



TARTU ÜLIKOOL



TERVISEAMET

**Biomonitoringu läbiviimine põlevkivi sektoriga kokku puutuva
elanikkonna seas (töötajad ja elanikud)**
Eeluring – biomarkerite väljaselgitamine (alategevus 2.3.2.4)

Lõpparuanne



KESKKONNAINVESTEERINGUTE
KESKUS

Uuringut rahastas SA Keskkonnainvesteeringute Keskus

Tartu 2020

Uuringu viis läbi Tartu Ülikool koos Terviseametiga.

Uuringugrupi koosseis

Hans Orru (PhD), Tartu Ülikool, uuringu juht

Anu Viitak (PhD), Tartu Ülikool, biomonitooringu ekspert

Koit Herodes (PhD), Tartu Ülikool, määramismetoodikate ekspert

Triin Veber (MSc), Tartu Ülikool, keskkonnatervishoiu spetsialist

Märten Lukk (MSc), Terviseamet, projektijuht

Lõpparuande keeleteimetaja

Anu Rooseniit, Keeletoimetus OÜ

Sisukord

1. Sissejuhatus ja töö eesmärgid	5
2. Ülevaade biomonitoringu programmidest Euroopas, sh saastunud tööstusaladel	7
2.1. Biomonitoring ja selle eesmärgid	7
2.1.1. Kokkupuute biomarkerid	9
2.1.2. Mõju biomarkerid	9
2.1.3. Biomarkerite kasutamise seotud piirangud	9
2.2. HBM4EU võrgustik.....	10
2.3. Rahvuslikud biomonitoringuprogrammid	11
2.4. Biomonitoringud saastunud tööstusaladel	11
3. Põlevkivisektori piirkonda iseloomustavate saasteainete analüüs	13
3.1. Põlevkivisektori piirkond ja seda iseloomustavad saasteained	13
3.2. Põlevkivisektori piirkonda iseloomustavate saasteainete sisaldus välisõhus.....	14
3.2.1. Õhuseireandmed	14
3.2.2. Eelnev õhusaastetasemete modelleerimine	16
4. Eelnevad biomonitoringu-uuringud põlevkivisektori piirkonnas	21
4.1. Elanikkonna hulgas läbiviidud uuringud	21
4.2. Töötajate hulgas läbiviidud uuringud	24
5. Keskkonnasaastet iseloomustavad biomarkerid	26
5.1. Keskkonnasaastet iseloomustavad saasteained	26
5.2. Võimalikud saasteainetega kokkupuudet iseloomustavad biomarkerid	26
6. Määramismetoodika põhimõtete koostamine tuleviku biomonitoringuks	27
6.1. Raskmetallide määramine veres ja juustes	27
6.2. PAHi metaboliitide määramine uriinis.....	29
6.3. BTEX määramine uriinis	31
6.4. Küsimustikud	31
6.5. Terviseameti hinnang antud metoodika rakendatavusele Terviseameti kesklaboris...	32
7. Põhimõtted tuleviku biomonitoringuks	34
7.1. Peamised biomarkerite valiku kriteeriumid	34
7.2. Võimalik piirkondade, vanuse, soo ja ametite jaotus mõeldavas Eesti biomonitoringus	35
7.3. Kogutavad proovimatriksid ja analüüsitavad ained	37
7.4. Võrreldavus teiste uuringutega	37

Kokkuvõte	38
Kasutatud kirjandus.....	39
LISAD	46
Lisa 1. HBM4EU projekti raames kaardistatud rahvuslikud biomonitooringu programmid	46
Lisa 2. Prof. R. Silla juhtimisel läbi viidud laste biomonitooringu uuringu arhiivimaterjalide põhjal koostatud andmestik	59
Lisa 3. Valik eelnevalt kasutatud peenosakeste ja eriti peente osakeste biomarkeritest ja nende toimivusest	64

1. Sissejuhatus ja töö eesmärgid

Põlevkivi kaevandamine ja kasutamine, elektri- ja õlitootmine on koondunud Eestis suurimasse tööstuspiirkonda Ida-Virumaale, kus tööstusliku kaevandamise ja kasutamisega (kütus, põlevkivikeemia tooted) alustati enam kui sada aastat tagasi. Need tegevused on Ida-Virumaal kaasa toonud erinevaid keskkonnaprobleeme, millest olulisim on välisõhu saastatus. Lisaks tavapärastele saasteainetele välisõhus esineb ka piirkonnale iseloomulikke ohtlikke saasteaineid nagu polüaromaatsed süsivesinikud (nt benso(a)püreen), benseen, fenool jt.

Välisõhu kvaliteet on väga oluline mõjur inimese kogu tervise seisukohast, kuna hingamisteedesse sattunud toksilised ained ja nende metaboliidid võivad vereringe kaudu jõuda ka teistesse organitesse ja põhjustada erinevaid terviseprobleeme/haigusi (WHO, 2013). Kuigi Ida-Virumaal on tootmise vähenemise, parima võimaliku tehnoloogia kasutuselevõtmise ja keskkonnaseadusandluse rangemate nõuete tõttu õhusaasteainete heitkogused põlevkivitööstuses alates 1990. aastatest pidevalt vähenenud, on probleem jätkuv.

Õhukvaliteedi jälgimiseks on antud alal tagatud riiklik pidevseire ning lisaks viiakse läbi pistelisi mõõtmisi. Seirejaamades registreeritakse küll kõikide saasteallikate poolt välisõhku heidetud saasteainete sisaldused, ent seirejaamas registreeritud ained ja nende kogused ei näita erinevate piirkondade erinevate inimeste reaalselt kokkupuudet ehk ekspositsiooni – selleks tuleb mõõta nende ainete sisaldust inimeste organismis.

Maailmas laialdaselt kasutusel olev inimese biomonitooring on teadaolevalt ainuke ja täpne teaduslik uurimisviis, mis võimaldab välja selgitada, kas ja mis mahu erinevad ühendid ja ained keskkonnast inimorganismi jõuavad ning kuidas nende kogus ja mõju aja jooksul muutub. Biomonitooringu käigus mõõdetakse kas siis saasteaineid või nende laguprodukte ehk metaboliite inimese veres, uriinis, juustes, rinnapiimas, spermas, hammastes jne. Vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) analüüsidele kuuluvad sellised toksilised elemendid nagu plii (Pb), kaadmium (Cd) ja elavhõbe (Hg) nende tähtsate biomarkerite hulka, mille esinemist/taset inimorganismis seostatakse elukeskkonna saastumisega. Peale otseste saasteainete nagu raskmetallid võib organismis mõõta erinevate orgaaniliste saasteainete, nagu polüaromaatsed süsivesinikud (PAH), metaboliite (näiteks 1-hüdroksüpüreen, 2-naftool) või hoopis mõju biomarkereid, nagu näiteks DNA aduktid, vereloome muutuse markerid või onkoproteiinid.

Põlevkivisektoriga seotud tervisemõjusid on Eestis uuritud ja leitud, et põlevkivi töötlevate ettevõtete piirkonnas erinevad mitmed elanike tervisenäitajad statistiliselt oluliselt kontrollpiirkondade (näiteks Tartu) omadest (Orru *et al.*, 2018). Peale selle on põlevkivisektoris töötanutel ilmnenu oluliselt rohkem tervisekaebusi kui teistel ning piirkonnas elavatel lastel on suurem risk astma avaldumiseks (Idavain *et al.*, 2019; Orru *et al.*, 2019). Kokkuvõttes on uuringute tulemused näidanud, et Ida-Virumaa elanike tervislik seisund on mitmete näitajate poolest halvem kui mujal Eestis ning selle ühe olulise põhjusena võib välja tuua põlevkivisektori mõju. Samas aitaks neid tulemusi täpsustada biomonitooringu rakendamine, millega täpsustada saasteainete jõudmine elanike organismi.

Sellest johtuvalt on käesoleva töö eesmärk selgitada välja biomarkerid, mida kasutada põlevkivisektoriga kokku puutuva elanikkonna seas (töötajad ja elanikud) biomonitoringu läbiviimiseks. Töö täpsemad ülesanded on järgmised:

- anda ülevaade biomonitoringu programmidest Euroopas, sh saastunud tööstusaladel;
- viia läbi põlevkivisektori piirkonda iseloomustavate spetsiifiliste saasteainete analüüs;
- analüüsida rahvastiku ja töötajate seas läbiviidud biomonitoringu uuringuid Eestis viimase 35 aasta jooksul ning luua andmebaas vaadeldud uuringute andmete alusel;
- kirjeldada kirjanduse põhjal põlevkivisektori piirkonna keskkonnanasaastet iseloomustavaid biomarkereid;
- pakkuda välja meetodikad piirkonna keskkonnanasaastet iseloomustavate biomarkerite määramiseks ning anda hinnang nende teostatavusele Eestis;
- koostada põlevkivisektoriga kokku puutuva elanikkonna (töötajate ja elanike) seas biomonitoringu läbiviimiseks meetodiline juhend, milles kirjeldatakse valimi koostamise protseduuri, vajalikku uuritavate arvu, biomaterjali kogumise protseduuri ning parimaid võimalikke meetodikaid biomarkerite keemiliseks analüüsiks. Lisaks vaadata läbi võimalused võrdlusuuringu koostamiseks, et tuvastada muutused saasteainete tasemetes viimase 35 aasta jooksul.

2. Ülevaade biomonitoringu programmidest Euroopas, sh saastunud tööstusaladel

2.1. Biomonitoring ja selle eesmärgid

Inimeste biomonitoring (ingl k *human biomonitoring, HBM*) on teaduslikult väljatöötatud meetodika elu- ja töökeskkonnast pärinevate looduslike ja sünteetiliste ühenditega kokkupuute hindamiseks inimestel. See tugineb konkreetsete ainete või nende laguproduktide, mida nimetatakse metaboliitideks, mõõtmisele veres, uriinis, rinnapiimas jt kehavedelikes või inimkudedes ning see hõlmab ka ainete toime ja individuaalse vastuvõtlikkuse võimalikke eripärasid.

Kõige sagedamini kasutatav ja eelistatud bioloogiline maatriks biomonitoringus on veri, kuna see on pidevas kontaktis kogu organismiga, sh organite ja kudedega, kus paljud kemikaalid ladestuvad (Barrett *et al.*, 1997; WHO, 2015). Samas järjest enam tuntakse huvi mitteinvasiivsetel meetoditel võetavate biomarkerite vastu, mida võib leida uriinis, väljahingatavas õhus või sülgis (Timbrell, 1998). Need võimaldavad rutiinsemat proovide võtmist inimuuringutes ja vähendavad keeldujate hulka, näiteks vereproovist keeldumist (WHO, 2015).

Nii on eelnevates põlevkivisektori tervisemõjude uuringutes kasutatud lämmastikoksiidi määramist väljahingatavas õhus, mis on hingamisteede põletiku biomarker (Idavain *et al.*, 2019; Orru *et al.*, 2019). Samas, hiljutises lasteuuringus, kus võeti vereproov allergia täpseks määramiseks, oli uuringus osalenute hulgas vereproovist keeldujate hulk alla 10% (Orru *et al.*, 2019). Biomonitoringu uuringud võivad hõlmata ka muude proovimaatriksite, näiteks juuste, küünte, rooja, hammaste, nabaväädivere, rinnapiima, amnionivedeliku, platsenta, mekooniumi, sperma ja higi analüüsi (WHO, 2015).

Biomonitoringu laiem eesmärk on otsida elu- ja töökeskkonna kokkupuute biomarkereid, et informeerida otsustajaid, ettevõtteid ja üksikisikuid kemikaalide, saasteainete jt keemiliste ohuteguritega kokkupuutel tekkivatest tervisemõjudest (Sexton *et al.*, 2004).

Paljudes riikides on loodud biomonitoringu programmid, mille peamine eesmärk on teatud kokkupuudetest lähtuvate biomarkerite väljatöötamine ja valideerimine ning haigestumisriski prognoosimine nii rahvastikurühmade kui ka teatud eeldustel üksikisikute jaoks (Watson & Mutti, 2004). Biomonitoringuga on näiteks tuvastatud inimeste kokkupuute ruumilised ja ajalised suundumused, mis on andnud teavet kokkupuute ja riski kohta. Selle alusel saab teavitada rahvatervise valdkonnaga seotud otsustajaid ja algatada poliitilisi meetmeid, et muuhulgas kaitsta elanikkonna tundlikke rühmi, nagu näiteks lapsed ja rasedad (Angerer *et al.*, 2007; Den Hond *et al.*, 2015; WHO, 2015). Edukad näited biomonitoringu mõjust on plii keelustamine bensiniis, elavhõbedat sisaldavate amalgaamhammaste täidiste vältimine lastel, ftalaatide kasutamise piiramine plastides jt initsiatiivid (Manno *et al.*, 2010).

Võrreldes keskkonnaseirega on biomonitoringul mitmeid eeliseid. Näiteks iseloomustavad bioloogilised proovid ka korduvat kokkupuudet ning erinevate ekspositsioonide koosmõju.

Biomonitoringu andmed kajastavad otseselt kogu kehasse jõudnud saasteaineid või nende bioloogilisi mõjusid, mis tulenevad kõigist kokkupuuteviisidest – sissehingamisest, naha kaudu imendumisest ja allaneelamisest, sh imetamisest, ning individuaalsetest erinevustest, mis tulenevad erinevast kokkupuutetasemest, metabolismist ja eritumiskiirusest. Biomonitoringu andmed peegeldavad ka inimeste füsioloogilisi erinevusi nagu biosaadavus, bioakumulatsioon ja organismis püsivus, mis võivad mõne keskkonnakemikaali (nt püsivad orgaanilised saasteained ja metallid, nagu plii ja kaadmium) sisaldusi suurendada (Angerer *et al.*, 2007; Sexton *et al.*, 2004; WHO, 2015). Johtuvalt kemikaali eripärast ja proovimaatriksist (veri, uriin, juuksed, rinnapiim) peab enne biomonitoringu tegemist analüüsima, millist kokkupuudet see iseloomustab. Kiiresti erituvate kemikaalide läbilõikelised biomonitoringu andmed kajastavad näiteks hiljutist kokkupuudet ning pikaajalise kokkupuute mustri iseloomustamiseks on sellisel juhul vaja üksikisiku tasandil korduvaid proovivõtmisi (WHO, 2015).

Riiklikes ja rahvusvahelistes seireprogrammides kasutatakse tavaliselt väljakujunenud biomonitoringumeetodeid, nt biomarkerid, mis teadaolevalt kajastavad kokkupuudet huvipakkuva kemikaaliga ning millel on standardiseeritud proovivõtumeetodid ja kontrollitud analüüsimeetodid. Kuna biomonitoring ei pruugi üksi näidata kokkupuute allikaid ja viise, on oluline selle kombineerimine keskkonnaseirega (WHO, 2015).

Biomonitoringuga saab kindlaks teha ka uusi keemilisi kokkupuuteid, jälgida suundumusi ja kokkupuute muutusi, määrata kokkupuute jaotust elanikkonnas, tuvastada tundlikke ja suurema kokkupuutega elanikkonnarühmasid ning määrata keskkonnaniske konkreetsetes saastunud kohtades (Angerer *et al.*, 2007).

Biomarkerite tavapärane, üldiselt aktsepteeritud klassifikatsioon jagab need kahte põhikategooriasse: 1) kokkupuute biomarkerid ning 2) mõju biomarkerid. Kokkupuute biomarkerit määratletakse kui „eksogeenset ainet või selle metaboliiti või ksenobiootilise toimeaine ja mõne sihtmolekuli või raku vahelise interaktsiooni produkti, mida mõõdetakse organismis“ (Manno *et al.*, 2010). Mõju biomarker on mõõdetav biokeemiline, struktuurne, funktsionaalne, käitumuslik või mis tahes muu muutus organismis, mida vastavalt ulatusele võib seostada tuvastatud või võimaliku tervisekahjustuse või haigusega. Toime biomarkerite alamklassi esindavad varajase haiguse biomarkerid (või haiguse varased biomarkerid), st testid, mis osutavad täpsemalt subkliinilisele toimele või isegi varasele, pöörduvale kliinilisele vastusele (Manno *et al.*, 2010).

Sel põhjusel on teatud osa biomarkereid käsitlevatest uuringutest seotud markeritega, mis suurendavad võimet tuvastada toksiliste ainete kokkupuutest tulenevaid pikaajalisi riske, näiteks vähiriski, määraes toksilisuse varaseid markereid. Sellisteks võimalusteks on individuaalse tundlikkuse kindlakstegemine, uurides geneetilisi polümorfisme ja/või toimeradu, mis on seotud võimaliku keemilise teguriga (Valverde & Rojas, 2009). On arvatud, et biomarkeriuuringute järgmine väljakutse oleks vähiriski suurendavate keskkonna- ja geneetiliste tegurite tuvastamine, sest mitmete keskkonna kantserogeenidega seostatavad suhtelised riskid on nii madalad, et neid on väga raske tuvastada klassikaliste epidemioloogiliste meetoditega (Kyrtopoulos, 2006).

2.1.1. Kokkupuute biomarkerid

Kokkupuute biomarkerid tuvastavad ja mõõdavad keemilisi jääke kudedes või kehavedelikes või ksenobiootiliste ühendite metaboliite (WHO, 2015). Kokkupuute biomarkerid peegeldavad muuhulgas biosaadavust ning neid võivad mõjutada arvukad parameetrid, nagu kokkupuuteviis, indiviidi füsioloogilised omadused ja saasteaine keemilised omadused. On leitud, et kokkupuute biomarkerite eeliseks on nn integreeritud mõõtmine – see on eriti oluline juhul, kui tegemist on ainetega, mille imendumises on suured, kokkupuute ajast ja asukohast sõltuvad erinevused (WHO, 2015).

Kokkupuute biomarkerid võib omakorda jagada sisemise ja efektiivse annuse markeriteks. Sisemise annuse lihtsaim indikaator on pärast kokkupuudet mõõdetud keemilise aine kontsentratsioon veres, efektiivne annus näitab aga sihtmolekuli, struktuuri või raku arvatava kokkupuute tegelikku ulatust, mõõtes kokkupuudet sihtorganis. Seega saab biomarkereid vaadelda kas kogu organismi, elundi talitluse, koe ja üksikute rakkude või hoopis subtsellulaarsel tasandil (Barrett *et al.*, 1997).

2.1.2. Mõju biomarkerid

Kokkupuute määratlemiseks kasutatakse mõnikord mõju biomarkereid, mis mõõdavad näiteks geneetilise kahjustuse protsesse. Sellist biomarkerite suurenemist peetakse haigusega seotud muutustega seotud „varajasteks sündmusteks“ (Bonassi *et al.*, 2011). Oluline rühm mõju biomarkereid on genotoksilisuse biomarkerid töötajatel või vähemal määral elanikel, kes puutuvad kokku mutageenide või genotoksiliste kantserogeenidega. Kasutusel on palju teste, nagu kromosomaalsete aberratsioonide määramine, mikrotuumade loendus, nn COMET-analüüs (DNA katkestuste/ esmaste DNA kahjustuste tuvastamine) jne (Ladeira & Viegas, 2016).

Samas on leitud, et sellised markerid on efektiivsed eeskätt kokkupuute korral kõrgete saasteainete sisaldustega (näiteks töötamine mutageensete ainetega) ning on raskesti kasutatavad üksikute indiviidide mõju eristamisel. Toksikoloogilised uuringud on näidanud, et isikud võivad keemilisele kokkupuutele sageli märkimisväärselt erinevalt reageerida. Ladeira ja Viegas (2016) arvates võivad sellised indiviididevahelised erinevused olla geneetiliselt vahendatud või põhjustatud mingist keskkonnastressorist, haigusprotsessist või muust epigeneetilisest tegurist. Seega soovitatakse neid hetkel kasutada pigem rühmanäitajatena – need on tundlikud, kuid mitte saasteaine spetsiifilised ja tihti on neid tulemusi raske tõlgendada (näiteks kas kolm mikrotuumat raku on võrreldes kahe mikrotuumaga ohtlik või mitte). Mõju biomarkereid on eelnevates uuringutes kasutatud tervisemõjude teadasaamiseks põlevkivisektori töötajate seas Eestis.

2.1.3. Biomarkerite kasutamisega seotud piirangud

Üks peamisi biomonitooringu kasutamise piiranguid on see, et paljudel juhtudel võib vaid bioloogiliste seireandmete põhjal olla raske kinnitada, mis allikast see kokkupuute pärineb. Seda on võimalik täpsustada, kasutades paralleelselt heitmete ja keskkonnaseire andmeid, kus

tuvastatakse nende andmete põhjal allikad, kust biomonitooringu käigus leitud saasteaine või selle saasteaine metaboliit pärineb. Samas, kui inimestel võib olla kokkupuude sama saasteainega ka töövälisel ajal (näiteks benzo(a)püreen põlevkivitööstuses ja benzo(a)püreen kodus ahiküttest), siis on vaid uriinianalüüsi põhjal raske määratleda, kas kokkupuude tekitati tööalase või muu tegevuse kaudu. Küll on seda võimalik täpsustada näiteks küsimustikuga uuritava töö- ja elukeskkonna kohta.

Veelgi kriitilisem on olukord mõju biomarkeritega, kus mõju tekitanud tegurid ei ole saasteaine või teguri spetsiifilised. Kui näiteks 1-hüdroksüpüreen on tekkinud kokkupuutel PAHidega, siis COMET-analüüsil ilmnenud suurenenud DNA-kahjustusi on väga raske seostada ühe kindla keskkonnateguriga. Kui analüüsida suur hulk isikuid ja teatud piirkonnas on üldiselt COMET-analüüsi „komeedi sabad pikemad“, siis ei saa seda tulemust üle kanda üksikindviididele, kuna seda on võinud mõjutada ka teised tegurid. Tihti puuduvad mõju biomarkeritel järelduste tegemiseks ka nn referents- või taustväärtused. Samas, kui selliseid analüüse ei tehtaks, siis tekiks ka võimalusi referentsväärtuste tekkeks.

