivých zložiek. Osobitné obavy sú spojené s rôznymi druhmi toxicity, ako je neurotoxicita, kardiotoxicita, nefrotoxicita, hepatotoxicita, genotoxicita a narušenie endokrinného systému (17).

Z uvedeného dôvodu sa mnohé národné aj nadnárodné organizácie a inštitúcie, ako napr. IPCS/WHO, Agentúra Spojených štátov pre ochranu životného prostredia (United States Environmental Protection Agency – US-EPA), Agentúra pre toxické látky a register chorôb (Agency for Toxic Substances and Disease Registry – ATSDR), atď., začali zaoberať problematikou kombinovaných účinkov a zamerali sa na rozvoj metodológie hodnotenia rizika z expozície zmesiam chemických látok. Európsky úrad pre bezpečnosť potravín (European Food Safety Authority – EFSA) v roku 2013 publikoval vedecké stanovisko „Frameworks Dealing with Human Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals" (24), ďalej vedecké stanovisko zamerané na identifikáciu pesticídov, ktoré majú byť zahrnuté do skupín na kumulatívne hodnotenie na báze ich toxikologického profilu (25) a zadala zákazku na tému „Systematické preskúmanie metabolických interakcií a synergických účinkov chemických zmesí pre hodnotenie rizika pre ľudské zdravie" pre najmenej 100 chemických látok, ktoré majú význam pre EFSA.

Väčšina vedeckých stanovísk zameraných na hodnotenie rizík v rámci pôsobnosti EFSA posudzuje odhady expozície nebezpečným chemikáliám len z potravinových zdrojov, tj. expozíciu z potravín. Prehľad ďalších zdrojov expozície (najmä životné prostredie, ale aj pre spotrebiteľské výrobky okrem iného) prostredníctvom rôznych ciest (orálna, kožná a inhalačná), známych ako nepotravinová expozícia, sa často uvádza vo vedeckých stanoviskách, ale len zriedka sú kvantifikované a ani sa nepoužívajú počas charakterizácie rizika (26). Výnimkou sú krmivá a pesticídy, kde sa hodnotí aj profesionálna expozícia príslušných profesií. V niektorých osobitných prípadoch by príspevok nepotravinovej expozície k celkovej expozícii mohol byť viac relevantný než je zo stravy. V roku 2016 EFSA publikovala vedecké stanovisko zamerané na prehľad existujúcich metodík pre odhad nepotravinovej expozície chemickým látkam z použitia spotrebiteľských výrobkov a zo životného prostredia (26). Hodnotenie nepotravinovej expozície sa stalo súčasťou novších stanovísk EFSA, ako napr. hodnotenie rizík prítomnosti bisfenolu A v potravinách (27).

Toxikológia chemických zmesí je mimoriadne komplexná a dôležitá problematika v oblasti bezpečnosti potravín a krmív. Hodnotenie rizika kombinovaného pôsobenia rôznych chemických látok, „chemických zmesí", je významnou výzvou pre vedcov, ľudí zaoberajúcich sa hodnotením rizika a riadením rizika predovšetkým z metodologického hľadiska vo vzťahu ku komplexnosti terminológie a formulácie problému, rozmanitosti chemických látok, ich toxikologických profilov a priebehu expozície u testovaných živočíšnych druhov a človeka (24).

Nedávne štúdie odzrkadľujú, že riziká odvodené z kombinovanej expozície sú zvyčajne poháňané jednou z látok prítomnou v „koktaili" chemických látok (19). Pre pochopenie mechanizmu toxicity týchto látok je potrebné identifikovať a popísať najdôležitejšie mechanizmy zapojené do toxicity zmesi pre zlepšenie predikcie miery rizika zmesi chemických látok (28). Pre skúmanie kombinovaných účinkov xenobiotík je nutné najskôr pochopiť účinok jednotlivých zložiek z molekulárneho hľadiska (biochemické a molekulárne metabolické dráhy, vrátane enzymatickej aktivity) a biologickú dostupnosť látok: absorpciu, distribúciu, metabolizmus a vylučovanie, teda ich toxikokinetiku (29).

Podľa Úradu pre bezpečnosť potravín Írska (Food Safety Authority of Ireland – FSAI) (30) látky, ktoré boli zaradené v prípade väčšiny druhov ako látky spojené s obavami z vysokého alebo stredného stupňa rizika zahŕňajú zakázané látky chloramfenikol a nitrofuránny a z kontaminantov dioxíny, dibenzofurany, PCB a toxické kovy (kadmium, ortuť a olovo). Ďalšie látky, ktoré boli zaradené v prípade niektorých druhov ako látky spojené s obavami z vysokého alebo stredného stupňa zahŕňajú rastové stimulanty u hovädzieho dobytka, oviec a kôz, zakázané látky nitroimidazoly u ošípaných a hydiny, mykotoxín ochratoxín A u ošípaných a zakázané látky fenylbutazón u koní. Látky, ako sú licencované veterinárne lieky, pesticídy, mykotoxíny (iné ako ochratoxín A) a rastlinné toxíny boli hodnotené ako látky spojené s obavami nízkeho stupňa u všetkých živočíšnych druhov (19).

Panel EFSA pre kontaminanty v potravinovom reťazci (CONTAM Panel EFSA) využil metodológiu hodnotenia zmesí chemických látok v prípade pesticídov, ale aj viacerých kontaminantov v potravinách, ako napr. ergotové alkaloidy (31), polyaromatické uhľovodíky (32), uhľovodíky z minerálneho oleja (33) alebo pyrrolizidínové alkaloidy (34).

Od hodnotenia izolovaných rizík ku kumulatívnemu hodnoteniu rizika pre zdravie ľudí

V roku 2003 US-EPA zverejnila „Rámec pre kumulatívne hodnotenie rizika" (ďalej rámec) (35). Rámec definuje kumulatívne riziko ako „kombinované riziká vyplývajúce z agregovanej expozície viacerým faktorom ale-

bo stresorom" a zdôrazňuje posúdenie vulnerability populácie. Hodnotenia ekologických nebezpečenstiev (environmental hazards) a rizík pre ľudské zdravie smerujú od prístupu hodnotenia jednej chemickej látky alebo jednoduchej chemickej zmesi ku komplexnejším prístupom, ktoré skúmajú riziká vyplývajúce z expozície viacnásobným stresorom, vrátane chemických, fyzikálnych, biologických a psychosociálnych stresorov (15).

Tradičné prístupy hodnotenia rizika zo životného prostredia sa zameriavajú na chemické látky alebo mikrobiálne nebezpečenstvo, nezávisle na ostatných nebezpečenstvách alebo stresoroch. V snahe analyzovať expozície tak, ako sa vyskytujú v reálnom svete a zlepšiť presnosť charakterizácie rizík, kumulatívne hodnotenie rizika skúma ľudské zdravie a ekologické riziká z pohľadu, že populácie sú súčasne vystavené viacnásobným stresorom prostredníctvom niekoľkých expozičných ciest (36). Pretože viaceré stresory ovplyvňujú tú istú populáciu, dochádza k zvýšenému zameraniu na konkrétnu populáciu potenciálne dotknutú danými stresormi než na hypotetických príjemcov (35). Stresové sociálne prostredie môže spôsobiť, že populácia, ktorá je už vystavená chemickým stresorom, je ešte viac vnímavá k expozícii nepriaznivým faktorom zo životného prostredia. Rozsiahle štúdie ukazujú spojitosť medzi znevýhodnenými komunitami a suboptimálnym zdravím. Vzhľadom na tlak, aby kumulované hodnotenie rizika zahŕňalo sociálne stresory (taktiež zvyčajne označované ako „nechemické stresory"), epidemiologické štúdie sa stávajú veľmi dôležité a je na ne kladený väčší dôraz v kumulatívnom hodnotení rizika, ako na prístup k hodnoteniu relatívneho podielu rôznych stresorov a potenciálnych interakcií medzi chemickými a sociálnymi stresormi (37). Príkladom je napr. projekt HELIX, kde sa sleduje expozícia párov matiek a detí faktorom, ako sú potraviny, voda, znečistenie ovzdušia, hluk a ultrafialové žiarenie (19).

Od izolovaného hodnotenia rizika pre ľudí k jeho prepojeniu s hodnotením rizika pre zdravie zvierat

Nariadenie (ES) č. 178/2002 (všeobecné potravinové právo) pokrýva celý potravinový reťazec „z farmy na stôl", t.j. od krmív, cez zvieratá po potraviny, vrátane všetkých fáz ich výroby, spracovania a distribúcie. V nadväznosti na paradigmu „Jedno zdravie pre populáciu ľudí a zvierat", ako spoločnú iniciatívu Organizácie Spojených národov pre výživu a poľnohospodárstvo (Food and Agriculture Organisation of the United Nations – FAO), WHO a Svetovej organizácie pre zdravie zvierat (World Organisation for Animal Health-OIE) a ciele integrovaného systému riadenia bezpečnosti potravín z farmy až na stôl, hodnotenie rizík bolo nedávno rozšírené a zahŕňa nielen bezpečnosť potravín živočíšneho pôvodu pre rôzne vekové skupiny ľudských spotrebiteľov, ale aj aspekty, ako sú zdravie zvierat a pohoda ich chovu (welfare). V tomto integrovanom prístupe „z farmy na stôl" kvalita krmiva pre zvieratá predstavuje prvý prvok potravinového reťazca. Článok 3 smernice č. 2002/32/ES (38) uvádza, že „produkty určené ako krmivo pre zvieratá môžu vstúpiť na spoločný trh a používať sa, len ak sú nezávadné, pravé a v stave predajnej kvality. Preto pri správnom používaní nepredstavujú žiadne nebezpečenstvo pre zdravie ľudí, zvierat a životné prostredie alebo nepriaznivo neovplyvňujú živočíšnu výrobu". Toto vyhlásenie jasne zahŕňa mandát vytvoriť integrované hodnotenia rizík potenciálnych kontaminantov v krmivách (1).

Uvedené sa odráža aj v koncepcii práce EFSA a tento stupeň integrácie v hodnotení rizika bol uplatnený u kontaminantov napr. v prípade mykotoxínov ako zearalenón alebo T-2 toxín (39, 40).