Peale selle võivad biomonitooringu tulemusi mõjutada nn segavad tegurid. Kui inimene suitsetab, kui tal on juba väljakujunenud südameveresoonkonnahaigus, kui tal on vähk vmt, siis on paljud varajase mõju biomarkerid kasutatud keskkonnasaaste mõju kindlakstegemiseks. Selliste asjaoludega tuleb arvestada, kui koostatakse uuringugruppe ja valitakse uuritavaid. Segavaks teguriks võib olla ka teiste tegurite sarnane mõju. Näiteks ei toimi hipurhappe sisaldus uriinis tolueeniga kokkupuute biomarkerina, kui isikul on kõrged sisaldused toitumise eripärade tõttu (Krupp *et al.*, 2012).

2.2. HBM4EU võrgustik

Et luua parem teadmine biomonitooringust ja saada üle eelnevalt kirjeldatud piirangutest, on Euroopas loodud Human Biomonitoring for European Union (HBM4EU) võrgustik (www.hbm4eu.eu). HBM4EU on nüüdseks 30 riigi, Euroopa Keskkonnaagentuuri ja Euroopa Komisjoni ühine projekt, mida kaasrahastatakse Horisont 2020 programmist. Valdava osa rahastusest on panustanud riigid ise eelnevate ja käimas olevate rahvuslike biomonitooringu programmide kaudu. Alates 2020. aastast on selle programmiga liitunud ka Eesti.

Antud algatuse eesmärk on inimeste biomonitooringu uuringute koordineerimine ja edendamine Euroopas. HBM4EU kogub tõendust elanike tegeliku kokkupuute kohta kemikaalidega ja võimalike tervisemõjudega, et toetada keskkonna- ja tervise poliitika kujundamist. Projekt on loodud ka nn sillaks teadusuuringute ja poliitikavaldkondade vahel, et pakkuda ühiskonnale paremat kemikaaliohutust. HBM4EU on viieaastane projekt, mis sai alguse 2017. aastal ja kestab 2021. aasta lõpuni. Projekti eesmärk on ühtlustada biomonitooringu tegevused kõigis Euroopa Liidu liikmeriikides ja projekti partnerriikides.

HBM4EU projekti üks esimesi eesmärke on olnud prioriteetide väljatöötamine, et teha kindlaks need ained, millele tegevus peaks keskenduma. Käesoleva aruande koostamise ajaks on läbi viidud kaks prioriteetide seadmise vooru ning kolmas prioriteetsuse määramise voor

on ette nähtud aastateks 2020–2021, et kasutada neid tulevases algatuses. HBM4EU raames seatud prioriteete on kasutatud ka käesolevas uuringus Eestis tulevikus uuritavate biomarkerite väljapakkumisel.

HBM4EU kasutab biomonitooringut hindamaks inimeste kokkupuudet kemikaalidega Euroopas, et paremini mõista kemikaalidega seotud tervisemõjusid ja parandada keemilise riski hindamist. Biomonitooringu aluseks peab olema parim teaduslik võimekus ning saadavad andmed võiksid anda aluse kokkupuute vähendamiseks kahjulike ühenditega. Paljude kemikaalide ja nende segudega kokkupuute korral on siiani ebaselge, millised on nendega seotud tervisemõjud. Biomonitooring võimaldab lisaks saada teavet kemikaali võimaliku kokkupuute ja tervisemõju kohta riskipopulatsioonides, erinevates vanuserühmades, meeste ja naiste seas ning saada infot segavatest teguritest, nagu sotsiaalmajanduslik staatus, elustiil, toitumine jms.

HBM4EU eesmärk on ka luua dialoog poliitikakujundajatega, et tagada tulemuste kasutamine poliitikate väljatöötamisel ja hinnata olemasolevate poliitikate tõhusust, et parandada kemikaaliohutust. Biomonitooring põhineb kokkupuute hindamisel mõõtmise teel, olgu nendeks saasteained, nende metaboliidid või teised biomarkerid, seetõttu on tegemist usaldusväärsete ja mõjukate andmetega. HBM4EU platvorm pakuks tulevikus võrreldavaid üleeuroopalisi andmed inimeste kokkupuute kohta kemikaalide ja nende segudega, mis on oluline nii teaduse kui keskkonna- ja tervise poliitikate kujundamise seisukohast.

2.3. Rahvuslikud biomonitooringuprogrammid

HBM4EU programmi aluseks on rahvuslikud biomonitooringuprogrammid. HBM4EU projekti osana need programmid kaardistati ning 2017. aasta seisuga leiti kokku 123 käimasolevat või lõppenud rahvuslikku biomonitooringu-uuringut. Nimekiri nendest uuringutest koos uuringuperioodi, uuritavate lühikirjelduse, valimi suuruse, proovivõtu maatriksi ja uuritud näitajatega on esitatud lisa 1.

Valdav osa uuringutest keskendus üldrahvastikule, vaid üksikud uuringud käsitlesid töötajaid. Umbes pooltes uuringutes oli uuritavateks lapsed ning ülejäänutes täiskasvanud. Mitmed uuringud käsitlesid samas biomonitooringus nii lapsi kui nende emasid. Kõige sagedasemad proovivõtumaatriksid olid veri/vereplasma ja uriin, järgnesid rinnapiim ja nabaväädiveri. Ainult mõnes üksikus uuringus kasutati teisi maatrikseid, nagu roe, juuksed, küüned, seemnevedelik ja erinevad koed. Peamiselt on biomonitooringuprogrammides uuritud raskmetalle, PAHe, nagu benso(a)püree ja nende metaboliite, bisfenool A-d, ftalaate ja nende metaboliite, parabeene, polübromeeritud, polüklooritud ja polüfloreeritud ühendeid, pestitsiidide, ning mõningad mõju biomarkereid nagu geenide ekspressioon ja põletikumarkerid.

2.4. Biomonitooringud saastunud tööstusaladel

WHO on võtnud kasutusele sellise termini nagu saastunud tööstusalad, millega määratletakse piirkondi, kus toimub või on toimunud inimtegevus, mis on tekitanud või võib tekitada mulla,

pinnase või põhjavee, õhu, toiduahelate saastumist, mis väljendub või võib väljenduda mõjus inimtervisele (WHO, 2012b). Euroopas kuulub sinna alla hulk erinevaid tööstuspiirkondi (Martuzzi *et al.*, 2014).

Peamise osa biomonitooringust saastunud tööstusaladel on moodustanud erinevad raskmetallid, polükloreeritud ühendid, nagu polükloreeritud bifenüül (PCB), dioksiinid, PAHi metaboliidid jt orgaanilised ühendid (WHO, 2012a). Küll on biomonitooringute hulk nendel aladel olnud suhteliselt tagasihoidlik. Hilisem Collesi jt (2019) analüüs COST-võrgustiku IS1408 „Saastunud tööstusalad ja tervis võrgustik, ICSHNet“ raames tõi näiteks kuus saastunud tööstusala (ICS Genk-Zuid Belgias, Mammari Küprosel, Kolontári, Devecseri ja Somlóvásárhely ala Ungaris, Modena Itaalias, Piekary Śląskie Poolas ja Panasqueira kaevandusala Portugalis). Sarnaselt teiste aladega vaadeldi neis uuringutes raskmetalle, PCBd ning PAHi metaboliite. Uuritavateks olid nii lapsed kui ka täiskasvanud ning uuringugrupi suuruseks 104–678 isikut. Peale kokkupuutemarkerite kasutati ka mõju biomarkereid, nagu oksüdatiivne stress, DNA kahjustused, hingamisteede haigused, vähihaigestumus ning immunitoksilisuse markerid (Colles *et al.*, 2019).

Vastavalt WHO definitsioonile võib saastunud tööstusalade alla lugeda ka põlevkivisektori piirkonna sealsete tervisemõjude tõttu (Idavain *et al.*, 2019; Idavain *et al.*, 2020; Orru *et al.*, 2018) ning seetõttu ka seal eelnevalt läbi viidud biomonitooringud (vt ptk 4).

3. Põlevkivisektori piirkonda iseloomustavate saasteainete analüüs

3.1. Põlevkivisektori piirkond ja seda iseloomustavad saasteained

Eelnevad uuringud on näidanud, et olulisemad põlevkivisektorist pärinevad toksilised ja allergilisi reaktsioone tekitavad saasteained on benseen, formaldehüüd, fenool, peenosakesed, eriti peened osakesed, polüaromaatsed süsivesinikud, sh benso(a)püreen ja vesiniksulfiid (Idavain *et al.*, 2019; Orru *et al.*, 2018; Orru *et al.*, 2019). Kuna neist viimane on seotud eeskätt ebameeldivuse ja häiritusega (Lewis & Copley, 2015), sel puuduvad teadaolevalt toksilised mõjud madalatel sisaldustel (Chou, 2003) ning hiljutises uuringus puudus sel mõju laste tervisele (Orru *et al.*, 2019), siis ei pea me seda saasteainet oluliseks biomonitooringu kontekstis.

Benseen (C₆H₆) on kiiresti aurustuv värvitu vedelik. Benseenisaaste põhilised allikad on nafta töötlemine, kütuste tootmine, keemiatööstus (benseenist lähtuvate kemikaalide (stüreen, fenool) tootmine ja sünteesimine). Benseeni satub atmosfääri ka bensiinijaamadest, kütusehoidlatest ja sise põlemismootoritest. Benseeni on Rahvusvaheline Vähiuurimise Keskus (IARC) liigitanud 1. klassi kantserogeeniks. Inimese peamine kokkupuuteviis on benseeni sisaldava õhu sissehingamine.

Formaldehüüd (CH₂O) on orgaaniline ühend, mida kasutatakse sageli keemiatööstuses toorainena (näiteks fenoolformaldehüüdvaikude tootmine, liimides, puitlaastplaatides), kuulub karbonüülühendite hulka. IARC on liigitanud formaldehüüdi 1. klassi kantserogeeniks ning selle sissehingamisega võib kaasned tervisekahjustus ja vähi teke.

Fenool (C₆H₅OH) on värvitu, iseloomuliku lõhnaga orgaaniline ühend, mida tekib suurtes kogustes näiteks põlevkivi termilisel töötlemisel. Samuti eraldub fenooli välisõhku kütuste põletamisel ja epoksüvaikude tootmisel. Pikaajaline kokkupuude sissehingamise kaudu võib tingida südameveresoonekonna ja hingamisteede haiguseid.

Peenosakesed (PM₁₀) on osakesed, mis läbivad 10 µm aerodünaamilise diameetriga mõõduselektiivse ava 50 protsendil juhtudest (peened osakesed läbimõõduga alla 10 µm). Sellesse fraktsiooni kuulub suurem osa inimtekkelisest tolmuosast.

Eriti peened osakesed (PM_{2.5}) on osakesed, mis läbivad 2,5 µm aerodünaamilise diameetriga mõõduselektiivse ava 50 protsendil juhtudest (peened osakesed läbimõõduga alla 2,5 µm). Sellesse fraktsiooni kuulub suurem osa inimtekkeliste põlemisprotsessidega seotud osakestest. Pikaajaline kokkupuude võib tingida suuremat haigestumist südameveresoonekonna ja hingamisteede haigustesse ning IARC on liigitanud need 1. klassi kantserogeeniks.

Benso(a)püreen (C₂₀H₁₂) on polütsüklikiline aroomaatne süsivesinik, mis tekib orgaanilise aine mittetäieliku põlemise või pürolüüsi tagajärjel. B(a)P on kõige suurema toksilise potentsiaaliga polütsüklikiline aroomaatne süsivesinik ning IARC on liigitanud selle 1. klassi kantserogeeniks.

3.2. Põlevkivisektori piirkonda iseloomustavate saasteainete sisaldus välisõhus

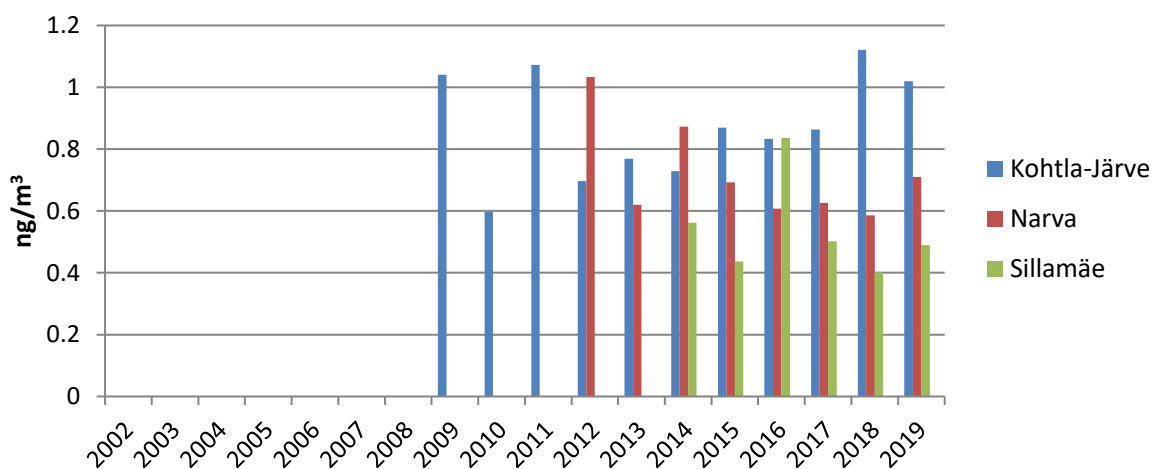
3.2.1. Õhuseireandmed

Ida-Virumaal mõõdetakse välisõhu kvaliteeti Kohtla-Järve linnas Kalevi tänav (alates 2002. aastast) ning Narva linnas (alates 2002. aastast).

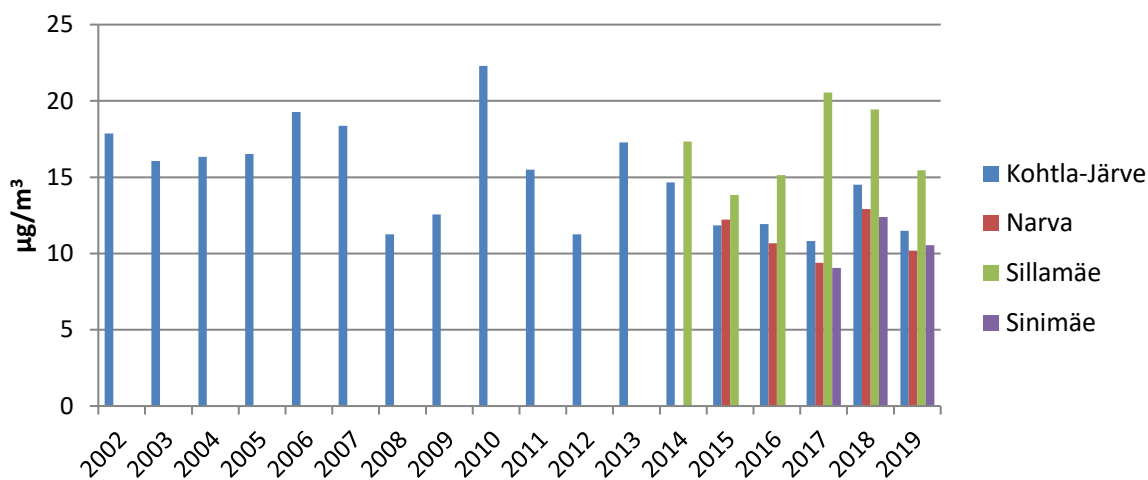
Kui tervisemõjude seisukohast oluliste peenosakeste (PM₁₀) ööpäevakeskmist piirväärtust (50 µg/m³) ületati 2018. aastal Kohtla-Järvel neli korda ja Narvas mitte ühtegi korda, siis 2019. aastal ei olnud kummaski seirepunktis ühtegi ületamist (Saare *et al.*, 2019, 2020). Samas on uuringud näidanud, et peenosakeste ja eriti peente osakeste tervisemõjud ilmnevad ka piirväärtustest madalamatel sisaldustel (WHO, 2013). Seega püsib siin endiselt risk tervisemõjude tekkeks.

Peenosakestega seotud raskmetallide ja polüaromaatsete süsivesinike, sh benso(a)püreeni sisaldused olid aga 2018.–2019. aastal eelmiste aastatega võrreldes As ja Cd osas jäänud samale tasemele, 2018. aastal tõusnud plii osas Narvas ning nikli osas Narvas ja Kohtla-Järvel, ent 2019. aastal uuesti langenud. PAH-segu komponentide sisaldus PM₁₀ fraktsioonis tõusis 2018. aastal eelneva aastaga võrreldes nii Kohtla-Järvel kui ka Narvas, ent 2019. aastal samuti langes. Benseenisaldus ei ületanud Narvas ega Kohtla-Järvel aastakeskmist piirväärtust (5 µg/m³) ega alumist hindamiskiiri (2 µg/m³).

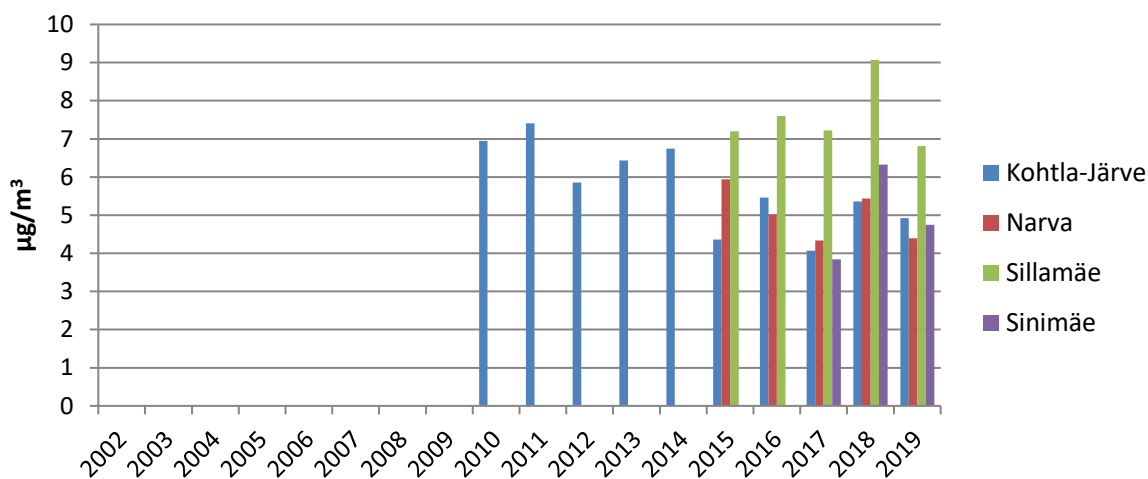
Kui vaadata saasteainete sisalduste pikaajalisi trende, siis benseeni puhul on näha mõningast langust Narvas (küll väike tõus 2019. aastal), samas kui Kohtla-Järvel on sisaldused samaks jäänud ning Sillamäel aastati kõikunud (Joonis 1). Peenosakeste ja eriti peente osakeste puhul on sisaldused mõnevõrra aja jooksul langenud, kuid siis olnud 2018. aastal võrreldes eelneva aastaga oluliselt kõrgemad ning 2019. aastal uuesti madalamad (Joonis 2, 3). Benso(a)püreeni sisaldused on olnud aastatel 2011–2014 kerges tõusutrendis, siis langenud järsult 2015. aastal ning peale seda hakanud jälle suurenema, ent olnud 2019. aastal uuesti mõnevõrra madalamad (Joonis 4).



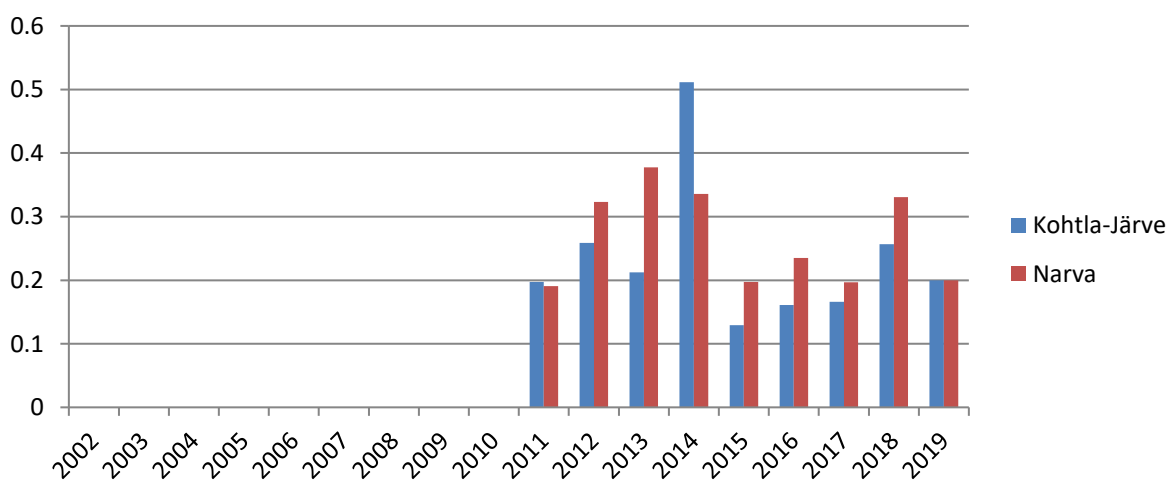
Joonis 1. Benseeni aastakeskmised sisaldused õhuseirejaamades Ida-Virumaal.



Joonis 2. Peenosakeste (PM₁₀) aastakeskmised sisaldused õhuseirejaamades Ida-Virumaal.



Joonis 3. Eriti peente osakeste (PM_{2.5}) aastakeskmised sisaldused õhuseirejaamades Ida-Virumaal.



Joonis 4. Benso(a)püreeeni (BaP) aastakeskmised sisaldused õhuseirejaamades Ida-Virumaal.