Hoci sa hodnotenie rizika pre zdravie zvierat a zdravie ľudí v praxi vykonáva nezávisle na sebe s použitím rovnakej metodológie, obe sú zdrojom informácií pre poskytnutie uceleného pohľadu a v posledných rokoch CONTAM panel EFSA vytvoril nástroje a metódy pre umožnenie takéhoto integrovaného prístupu. Napríklad, pochopenie prenosu a rezíduí určitej látky u hospodárskych zvierat spolu s bezpečnými úrovňami expozície v krmivách poskytuje základ pre stanovenie maximálnych limitov v krmivách pre ochranu zdravia zvierat. Tieto limity rezíduí potom môžu byť integrované do odhadu relatívneho podielu spotreby potravín živočíšneho pôvodu v ich sume príjmu z potravín a charakterizovať riziko pre ľudské zdravie. Súčasné maximálne limity v krmivách pre zlúčeniny, ktoré sa kumulujú v tkanivách zvierat, sú v plnej miere odvodzované v závislosti na hodnotení rizík pre zdravie pochádzajúcich z potravín živočíšneho pôvodu.

Medzi najvýznamnejšie produkty hospodárskych zvierat patria mäso, mlieko a vajcia a akékoľvek hodnotenie rizík nežiaducich látok v krmivách pre hospodárske zvieratá musí zvážiť ich výskyt a mieru expozície konzumentov týchto produktov. V prvom prípade hospodárske zviera pôsobí ako filter, prostredníctvom presystémovej a systémovej eliminácie zostáva koncentrácia xenobiotík prítomná v konzumovanom produkte oveľa nižšia, než je ich pôvodná koncentrácia v krmive. Druhý scenár rieši akumuláciu rezíduí chemických látok v živočíšnych tkanivách, ako sú pečeň a obličky, so známymi príkladmi vrátane akumulácie ťažkých kovov, melamínu a iných nefrotoxínov v obličkách a lipofilných xenobiotík, ako dioxíny a ďalšie polyhalogénové perzistentné xenobiotiká (POPs) v pečeni a tukovom tkanive. V týchto prípadoch vek zvieraťa v čase použitia na výrobu potravín do značnej miery určuje koncentráciu v potravinách živočíšneho pôvodu. Toto je znázornené vo veľmi malých množstvách kontaminantov v tkanivách brojlerov (kuracie mäso), čo je v ostrom kontraste s obličkami z iných druhov zvierat s dlhou životnosťou, ako sú napríklad kravy alebo kone, v prípade ktorých sú obličky vylúčené z ľudskej spotreby.

Mlieko je zvyčajná exkrečná cesta pre vylučovanie mnohých xenobiotík, a teda koncentrácia kontaminantu alebo jeho biologicky aktívnych metabolitov môže dosiahnuť koncentrácie v mlieku, ktoré sú vyššie ako tie, ktoré sú organizme. Okrem toho, keďže deti skonzumujú vo vzťahu k ich telesnej hmotnosti väčšie množstvo mlieka a mliečnych výrobkov, hodnotenie rizika z ich potenciálneho prenosu do mlieka vyžaduje špecifickú pozornosť (41). Vajcia sú zas významná exkrečná cesta u vtákov. Včely sa môžu živiť na rastlinách ošetrených pesticídmi, čo môže viesť k nežiadúcej kontaminácii medu. Táto forma prenosu je súčasťou schvaľovacieho procesu pred uvedením na trh, a tak sa stanoví maximálny limit rezíduí pre tieto zlúčeniny. Pokiaľ ide o prírodné toxíny, ktoré sa vyskytujú ako sekundárne metabolity u rastlín, nedávno sa pozornosť zamerala na ich prenos do

medu (1). V Turecku boli zistené grayanotoxíny v mede produkovanom z rastliny z čeľade Ericaceae a sú zodpovedné za chorobu „šialeného medu“ (42).

Od izolovaného hodnotenia rizika pre zdravie ľudí k jeho prepojeniu s hodnotením rizika pre životné prostredie (koncept integrovaného hodnotenia rizika)

Hodnotenie expozície sa môže zamerať na živé organizmy iné ako človek (biota) – ide o hodnotenie rizika pre životné prostredie (Environmental Risk Assessment – ERA) alebo na ľudí – ide o hodnotenie rizika pre zdravie ľudí (Human Health Risk Assessment – HHRA) (43).

V roku 2003 Európska komisia zdôraznila integrované hodnotenie rizika (integrated risk assessment – IRA) ako kľúčový prvok pre budúce opatrenia v „Európskej stratégii pre životné prostredie a zdravie“ (44). V nadväznosti na uvedené, FP7 koordinačný projekt HEROIC1 má za cieľ konsolidovať doterajšie poznatky a zistiť, čo je potrebné pre ďalší rozvoj a podporu IRA (45). WHO v roku 2001 načrtla všeobecný rámec pre IRA, ktorý môže byť použitý ako usmernenie aplikovateľné pre všetky chemické kategórie a ktorý sa zaoberá reálnymi multichemickými, multimediálnymi a viacdruhovými expozíciami prostredníctvom rôznych ciest. IRA bola WHO definovaná ako „prístup na vedeckom základe, ktorý kombinuje procesy odhadu rizika pre ľudí, živé organizmy a prírodné zdroje v jednom hodnotení“ (46). Wilks použil pracovnú definíciu IRA ako „vzájomné využívanie hodnotenia rizika pre životné prostredie pre hodnotenie rizika pre zdravie ľudí a vice versa s cieľom ucelene a účinnejšie charakterizovať celkové riziko pre človeka a životné prostredie v procese analýzy rizika“ (45). Ústredným prvkom IRA je, že združuje nezávislé zdroje toxikologických a ekotoxikologických údajov, ktoré sú zvyčajne vedené oddelene, za účelom komplexnejšieho, efektívnejšieho a informatívnejšieho hodnotenia rizika (47).

Doteraz hodnotenie expozície životného prostredia (Environmental Exposure Assessment – EEA) a hodnotenie expozície organizmu človeka (Human Exposure Assessment – HEA) vo všeobecnosti používajú a vytvárajú svoje vlastné údaje, metódy, scenáre a modely súbežne, so slabým vzájomným prepojením. Ciele ochrany v EEA a HEA sú tiež zreteľne odlišné: okrem prípadu ohrozených druhov, ktoré musia byť ochraňované samy osebe, ochrana životného prostredia je vyjadrená z hľadiska ochrany štruktúry ekosystému (biodiverzita) a funkcie (podpora života), a teda sa zameriava na populácie a ich interakcie v rámci ekosystémov. Ochrana človeka je na rozdiel od toho zameraná na jedinca s cieľom zabrániť akýmkoľvek nepriaznivým účinkom na zdravie každého ľudského jedinca.

Ale napriek týmto nevyhnutným rozdielom sa EEA a HEA tiež prekrývajú v niektorých oblastiach. Modely osudu použité v EEA a HEA pre predpovedanie distribúcie chemických látok vo fyzikálnych a biologických médiách sú v podstate založené na vlastnostiach zložiek životného prostredia (pôda, rastliny, atď.) a na spoločných vlastnostiach chemických látok (napr. distribúcia a degradácia v zložkách životného prostredia). Druhy, ktoré sa hodnotia v rámci EEA môžu tiež tvoriť súčasť ľudského potravinového reťazca (napr. ryby). Rôzne kategórie a množstvá látok, v prípade ktorých sa bude vyžadovať IRA, budú podstatne narastať v dôsledku revízie právnych predpisov (napr. REACH).

Niektoré cesty expozície sú špecifické pre ľudí. Tieto cesty zodpovedajú výhradne antropogénnym životným podmienkam, ako profesionálna expozícia na pracovisku, úmyselné používanie spotrebných výrobkov (napr. kozmetika, cigarety, elektronické cigarety, hračky), expozícia vnútornému prostrediu a ovzdušiu budov, kontaminantom z ošetrenej pitnej vody a obalov potravín a mestského spôsobu života. Napriek týmto špecifikám, ľudia a voľne žijúce druhy organizmov taktiež zdieľajú rovnaké životné prostredie a podobne vdychujú vzduch, konzumujú vodu a jedlo. Prekrývajúce sa expozičné cesty, ktoré sú spoločné pre človeka a bioty, sa nazývajú „cesty environmentálnej expozície“. Expozícia chemickým látkam cez požitie potravín môže byť v skutočnosti prevládajúca cesta pre HEA v mnohých prípadoch. Napríklad dôležitosť sledovania bioakumulácie vo vodných organizmoch je zdôraznená v legislatíve pre účely ERA aj HHRA. Pesticídy sú ďalším príkladom zložiek, ktoré sa týkajú EEA a HEA. Na základe štúdií je možné dospieť k záveru, že v prípade mnohých xenobiotík expozícia ľudí chemickým látkam pochádza najmä z ciest environmentálnej expozície, ktoré sú spoločné pre biota žijúce v podobnom prostredí. Integrácia informácií získaných modelovaním bioakumulácie v potravinovom reťazci, ako je biokoncentrácia, biomagnifikácia a biotransformácia, do HEA by potom umožnila lepšie, skutočnej realite bližšie rozhodovanie v oblasti riadenia rizík (43).

EFSA zohráva zásadnú úlohu pri vykonávaní vedeckého hodnotenia rizík, ktoré predstavujú vplyvy pesticídov na človeka a životné prostredie a v tvorbe vedeckých stanovísk, usmernení a modelov expozície. V oblasti posúdenia rizika pre životné prostredie bol dosiahnutý významný pokrok pri splnení vedeckých potrieb v regulačnom kontexte, vývoji nových prístupov v hodnotení rizika pre včely, vtáky a cicavce, vodné organizmy, necieľové suchozemské rastliny a necieľové suchozemské článkonožce. Ďalšie úspechy sa dosiahli pri hodnotení kontaminácie pôdy a podzemných vôd z pestovania chránených plodín (48).

Vybrané nové prístupy aplikované pri integrovanom prístupe v hodnotení rizika expozície xenobiotikám vrátane rizika z príjmu xenobiotík z potravín

Aplikácia *in vitro* a *in silico* prístupov

V roku 2007 Národná výskumná rada USA (US National Research Council – US NRC) vydala koncepciu „Testovanie toxicity v 21. storočí“, kde sa uvádza posun od testov na zvieratách k testom na ľudských bunkách pre pochopenie mechanizmu účinku chemických látok, ktorými ovplyvňujú príslušné biologické procesy (49). V porovnaní so zvieracími modelmi, ľudské testy *in vitro* sú spoľahlivejšie, pretože odrážajú ľudskú fyziológiu a cesty toxicity. Aplikácia citlivých testov relevantných pre očakávané dávky/koncentrácie xenobiotík z prostredia, cesty a doby trvania môže byť použitá aj pre iné typy extrapolácií (14).