05.05.–14.11.2017 tegi EKUK OÜ õhukvaliteedi pidevmõõtmisi ka Kiviõlis (Teinema et al., 2018). Mõõtmiste läbiviimiseks paigaldati piirkonda teisaldatav konteinerjaam, millega mõõdeti H₂S, SO₂ ja PM₁₀ sisaldust õhus. Käesoleva töö seisukohast oluline PM₁₀ sisaldus oli ööpäevakeskmisest piirväärtusest kõrgem 2 korral.

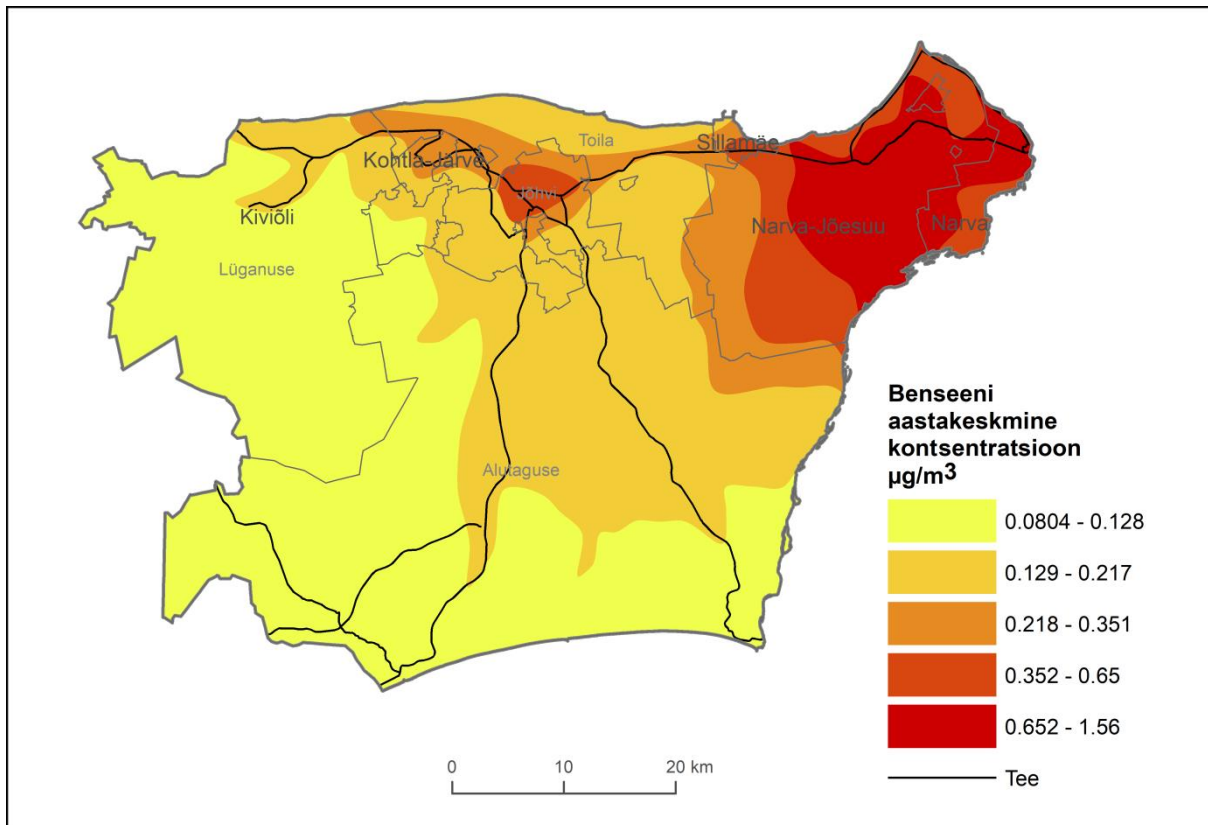
3.2.2. Eelnev õhusaastetasemete modelleerimine

Saamaks täpsema ülevaate saasteainete levikust Ida-Virumaal, on eelneva uurimistöö „Metoodika väljatöötamine ja rakendamine välisõhuseisundi ning lapsee astma ja teiste allergiahaiguste vaheliste seoste leidmiseks põlevkivitööstusest mõjutatud aladel – METRAK“ raames tehtud ka välisõhu saasteainete modelleerimine (Orru et al., 2019). Modelleerimiseks kasutati välisõhu saasteallikate infosüsteemi OSIS2017, liikluse heitkoguste andmebaasi Traffic2017, kohtkütte heitkoguste andmebaasi Kohtküte2017 ja põllumajanduse heidete andmebaasi, mille alusel leiti saasteainete aastakeskmised sisaldused. Saadud tulemusi valideeriti seirejaamade ja passiivsete proovikogujatega mõõdetud sisaldustega. Täiendavalt modelleeriti aastakeskmised sisaldused, kasutades vaid põlevkivisektori ettevõtete teada antud heitkoguseid. Saadud tulemused on esitatud joonistel 5–12.

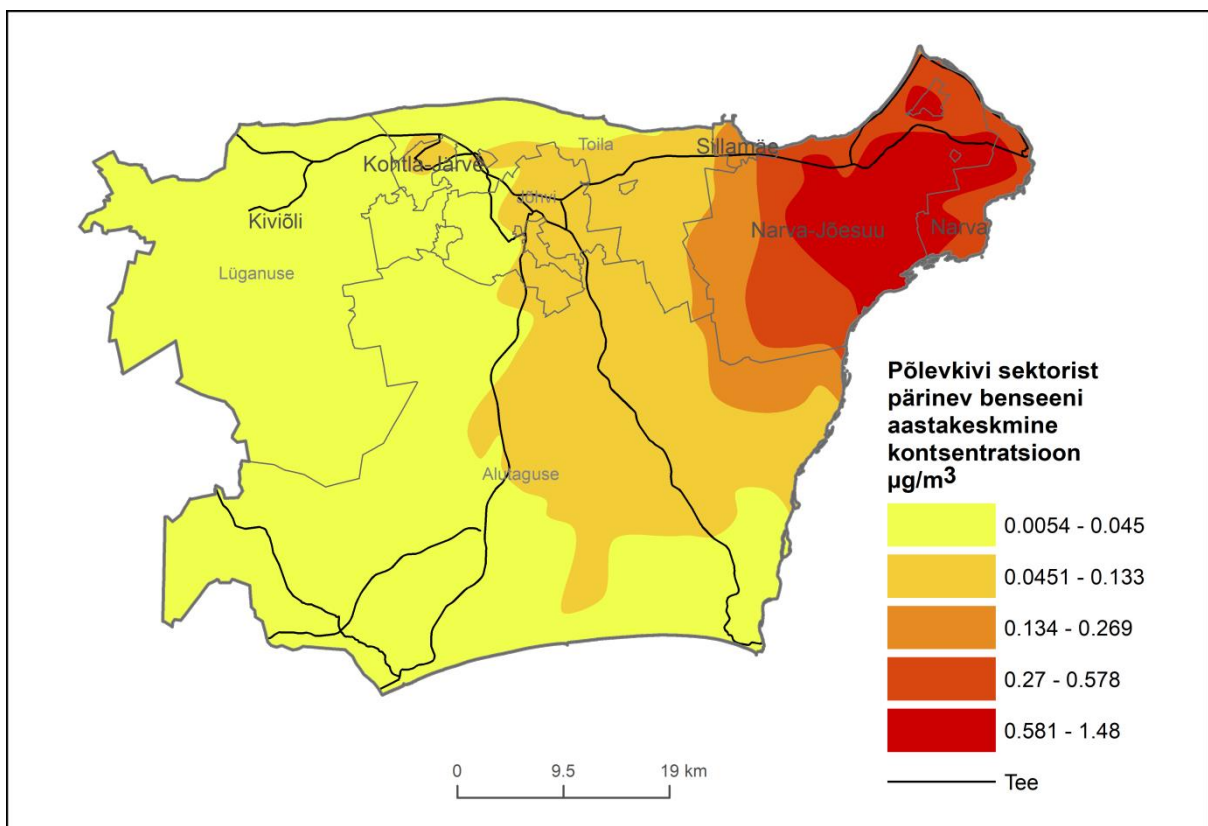
Suurimad benseenisisaldused esinevad modelleerimise andmeil Narva ümbruses, Narvast läände jäävatel aladel ning Jõhvi kandis (joonis 5). Vaid põlevkivisektori ettevõtete teada antud heidete põhjal modelleeritud benseenisisaldused järgivad üldjoontes sarnast mustrit ning on samas suurusjärgus kõigi allikate alusel modelleeritud sisaldustega (joonis 6). Küll ei ilmne siin nii selgelt mõnevõrra kõrgemad sisaldused Kohtla-Järve piirkonnas ja Kiviõlis. Samas, nii 2019. aastal passiivsete proovikogujatega mõõdetud (Orru et al., 2019) kui ka 2011. aasta mõõtekampaania (Teinema et al., 2012) näitasid Kiviõlis oluliselt kõrgemaid sisaldusi.

Peenosakeste ja eriti peente osakeste puhul on üsna palju mõõtetulemusi ning üsna hästi teada erinevad heiteallikad. Seega võib kõigist allikatest johtuvaid modelleerimisi lugeda üsna usaldusväärseteks (joonis 7, 8). Suurim komponent on nendel sisaldustel taustkontsentratsioon, mis johtub ka seireandmetest Narvas, Kohtla-Järvel ja Lahemaal (Saare et al., 2019). Kui vaadata vaid põlevkivisektori ettevõtete teada antud heidete põhjal modelleeritud eriti peente osakeste sisaldusi (joonis 9, 10), siis moodustavad need vähem kui kümnendiku lokaalsete heidete alusel tekkivatest sisaldustest (kui kaugkanne kõrvale jätta). Samas Orru et al. (2019) terviseuuringutes ilmnis statistiliselt oluline seos just põlevkivisektorist pärinevate peenosakeste ja eriti peente osakestega.

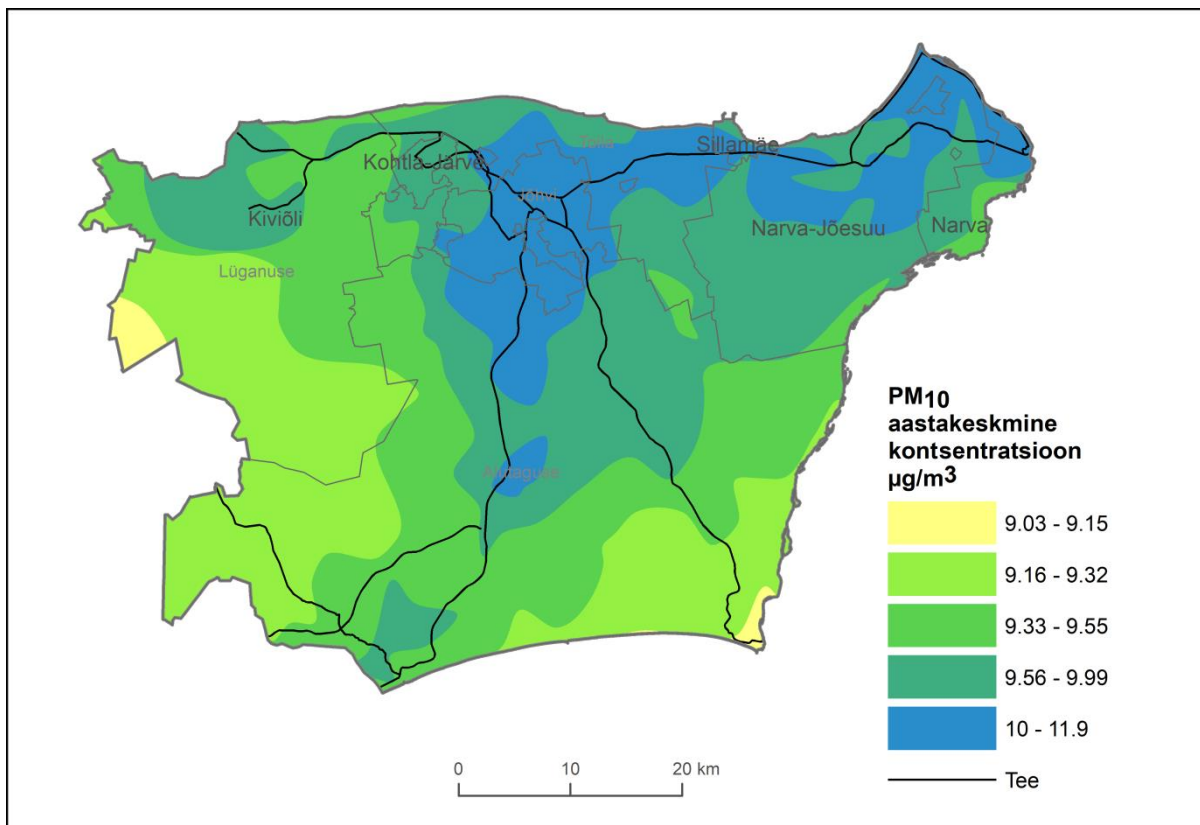
Benso(a)püreeni (B(a)P) puhul domineerivad kohtküttest tulenevad heited, mis on jagunenud üsna ühtlaselt üle kogu Ida-Virumaa (joonis 11). Kui võrrelda neid sisaldusi piirväärtusega (1 ng/m³), siis on need eeldatavalt sellest kõigis paigus väiksemad. Samas, põlevkivisektori ettevõtete teada antud heidete põhjal tekkivad kontsentratsioonid on ligi 10 000 korda väiksemad (joonis 12). Kas selline olukord ka tegelikkusele vastab – seda ei saa Orru et al. (2019) uuringu tulemuste põhjal väita ning see vajaks tulevikus täpsemaid uuringuid. Üks selliseid võiks olla biomonitoring, kus hindame kokkupuudet Ida-Virumaa elanikel, põlevkivisektori töötajatel ning muu Eesti ahiküttega ja ahikütteta elanikel benso(a)püreeni metaboliitide abil.



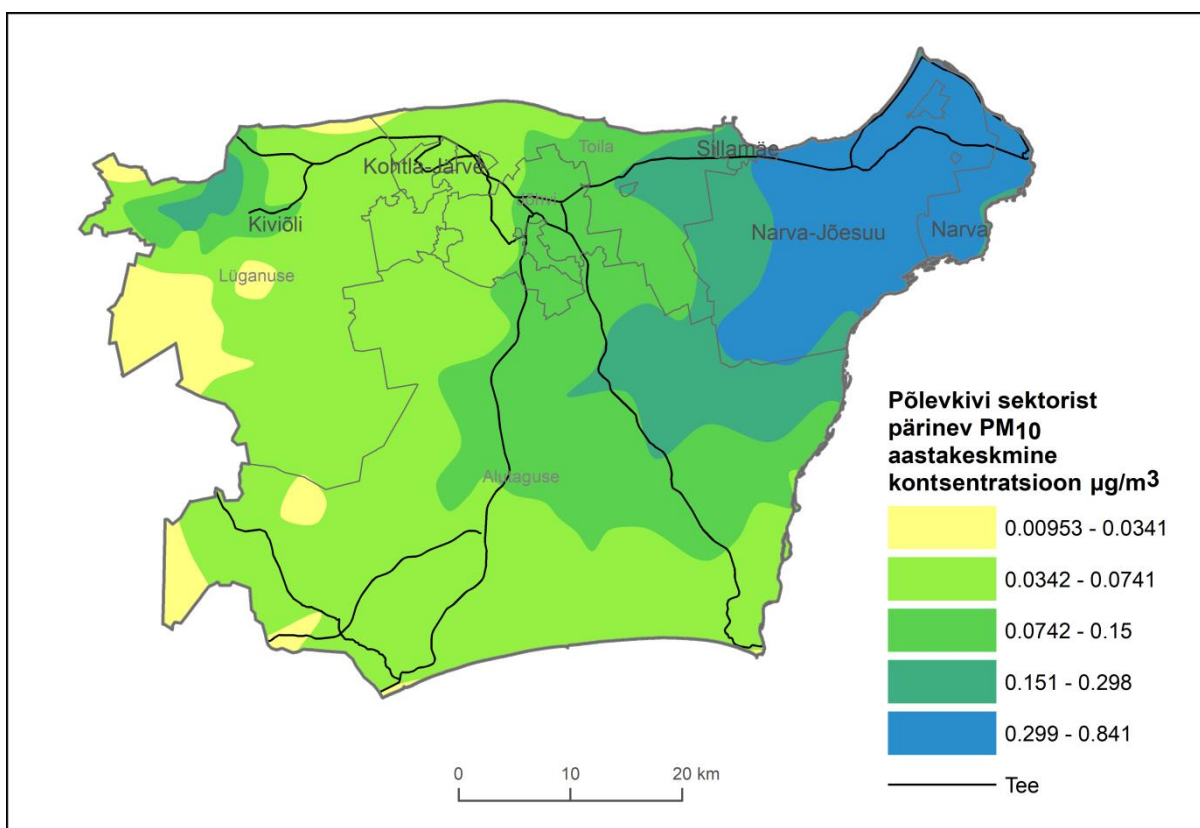
Joonis 5. Benseeni modelleeritud aastakeskmine sisaldus Ida-Virumaal.



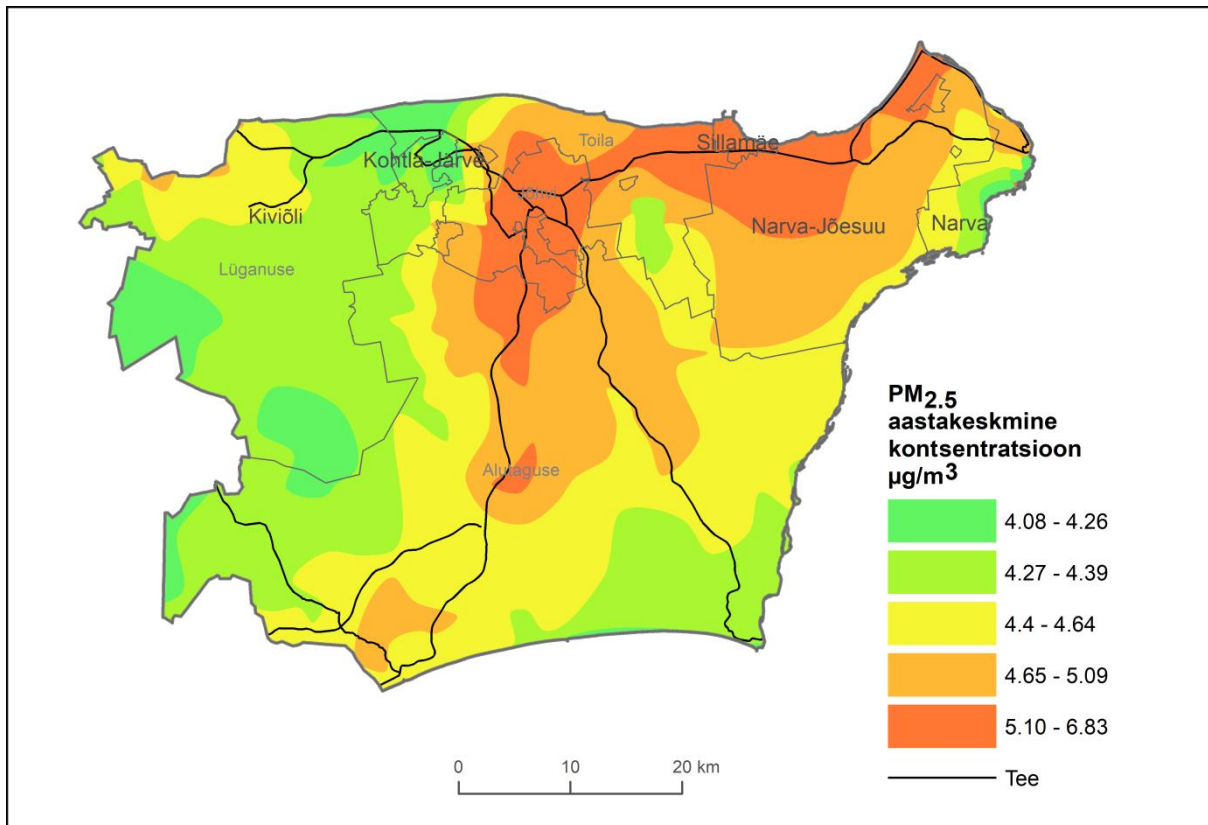
Joonis 6. Vaid põlevkivisektori ettevõtete teada antud heidete põhjal modelleeritud benseeni aastakeskmine sisaldus Ida-Virumaal.