Súčasné nové prístupy by umožnili riešiť príslušné orgánovo špecifické vlastnosti, ako je absorpcia a metabolizmus,použitím testovacích systémov napodobňujúcich ľudské orgány a zahŕňajúce nové poznatky týka-

júce sa génov, bielkovín a na úrovni metabolitov. Črevný systém a pečeň môžu byť napodobňované 2D a 3D systémom bunkových kultúr v bioreaktoroch, a pre tieto systémy sú už k dispozícii organotypické tkanivá a funkčné jednotky, napr črevné klky. Taktiež ex vivo životaschopné ľudské tkanivá môžu byť použité pre účely skríningu. Komunikujúce mikro-reaktory a prístupy „organs-on-chips" by tiež umožnili skúmanie vzájomného vplyvu odlišných orgánov, t.j. čreva, pečene, adipocytov. Nové bio-bariérové systémy pre črevo, placentu a mozog umožňujú vyšetrovanie transportných javov, ako aj vplyvu na súdržnosť týchto bariér. Voľba primeraného systému závisí od významu, citlivosti, robustnosti a vedeckej validity systému, ale s rôznymi dostupnými nádejnými prístupmi a technológiami k dispozícii táto voľba môže tiež závisieť od požiadaviek výskumníka a hodnotiteľa rizika (6).

Počítačová toxikológia

Vysokoinformatívne technológie ako genómové polia, proteomika a metabolomika umožňujú pozorovať významné zmeny na mnohých úrovniach, ako je napr. mRNA, proteíny a malé molekuly. Keď sa tieto dátové toky rozdelia do ciest a sietí, každá sieť môže zahŕňať veľké množstvo interakcií z génov, proteínov a metabolitov (50). Uľahčenie vysvetlenia a pochopenia týchto interakcií podporuje rozvoj počítačovej toxikológie. Pokusy počítačovej toxikológie syntetizovať toxikológiu, štatistiku, biológiu a počítačové modelovanie sa pokúšajú predpovedať toxicitu látok na ľudské zdravie. V porovnaní s tradičnými testovacími stratégiami je možné oveľa efektívnejšie identifikovať dôležité biologické procesy, ktoré môžu byť narušené chemikáliami a monitorovať tieto biologické narušenia v závislosti od dávky a miery expozície ľudí chemickým látkam na mnohých úrovniach (14). Počítačové prístupy sú závislé na dostupných existujúcich dátach s ohľadom na rôzne koncové body, a tým aj na kvalite a rozsahu databáz, ktoré plynule narastajú vzhľadom k údajom z profilovania, ako aj v dôsledku hromadenia epidemiologických údajov.

Príkladmi počítačových prístupov a *in sillico* prediktívnych modelov sú kvantitatívne modely vzťahu štruktúry a aktivity (Quantitative Structure-Activity Relationship – QSAR) a na fyziológii založené biokinetické modely (Physiologically-Based Biokinetics Models – PBBK), ako aj (kvantitatívne) *in vitro* a *in vivo* extrapolácie (Quantitative *In Vitro - In Vivo* Extrapolations – QIVIVE) prístupy. QSAR prístupy korelujú deskriptory chemických charakteristík zlúčenín s ich biologickou aktivitou. PBBK zahŕňa rôzne matematické modely pre opis adsorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania (opis adsorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania – ADME) zlúčenín v organizme na základe fyziologických (napr. toku telesných tekutín), fyzikálno-chemických (napr. rozdeľovacie koeficienty) a kinetických (napr. metabolické pomery) parametrov. PBBK poskytuje rámec pre implementáciu QIVIVE, pretože predikcia biologickej aktivity zlúčenín ovplyvňuje integráciu dát MOA s údajmi o biokinetike. QIVIVE odhaduje účinok látok na tkanivá a na celý organizmus na základe ich účinkov na *in vitro* testovací systém toxicity pri určitej úrovni expozície (6). PBPK sa najviac používa v kvantitatívnom hodnotení rizika, kým QSAR najmä v prioritizácii chemických látok (14).

Dráhy nepriaznivého výsledku (Adverse Outcome Pathway – AOP)

Existujú dôkazy z mechanistických toxikologických štúdií zameraných na MOA zlúčenín, ktoré naznačujú, že tisíce známych škodlivých látok pôsobia len prostredníctvom zásahu do niekoľkých kľúčových bunkových molekulárnych dráh (49). Znalosti o (kvantitatívnych) vzťahoch štruktúry a aktivity ((Q)SAR) pri expozícii a znalosť MOA toxických látok na týchto dráhach umožňujú predikcie toxicity na úrovni celého organizmu. Koncepcia týkajúca sa väzby medzi priamym molekulárnym začatím udalosti a nepriaznivým výsledkom na biologickej úrovni sa tiež označuje ako dráha nepriaznivého výsledku (Adverse Outcome Pathaway – AOP). V súčasnej dobe je v štádiu vývoja niekoľko AOP pod vedením Poradnej skupiny pre molekulárny skríning a toxikogenomiku (6).

Nanotoxikológia

Pre svoje unikátne fyzikálno-chemické vlastnosti sú umelé nanomateriály (NM) atraktívne pre komerčné a vedecké použitie. V súčasnosti obsahuje NM viac ako 1600 spotrebných výrobkov, ktoré sa využívajú v priemysle, energetike, elektronickom odvetí, medicíne a vo výskume. Avšak nevýhodou ich aplikácie sú neúmyselné a niekedy škodlivé následky na úrovni buniek, ktoré môžu nastať po expozícii NM. Exponenciálny rast využívania NM, ich cytotoxický potenciál, nutnosť vyhodnotiť bezpečnosť NM a identifikovať ich bunkovú odozvu bol podnetom pre rozvoj nanotoxikológie, ktorá hodnotí bezpečnosť umelých NM (51).

Vzhľadom na prudký rozmach v oblasti hodnotenia rizika vyššie uvedený výpočet trendov, prístupov a inovácií je zameraný na zdôraznenie hlavných aspektov súčasného prístupu v hodnotení rizika (vrátane rizika z potravín) pre zdravie ľudí a v žiadnom prípade nie je úplným a vyčerpávajúcim zoznamom.

Súčasné relevantné aktivity v Európskej únii (EFSA)

Harmonizovaná terminológia a metodiky pre hodnotenie rizika z kombinovanej expozície mnohopočetným chemickým látkam vrátane cudzorodých látok pre zdravie ľudí v oblasti bezpečnosti potravín a taktiež hodnotenie rizika pre zdravie zvierat a hodnotenie rizika pre životné prostredie sú kľúčové ciele vyžadujúce ďalšiu prácu EFSA. Očakáva sa, že tieto aktivity prispejú k vytvoreniu konzistentného prístupu k hodnoteniu prioritných cudzorodých látok spadajúcich pod rôzne nariadenia a smernice EU.

Budúce aktivity pre hodnotenie nebezpečnosti zahŕňajú ďalšie skúmanie vedeckého základu jednak pre prístup hodnotenia celej chemickej zmesi a jednak stanovenie skupín chemických látok pre prístup hodnotenia komponentov chemických zmesí s dôrazom na použitie informácií o MOA. Kľúčovým odporúčaním je získanie lepších informácií, pokiaľ ide o MOA/MEA (mechanizmus akcie, mechanism of action – MEA) mnohopočetných látok, nakoľko takéto údaje chýbajú u väčšiny regulovaných látok (pesticídy), vrátane xenobiotík. Tieto údaje môžu byť generované zo štúdií toxikokinetiky a toxicity, rovnako ako použitím prediktívnych a al-

ternatívnych metodológií (vrátane QSAR a „omics" metód).

Ďalej EFSA v súčasnosti pripravuje revíziu usmernenia z roku 2013 pre hodnotenie miery neistoty v hodnoteniach rizika realizovaných EFSA (52). Ďalšie aktivity v dlhšom časovom horizonte zahŕňajú vývoj metodík pre hodnotenie rizika expozície mnohopočetným chemickým látkam v kombinácii s inými stresormi (napr. biologické nebezpečenstvá, fyzikálne faktory) (24). V pláne EFSA na roky 2016 až 2019 (53) sa okrem iného uvádza, že EFSA bude pracovať vo vývoji a harmonizácii metodológií hodnotenia rizika, napr. na harmonizácii hodnotenia rizika pre životné prostredie (úvodná fáza), na integrácii biologického hľadiska pre toxikologické hodnotenie rizika a pokiaľ ide o pesticídy, hlavný dôraz bude kladený na kumulatívne hodnotenie rizika a hodnotenie životného prostredia pokrývajúce vodné a suchozemské ekosystémy.

Záver

Nové tendencie v oblasti hodnotenia rizika z expozície cudzorodým látkam vrátane tej z potravín sú reakciou na zrýchľujúci sa pokrok v oblasti laboratórnych analýz, tzv. počítačovej toxikológie, generovania a prístupu k obrovskému množstvu dát o rôznych faktoroch a parametroch, zmenám v regulačnom prostredí. V súčasnosti je jednoznačná tendencia k integrovanému prístupu v hodnotení rizika expozície cudzorodým látkam vrátane expozície z potravinového reťazca na viacerých úrovniach. Využívajú sa nové prístupy, ako napr. posun od testov na zvieratách k aplikácii *in vitro* a *in silico* prístupov, využitie počítačovej toxikológie, nanotoxikológie, koncepcie AOP, týkajúcej sa väzby medzi priamym molekulárnym začatím udalosti a nepriaznivým výsledkom na biologickej úrovni. Tieto trendy a prístupy reagujú na výzvy, ale aj samé sú zdrojmi výziev, pretože vyžadujú vysokú mieru koordinácie a vzájomného dialógu medzi hodnotiteľmi rizika navzájom, ale aj medzi hodnotiteľmi rizika a manažérmi rizika, ďalej multidisciplinárny prístup, harmonizáciu, či už v oblasti metodiky (princípy, prístupy), terminológie, alebo zberu dát, zdokonaľovanie v pochopení a následne objektívneho popisu neistôt a variability v danom konkrétnom prípade odhadu rizika. Cieľom uplatňovania týchto prístupov je v najväčšej možnej miere priblížiť hodnotenie (odhad) rizika reálnej situácii, ktoré tak poskytne spoľahlivý podklad pre efektívne riadenie únosnosti miery rizika pre zdravie ľudí za účelom jeho minimalizácie pri rešpektovaní princípu predbežnej opatrnosti.

Poďakovanie

Článok vznikol v rámci projektu financovaného grantom PROGRES Q29/LF1.