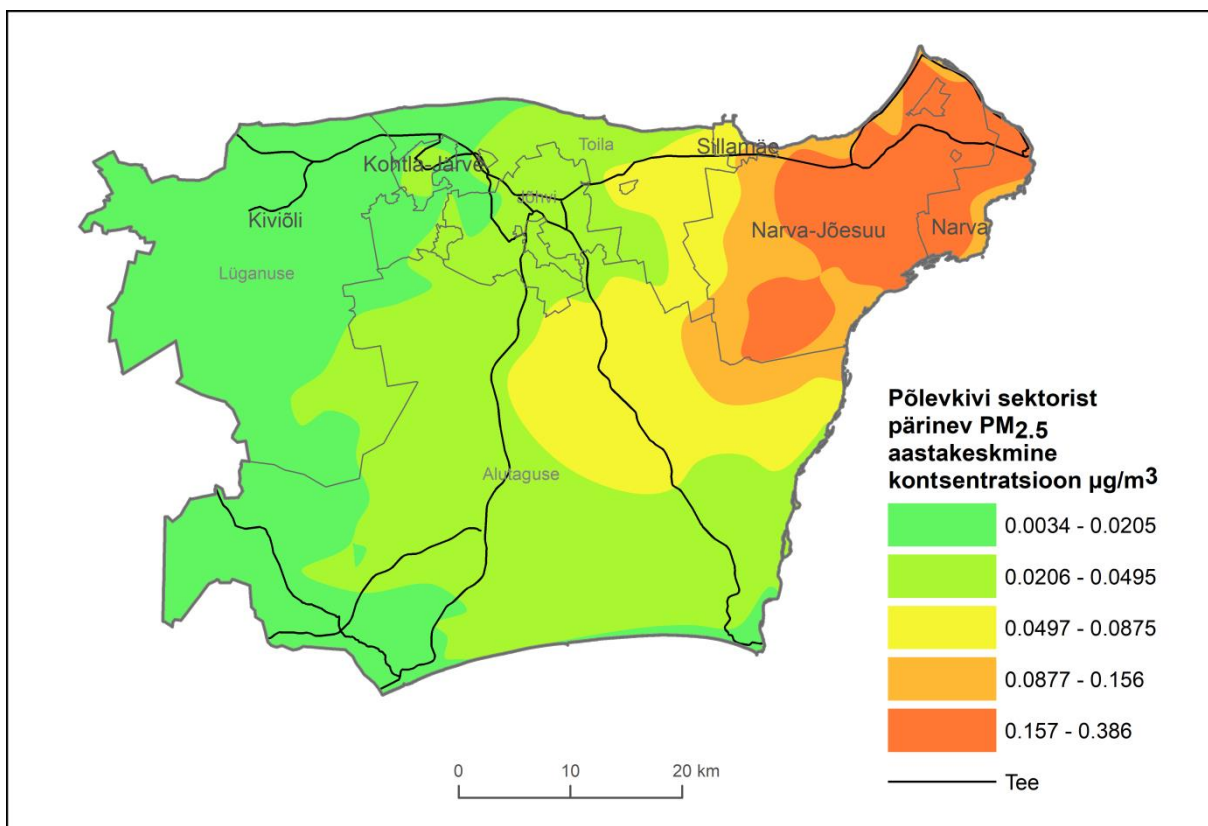
Joonis 7. Peenosakeste (PM₁₀) modelleeritud aastakeskmise sisaldus Ida-Virumaal.



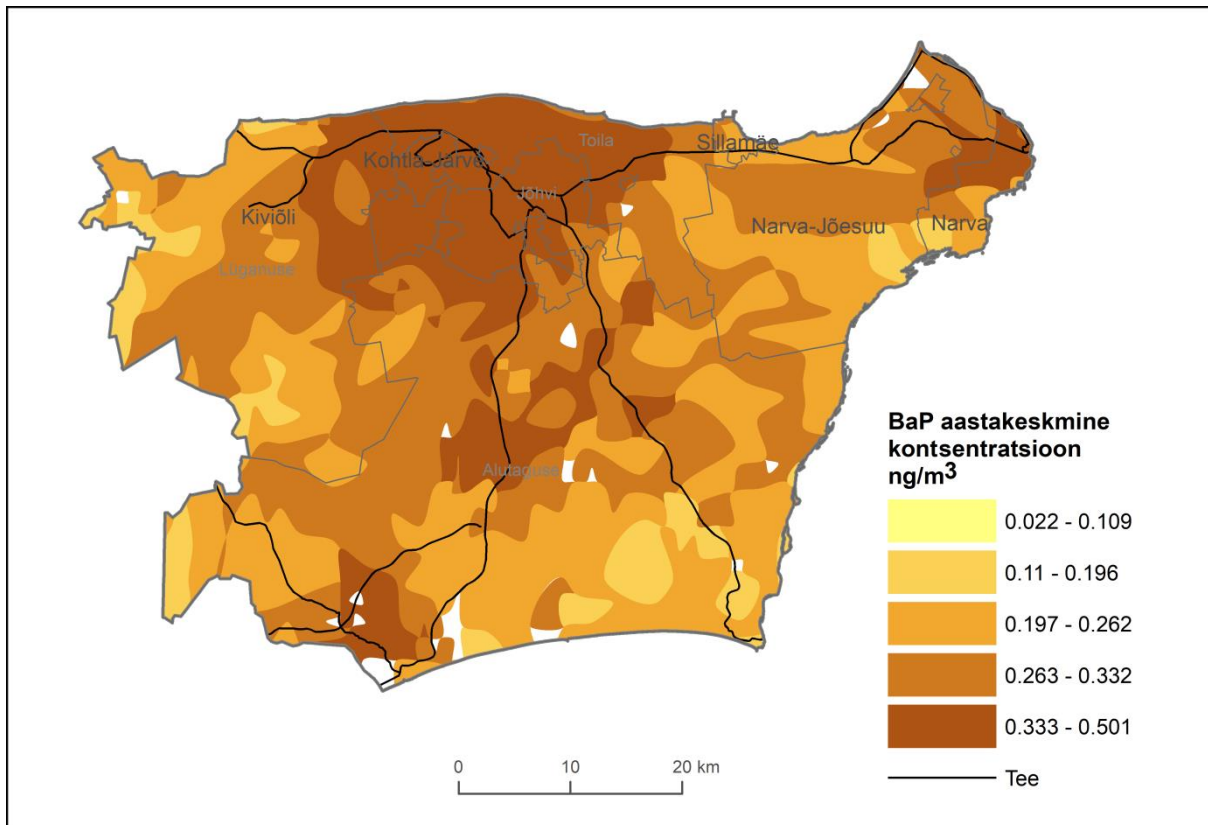
Joonis 8. Vaid põlevkivisektori ettevõtete teada antud heidete põhjal modelleeritud peenosakeste (PM₁₀) aastakeskmise sisaldus Ida-Virumaal.



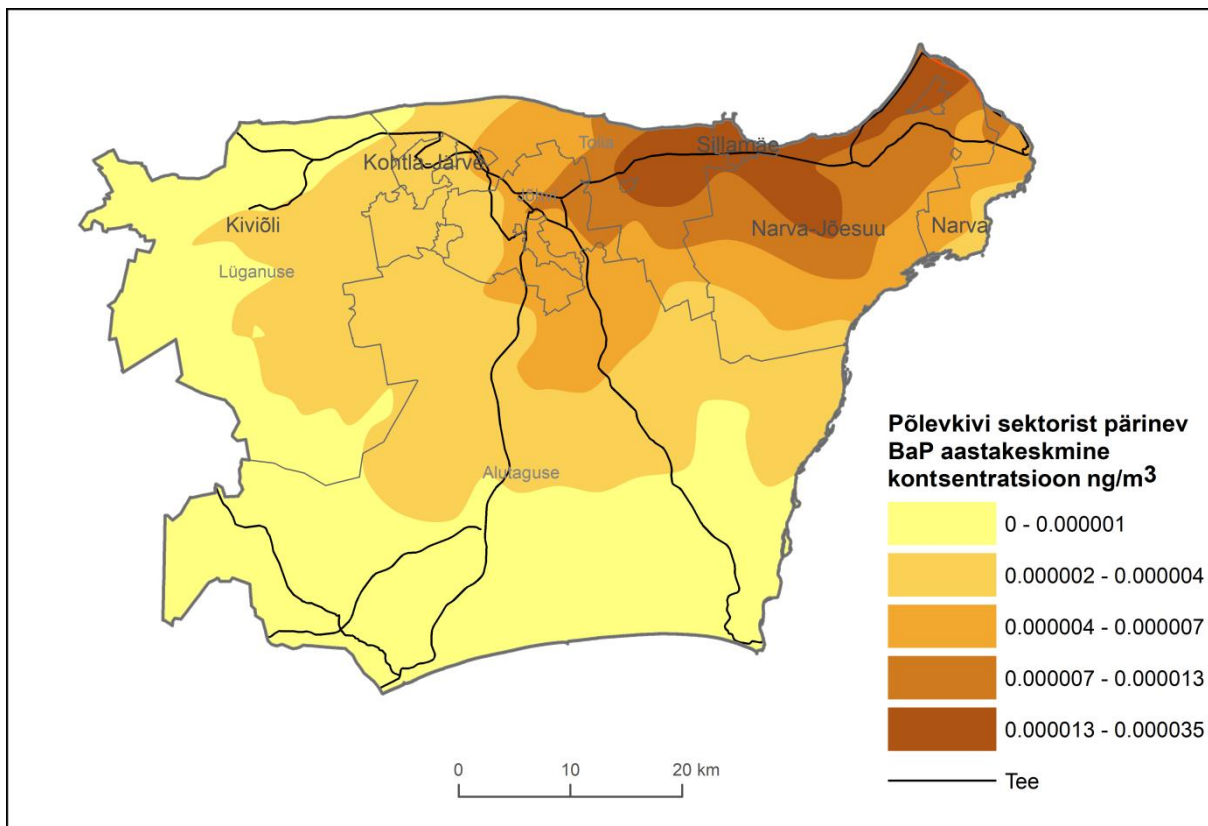
Joonis 9. Eriti peente osakeste (PM_{2.5}) modelleeritud aastakeskmine sisaldus Ida-Virumaal.



Joonis 10. Vaid põlevkivisektori ettevõtete teada antud heidete põhjal modelleeritud eriti peente osakeste (PM_{2.5}) aastakeskmine sisaldus Ida-Virumaal.



Joonis 11. Benso(a)püreeni (PaP) modelleeritud aastakeskmine sisaldus Ida-Virumaal.



Joonis 12. Benso(a)püreeni (PaP) modelleeritud aastakeskmine sisaldus Ida-Virumaal.

4. Eelnevad biomonitoringu-uuringud põlevkivisektori piirkonnas

4.1. Elanikkonna hulgas läbiviidud uuringud

Töö käigus õnnestus leida vaid kolm uuringut. Üks nendest on 1980ndatel läbiviidud biomonitoring täiskasvanud elanikkonna seas. Suurem osa nendest tulemustest on kokku võetud dr Viitaki doktoritöös (Viitak, 1987). Selles uuriti raskmetallide sisaldust täiskasvanute veres ja juustes aastatel 1982–1985, kokku üheksas erinevas Eesti piirkonnas (tabel 1, 2). Uuringusse olid kaasatud 20–60-aastased elanikud, kes olid elanud antud piirkonnas vähemalt 5 aastat ja Eestis sündinud või elanud siin vähemalt 20 aastat. Peale selle on tabelitesse 1 ja 2 lisatud hilisemad andmed Maardu ja Kostivere uuritute kohta (Viitak *et al.*, 1998).

Tabel 1. Raskmetallide keskmine sisaldus veres ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$), täiskasvanud

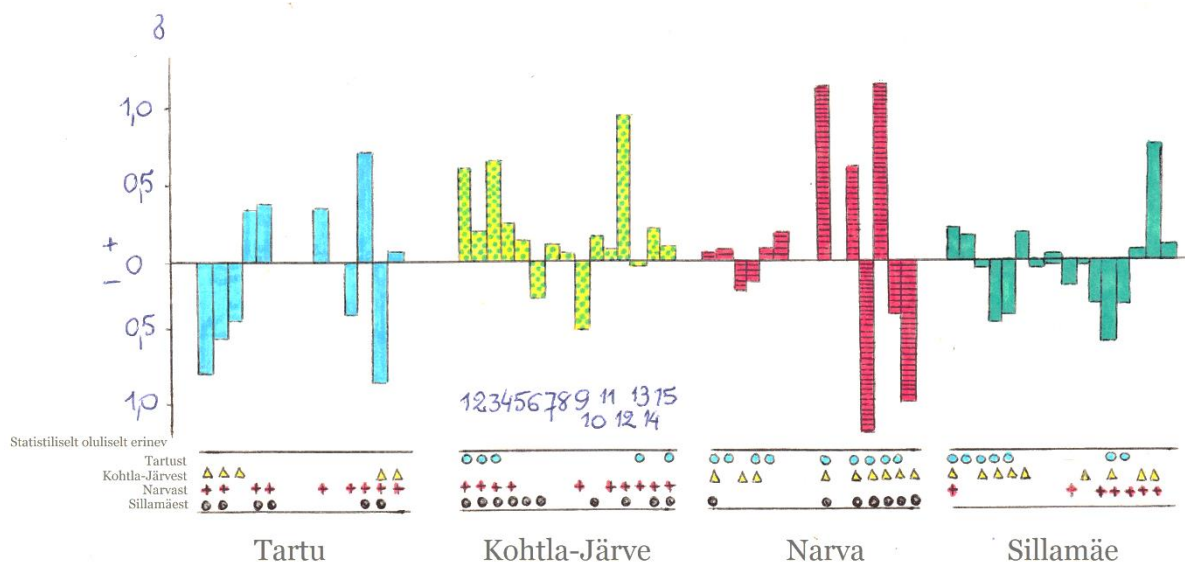
	Plii	Kaadmium	Elavhõbe	Uuringu aasta
Tallinn	8,25	0,48	0,37	1982–1983
Kohtla-Järve	17,12	0,96	0,53	1983
Võru	7,41	0,34	0,36	1982
Saaremaa	13,87	0,57	0,65	1982
Haapsalu	12,52	0,32	0,82	1982–1983
Hiiumaa	9,15	0,23	0,49	1984
Matsalu	8,22	0,24	0,79	1982
Viidumäe	9,46	0,21	0,46	1982
Lahemaa	22,23	0,47	0,83	1985
Maardu	16,0	0,80		
Kostivere	13,3	0,68		

Tabel 2. Raskmetallide keskmine sisaldus juustes ($\mu\text{g}/\text{g}$), täiskasvanud

	Plii	Kaadmium	Elavhõbe	Uuringu aasta
Tallinn	8,67	1,30	0,62	1982–1983
Kohtla-Järve	11,07	2,37	0,77	1983
Võru	8,58	0,82	0,84	1982
Saaremaa	10,80	1,33	1,90	1982
Haapsalu	11,13	0,65	3,09	1982–1983
Hiiumaa	7,24	1,27	2,30	1984
Matsalu	2,20	0,30	2,52	1982
Viidumäe	5,07	0,54	1,14	1982
Lahemaa	12,83	1,08	0,65	1985
Maardu	13,1			
Kostivere	10,4			

Teised kaks uuringut on tehtud aastatel 1989–1990 ja 1991–1994 prof Silla juhtimisel. Esimene neist oli „Laste tervislikus seisundis toimunud muutuste hinnang, mis on seotud väliskeskonna kahjulike tegurite mõjuga Sillamäel, Kohtla-Järvel, Narvas ja Tartus ning väliskeskonna kahjulike faktorite uurimine nendes“ (Silla, 1991). Antud töös leiti Kirde-Eesti laste bioproovides (juuksed, veri, uriin) mõnede mikroelementide sisalduse suurenemist vastavalt väliskeskonna saastumisele: plii sisaldus oli Kohtla-Järve, Narva ja Sillamäe laste organismis keskmiselt 3 korda kõrgem kui Tartu laste organismis. Kaadmiumi sisaldus oli 1,6 korda kõrgem Kohtla-Järvel.

Antud töö (Silla, 1991) tulemused on kokkuvõtvalt esitatud uuringuaruande joonisel 13. Küll on esitatud tulemused sigmaalse hälvena üldkeskmisest ning töös puuduvad viited selle kohta, milline oli keskmine väärtus. Seega saame antud töö tulemustele toetudes teha järeldusi vaid selle kohta, millise linna laste bioproovides oli rohkem või millises linna laste bioproovides oli vähem uuritud kahjulikke aineid.



Joonis. Mikroelementide sisalduse erinevused bioproovides 4 linna lastel sigmaalse hälvena üldkeskmisest.
 1 - Pb, 2 - Cd, 3 - Mn, 4 - Cu, 5 - Zn, 6 - Ni, 7 - Co, 8 - Cr, 9 - Fe, 10 - Se, 11 - Ca, 12 - K, 13 - Mg, 14 - F, 15 - Na.

Joonis 13. Mikroelementide sisaldus laste bioproovides, väljavõte Silla (1991) aruandest (Joonisel on H. Orru teinud täpsustused linnade ja statistiliselt olulise erinevuse osas, et muuta joonisel märgitu lugejale paremini arusaadavaks).

Teine prof Silla juhtimisel tehtud uurimistöo oli „Eesti elanikkonna tervise ja elutingimuste valikuline uurimine“ (Silla et al., 1994). Antud töös ilmnes, et laste juustes on saasteainete sisaldus tunduvalt madalam kui täiskasvanute juustes (andmed varasematest A. Viitaki uurimistöödest (Viitak, 1987; Viitak et al., 1998)). Lisaks seati hüpotees, et kuna täiskasvanute ja laste juuste raskmetallide sisaldusel oli erinev muster, võib see iseloomustada erinevaid ekspositsioone.

Antud töö näitas laste juustes kõrgemat plii ja kaadmiumi sisaldust Kirde-Eestis ja suuremat elavhõbeda sisaldust Lääne-Eestis (saarte ja rannikualade elanike juustes), mis on ilmselt seotud Läänemerest püütud kalade tarbimisega toiduks. Kokkuvõtteks leiti, et võrreldes piirnormidega ei olnud sisaldused kõrged, kuigi esineb üksikuid individuaalseid kõrgeid näitajaid elanikel erinevates asulates. Töö tulemused on esitatud tabelis 3, küll puudusid selles töö viited „normile“, mis teeb antud tulemuste kasutamise raskendatuks.

Tabel 3. Hinnang mõnede raskmetallide sisaldusele juustes võrdlevalt täiskasvanutel ja lastel sõltuvalt piirkonnast (Silla *et al.*, 1994)

	Täiskasvanutel			Lastel	
	Plii	Kaadmium	Elavhõbe	Plii	Kaadmium
Tallinn	3	2	1	1	0
Maardu	4	2	–	–	–
Kostivere	3	1	–	1	0
Võru	3	2	1	2	0
Haapsalu	3	1	3	0	0
Matsalu	1	1	3	–	–
Saaremaa	3	2	2	–	–
Hiiumaa	2	2	3	–	–
Viidumäe	2	1	2	–	–
Kohtla-Järve	3	3	1	2	1
Kunda + Lahemaa	3	2	1	–	–
Iisaku + Saka	–	–	–	2	2
Narva	–	–	–	2	2
Tartu	–	–	–	1	1

4 = > 2 korda üle „normi“, 3 = > 1 kuni 2 korda üle „normi“, 2 = > ½ kuni 1 „normi“, 1 = > ½ kuni ¼ „normi“, – = andmed puuduvad

Lisaks sellele töötati Terviseameti arhiivis läbi suur hulk prof R. Silla materjale, mille oli sinna toonud prof R. Silla lesk peale abikaasa surma. Tegemist oli väga mahuka andmestikuga, ent paraku puudus enamikel juhtudel nn „võti“ perfokaartidele kirjutatud tulemuste ja näitaja vahel. Perfokaartidele kirjutatud tulemusi nagu „1. – 5.5“, „2. – 66.2“, „3. – 12.2“ jne ei olnud võimalik kokku viia ühegi näitajaga. Seega ei olnud võimalik identifitseerida, milliste näitajatega oli tegemist, ning põhjalik uurimistöö ei olnud kasutatav. Kuna tööd läbiviinud isikud on meie seast lahkunud, puudus ka võimalus selles osas täpsustavaid järelepärimisi teha.

Küll leiti arhiivimaterjalidest väike hulk, 200 lapse algandmed, mis töö käigus sisestati andmebaasi (Lisa 2). Tegu oli biomonitooringuga 4–14-aastaste laste seas Sillamäel ja Tartus aastatel 1990 ja 1994. Töö käigus analüüsiti plii, kaadmiumi, vase ja tsingi sisaldusi veres. Kokkuvõtvalt on saadud tulemused toodud tabelis 4.

Tabel 4. Raskmetallide keskmine sisaldus veres ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$), lapsed (Silla *et al.*, 1994)

	Plii	Kaadmium	Vask	Tsink
Sillamäe 1990	9,0	0,54	80,2	156,2
Sillamäe 1994	5,5	0,18	59,9	130,4
Tartu 1990	4,5	0,70	65,0	163,3
Tartu 1994	2,5	0,17	90,9	157,8

4.2. Töötajate hulgas läbiviidud uuringud

Kui rahvastiku seas olid peamised uuringud läbi viidud 1980ndatel ja 1990ndate esimesel poolel, siis töökeskkonna biomonitooringuga tegeldi V. Muzyka, S. Bogovski ja T. Veidebaumi juhtimisel Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudis 1990ndatel ja 2000ndatel. Antud uurimiserühma töödes keskenduti eeskätt kaevanduse ja keemiatehase töötajatele. Peasjalikult on uuritud õhus olevate saasteainete, nagu benseeni ja PAHide, kontsentratsiooni töökeskkonna õhus ning selle mõju organismi erinevatele biomarkeritele biomonitooringu abil.

Üks põhjus, miks keskenduti eeskätt benseenile, peitus asjaolus, et benseeni kontsentratsioon oli kaevandustes kaks korda kõrgem kui mõnes teises tootmisüksuses. Kuna kaevanduste ventilatsioonisüsteemid olid nõrgad ning kaevandustes käideldakse toorainet diiselkütust kasutavate masinatega, oli kaevanduse töötajatel benseeniga kokkupuude tunduvalt suurem kui töötajatel, kelle töökoht asus maa peal. Kui Kohtla-Järve linnaõhus oli benseeni kontsentratsioon 2000. aastal $29\ \mu\text{g}/\text{m}^3$, siis kaevanduses oli benseeni sisaldus $190\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Sørensen *et al.*, 2004). Peale selle puutuvad kaevanduse töötajad kokku eriti peente osakeste ning polüaromaatsete süsivesinike kõrge sisaldusega, mille tõttu on neil leitud 7,5 korda kõrgem 1-nitropüreeeni sisaldus võrreldes töötajatega maapinnal (Scheepers *et al.*, 2002; Scheepers *et al.*, 2003). Niisamuti oli 1990ndatel põlevkivitööstustes polüaromaatsete süsivesiniku benzo(a)püreeeni sisaldus kordades kõrgem kui mujal (Kuljukka *et al.*, 1997).

Antud perioodil viidi läbi mitmed uurimised, mis võrdlesid allmaakaevanduse töötajaid maa pealsete töötajatega, koksi ahjude töötajaid üldrahvastikuga, benseeniga kokku puutuvaid töötajaid üldrahvastikuga ning võrdlevalt koksiahjude töötajaid benseeniga eksponeeritutega. Mõned uuringud on keskendunud ka teistele töötajate rühmadele, nagu raudtee terminali töölised (Muzyka *et al.*, 2002) või bussipargi töötajad (Muzyka *et al.*, 1998).

Nendest esimese laiaulatusliku biomonitooringu käigus vaadati koksiahjude töötajate kokkupuudet polüaromaatsete süsivesinikega (Kuljukka *et al.*, 1997; Kuljukka *et al.*, 1996). Töötajad olid tugevalt eksponeeritud, kuna püreeeni hulk töötajate sissehingatavas õhus oli keskmiselt $8,1\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ ning keskmine B(a)P kontsentratsioon oli $5,7\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Kuljukka *et al.*, 1997). Uuringuga uuriti koksiahju töötajate kuseteede metaboolsete ensüümide geneetilise polümorfismi mõju mutageensusele, mõõtes 1-hüdroksüpüreeeni (1-OHP) kontsentratsiooni

kuseteedes ning valgete vereliblede aromaatsed DNA adukte (Kuljukka *et al.*, 1998). Kuigi 1-OHP tase oli korrelatsioonis DNA aduktide arvuga, ei olnud neid koksiahjude töötajatel statistiliselt oluliselt enam kontrollrühmast. Hilisemas analüüsis koksiahjude töötajate seas leiti, et oluline roll nii biomarkeri 1-OHP kui ka DNA aduktide sisalduses on genotüübil, mida näitasid olulised aduktide sisalduse erinevused johtuvalt genotüübist koksiahjude töötajate hulgas (Kuljukka-Rabb *et al.*, 2002).

Teine suurem uuring käsitles võrdlevalt benseeniga kokku puutuvaid töötajaid ning koksiahjude läheduses viibivaid töötajaid. Kõrgemaid benseenisaldusi täheldati benseeni tootvas tehases, mida kinnitas ka personaalne monitooring kõrgenenud benseenisaldustes väljahingatavas õhus (Kivistö *et al.*, 1997). Samas uuringus leiti ka töötajate verest kõrgemaid benseenisaldusi ning benseeni metaboliidi *t,t*-mükoonhappe (MA) kõrgenenud sisaldust uriinis. Uuritavate seas on hiljem vaadeldud ka muutuste mõju biomarkerites, kuid kokkupuudet ei seostatud ei mikrotoomade hulga suurenemisega suu limaskestas rakkudes (Surrallés *et al.*, 1997) ega vereplasmas olevate vähile iseloomulike ras (p21) valkudega vereplasmas (Anderson *et al.*, 1999). Hilisemas kromosoomi muutuste uuringus ei ilmnunud samuti statistiliselt olulisi seoseid ning puudusid erinevused kontrollrühma ja Kohtla-Järve keemiatehases töötavate inimeste seerum-albumiini sisalduste vahel, kuigi S-fenüülsüsteiini aduktide sisaldust peeti mõlemas rühmas suhteliselt kõrgeks (Rynö *et al.*, 2003).

Kolmas suurem uuring võrdles 50 allmaakaevanduse töötajat, kellel on kokkupuude diiselmootorite heitgaasidega, 50 maa peal töötava põlevkivisektori töötajaga. Uuringus leiti, et töötamine kaevanduses on põhjustanud DNA kahjustusi võrreldes kontrollrühmaga (Knudsen *et al.*, 2005), mitmeid muutusi biomarkerite, nagu s-PMA- ja MA-hapete, sisaldustes (Sørensen *et al.*, 2004) ning suurendanud 5-aminolevuleenhappe (ALH) aktiivsust (Muzyka *et al.*, 2004). Pille *et al.* (2004) arvates võib DNA kahjustuste hindamiseks kasutatava ALH-sisalduse kasv viidata immuunmehhanismide nõrgenemisele õhusaaste tulemusel ning selline krooniline ekspositsioon põhjustab olulisi häireid heemi sünteesis ja ainevahetuses. Diiselmootorite heitgaasidega kokkupuude põhjustas ka heemi sünteesi muutusi, mille tulemuseks oli ALA ja protoporpüriini kuhjumine kaevurite lümfotsüütides (Muzyka *et al.*, 2003; Muzyka *et al.*, 2004). Lisaks olid need näidud tunduvalt suuremad suitsetavatel kaevanduse töötajatel (65% kaevanduse töötajatest olid nende uuringute alusel suitsetajad) (Muzyka *et al.*, 2004; Sørensen *et al.*, 2004). Sama uuringu raames võrdlesid ka Bogovski *et al.* (2004) põlevkivikaevanduste töötajaid kivisöekaevanduse töötajatega Ostravas, Tšehhis, ent ei leidnud uuritud rühmade vahel olulist erinevust protoporpüriini tasemes või heemi sünteesis.

Kuna vahepealsel perioodil on ka Eesti põlevkiviõli tootmist mitmeti moderniseeritud, võiksid sisaldused olla käesoleval ajal oluliselt väiksemad, millega on vähenenud ka tervisemõju. Üheks võimaluseks selle teadasaamiseks oleks biomonitoringu kordamine sarnastes töötajate rühmades põlevkivisektoris. Samas võime eeldada endiselt teatavat mõju, kuna endiselt kasutatakse kaevandustes diiselmehhanismide (küll oluliselt vähem saastavaid) ning mõnedes ettevõtetes on endiselt töös vanemad Kiviter-tüüpi koksiahjud (küll teatud määral moderniseeritud).

5. Keskkonnasaastet iseloomustavad biomarkerid

5.1. Keskkonnasaastet iseloomustavad saasteained

Johtuvalt põlevkivisektori piirkonda iseloomustavate saasteainete analüüsist, emissiooni- ja seireandmetest ning eelnevatest rahvastikupõhistest uuringutest on keskkonnasaastet iseloomustavad saasteained *peenosakesed ja eriti peened osakesed, benseen ja polüaromaatsed süsivesinikud nagu benso(a)püreen*.

Toetudes eelnevatele analüüsidele, on andmed teiste saasteainete heitmete ja sisalduse kohta hetkel madala kvaliteediga (Orru *et al.*, 2019) ning me ei soovita neid kasutada.

5.2. Võimalikud saasteainetega kokkupuudet iseloomustavad biomarkerid

Elvidge *et al.* (2013) koostatud ülevaade näitas, et peenosakeste biomarkerina on kasutatud enam kui kahtkümmet erinevat biomarkerit (lisa 3). Nendest sagedasemad on põletiku markerid C-reaktiivne valk (CRP) ja interleukiin 6 (IL-6) ning fibrinogeen. Samas on enam kui pooltes neid markereid kasutanud uuringutes puudunud tõendatud tervisemõju, mis teeb nende kasutamise küsitavaks. Vähem kasutatud, kuid kindlamat seost näidanud biomarkeriteks on olnud oksüdeeritud LDL ehk madala tihedusega lipoproteiin, lipoproteiini retseptor-1, lipiidide hüperperoksüdatsiooni iseloomustav TBARS ning maloon-dialdehüüd (MDA), mis on oksüdatiivse stressi marker. Küll on nende puhul piiranguks, et need biomarkerid on suuremad südameveresoonekonna haiguste puhul, seega ei ole need saasteaine spetsiifilised, mis teeb nende kasutamise komplitseerituks.

Seetõttu on kindlam kasutada peenosakeste ja ülipeente osakestega seotud raskmetalle, millel on olemas referentsväärtused.

Kindlasti tuleks määrata varasemates Eesti biomonitooringutes kasutatud raskmetallid: plii, kaadmium, elavhõbe, vask ja tsink. Lisaks nendele kuuluvad HBM4EU soovitude alla kroom ja arseen. Eelnevate põlevkivi termilisest töötlemisest eralduvate raskmetallide heidete uuringute (Paju *et al.*, 2016), põlevkivituhkadest leostuvate saasteainete analüüside (Siirde *et al.*, 2019) ja teiste riikide biomonitooringute kogemuse alusel (Lisa 2) võiks siia lisada nikli ja vanaadiumi.

Benseeni puhul soovitame määrata seda nn BTEXi (benseeni, tolueeni, etüülbenseeni ja ksüleeni) metaboliitide kompleksina uriinis.

Polüaromaatsete süsivesinikega (PAHidega) kokkupuute hindamiseks soovitame kindlasti kasutada 1-hüdroksüpüreeni (1-OHP), mis on kõige sagedamini kasutatud polüaromaatsete süsivesinike biomarker nii töö kui elukeskkonnas (Hansen *et al.*, 2008). Peale selle on 1-OHP-d eelnevalt kasutatud põlevkivisektori töötajate uurimisel, mis annaks hea võrdlusmomendi (Kuljukka *et al.*, 1997). Lisaks 1-OHP-le on teine oluline metaboliit 1-hüdroksüpüreen-glükuroniid (1-OHP-G), mis moodustub samuti kergesti ning võimaldab paremini määrata madalat kokkupuudet PAHidega (Strickland & Kang, 1999). Peale selle on biomonitooringutes kasutatud 2-naftooli kui naftaleeniga kokkupuute biomarkerit (lisa 1). Eelnevate uuringute alusel on naftaleen levinud ka põlevkivisektori ettevõtetes (Siirde *et al.*, 2019).

6. Määramismetoodika põhimõtete koostamine tuleviku biomonitoringuks

Biomonitoringu käigus kogutud proovide analüüsil tuleks kasutada eelnevalt valideeritud metoodikaid ning vajadusel neid (osaliselt) üle valideerida. Peale selle on HBM4EU programmi ekspertide hinnangul oluline enne biomonitoringu programmi käivitamist viia läbi labori kvaliteedikontroll, kus näiteks analüüsitakse samu proove erinevates laborites (võrdlusmõõtmine) või määratakse analüüsitava aine sisaldust proovis, milles selle sisaldus on teada (referentsmaterjal). Kuna oluline on andmete võrreldavus, siis peaksid olema analüüsid tehtud samu kvaliteedikriteeriume arvestades.

Iga elemendi sisalduse määramiseks tuleb metoodika valideerida, st määrata igale analüüsitavale ainele avastamiskiir (LoD), määramiskiir (LoQ), arvutada juhuslik ja süstemaatiline viga ning hinnata määramatus (U , katteteguriga $k = 2$).

6.1. Raskmetallide määramine veres ja juustes

Vere ja juuste proovide kogumine

Analüüsideks on vaja võtta 4–5 ml veeniverd, nii lastel kui täiskasvanutel. Lastel puhul on soovitatav kasutada ohutuslibliknõela koos pikendusega, mis muudab protseduuri ohutumaks ja lapse jaoks meeldivamaks. Selliseid ohutuslibliknõelu kasutati näiteks METRAK uuringus, kus uuringuga nõustunud 3.–4. klassi laste seas jäi vereproovist keeldujate arv alla 10% (Orru *et al.*, 2019).

Pärast vereproovi võtmist on oluline katsutit loksutada. Verd võib raskmetallide analüüsideks säilitada lühiajaliselt (soovitatavalt kuni 5 päeva) tavakülmikus 4 °C juures ning sügavkülmikus –20 °C juures (soovitatavalt kuni 1 kuu). Pikaajaliseks vere säilitamiseks hilisemateks analüüsideks on vajalik verd hoida ligi –70 °C juures. Käesoleva aruande peatükis 7.3 viitame muuhulgas teise tasandi analüüsidele, milleks võiks esimese tasandi käigus vereproovid juba kokku koguda ning säilitada neid –70 °C juures.

Juuste proove võetakse umbes 0,2–0,3 g peanaha lähedalt erinevatest piirkondadest. Kogutud juuksed pannakse soonkinnisega kilekottidesse. Juuste proove võib säilitada toatemperatuuril.

Proovide ettevalmistus raskmetallide sisalduste määramiseks

Esiteks pipeteeritakse 1 ml vereproovi automaatpipetiga 15 ml plastkatsutisse, lisatakse 2 ml kontsentreeritud HNO_3 ning suletakse õrnalt korkiga ja asetatakse vesivanni 90 °C juurde (Hg määramisel 70 °C juurde). Seejärel katsutit kuumutatakse 5–6 tundi, järgmisel päeval lisatakse 1 ml kontsentreeritud H_2O_2 ja kuumutatakse veel 5–6 tundi. Mineraliseeritud proov jahutatakse ja lahjendatakse samas plastkatsutis 10 ml-ni.

Juuste proovide analüüsil kaalutakse umbes 0,1 g proovi analüütilistel kaaludel plastkatsutisse (50 ml), lisatakse 5 ml kontsentreeritud HNO_3 (metallijälgede analüüsiks sobiva puhtusega) ja 1 ml kontsentreeritud H_2O_2 (metallijälgede analüüsiks sobiva puhtusega), suletakse õrnalt

korgiga ning kuumutatakse vesivannil 5–6 tundi. Proovid jahutatakse ja lahjendatakse samas plastkatsutis 10 ml-ni.

Samad protseduurid tehakse läbi ka kontrolliks kasutatavate sertifitseeritud referentsmaterjalidega (CRM; kontrollveri – *Seronorm Blood Level 1*), juuste puhul ka HairCRM ja tühiproov (nn *blank*, MilliQ vesi koos reaktiividega).

Raskmetallide sisalduste määramine

Üks võimalus raskmetallide (v.a Hg) sisalduste mõõtmiseks on kasutada AAS-elektrotermilist (ET) meetodit, kasutades grafiitküvette platvormiga (Viitak & Volynsky, 2006). Aatomabsorptsioonispektromeetria (AAS) põhilahustena tuleks kasutada 1,0 g/l sertifitseeritud lahuseid, millest valmistakse töölahused, sõltuvalt lineaarse kontsentratsiooni piirkonnast igale elemendile.

Soovitavalt võiks AAS-il olla proovide automaatetteandja (*sampler*), grafiitahju süstitakse 10 µl modifikaatorit ja siis 20 µl proovi. Modifikaatoriks on sünteesitud kolloid Pd 1g/l. Et AAS on Zeemani efektiga, siis tuleks kasutada küvette, mis on varustatud Lvovi platvormiga

Hg-sisalduse määramiseks kasutatakse AAS-külmauru meetodit (CV-AAS).

Osade raskmetallide nagu Pb, Cd, As sisaldused arvutada piigi pindala kaudu, teiste nagu Cr sisaldus piigi kõrguse järgi (ei kasutata modifikaatorit).

Elektrotermilise aurustamisega (ET) ehk grafiitahjuga (GF) aatomabsorptsioon-spektromeetria (AAS) võib pidada elementide jälgede määramise klassikaliseks meetodiks. Induktiivsidestatud plasma (ICP) aatomemissioon-spektromeetria (ICP-AES või ICP-OES) ja massispektromeetria (ICP-MS) on moodsad elementide analüüsimise meetodid, mille oluline eelis GFAASi ees on multielementsus (võimalus määrata paljude elementide sisaldusi samal ajal). Samas on GFAAS vähem mõjutatud bioloogiliste proovide maatriksist (maatriksiefektid) (Carter *et al.*, 2018; Thermo Elemental, 2001; Wilschefski & Baxter, 2019) ning võimaldab madalamaid avastamispire kui ICP-AES (Thermo Elemental, 2001; Wilschefski & Baxter, 2019).

Bioloogilistes proovides jälgedena esinevate metallide (ja poolmetallide) analüüsil eelistatakse ICP-MS meetodit multielementsuse ja väga madalate avastamispriiride tõttu. Lisaks sellele salvestatakse ICP-MS analüüsil info ka selliste elementide sisalduse kohta, mida uuringu teostamise ajal pole eesmärgiks seatud (*non-target* analüüs), kuid mis tulevikus võib oluliseks osutada (Schramel *et al.*, 1999). ICP-MS meetodit peab jälgelementide biomonitoringu tarbeks kõige sobivamaks ka WHO (2015). ICP-MS analüüsimetoodikate arendamisel tuleb tähelepanu pöörata võimalikele maatriksiefektidele ning kasutada vastavaid kalibreerimistehnikaid (Carter *et al.*, 2018; Choe & Gajek, 2016).

Elavhõbeda määramiseks kasutatakse traditsiooniliselt eritehnikaid, nagu amalgaamimine ja atomiseerimine külma auruna (CV) koos aatomabsorptsioon- või aatomfluorestsents-spektromeetriaga (AFS) (Boerleider *et al.*, 2017; WHO, 2015). Samas võimaldab ICP-MS meetod määrata ka elavhõbeda sisaldust bioloogilistes proovides (Bocca *et al.*, 2005; Choe & Gajek, 2016; Jones *et al.*, 2017; Schramel *et al.*, 1999). Seega on sobivas konfiguratsioonis ICP-MS instrumendi abil võimalik läbi viia kõigi biomonitoringu metallide analüüs.

6.2. PAHi metaboliitide määramine uriinis

Uriiniproovide kogumine

Uriiniproovide kogumisel on oluline jälgida uuringu eesmärki ehk kas tahame teada elukeskkonnast või töökeskkonnast pärinevate PAHide võimalikku mõju. Kui uurime elukeskkonna mõju, siis oleks hea võtta proovid enne tööpäeva algust (näiteks esmaspäeva hommikul), ning kui tahame uurida töökeskkonna mõju, siis peaks proovid võtma peale tööpäeva lõppu (näiteks reede õhtul) (Viau, 1999). Naftooli sisalduse soovitage määrata vaid põlevkivisektori töötajate hulgas ning peale tööpäeva lõppu 4 ± 2 tunni möödudes, mil sisaldus on suurim (Sams, 2017).

Uriin tuleb koguda steriilsetesse anumatesse, peale kogumist loksutada ning hoida külmas. Pikema säilitamise vajaduse korral tuleb seda hoida -20 °C juures ning biopangas pikaajalise säilitamise eesmärgil -70 °C juures. Enne proovide analüüsi aga hoida uriiniproove toas, kuni need on soojenenud toatemperatuurini.

Metaboliitide määramine uriinis

Üks olulisemaid väga laialt kasutatud PAHi metaboliite on 1-hüdroksüpüreen (1-OHP) (Hansen *et al.*, 2008), mida kindlasti peaks määrama, sest seda on analüüsitud eelnevates põlevkivisektori töötajate seas läbiviidud uuringutes (Kuljukka *et al.*, 1997). Sellega saaksime võrdlusmomendi eelnevate uuringutega. 1-OHP-d kasutakse biomarkerina, kuna püreenisisaldus keskkonnas leiduvates polüaromaatsete süsivesinike segudes (Kim *et al.*, 2013) on suhteliselt kõrge. 1-OHP on omakorda esmane püreeni metabolismi produkt, mille moodustumise tõenäosus on $\sim 90\%$ (Castaño-Vinyals *et al.*, 2004).

1-OHP määramiseks on kasutatud nii kõrgefektiivset fluorestsentsdetektoriga vedelikkromatograafiat (HPLC) (Wang *et al.*, 2005) kui ka gaaskromatograafiat massispektromeetriselise detekteerimisega (GC-MS) (Xu *et al.*, 2004) ning viimasel ajal ka vedelikkromatograafia tandem-massispektromeetria meetodit (LC-MS/MS) (Gill *et al.*, 2019), mille puhul on kasutatud isotoopmärgistatud 1-OHP sisestandardit (Zhang *et al.*, 2015).

Teine oluline metaboliit on 1-hüdroksüpüreen-glükuroniid (1-OHP-G), mis moodustub samuti kergesti ning võimaldab paremini määrata madalat kokkupuudet polüaromaatsete süsivesinikega (Strickland & Kang, 1999). Madalamate sisalduste tõttu peab 1-OHP-G määramiseks kasutama ultra-kõrge rõhu vedelikkromatograafia tandem-massispektromeetria meetodit (UHPLC-MS/MS) (Li *et al.*, 2017)

Proovide analüüsil tuleb arvestada, et suitsetamine suurendab 1-OHP sisaldusi $1\text{--}3\text{ nmol/l}$. Teataval määral võib sisaldusi suurendada ka grillitud toit. Selle mõju vähendamiseks eelistada mittesuitsetajaid ning küsimustikes uurida isikute toitumiseelistuste kohta. Kuigi uuringuid on vähe, on arendamisel ka meetodikad, millega määra polüaromaatsete süsivesinike sisaldust juustes ning mis iseloomustaks pikemaajalist kokkupuudet (Grova *et al.*, 2016).

Naftaleeni ainevahetuse produktid 1- ja 2-naftool (1-OHN ja 2-OHN) eritatakse uriiniga peamiselt konjugeeritud vormis – vähem kui 10% 1-OHN ja 2-OHN eritatakse vaba vormina

(Gaudreau *et al.*, 2016). 1-OHN ja 2-OHN viimiseks vabasse vormi kasutatakse enamasti ensümaatilist dekonjugeerimist β -glukuronidaasi/arüülsulfataasiga pH 5 juures temperatuuril 37 °C 16 h vältel (Dugheri *et al.*, 2018; Gaudreau *et al.*, 2016; Lin *et al.*, 2018; Sams, 2017; Zobel *et al.*, 2017). Järgnevatks analüütide ekstraheerimiseks võiks kasutada tahke faasi ekstraktsiooni (SPE) C18 (Sams, 2017) või polüstüreen-divinüülbenseen (Zobel *et al.*, 2017) faasidel. Ekstraheerimiseks on kasutatud ka vedelik-vedelik ekstraktsiooni heksaaniga (Gaudreau *et al.*, 2016) ja valkude sadestamist atsetonitriiliga (Lin *et al.*, 2018). Järgnevates prooviettevalmistuse etappides eraldatakse lahusest tahked osakesed filtrimise või tsentrifugimise teel ning vahetatakse lahusti edasiseks analüüsiks sobiva lahusti vastu.

1-OHN ja 2-OHN analüüsiks on kasutatud nii kõrgefektiivset vedelikkromatograafiat (HPLC) fluorestsents- või massispektromeetrilise detektoriga (LC-MS või LC-FI) kui ka GC-MS. GC-MS analüüsiks on analüüte derivatiseeritud lenduvuse parandamiseks MSTFA (Gaudreau *et al.*, 2016) või BSA/TMCS-ga (Zobel *et al.*, 2017). GC-MS kromatograafiline lahutus on saavutatud mittepolaarse statsionaarse faasiga kapillaarkolonnides, detekteerimiseks kasutatud tandem-MS instrumente (GC-MS puhul on need veel suhteliselt vähe levinud) saavutati mõlema analüüdi jaoks avastamiskiiridel alla 0,07 $\mu\text{g/l}$ (Gaudreau *et al.*, 2016; Zobel *et al.*, 2017).