LITERATÚRA

1. Dorne JL, Fink-Gremmels J. Human and animal health risk assessments of chemicals in the food chain: comparative aspects and future perspectives. Toxicol Appl Pharmacol. 2013 Aug 1;270(3):187-95.
2. Iovdijová A, Bencko V. Potential risk of exposure to selected xenobiotic residues and their fate in the food chain - part I: classification of xenobiotics. Ann Agric Environ Med. 2010;17(2):183-92.
3. Nariadenie Rady (EHS) č. 315/93 z 8. februára 1993, ktorým sa stanovujú postupy spoločenstva u kontaminujúcich látok v potravinách v platnom znení. Úradný vestník EU. 1993 Feb 13;36(L37):204-6.
4. Zhao S, Price O, Liu Z, Jones KC, Sweetman AJ. Applicability of western chemical dietary exposure models to the Chinese population. Environ Res. 2015 Jul;140:165-76.
5. Nie J, Kuang, L, Li Z, Xu W, Wang C, Chen Q, et al. Assessing the concentration and potential health risk of heavy metals in China's main deciduous fruits. J Integr Agric. 2016 Jul;15(7):1645-55.
6. Blaauboer BJ, Boobis AR, Bradford B, Cockburn A, Constable A, Daneshian M, et al. Considering new methodologies in strategies for safety assessment of foods and food ingredients. Food Chem Toxicol. 2016 May;91:19-35.
7. Dreisig K, Taxvig C, Birkhøj Kjærstad M, Nellemann C, Hass U, et al. Predictive value of cell assays for developmental toxicity and embryotoxicity of conazole fungicides. ALTEX. 2013;30(3):319-30.
8. Dong Y, Liu J, Wang S, Chen Q, Guo T, Zhang L, et al. Emerging frontier technologies for food safety analysis and risk assessment. J Integr Agric. 2015 Nov;14(11):2231-42.
9. Bencko V. Etická úskalí a šance hygieny a epidemiologie v kontextu současného zdravotnictví. Hygiena. 2015;60(4):143-8.
10. IPCS risk assessment terminology. Harmonization project document no. 1. Geneva: World Health Organization; 2004.
11. Codex Alimentarius Commission: procedural manual. 22nd ed. Rome: FAO/WHO; 2014.
12. Organisation for Economic Co-operation and Development. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology: concepts and principles [Internet]. Paris: OECD; 1993 [cited 2016 Nov 21]. Available from: http://dbtbiosafety.nic.in/guideline/OACD/Concepts_and_Principles_1993.pdf.
13. Barlow SM, Boobis AR, Bridges J, Cockburn A, Dekant W, Hepburn P, et al. The role of hazard- and risk-based approaches in ensuring food safety. Trends Food Sci Technol. 2015 Dec;46(2,PartA):176-88.
14. Dong Z, Liu Y, Duan L, Bekele D, Naidu R. Uncertainties in human health risk assessment of environmental contaminants: a review and perspective. Environ Int. 2015 Dec;85:120-32.
15. Bencko V, Quinn JM. Health risk assessment and its perception in environmental settings: psychsomatic and psychosocial aspects. Cent Eur J Occup Environ Med. 2016;22(1,2):77-82.
16. HESIS: Hazard Evaluation System and Information Service. Understanding toxic Substances: an introduction to chemical hazards in the workplace. Sacramento (CA): Department of Public Health; 2008.
17. Tsatsakis AM, Docea AO, Tsitsimpikou C. New challenges in risk assessment of chemicals when simulating real exposure scenarios; simultaneous multi-chemicals' low dose exposure. Food Chem Toxicol. 2016 Oct;96:174-6.
18. Cao J, Xu X, Hylkema MN, Zeng EY, Sly PD, Suk WA, et al. Early-life exposure to widespread environmental toxicants and health risk: a focus on the immune and respiratory systems. Ann Glob Health. 2016 Jan-Feb;82(1):119-31.
19. Pose-Juan E, Fernández-Cruz T, Simal-Gándara J. State of the art on public risk assessment of combined human exposure to multiple chemical contaminants. Trends Food Sci Technol. 2016 Sep;55:11-28.
20. Bencko V, Cikrt M, Lener J. Toxické kovy v životním a pracovním prostředí člověka. 2.vyd. Grada: Praha; 1995.
21. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. Environ Toxicol Pharmacol. 2015 Jul;40(1):241-58.
22. Kortenkamp A, Backhaus T, Faust M. State of the art report on mixture toxicity. Final Report. Executive summary [Inter-