LC-FI ja LC-MS korral pole analüütide derivatiseerimine vajalik ja kromatograafiline lahutus on saavutatav pöördfaas-koloni abil (C18), kasutades isokraatilist elueerimist (Sams, 2017) või gradientelueerimist (Lin *et al.*, 2018). LC-FI korral kasutati detekteerimisel ergastuslainepikkust 227 nm ja emissioonilainepikkust 430 nm ning saavutati nii 1-OHN kui 2-OHN puhul avastamiskiiriks 10 nmol/l (Sams, 2017). LC-MS analüüsil kasutati elektropihustuse (ESI) ionisatsiooni negatiivsete ionide režiimis ning, kasutades 2-OHN analüüsil üleminekut 143 \rightarrow 115, saavutati avastamiskiiriks 0,145 ng/ml (Lin *et al.*, 2018).

Proovide säilitamise, ettevalmistuse ja analüüsi puhul tuleb silmas pidada, et nii 1-OHN, 2-OHN kui ka 1-OHP on ebastabiilsed ühendid. Nende paremaks säilimiseks on lahustele tihti lisatud antioksüdante (nt askorbiinhape, gallushape), kasutatud tumedast klaasist anumaid ja säilitatud lahuseid madalal temperatuuril (Dugheri *et al.*, 2018; Gaudreau *et al.*, 2016; Jacob & Seidel, 2002; Zobel *et al.*, 2017).

Kirjeldatud on ka väga suure hulga proovide analüüsiks sobivaid automatiseeritud ja nn multipleksmetoodikaid. Dugheri *et al.* (2018) kasutasid analüütide (sh 1-OHN, 2-OHN, 1-OHP) ekstraheerimiseks tahke faasi mikroekstraktsiooni (SPME) robotiseeritud versiooni ning saavutasid pärast derivatiseerimist ja GC-MS/MS analüüsi ng/l suurusjärgus avastamiskiirid. Sun *et al.* (2020) kasutasid vabade (st analüütide ensümaatilist töötlust läbi ei viidud) hüdroksü-PAH-de analüüsil üheksat erineva isotoopmärgisega derivatiseerivat reagenti. See võimaldab pärast derivatiseerimist segada omavahel üheksa proovi ning analüüsida neid samaaegselt, st ühest LC-MS/MS analüüsist saadakse tulemused üheksa proovi kohta. Selle multipleksmetoodika avastamiskiirid jäid alla 0,5 pg/ml.

Arvestades, et Eesti laborid on suhteliselt hästi varustatud LC-MS/MS instrumentidega, loeme LC-MS meetodit eelistatuks. Kas proovide ettevalmistusel kasutada SPE või piirduda valkude

sadestamisega, tuleb välja selgitada meetodika arendamise käigus. Kuna hüdroksü-PAH-de ionisatsioon ESI allikas ei ole kuigi efektiivne, tuleks kaaluda ka atmosfäärirõhulise keemilise ionisatsiooni (APCI) või derivatiseerimise võimalusi. Maatriksiefektide arvesse võtmiseks tuleks analüüsil kasutada isotoopmärgistatud sisestandarddeid.

6.3. BTEX määramine uriinis

Uriiniproovide kogumine

Uriiniproovide kogumisel järgida punktis 6.2. kirjeldatud põhimõtteid.

BTEX-sisalduse määramine uriinis

BTEX-sisalduste määramiseks on mitmetes uuemates uuringutes (Barros *et al.*, 2019; Moradi *et al.*, 2019) kasutatud tahke faasi mikroekstraktsiooni aurufaasist (HS-SPME – *headspace solid-phase microextraction*), millele järgneb analüüs gaasikromatograafia-massspektromeetria (GC-MS) meetodil. Meetodika täpsem kirjeldus on antud Antonucci *et al.* (2016) uuringus. Tegemist on tundliku meetodikaga, millega saab määrata madalaid BTEX-sisaldusi, st ka väiksema kokkupuutega isikute hulgas, nagu lapsed.

Moradi *et al.* (2019) kirjeldatud analüüsimetoodika kokkuvõte: 2 ml uriiniproovi viidi 10 ml mahuga viaali, mis sisaldas 300 mg NaCl. Seejärel sisestati viaali (vedeliku kohale aurufaasi) SPME-kiud (CAR/PDMS) ja lasti ekstraktsioonil toimuda 30 min vältel. SPME-kiule adsorbeerunud ained desorbeeriti termiliselt GC aurustis temperatuuril 250 °C 3 min vältel (joajagamise suhe 30:1). BTEX-komponendid detekteeriti antud uuringus massspektromeetriliselt (MS).

6.4. Küsimustikud

Eestis kavandatavas biomonitoringu uuringus soovitame kasutada HBM4EU programmis väljatöötatud küsimustikke, nagu:

- „Basic questionnaire (1st round priority substances) for children (6–11 years)“
- „Basic questionnaire (1st round priority substances) for adolescents (12–15 years)“
- „Basic questionnaire (1st round priority substances) for adolescents (16–19 years) to be applied without support of legal guardians“
- „Basic questionnaire (1st round priority substances) Single questionnaires“

Enne küsimustike rakendamist tuleb need tõlkida eesti ja vene keelde ning piloteerida, et tagada kõigi küsimuste arusaadavus.

Küsimustikust peab eemaldama küsimused, mis ei ole Eesti biomonitoringu programmi jaoks olulised, ning lisada küsimused, mis haakuvad Eesti huvidega.

6.5. Terviseameti hinnang antud metoodika rakendatavusele Terviseameti kesklaboris

Selleks, et Terviseamet saaks läbi viia laboratoorseid uuringuid, on esmalt vaja luua süsteem proovide võtmiseks. Kuna konkreetsed kolmanda isiku võetud proovid vajavad tervishoiuteenuse osutamise tegevusluba, tuleb selleks proovivõtt tellida. Terviseametil on võimalik teha välja pakutud metoodikast järgnevaid laboratoorseid analüüse:

- Raskmetallid (Pb, Cd, Hg jt) juustest ja verest
- BTEX uriinist
- PAH-ide metaboliidid verest

Kuigi võimekus on põhimõtteliselt olemas, vajaks see täiendavaid investeeringuid.

Raskmetallide analüüsiks juustest on Terviseametil vaja osta referentsmaterjal ning sellega analüüsid läbi viia, et hinnata Terviseameti tulemusi nende analüüside sooritamisel. Selleks tuleb osta inimeste juukseid, kus üheks pakujaks on näiteks LGC Standards. Tellitav 3,5 g juuste pakett maksab 294 €, millele lisandub transpordi kulu.

BTEX analüüsiks on Terviseametil vaja teha sertifitseeritud CRM referentsmaterjalist analüüs või osaleda võrdluskatses. Otsingud sobiva pakkuja leidmiseks ei jõudnud projekti kestvuse ajal lõpuni, kuid hinnanguliselt võib öelda, et maksumus ei tohiks ületada 500 €.

PAH-ide metaboliitide analüüs on ilmselt Terviseameti labori jaoks kõige keerulisem, kuna Terviseamet on siiani teinud PAH-ide määramist vaid toidumaterjalidest ja veest. See tähendab üleminekut ühest maatriksist teise ning on vaja hankida uus HPLC-kolonne, mille maksumus võib olla umbes 1000 €, millele lisandub käibemaks.

Lisaks on PAH-ide metaboliitide analüüsiks vaja osta standardained:

- 1-Naphtol (lahus 10 µg/ml – 10 ml atsetonitriilis) – 24,90 €
- 2-Naphtol (lahus 10 µg/ml – 10 ml atsetonitriilis) – 24,90 €
- 1-hydroxypyrene – (lahus 10 µg/ml – 10 ml atsetonitriilis) – 69,90 €
- 1-hydroxypyrene beta-D-glucuronide – 306 € (puhas, 5 mg).

Kuna 1-naftool ja 2-naftool eristatakse nt uriinist konjugeeritud vormis, siis nende vabasse vormi viimiseks peab Terviseamet täiendavalt hankima ensüümi (β -glucuronidase/arylsulfatase), mille maksumus on 295 €.

Kokku peab tegema lisainvesteeringuid suurusjärgus 3000 €.

Terviseametil pole võimalik hinnata uuringute täpset maksumust enne, kui selgub valimi lõplik suurus. Võrdluseks on toodud sarnaste uuringute maksumused (hind ühe proovi kohta väikeste koguste puhul) vastavalt kehtivale hinnakirjale vees või toidus:

- polütsükliliste aromaatsete süsivesinike, sealhulgas benso(a)püreeni sisaldus vees või toidus – 180,00 € + KM
- benseen, 1,2-dikloroetaan, tri- ja tetrakloroeteen ning trihalometaanid joogiveest gaasikromatograafiliselt – 170,83 € + KM
- tarbekauba ettevalmistus toksiliste elementide määramiseks – 30,00 € + KM; ühe toksilise elemendi määramine – 17,50 € + KM

Kokkuvõttes, Terviseametil on uuringu läbiviimiseks võimekus olemas, kuid see vajab lisainvesteeringuid ning korrektse proovivõtu korraldamist. Terviseameti keemialabor teeb ligikaudu 300 PAH-i analüüsi aastas (toidust ja veest) ning ligikaudu 400 lenduvate orgaaniliste ühendite analüüsi veest (BTEX) aastas. Juhul kui aasta jooksul on vaja läbi viia 1000 biomonitoringuga seotud proovi, tõuseb koormus aparatuurile ja personaalile täiendavalt umbes 2,5–3,5 korda, millega tuleb arvestada. Võib tekkida vajadus soetada uusi seadmeid. Protsess vajab kindlasti täpsemat analüüsimist, kui lepitakse kokku valimi lõplik suurus ning proovivõtmise ja analüüside läbiviimise ajavahemik.

7. Põhimõtted tuleviku biomonitooringuks

7.1. Peamised biomarkerite valiku kriteeriumid

- Valideeritud biomarkerite olemasolu
 - Eelistada tuleks biomarkereid, mida on eelnevalt kasutatud ja mille määramiseks on olemas valideeritud meetodika
- Toksikoloogiline potentsiaal ja terviserisk
 - Biomarker peaks iseloomustama kokkupuudet saasteainetega, millel on võimalik toksiline mõju ja terviserisk
- Seos tööstuslike jt saasteallikatega
 - Kui eesmärk on uurida tööstussaaste mõju, siis peaks valitav biomarker olema seostatav tööstusest pärinevate saasteainetega
- Võrreldavus referentsväärtuste ja eelnevate uuringutega
 - Väga oluline on võrreldavus, kuna biomarkeri väärtus ei anna väga palju informatsiooni otsustamiseks, kas see on suur või väike.
 - Oluline on siinkohal valida biomarkerid, millel oleks antud seadusandluses või teaduskirjanduses referentsväärtused ning mida saaks võrrelda eelnevate uuringutega samas piirkonnas või sarnaste uuringutega teistes piirkondades
- Võrreldavus teiste elanikkonna ja töötajate rühmadega
 - Eesti biomonitooringu programmi loomisel on oluline arvestada ka teiste elanikkonna rühmade ja töötajatega ning erinevate riskiteguritega. Näiteks on mitmed biomonitooringu-uuringud vaadelnud pestitsiide (lisa 1)
- Sobilik proovivõtu maatriks (veri, uriin, juuksed, rinnapiim jne)
 - Ühelt poolt tuleks eelistada suhteliselt kergesti kogutavaid proovivõtu maatrikseid, millega tekitatakse uuritavatele võimalikult vähe ebamugavust. Teiselt poolt peab arvestama, millised on uuringu eesmärgid, ning kasutatav maatriks ja meetodika peab teenima vajalikku eesmärki
- Optimaalne proovide arv
 - Proovide arv peab olema piisavalt suur, et võimaldada hilisemat statistilist analüüsi ja võrrelda erinevaid piirkondi, ameteid jne
- Sooline jaotus ja vanusrühmad
 - Uuringusse peaks olema kaasatud nii mehed kui naised ning nii lapsed kui täiskasvanud
- Jõukohane analüüsi maksumus
 - Kuna reeglina on biomonitooringu-uuringutes proovide arv üsna suur, siis võiks jääda analüüsi maksumus selliseks, et uuringu kogumaksumus oleks rahastajatele vastuvõetav. Oluline on ka, et erinevates rühmadesse jääks piisav arv uuritavaid, mis pakub vajalikku statistilist jõudlust.

7.2. Võimalik piirkondade, vanuse, soo ja ametite jaotus mõeldavas Eesti biomonitoringus

Järgnevalt on esitatud ettepanek:

- Tööstuspiirkonna elanikud ja töötajad
 - Kohtla-Järve
 - Mõjutatud põlevkivi sektori saastest, olemas andmed eelneva biomonitoringu kohta. Peale elanike võiks kaasata ka kaevanduse töötajaid
 - Narva
 - Samas piirkonnas kui Kohtla-Järve, aga mõnevõrra vähem mõjutatud põlevkivisektori saastest
 - Sillamäe
 - Samas piirkonnas kui Kohtla-Järve ja Narva, aga mõnevõrra vähem mõjutatud põlevkivisektori saastest. Peale selle on eelneval perioodil olnud oluline kokkupuude tööstussaastega ja olemas andmed eelneva biomonitoringu kohta
- Suurte linnade elanikud
 - Tallinn
 - Kokkupuude liiklussaastega, aga ka tööstus- ja ahiküttest pärineva saastatusega
 - Tartu
 - Mõnevõrra väiksem kokkupuude liiklussaastega, samas suurem kokkupuude ahiküttest pärineva saastatusega
- Rannikualade elanikud
 - Haapsalu ja Saaremaa
 - Võrdlusrühm, kellel üldiselt puudub kokkupuude tööstuslike saasteainetega. Haapsalus ja Saaremaal on olemas ka andmed eelneva biomonitoringu kohta
- Läänemaa elanikud
 - Läänemaa, Saaremaa ja Hiiumaa
 - Antud uuringurühma moodustavad kalurid ja nende pered, kellel on võimalik kokkupuude kaladest pärinevate saasteainetega, nagu elavhõbe
- Lõuna-Eesti elanikud
 - Võrumaa, Valgamaa, Põlvamaa
 - Võrdlusrühm, kellel üldiselt puudub kokkupuude tööstuslike saasteainetega. Võrus olemas ka andmed eelneva biomonitoringu kohta
 - Uuringurühmast võiksid teatud osa moodustada jahimehed ja nende lapsed, kellel üldiselt puudub kokkupuude tööstuslike saasteainetega, kuid kellel võib olla suurem kokkupuude laskemoonast tuleva pliiga.

Järgnevas tabelis 5 on toodud võimalik uuritavate jaotus piirkondade, sugude, vanuse ning ametite kaupa. Kokku võiks planeeritavaks mahuks olla vähemalt 1000 uuritavat.

Tabel 5. Uuritavate jaotus võimalikus biomonitooringus Eestis

	Täis- kasvanud	Lapsed	Kaevandus- töötajad	Võrdlusrühmad			
				Jahimehed	Jahimeeste lapsed	Kalurid	Kalurite lapsed
Kohtla- Järve	25 meest, 25 naist	25 poissi, 25 tüdrukut	100 meest				
Narva	25 meest, 25 naist	25 poissi, 25 tüdrukut					
Sillamäe	25 meest, 25 naist	25 poissi, 25 tüdrukut					
Tallinn	25 meest, 25 naist	25 poissi, 25 tüdrukut					
Tartu	25 meest, 25 naist	25 poissi, 25 tüdrukut					
Haapsalu või Saaremaa	25 meest, 25 naist	25 poissi, 25 tüdrukut					
Lääne-Eesti (Läänemaa, Saaremaa, Hiiumaa)						25 meest, 25 naist	25 poissi, 25 tüdrukut
Võru	25 meest, 25 naist	25 poissi, 25 tüdrukut					
Lõuna-Eesti (Võrumaa, Valgamaa, Põlvamaa)				50 meest	25 poissi, 25 tüdrukut		

7.3. Kogutavad proovmaatriksid ja analüüsitavad ained

Võimalik tulevane biomonitooring võiks koosneda kahest tasandist.

Esimesel tasandil võiks koguda vere-, juuste- ja uriiniproovid 1000 isikult. Võetud proovides võiks määrata:

- Raskmetallid veres ja juustes
- PAHi metaboliidid uriinis
 - Kindlasti 1-hüdroksüpüreen, aga soovitatavalt ka teised ptk-s 6.2 kirjeldatud metaboliidid
- BTEX-metaboliidid uriinis
 - Benseeni, tolueni, etüülbenseeni ja ksüleeni metaboliidid, vt täpsemalt ptk 6.3.

Lisaks peaksid uuritavad täitma küsimustiku elu- ja töökeskkonna kohta. Küsimustikuna võiks kasutada HBM4EU programmis väljatöötatud küsimustikke, mis tagab võrreldavuse teiste riikidega. HBM4EU programmis on välja töötatud küsimustikud nii lastele kui ka täiskasvanutele. Nimetatud küsimustikud tuleks tõlkida eesti ja vene keelde ning tõlkeid valideerida.

Esimesel tasandil võiks toimuda ka täiendavate vereproovide võtmine ja nende säilitamine tulevasteks analüüsideks.

Teisel tasandil toimuks mõju biomarkerite analüüs, kui on Euroopa-üleselt kokku lepitud vastavad mõju biomarkerid ja nende määramise meetodika. Kuigi teatud osas on mõju biomarkereid olemas ka näiteks TÜ Geenivaramu andmestikus, puuduvad nendel markeritel usaldusväärsed referentsväärtused. Ehk kui me näeme suurte andmehulkade puhul siiani statistiliselt olulisi erinevusi (näiteks $p < 0,05$ juures) piirkondade vahel, ei saa me selle põhjal veel järeldada, et 1) tegu on tervisele ohtliku muutusega ning 2) me ei tea, mis on selle muutuse tinginud (näiteks muutused geenide ekspressioonis ei ole saasteainete spetsiifilised).

Biomonitooringu programmi rakendamisel tuleb järgida Helsingi deklaratsiooniga seatud inimuuringute eetilisi põhimõtteid ja taotleda eelnevalt kooskõlastus Eetikakomiteelt.

7.4. Võrreldavus teiste uuringutega

Tehes biomonitooringu uuringu kirjeldatul viisil, tagab see võrreldavuse eelnevate Eestis läbiviidud biomonitooringutega ning teiste HBM4EU ja selle jätkuprojektides tehtavate biomonitooringutega teistes riikides.

Võrreldavus on äärmiselt oluline, kuna see võimaldab teha otsuseid trendide ja ohtlikkuse/ohutuse kohta.

Kokkuvõte

Inimeste biomonitoring on tõhus meetod elu- ja töökeskkonnast pärinevate looduslike ja sünteetiliste ühenditega kokkupuute hindamiseks. Sel põhjusel on paljudes Euroopa riikides käivitatud rahvuslikud biomonitoringu programmid, mis kätkevad endas ka saastunud tööstusalasid. Nendes kogutavad info ja tegevuste harmoniseerimiseks on loodud Euroopa Liidu ülene HBM4EU võrgustik, millega on 2020. aastal liitunud ka Eestis.

Küll puudub Eestis käesoleval biomonitoringu programm ning suuremad uuringud jäävad 20–35 aasta taha, kus uuriti biomarkerite sisaldust elanikkonna ja põlevkivisektori töötajate hulgas. Antud uuringutes leiti suurenenud raskmetallide ning polüaromaatsete süsivesinike (PAH) metaboliitide sisaldus põlevkivisektori piirkonna elanike ja töötajate seas. Kuna vahepeelsel perioodil on toimunud olulised muutused keskkonna kvaliteedis, oleks oluline hinnata, kas need muutused peegelduvad ka biomarkerite tasemetes inimeste veres, juustes ja uriinis.

Prioriteetseteks biomarkeriteks, nii oma sisalduse kui võrreldavuse osas eelnevate uuringutega, oleks raskmetallide (uurida tuleks vähemalt Pb, Cd, Hg, Cu, Zn, Cr, As, Ni, V) sisaldus veres ja juustes, PAHi metaboliidid uriinis (kindlasti 1-hüdroksüüpüreen, aga soovitatavalt ka 1-hüdroksüüpüreen-glükuroniid, 1- ja 2-naftool) ning BTEXi (benseen, toluen, etüülbenseen ja ksüleen) metaboliidid uriinis. Kõigi nende ühendite määramiseks on teaduskirjanduses olemas detailsed meetodid ning Eesti laborites leidub vastav aparatuur.

Eesti biomonitoringu uuringu võiks läbi viia kokku kuni 1000 inimese hulgas, kuhu oleks kaasatud elanikke erinevatest Eesti piirkondadest ning ka erinevaid töötajate rühmasid (täpsem väljapakutud jaotus on esitatud töös tabelis 5). Eelnev ligi 35. aasta tagune biomonitoring näitas, et elavhõbeda sisaldused on suuremad hoopis Lääne-Eesti kalurite seas, mitte põlevkivisektori töötajatel. Vaid põlevkivisektori töötajaid analüüsides ning sisaldusi esitades võib ilma võrdluseta jõuda väärade lõppjäreldesteni. Peale selle kasutatakse käesoleval ajal endiselt pliidi sisaldavat laskemoona ning on mure, et see neurotoksiline raskmetall jõuab jahimeeste ja nende laste toidulauale. Palju tähelepanu on teiste Euroopa riikide biomonitoringu programmides (lisa 1) leidnud ka pestitsiidid (ja nende jäägid), mida tuleks analüüsida Eestiski. Juhul kui Eestis käivitatakse biomonitoringu programm, võiks selle fookus olla põlevkivisektoril kui ühel enam saastaval tootmisvaldkonnal, ent samal ajal võiksid sinna olla võrdlusrühmadena kaasatud ka teiste piirkondade elanikud ja töötajad.