net]. Brussels: European Commission; 2009 [cited 2016 Nov 21]. Available from: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report_mixture_toxicity.pdf.
23. Bencko V. Risk assessment and human exposure to endocrine disrupters. In: Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, editors. Molecular epidemiology in preventive medicine. Luxemburg: International Center for Studies and Research in Biomedicine; 2003. p. 315-27.
24. European Food Safety Authority. Scientific report of EFSA. International frameworks dealing with human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. EFSA J. 2013 Jul;11(7):3313.
25. European Food Safety Authority. Scientific report of EFSA. Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. EFSA J. 2013 Jul;11(7):3293.
26. European Food Safety Authority. Overview of existing methodologies for the estimation of non-dietary exposure to chemicals from the use of consumer products and via the environment. EFSA J. 2016 Jul;14(7):4525.
27. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: executive summary. EFSA J. 2015 Jan;13(1):3978.
28. Løkke H, Ragas AM, Holmstrup M. Tools and perspectives for assessing chemical mixtures and multiple stressors. Toxicology. 2013 Nov 16;313(2-3):73-82.
29. Sarigiannis DA, Hansen U. Considering the cumulative risk of mixtures of chemicals - a challenge for policy makers. Environ Health. 2012 Jun 28;11 Suppl 1:S18.
30. Food Safety Authority of Ireland. Risk-based approach to developing the national residue Sampling plan (for veterinary medicinal products and medicated feed additives) [Internet]. Dublin: FSAI; 2014 [cited 2016 Nov 21]. Available from: http://lenus.ie/hse/handle/10147/321745.
31. European Food Safety Authority. Scientific opinion on ergot alkaloids in food and feed. EFSA J. 2012 Jul;10(7):2798.
32. European Food Safety Authority. Scientific opinion on a request from the European Commission on polycyclic aromatic hydrocarbons in food. EFSA J. 2008 Aug;6(8):724.
33. European Food Safety Authority. Scientific opinion on mineral oil hydrocarbons in food. EFSA J. 2012 Jun;10(6):2704.
34. European Food Safety Authority. Scientific opinion on pyrrolizidine alkaloids in food and feed. EFSA J. 2011 Nov;9(11):2406.
35. Framework for Cumulative Risk Assessment. Risk Assessment Forum [Internet]. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 2003 [cited 2016 Nov 21]. Available from: http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/frmwrk_cum_risk_assmnt.pdf.
36. Gallagher SS, Rice GE, Scarano LJ, Teuschler LK, Bollweg G, Lawrence M. Cumulative risk assessment lessons learned: a review of case studies and issue papers. Chemosphere. 2015 Feb;120:697-705.
37. Payne-Sturges D, Martin L. Cumulative risk webinar series: what we learned [Internet]. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 2014 [cited 2016 Nov 21]. Available from: https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-10/documents/cra-webinar-summary.pdf.
38. Smernica Európskeho Parlamentu a Rady č. 2002/32/ES zo 7. mája 2002 o nežiadúcich látkach v krmivách pre zvieratá. Úradný vestník EU. 2002 May 30;45(L140):3-14.
39. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the risks for public health related to the presence of zearalenone in food. EFSA J. 2011 Jun;9(6):2197.
40. European Food Safety Authority. Scientific opinion on risks for animal and public health related to the presence of T-2 and HT-2 toxin in food and feed. EFSA J. 2011 Dec;9(12):2481.
41. Bencko V, Skulová Z, Krečmerová M, Liem AK. Selected polyhalogenated hydrocarbons in breast milk. Toxicol Lett. 1998 Aug;96-97:341-5.
42. Okuyan E, Uslu A, Ozan Levent M. Cardiac effects of "mad honey": a case series. Clin Toxicol (Phila). 2010 Jul;48(6):528-32.
43. Ciffroy P, Péry ARR, Roth N. Perspectives for integrating human and environmental exposure assessments. Sci Total Environ. 2016 Oct 15;568:512-21.
44. Communication from the Commission to the Council, the European Parliament and the European Economic and Social Committee. An European Environment and Health Strategy. COM. 2003; 338 final [Internet]. Brussels: European Commission; 2003 [cited 2016 Nov 21]. Available from: http://ec.europa.eu/health/healthy_environments/policy/health_environment/strategy_en.htm.
45. Wilks MF, Roth N, Aicher L, Faust M, Papadaki P, Marchis A, et al; HEROIC consortium. White paper on the promotion of an integrated risk assessment concept in European regulatory frameworks for chemicals. Sci Total Environ. 2015 Jul 15;521-522:211-8.
46. Integrated risk assessment: report prepared for the WHO/UNEP/ILO International Programme on Chemical Safety [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2001 [cited 2016 Nov 21]. Available from: http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/ira/en/.
47. Suter GW 2nd, Vermeire T, Munns WR Jr, Sekizawa J. An integrated framework for health and ecological risk assessment. Toxicol Appl Pharmacol. 2005 Sep 1;207(2 Suppl):611-6.
48. European Food Safety Authority. Environmental risk assessment of pesticides: 25 years of scientific advancements since the adoption of Directive 91/414/EEC [Internet]. Parma: EFSA; 2016 [cited 2016 Nov 21]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/en/events/event/161115.
49. Committee on Toxicity Testing and Assessment of Environmental Agents, National Research Council. Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy. Washington, D.C.: National Academies Press; 2007.
50. Fowler BA. Computational toxicology: methods and applications for risk assessment. London: Academic Press; 2013.
51. Hussain SM, Warheit DB, Ng SP, Comfort KK, Grabinski CM, Braydich-Stolle LK. At the Crossroads of Nanotoxicology in vitro: Past Achievements and Current Challenges. Toxicol Sci. 2015 Sep;147(1):5-16.
52. EFSA Scientific Committee. Revised draft for internal testing guidance on uncertainty in EFSA scientific assessment [Internet]. Parma: EFSA; 2016 [cited 2016 Nov 21]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/160321DraftGDUncertaintyInScientificAssessment.pdf.
53. European Food Safety Authority. Programming document 2016 - 2019: trusted science for safe food [Internet]. Parma: EFSA; 2016 [cited 2016 Nov 21]. Available from: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/amp1619.pdf.

Došlo do redakce: 23. 11. 2016
Přijato k tisku: 30. 1. 2017

MUDr. Katarína Kromerová
Odbor hygieny výživy, bezpečnosti potravín a kozmetických výrobkov
Úrad verejného zdravotníctva SR
Slovenská republika
E-mail: katarina.kromerova@uvzsr.sk