Biomonitoringu esimeses faasis tuleks keskenduda kokkupuute biomarkeritele, ent koguda võiks ka täiendavad bioproovid biopanka, et hiljem uurida mõju biomarkereid. Toimuks see siis, kui on Euroopa üleselt kokku lepitud vastavates mõju biomarkerites ja nende määramise meetodikas. Käesoleval ajal on piiranguks asjaolu, et mõju biomarkerid ei ole piisavalt saasteainete põhised, et teha selle põhjal järelduisi teatud saasteainete ja allikate mõjust tervisele.

Kasutatud kirjandus

- Anderson, D., Hughes, J.A., Brinkworth, M.H., Cebulska-Wasilewska, A., Nizankowska, E., Graca, B., Veidebaum, T., Peltonen, K., Sorsa, M., 1999. Examination of ras oncoproteins in human plasma from healthy controls and workers exposed to petroleum emissions, including benzene-related compounds. *Mutat Res* 445, 167-173.
- Angerer, J., Ewers, U., Wilhelm, M., 2007. Human biomonitoring: State of the art. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 210, 201-228.
- Antonucci, A., Vitali, M., Avino, P., Manigrasso, M., Protano, C., 2016. Sensitive multiresidue method by HS-SPME/GC-MS for 10 volatile organic compounds in urine matrix: a new tool for biomonitoring studies on children. *Anal Bioanal Chem* 408, 5789-5800.
- Barrett, J.C., Vainio, H., Peakall, D., Goldstein, B.D., 1997. 12th meeting of the Scientific Group on Methodologies for the Safety Evaluation of Chemicals: susceptibility to environmental hazards. *Environ Health Perspect* 105 Suppl 4, 699-737.
- Bogovski, S., Muzyka, V., Razanov, V., Lang, I., Shmidt, N., Karlova, S., Veimer, S., Skepers, P., Lihtenštein, I., Hartfill, G.D., Kusova, J., Michka, V., 2004. Биомаркеры и профессиональный мониторинг воздействия выхлопных газов дизельных моторов на организм. *Med Tr Prom Ekol* 8, 19-23.
- Barros, N., Carvalho, M., Silva, C., Fontes, T., Prata, J.C., Sousa, A., Manso, M.C., 2019. Environmental and biological monitoring of benzene, toluene, ethylbenzene and xylene (BTEX) exposure in residents living near gas stations. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 82, 550-563.
- Bocca, B., Forte, G., Petrucci, F., Senofonte, O., Violante, N., Alimonti, A., 2005. Development of methods for the quantification of essential and toxic elements in human biomonitoring. *Ann Ist Super Sanita* 41, 165-170.
- Boerleider, R.Z., Roeleveld, N., Scheepers, P.T.J., 2017. Human biological monitoring of mercury for exposure assessment. *AIMS Environmental Science* 4, 251-276.
- Bonassi, S., Coskun, E., Ceppi, M., Lando, C., Bolognesi, C., Burgaz, S., Holland, N., Kirsh-Volders, M., Knasmueller, S., Zeiger, E., Carnesoltas, D., Cavallo, D., da Silva, J., de Andrade, V.M., Demircigil, G.C., Dominguez Odio, A., Donmez-Altuntas, H., Gattas, G., Giri, A., Giri, S., Gomez-Meda, B., Gomez-Arroyo, S., Hadjidekova, V., Haveric, A., Kamboj, M., Kurteshi, K., Martino-Roth, M.G., Montero Montoya, R., Nersesyan, A., Pastor-Benito, S., Favero Salvadori, D.M., Shaposhnikova, A., Stopper, H., Thomas, P., Torres-Bugarin, O., Yadav, A.S., Zuniga Gonzalez, G., Fenech, M., 2011. The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN(XL)): the role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat Res* 728, 88-97.
- Carter, J.A., Barros, A.I., Nóbrega, J.A., Donati, G.L., 2018. Traditional Calibration Methods in Atomic Spectrometry and New Calibration Strategies for Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Frontiers in Chemistry* 6.
- Castaño-Vinyals, G., D'Errico, A., Malats, N., Kogevinas, M., 2004. Biomarkers of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons from environmental air pollution. *Occup Environ Med* 61, e12.

- Choe, K.-Y., Gajek, R., 2016. Determination of trace elements in human urine by ICP-MS using sodium chloride as a matrix-matching component in calibration. *Analytical methods* 8.
- Chou, C.-H.S.J., 2003. Hydrogen sulfide: human health aspects. Concise International Chemical Assessment Document 53. World Health Organization, Geneva.
- Colles, A., Elena-Roxana, A., Cendeias, C., Ranzi, A., Demeter, Z., Hofer, A., Kowalska, M., Makris, K., Arrebola, J., Schoeters, G., Hough, R., Pérez-Carrascosa, F., Iavarone, I., Martin-Olmedo, P., Kalantzi, O., Ancona, C., Pasetto, R., Fletcher, T., Hoek, G., Hoogh, K.d., 2019. Human biomonitoring as a tool for exposure assessment in industrially contaminated sites (ICSs). Lessons learned within the ICS and Health European Network. *Epidemiologia e prevenzione* 43, 249-259.
- Den Hond, E., Govarts, E., Willems, H., Smolders, R., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., Schwedler, G., Seiwert, M., Fiddicke, U., Castano, A., Esteban, M., Angerer, J., Koch, H.M., Schindler, B.K., Sepai, O., Exley, K., Bloemen, L., Horvat, M., Knudsen, L.E., Joas, A., Joas, R., Biot, P., Aerts, D., Koppen, G., Katsonouri, A., Hadjipanayis, A., Krskova, A., Maly, M., Morck, T.A., Rudnai, P., Kozepesy, S., Mulcahy, M., Mannion, R., Gutleb, A.C., Fischer, M.E., Ligocka, D., Jakubowski, M., Reis, M.F., Namorado, S., Gurzau, A.E., Lupsa, I.R., Halzlova, K., Jajcay, M., Mazej, D., Tratnik, J.S., Lopez, A., Lopez, E., Berglund, M., Larsson, K., Lehmann, A., Crettaz, P., Schoeters, G., 2015. First steps toward harmonized human biomonitoring in Europe: demonstration project to perform human biomonitoring on a European scale. *Environ Health Perspect* 123, 255-263.
- Dugheri, S., Bonari, A., Gentili, M., Cappelli, G., Pompilio, I., Bossi, C., Arcangeli, G., Campagna, M., Mucci, N., 2018. High-Throughput Analysis of Selected Urinary Hydroxy Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by an Innovative Automated Solid-Phase Microextraction. *Molecules (Basel, Switzerland)* 23, 1869.
- Elvidge, T., Matthews, I.P., Gregory, C., Hoogendoorn, B., 2013. Feasibility of using biomarkers in blood serum as markers of effect following exposure of the lungs to particulate matter air pollution. *J Environ Sci Health C Environ Carcinol Ecotoxicol Rev* 31, 1-44.
- Gaudreau, É., Bérubé, R., Bienvenu, J.-F., Fleury, N., 2016. Stability issues in the determination of 19 urinary (free and conjugated) monohydroxy polycyclic aromatic hydrocarbons. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 408, 4021-4033.
- Gill, B., Mell, A., Shanmuganathan, M., Jobst, K., Zhang, X., Kinniburgh, D., Cherry, N., Britz-McKibbin, P., 2019. Urinary hydroxypyrene determination for biomonitoring of firefighters deployed at the Fort McMurray wildfire: an inter-laboratory method comparison. *Anal Bioanal Chem* 411, 1397-1407.
- Grova, N., Hardy, E.M., Meyer, P., Appenzeller, B.M., 2016. Analysis of tetrahydroxylated benzo[a]pyrene isomers in hair as biomarkers of exposure to benzo[a]pyrene. *Anal Bioanal Chem* 408, 1997-2008.
- Hansen, A.M., Mathiesen, L., Pedersen, M., Knudsen, L.E., 2008. Urinary 1-hydroxypyrene (1-HP) in environmental and occupational studies--a review. *Int J Hyg Environ Health* 211, 471-503.
- Idavain, J., Julge, K., Rebane, T., Lang, A., Orru, H., 2019. Respiratory symptoms, asthma and levels of fractional exhaled nitric oxide in schoolchildren in the industrial areas of Estonia. *Sci Total Environ* 650, 65-72.

- Idavain, J., Lang, K., Tomasova, J., Lang, A., Orru, H., 2020. Cancer Incidence Trends in the Oil Shale Industrial Region in Estonia. *Int J Environ Res Public Health* 17, 3833.
- Jacob, J., Seidel, A., 2002. Biomonitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine. *Journal of Chromatography B* 778, 31-47.
- Jones, D.R., Jarrett, J.M., Tevis, D.S., Franklin, M., Mullinix, N.J., Wallon, K.L., Derrick Quarles, C., Caldwell, K.L., Jones, R.L., 2017. Analysis of whole human blood for Pb, Cd, Hg, Se, and Mn by ICP-DRC-MS for biomonitoring and acute exposures. *Talanta* 162, 114-122.
- Kim, K.H., Jahan, S.A., Kabir, E., Brown, R.J., 2013. A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects. *Environ Int* 60, 71-80.
- Kivistö, H., Pekari, K., Peltonen, K., Svinhufvud, J., Veidebaum, T., Sorsa, M., Aitio, A., 1997. Biological monitoring of exposure to benzene in the production of benzene and in a cokery. *Sci Total Environ* 199, 49-63.
- Knudsen, L.E., Gaskell, M., Martin, E.A., Poole, J., Scheepers, P.T., Jensen, A., Autrup, H., Farmer, P.B., 2005. Genotoxic damage in mine workers exposed to diesel exhaust, and the effects of glutathione transferase genotypes. *Mutat Res* 583, 120-132.
- Krupp, D., Doberstein, N., Shi, L., Remer, T., 2012. Hippuric Acid in 24-Hour Urine Collections Is a Potential Biomarker for Fruit and Vegetable Consumption in Healthy Children and Adolescents. *The Journal of Nutrition* 142, 1314-1320.
- Kuljukka-Rabb, T., Nylund, L., Vaaranrinta, R., Savela, K., Mutanen, P., Veidebaum, T., Sorsa, M., Rannug, A., Peltonen, K., 2002. The effect of relevant genotypes on PAH exposure-related biomarkers. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 12, 81-91.
- Kuljukka, T., Savela, K., Vaaranrinta, R., Mutanen, P., Veidebaum, T., Sorsa, M., Peltonen, K., 1998. Low response in white blood cell DNA adducts among workers in a highly polluted cokery environment. *J Occup Environ Med* 40, 529-537.
- Kuljukka, T., Vaaranrinta, R., Mutanen, P., Veidebaum, T., Sorsa, M., Kalliokoski, P., Peltonen, K., 1997. Assessment of occupational exposure to PAHs in an Estonian coke oven plant- correlation of total external exposure to internal dose measured as 1-hydroxypyrene concentration. *Biomarkers* 2, 87-94.
- Kuljukka, T., Vaaranrinta, R., Veidebaum, T., Sorsa, M., Peltonen, K., 1996. Exposure to PAH compounds among cokery workers in the oil shale industry. *Environ Health Perspect* 104 Suppl 3, 539-541.
- Kyrtopoulos, S.A., 2006. Biomarkers in environmental carcinogenesis research: striving for a new momentum. *Toxicol Lett* 162, 3-15.
- Ladeira, C., Viegas, S., 2016. Human Biomonitoring – An overview on biomarkers and their application in Occupational and Environmental Health.
- Lewis, R.J., Copley, G.B., 2015. Chronic low-level hydrogen sulfide exposure and potential effects on human health: a review of the epidemiological evidence. *Crit Rev Toxicol* 45, 93-123.
- Li, M., Wang, Q., Zhu, J., Li, N., Zou, X., 2017. A simple analytical method of determining 1-hydroxypyrene glucuronide in human urine by isotope dilution with ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 409, 1513-1518.

- Lin, T.-J., Guo, Y.L., Hsu, J.-C., Wang, I.J., 2018. 2-Naphthol Levels and Allergic Disorders in Children. *Int J Environ Res Public Health* 15, 1449.
- Manno, M., Viau, C., Cocker, J., Colosio, C., Lowry, L., Mutti, A., Nordberg, M., Wang, S., 2010. Biomonitoring for occupational health risk assessment (BOHRA). *Toxicol Lett* 192, 3-16.
- Martuzzi, M., Pasetto, R., Martin-Olmedo, P., 2014. Industrially contaminated sites and health. *Journal of environmental and public health* 2014, 198574-198574.
- Moradi, M., Hopke, P., Hadei, M., Eslami, A., Rastkari, N., Naghdali, Z., Kermani, M., Emam, B., Farhadi, M., Shahsavani, A., 2019. Exposure to BTEX in beauty salons: biomonitoring, urinary excretion, clinical symptoms, and health risk assessments. *Environ Monit Assess* 191, 286.
- Muzyka, V., Bogovski, S., Scheepers, P., Volf, J., Kusova, J., 2003. Effects of occupational exposure to diesel exhaust on porphyrin metabolism in lymphocytes of workers employed at black coal and oil-shale mines. *American Journal of Industrial Medicine* 44, 70-74.
- Muzyka, V., Bogovski, S., Viitak, A., Veidebaum, T., 2002. Alterations of heme metabolism in lymphocytes and metal content in blood plasma as markers of diesel fuels effects on human organism. *Sci Total Environ* 286, 73-81.
- Muzyka, V., Scheepers, P.T.J., Bogovski, S., Lang, I., Schmidt, N., Ryazanov, V., Veidebaum, T., 2004. Porphyrin metabolism in lymphocytes of miners exposed to diesel exhaust at oil shale mine. *Science of The Total Environment* 322, 41-50.
- Muzyka, V., Veimer, S., Schmidt, N., 1998. Particle-bound benzene from diesel engine exhaust. *Scand J Work Environ Health* 24, 481-485.
- Orru, H., Idavain, J., Pindus, M., Orru, K., Kesanurm, K., Lang, A., Tomasova, J., 2018. Residents' Self-Reported Health Effects and Annoyance in Relation to Air Pollution Exposure in an Industrial Area in Eastern-Estonia. *Int J Environ Res Public Health* 15.
- Orru, H., Triin, V., Julge, K., RebaneTiina, Muusikus, M., Maasikmets, M., Sikk, A., Sudakova, D., Tamm, T., Parsova, D., Lukk, M., Aidla, K., Albrecht, L., Ruut, J., Tomasova, J., 2019. Meetodika väljatöötamine ja rakendamine välisõhuseisundi ning lapsee astma ja teiste allergiahaiguste vaheliste seoste leidmiseks põlevkivitööstusest mõjutatud aladel – METRAK. Tartu Ülikool, Eesti Keskkonnauuringute Keskus, Terviseamet, Tartu, Tallinn.
- Paju, M., Vainumäe, K., Heinsoo, A., Maasikmets, M., Saidla, M.-E., Vill, M., 2016. Raskmetallide, püsivate saasteainete ja ülipeente osakeste eriheidete määramine põlevkivi termilisel töötlemisel. Eesti Keskkonnauuringute Keskus OÜ, Tallinn.
- Pille, V., Muzõka, V., Bogovski, S., Viitak, A., Veidebaum, T., 2004. Täiendavad võimalused pikaajaliste kutseekspositsioonide toksilise toime hindamiseks. *Eesti Arst* 83, 806-810.
- Rynõ, M., Anttinen-Klemetti, T., Vaaranrinta, R., Veidebaum, T., Farmer, P.B., Peltonen, K., 2003. S -phenylcysteine adduct concentration in serum albumin of countryside residents and factory workers in Estonia. *Toxicological & Environmental Chemistry* 85, 243-252.
- Saare, K., Kabral, N., Maasikmets, M., Teinemaa, E., 2019. Välisõhu kvaliteedi seire 2018. Eesti Keskkonnauuringute Keskus, Tallinn.
- Saare, K., Kabral, N., Maasikmets, M., Teinemaa, E., 2020. Välisõhu kvaliteedi seire 2019. Eesti Keskkonnauuringute Keskus, Tallinn.

- Sams, C., 2017. Urinary Naphthol as a Biomarker of Exposure: Results from an Oral Exposure to Carbaryl and Workers Occupationally Exposed to Naphthalene. *Toxics* 5, 3.
- Scheepers, P.T., Coggon, D., Knudsen, L.E., Anzion, R., Autrup, H., Bogovski, S., Bos, R.P., Dahmann, D., Farmer, P., Martin, E.A., Micka, V., Muzyka, V., Neumann, H.G., Poole, J., Schmidt-Ott, A., Seiler, F., Volf, J., Zwirner-Baier, I., 2002. BIOMarkers for occupational diesel exhaust exposure monitoring (BIOMODEM)--a study in underground mining. *Toxicol Lett* 134, 305-317.
- Scheepers, P.T., Micka, V., Muzyka, V., Anzion, R., Dahmann, D., Poole, J., Bos, R.P., 2003. Exposure to dust and particle-associated 1-nitropyrene of drivers of diesel-powered equipment in underground mining. *Ann Occup Hyg* 47, 379-388.
- Schramel, P., Begerow, J., Emons, H., 1999. The use of ICP-MS for human biomonitoring. *Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials* 6, 1-45.
- Sexton, K., L.Needham, L., L.Pirkle, J., 2004. Human Biomonitoring of Environmental Chemicals: Measuring chemicals in human tissues is the "gold standard" for assessing people's exposure to pollution. *American Scientist* 92, 38-45.
- Siirde, A., Pihu, T., Konist, A., Järvik, O., Nešumajev, D., Maaten, M., Rannaveski, R., Sulg, M., Kirsimäe, K., Paiste, K., Liira, M., Mõtsep, R., Somelar, P., Leben, K., Paaver, P., 2019. Põlevkivituhkade ohtlikkuse uuring. Tallinna Tehnikaülikooli Energiatehnoloogia instituut ja Tartu Ülikooli Geoloogia osakond, Tallinn.
- Silla, R., 1991. Laste tervislikus seisundis toimunud muutuste hinnang, mis on seotud väliskeskkonna kahjulike tegurite mõjuga Sillamäel, Kohtla-Järvel, Narvas ja Tartus ning väliskeskkonna kahjulike faktorite uurimine nendes. EV TM Profülaktilise Meditsiini TU Instituut, Tallinn.
- Silla, R., Teoste, M., Ostrat, A., Võžull, D., Salijeva, K., Haas, L., 1994. Eesti elanikkonna tervise ja elutingimuste valikuline uurimine. EV Sotsiaalministeerium Profülaktilise Meditsiini Instituut, Tallinn.
- Sørensen, M., Poole, J., Autrup, H., Muzyka, V., Jensen, A., Loft, S., Knudsen, L.E., 2004. Benzene exposure assessed by metabolite excretion in Estonian oil shale mineworkers: influence of glutathione s-transferase polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13, 1729-1735.
- Strickland, P., Kang, D., 1999. Urinary 1-hydroxypyrene and other PAH metabolites as biomarkers of exposure to environmental PAH in air particulate matter. *Toxicol Lett* 108, 191-199.
- Sun, L., Zhu, S., Zheng, Z., Sun, J., Zhao, X.-E., Liu, H., 2020. 9-Plex ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of free hydroxyl polycyclic aromatic hydrocarbons in human plasma and urine. *Journal of Chromatography A* 1623, 461182.
- Surrallés, J., Autio, K., Nylund, L., Järventaus, H., Norppa, H., Veidebaum, T., Sorsa, M., Peltonen, K., 1997. Molecular cytogenetic analysis of buccal cells and lymphocytes from benzene-exposed workers. *Carcinogenesis* 18, 817-823.
- Zhang, X., Hou, H., Xiong, W., Hu, Q., 2015. Development of a method to detect three monohydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine by liquid chromatographic tandem mass spectrometry. *Journal of analytical methods in chemistry* 2015, 514320-514320.

- Zobel, M., Göen, T., Belov, V., Klotz, K., 2017. Reliable quantification of 1,2-dihydroxynaphthalene in urine using a conjugated reference compound for calibration. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 409, 6861-6872.
- Teinemaa, E., Maasikmets, M., Kesanurm, K., Vainumäe, K., Kabral, N., Ebbe, A., 2012. Kompleksne välisõhu kvaliteedi uuring ja modelleerimine Kiviõli linnas ja emissiooni mõõtmine Kiviõli Keemiatööstuse OÜ põhilistest saasteallikatest. Eesti Keskkonnauuringute Keskus, Tallinn.
- Teinemaa, E., Maasikmets, M., Saare, K., Vill, M., Paju, M., 2018. Õhukvaliteedi andmete kogumine ja aruandlus: 2017-2018 a. - Kiviõli mõõtmised. Eesti Keskkonnauuringute Keskus, Tallinn.
- Thermo Elemental, 2001. AAS, GFAAS, ICP or ICP-MS? Which technique should I use? An elementary overview of elemental analysis. Thermo Elemental, Franklin.
- Timbrell, J.A., 1998. Biomarkers in toxicology. *Toxicology* 129, 1-12.
- Valverde, M., Rojas, E., 2009. Environmental and occupational biomonitoring using the Comet assay. *Mutat Res* 681, 93-109.
- Wang, Y., Zhang, W., Dong, Y., Fan, R., Sheng, G., Fu, J., 2005. Quantification of several monohydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal Bioanal Chem* 383, 804-809.
- Watson, W.P., Mutti, A., 2004. Role of biomarkers in monitoring exposures to chemicals: present position, future prospects. *Biomarkers* 9, 211-242.
- WHO, 2012a. Biomonitoring-based indicators of exposure to chemical pollutants. WHO Regional Office for Europe Copenhagen.
- WHO, 2012b. Contaminated sites and health. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen.
- WHO, 2013. Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP Project: Technical Report. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen.
- WHO, 2015. Human biomonitoring: facts and figures. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen.
- Viau, M.B., 1999. Urinary 1-hydroxypyrene as a biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: biological monitoring strategies and methodology for determining biological exposure indices for various work environments. *Biomarkers* 4, 159-187.
- Viitak, A., 1987. Изучение содержания некоторых металлов в крови и волосах у жителей Эстонской ССР. University of Tartu, Tartu.
- Viitak, A., Kahn, H., Vilks, A., Hödrejärvi, H., 1998. Pb ja Cd in the blood and hair of the inhabitants of Estonian industrial regions, Abstracts of the republican IV conference in ecology, MArch 23-25, 1988, Tartu, pp. 165-166.
- Viitak, A., Volynsky, A.B., 2006. Simple procedure for the determination of Cd, Pb, As and Se in biological samples by electrothermal atomic absorption spectrometry using colloidal Pd modifier. *Talanta* 70, 890-895.
- Wilschefski, S.C., Baxter, M.R., 2019. Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: Introduction to Analytical Aspects. *The Clinical biochemist. Reviews* 40, 115-133.
- Xu, X., Zhang, J., Zhang, L., Liu, W., Weisel, C.P., 2004. Selective detection of monohydroxy metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine using liquid

chromatography/triple quadrupole tandem mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom 18, 2299-2308.

LISAD

Lisa 1. HBM4EU projekti raames kaardistatud rahvuslikud biomonitoringu programmid

Uuringu nimi	Akro- nüüm	Riik	Peri- ood	Keda uuriti	Proovivõtu maatriks	Ained	Uurita- vate arv
<i>DEMO</i> nstration of a study to <i>CO</i> ordinate and <i>Per</i> form Human biomonitoring on a European Scale	DEMOCOPHES (LIFE09 ENV/BE /000410)	Küpros	2010-2017	6-12 a lapsed ja nende emad	Uriin	Kotiniin	120
<i>German Environmental Specimen Bank</i>	ESB	Saksa- maa	1985	20-29 a üliõpilased	Uriin, veri, vereplasma	Cd, PFCd, bisfenool A	30 naist ja 30 meest
<i>STP 1 Reference Newborn</i>	FLEHS I Ref New-born	Belgia	2002-2020	Emad ja vast-sündinud	Nabaväädiveri	PCB, kloreeritud pestitsiidid, dioksiinid, raskmetallid	1996 ema-lapse paari
<i>Urinary Levels of Bisphenol A, Triclosan and 4-Nonylphenol in a General Belgian Population</i>	–*	Belgia	2011-2012	Üld-rahvastik	Uriin	Bisfenol A, triklosaan, 4-nonüülfenool	–
<i>STP 1 Reference Adolescents</i>	FLEHS I Ref Ado	–	2003-2004	Vastsündi-nud aastail 1988 ja 1989	Veri, vereseerum, uriin	Pb, klorobenseen, pp-DDE, PCBd, Cd, tt-mükoonhape, 1-OHP	1679
<i>Environment Agency Austria</i>	EAA	Austria	2020	>6 a	Uriin	Ftalaadid ja bisfenool-A	595
<i>STP 1 Reference Adults</i>	FLEHS I Ref Adult	Belgia	2004-2005	50-65 a	Veri, uriin	Pb, hekso-klorobenseen, dioksiinid, furaa-nid, pp-DDE, PCB, tt-mükoonhape, 1-OHP	1534
<i>Centre of Excellence for Reproductive and Regenerative Medicine</i>	CERRM	Hor- vaatia	2017-2019	Enne-aegsena sündinud lapsed	–	–	50
<i>Constantine the Philosopher University in Nitra</i>	UKF	Slo- vakkia	2020	19-69 a töötajad	Uriin	DEHP, DnBP, DiBP, DEP, DMP, DiNP, DnOPmetaboliidid	237
<i>Andalusian Biomonitoring in Andalusia</i>	–	His- paania	2012	Üle 16 a	Vereseerum, roe	PCBd jt orgaanilised saasteained	–

<i>Environment Agency Austria</i>	EAA	Austria	2016	25-50 aastased	Uriin	PFCd	–
<i>Exposure to Phthalates and BFRs in Israeli Birth Cohort</i>	–	israel	2013	Naised	Uriin, vereseerum	PCBd, ftalaadid	1180
<i>Breast Cancer Study on Environmental and Lifestyle Risk Factors-2</i>	BCAS-2-LSMU	Leedu	2007-2011	Rinnavähki haigestunud	Uriin	–	1755
<i>STP 3 Reference Newborns</i>	FLEHS III Ref New-born	Belgia	2012-2015	Vast-sündinud	Nabaväädi-vereplasma	Raskmetallid, PFOSid jt orgaanilised saasteained	1269
<i>Israel Biomonitoring Study</i>	IBS	israel	2010-2012	>17 a	Uriin	Bisfenool A	249
<i>RAV MABAT Biomonitoring Study</i>		israel	2014	4-12 a	Uriin	Organofosfaatsed pestitsiidid	-
<i>Environmental Exposure in Israeli Children With and Without Acute Respiratory Symptoms: a Case-Control Study</i>	–	israel	2014	3-12 a erakorralise meditsiini osakonna (EMO) külastajad	–	–	–
<i>Health Related Environmental Monitoring - Children</i>	HÄMI – Children	Rootsi	1978	4-18 a lapsed	Uriin, veri	Bisfenool A, leegiaeglustid, RFCd, 1-OHP, pestitsiidid, triklosaan	–
<i>Environmental Exposures and Fetal Growth: The Haifa Pregnancy Cohort Study</i>	–	israel	2017	18-44 a rasedad	–	–	50
<i>PBPK/PD Modeling of Bisphenol A and its Analogues: The Mixture Approach</i>	MODEL BIS	Hispaania	2017-2019	-	Uriin, vereseerum	Bisfenool A,S,F	-
<i>Estudio Multi Caso Control de Cáncer en España</i>	MCC-SPAIN	Hispaania	2015	25-85 a vähki haigestunud	Uriin, veri varbaküüned	Cd jt (rask)metallid	6000

<i>“Womenbiopop – Linking Environment and Health – A Country-based Study on Women of Reproductive Age”</i>	LIFE+ WOMEN-BIOPOP	Itaalia	2010-2013	20-40 a naised	Vereseerum	PCDDd, PCDFd, DL-PCBd ja NDL-PCBd	479
<i>3xG Study</i>	3xG	Belgia	2010	Rasedad	Nabaväädi veri, uriin	BPA, PFCd, raskmetallid, PCBd, tt-mükoonhape	148 (eesmärgiga kokku 300)
<i>Health and Environment-Wide Associations Base on Large Population Surveys</i>	HEALS	Hispaania	2013	Rasedad sünnikohordist	Vereplasma, vereseerum, rinnapiim, uriin, platsenta	DEPH, bisfenool A, raskmetallid	-
<i>Environment Agency Austria</i>	EAA	Austria	2008-2011	20-50 ja 6-11 a ema-lapse paarid	Vereplasma	Ftalaadid, bisfenool A, PBDEd jt orgaanilised saasteained	92 naist ja last
<i>Bisphenols and Thyroid Function</i>	THYROCHEM	Küpros	2014	–	Uriin	Bisfenool A, F ning kloro-BPA	120
<i>PRENATAL cohort</i>	PRE-NATAL	Slovakkia	2008-2015	Rasedad ja hiljem nende lapsed	Nabaväädi-vereseerum, rinnapiim	PFCd, BDEd jt orgaanilised saasteained	323 ja 238
<i>Biomonitoring Study of Environmental Contaminants</i>	BIO-AMBI-ENT.ES	Hispaania	2008	Töötajad vanuses >16	Veri	Ftalaadid, PFCd, PBDEd, 1-OHP	1936
<i>Study of PFOS/PFOAS in Serum and Breast Milk</i>	–	Hispaania	2007	27-29 a surnud (maksaveri) ja 30-39 a naised (rinnapiim)	Vereseerum, rinnapiim	PFCd	–
<i>Improvement of Infrastructure for Emergency Aid for Injuries and Accidents of External Causes</i>	–	Leedu	2018	Mürgitusega patsiendid	–	–	–
<i>Study of PBDEs in Human Milk</i>	–	Hispaania	2007	–	Rinnapiim	PBDEd	–
<i>Study of Cadmium in Human Tissues</i>	–	Hispaania	2007	–	Aju, kopsu, neeru ja maksakude ning luud	Cd	–

<i>Etude Longitudinale Depuis l'Enfance</i>	ELFE	Prantsusmaa	2011	Emad ja nende lapsed, s.h kaksikud	Mekoonium, stools, nabaväädi veri	–	320 emad ja 349 last
<i>Biomonitoraggio di Sostanze Perfluoroalchiliche (PFAS) in Alcuni Ambiti del Territorio Della Regione del Veneto</i>	HBM of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) in Selected Areas of the Veneto Region	Itaalia	2015	20-50 a, üldrahvastik ja farmerid	Vereseerum	PFCd	629
<i>Uranium Mines and Their Residues - Effects on the Health of the Population</i>	Min-Urar	Portugal	2002-2017	45-64 aastased vähipatsiendid	–	Pb, Cu, Zn, Po	312
<i>DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale</i>	DEMOC OPHES	Slovakkia	2010-2012	Üle 45 a naised	Uriin	Kotiniin	240
<i>Biomonitoring Study on Enviromental Contaminants in Taranto Area</i>	–	Itaalia	2014-2016	20-40 aastased naised	Uriin	Naftaleeni, fluoreeni ja püreeni metaboliidid	121
<i>Stockholm Children Children Allergy and Environmental Prospective Birth Cohort Study</i>	BAMSE	Rootsi	1994	Imikud ja hilisemad kordus-uuringud vanuses 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24 a	–	–	1000 uuritavat
<i>Amirim Study on Exposure of Vegetarians to Endocrine Disrupting Chemicals</i>	–	Iisrael	2013-2016	üle 17 aastased taime-toitlased	Uriin	–	42
<i>Jerusalem Environment Mother and Child Study</i>	–	Iisrael	2011	Rasedad	Amniovedelik, uriin	–	400

	IMPAS-TRA	Belgia	2016-2017	Pargi hooldustöötajad vanuses 25-65 a	Uriin	1-OHP, naftoolid, nitropüreen, SPMA	50
<i>ENVIRonmental influence ON AGEing in early life</i>	ENVI-RON-AGE	Belgia	2012-2018	Vastsündinud	Uriin, veri	Tahm uriinis, telomeeride pikkus	–
<i>Assessment of the Environmental Levels and Predictors of Exposure to Some Endocrine Disruptors in a Belgian Adult Population</i>	–	Belgia	2015-2016	Üle 18 a	Uriin	Ftalaadid, pestitsiidid, Hg	252
<i>Postnatal Exposure of Infants to Polybrominated Diphenyl Ethers</i>	BDEINTAKE	Slovakkia	2013-2016	Üle 30 a naised Primiparae	Rinnapiim	PBDEd, PBBd	83
<i>National HBM Survey</i>	SLO_HBM	Slovakkia	2007-2015	20-45 a	Veri, uriin, rinnapiim	Pb, Hg, As, Cu, Zn, Se, PCBd, dioksiinid, furaanid	–
<i>Assessment of Exposure of Walloon Population to Currently Used Pesticides in Wallonia</i>	EXPOPESTEN	Belgia	2014-2017	9-12 a lapsed	Uriin	Suur hulk erinevaid pestitsiide	259
	PCB cohort	Slovakkia	2001-2017	Töötavad naised	Uriin, rinnapiim, veri	PCBd	–
<i>A Study of Exposure of the Human Population of Slovakia to Dioxins and Related Compounds</i>	–	Slovakkia	2006-2009	Vähemalt 18 aastased	Vereseerum, rinnapiim	PBDEd, dioksiinid	60
<i>Chemicals in Mothers and Their Newborn</i>	Um-Muki	Austria	2009-2012	18-45 a rasedad	Veri	Bisfenool A, PFCd	80
<i>The National Food, Nutrition and Physical Activity Survey</i>	IAN-AF	Portugal	2015-2016	3 kuu kuni 84 a	Uriin	Mükotoksiinid	90

<i>PELAGIE Mother-Child Cohort</i>	–	Prant-susmaa	2002	Naised esimesel raseduse trimestril	Uriin, veri, nabaväädivere seerum	Erinevad orgaanilised ühendid, sh pestitsiidid	396
<i>(Central) European Longitudinal Study on Parents and Children</i>	(C)EL-SPAC	Tšehhi	1991-2030	Vastsündinud ja nende vanemad	DNA, veri ja uriin	–	–
<i>COPENHAGEN Puberty Study</i>	CPH-PUB	Taani	2006-2017	Koolilapsed	–	–	1000
<i>COPENHAGEN Minipuberty Study</i>	CPH-MINI-PUB	Taani	2017-2019	Vastsündinud ja nende vanemad	–	–	–
<i>Health Surveillance System of the Population Living Near the Waste-to-Energy Plant of Turin, Northern Italy</i>	SPoTT	Itaalia	2013	35-69 a	Uriin	Naftalleeni, fluoreeni ja püreeeni metaboliidid, PCCd, PCBd, raskmetallid	196
<i>Ambiente e Biomonitoraggio nell'area di Civitavecchia</i>	ABC	Itaalia	2013-2015	35-69 a töötajad	Uriin, veri (vaid plii)	Raskmetallid	1177
<i>German Environmental Survey 2014-2017</i>	GerES V	Saksa-maa	2013-2017	3-17 a	Uriin, veri, vereplasma	DMPd, bisfenool A, PFCd, 1-OHP jt, raskmetallid, glüfosaadi jt pestitsiidide jäägid	400/2000
<i>Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe</i>	HAPIEE	Inglis-maa	2002	45-69 a	–	–	–
<i>Central Sweden Cohort & Biobank</i>	CSC&B, (or SMC and COSM)	Rootsi	1987	Sündinud 1914-1952	–	–	–
<i>Biomonitoring de Référence des Pesticides</i>	BIO-PEST	Belgia	2017-2020	Farmerid, 18-80 a	–	Pestitsiidid nagu glüfosaat ja metaboliidid, karbamaat, mancozeb jt.	50
<i>Programma per il Biomonitoraggio dell'esposizione della Popolazione Italiana</i>	PROBE	Itaalia	2008-2010	13-15 ja 18-65 a	Veri, vereseerum	Rask- jt metallid (Sb, As, Be, Cd, Cr, Co, Ir, Pb, Mn, Hg, Mo, Ni, Pd, Pt, Rh, Tl, Sn, W, U ja V)	-

<i>Central European Longitudinal Study on Parents and Children - The Next Generation</i>	CELS-PAC - TNG	Tšehhi	2015-2035	Vast-sündinud	–	Näiteks pestitsiidid, ainete segud	Eesmärk 10 000
<i>Male Reproductive Health Study</i>	–	Taani	1996-2018	Üle 18 a mehed	Seemnevedelik, uriin, vereseerum	Ftalaadid, bisfenool A, PFCd	900
<i>Amniocentesis Cohort at dept. of Growth and Reproduction, RegionH</i>	AC_Rigs hospitalet	Taani	2011-2018	Üle 18 a rasedad naised	Uriin, vereseerum, amniovedelik	Ftalaatide metaboliidid, bisfenool A,S,F, UV-filter bensofenol, parabeesid, triklosaan	107
<i>Impatto Sul Neurosviluppo Cognitivo e Comportamentale Dell'Esposizione Ambientale a Fitosanitari Nell'Areadi Trento: Gruppo di Bambini in età Scolare (6-12 anni)</i>	–	Itaalia	2018-2021	6-12 a	Uriin	As, Hg, Mn, Se, Zn, pestitsiidid	400
<i>Impact of Environment to Newborns</i>	–	Tšehhi	2016	18-40 a rasedad ja nende lapsed	Uriin	PAHid metaboliidid	200
<i>Impatto Dell'Esposizione Ambientale a Fitosanitari Nell'Area di Trento: Coorte di Adulti Residenti (60-70 anni)</i>	–	Itaalia	2018-2023	60-70 a	Veri, juuksed, uriin	As, Hg, Mn, Pb, Zn, Se ja pestitsiidid	–
<i>Impatto Sul Neurosviluppo Cognitivo e Comportamentale Dell'Esposizione Ambientale a Fitosanitari Nell'Area di Trento: Coorte di Madre-Bambino</i>	–	Itaalia	2018	Üle 18 a	Veri, juuksed, uriin, rinnapiim nabavädiveri	As, Hg, Mn, Pb, Zn, Se ja pestitsiidid	–
<i>German Environmental Survey 2017-2022</i>	GerES VI	Saksa-maa	2017-2020	18-79 a	Uriin, veri, vereplasma	–	–
<i>CZ - Human Biomonitoring Survey</i>	CZ-HBM	Tšehhi	2009-2016	18-29 a	Uriin, rinnapiim, vereseerum	–	378

<i>Contribution to the Human Exposure Assessment Related to Substitutes and Derivatives of Bisphenol A and to the Associated Hazard Characterisation</i>	NEW-PLAST	Prant-susmaa	2013-2016	Üle 18 a	–	Bisfenool A,S,F ning 15 teist analoogi	–
<i>Northern Adriatic Cohort</i>	NAC II	Itaalia	2013-2016	7 a	Uriin, juuksed	As ja arseeni sisaldavad ained, Hg, Mn, Pb, Cr, Se	–
<i>Northern Adriatic Cohort - on Going Study</i>	NAC II	Itaalia	2017	8 a	–	As ja arseeni sisaldavad ained, Hg, Mn, Se	–
<i>A Biomonitoring Study of Firefighters and Recruits Under Education as Smoke Divers</i>	BIO-BRAND	Taani	2015-2017	Tule-tõrjajaks õppijad	Uriin, veri	1-OHP ja PAHid nahal, DNA kahjustused, põletikumarkerid	Ligi 200
<i>The Cohort of 60 years old Men and Women</i>	60yo	Rootsi	1998	lga kolmas 1998. a 60-aastane kutsuti osalema	Veri (vaid biobank)	–	–
<i>Studi di Biomonitoraggio e Tossicità degli Inquinanti Presenti nel Territorio di Taranto (ongoing)</i>	–	Itaalia	2017, 2018	6-12 a	Veri, uriin	As ja tema ühendid, Cd, Mn, Hg, Se, Pb	–
<i>Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance</i>	ELFE	Prant-susmaa	2011-2019	Vastsündinud lapsed ja nende emad	Mekoonium, väljaheited, nabaväädivere kude, uriin	Ftalaadid, bisfenool A, PFCd, BDEd, B, Cd	989
<i>Health Effects of Occupational Exposure to Combustion Particles - a Study on Volunteers Performing as Train Conductors</i>	BIOTRACK	Taani	2016-2019	Rongiga reisijad	Uriin, vereplasma	Põletikumarkerid (IL-6, IL-8, SAA, CRP, I-CAM, V-CAM)	35
<i>Odense Child Cohort</i>	OCC	Taani	2010	Rasedad naised	Uriin, vereseerum	–	865
<i>Breast Cancer Study on Environmental and Lifestyle Risk Factors-1</i>	BCAS-1-LSMU	Leedu	2006-2008	Rinnavähki haigestunud	Uriin, veri, vähikude	Cd	106

<i>SEPAGES Mother-Child Cohort - A Follow-up of Early-life Environmental Exposures and Health</i>	SEPA-GES	Prantsusmaa	2014-2017	Üle 17 a rasedad	Uriin, nabaväädiveri	Ftalaadid, trikloosan, parabeenid, bisfenool A,S,F,SF,B	400
<i>Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) - Fetal and Neonatal Exposure</i>	–	Taani	2007-2010	Rasedad naised	Vereplasma, nabaväädiveri, rinnapiim, platsenta	PBDEd, kloororgaanilised saasteained, PAHid, raskmetallid	51
<i>Updating the Reference Limits for the Non-Occupationally Exposed Population in Finland</i>	–	Soome	2011	Üldrahvastik, kel puudub tööl kokkupuude uuritavate saasteainetega	Veri, uriin	Bisfenool A, 1-OHP, 2-naftool	~140
<i>Refined Risk Assessment for Children's Health from Arsenic Exposure in Zagorje ob Savi Municipality</i>	–	Sloveenia	2015-2017	3-5 a	Uriin	As ja tema ühendid	–
<i>French National Nutrition Survey</i>	ENNS	Prantsusmaa	2005-2012	4-74 a	Uriin (metallid), vereseerum (orgaanilised ühendid), veri (Pb), juuksed (Hg)	Sb, As, Cr, Co, Pb, Hg, Ni, Sn, U, V, PCBd, pyrethroids (F-BPA, 3-PBA, cis-Br2CA, cis-Cl2CA, trans-Cl2CA), kloororgaanilised ühendid, fosfoorgaanilised ühendid	2102
<i>STP 2 Reference Newborns</i>	FLEHS II Ref Newborn	Belgia	2007	Vastsündinud ja nende emad	Nabaväädiveri, vereplasma	w_MECPP, w_MEHHP, w_MEOHP, w_MEHP, PFCd, ftalaadid	255
<i>Environment Agency Austria</i>	EAA	Austria	2013	Reproduktiivne naised	Rinnapiim	BDEd	–
<i>Croatian Institute of Public Health</i>	CIPH	Horvaatia	2015-2016	Vastsündinud ja nende emad	Juuksed	Hg ja tema ühendid	290
<i>Remediation Program of the Upper Meža Valley - "Living with lead"</i>	–	Sloveenia	2004-2022	2-4 a lapsed	–	Pb	178

<i>STP 2 Reference Adolescents</i>	FLEHS II Ref Ado	Belgia	2007	14-15 a	Uriin, veri	Ftalaadid, bisfenool A, BDEd, BaP, PAHid metaboliidid	206
<i>STP 3 Reference Adolescents</i>	FLEHS III Ref Ado	Belgia	2012-2015	Sündinud 1997, 1998 ja 1999	Uriin, veri	Ftalaadid, Pb, Mn, Cu, Tl, As, PCB, DDE, HCB, TN, OX, BHCH, Calux, tt-mükoonhape, As-metaboliidid	207
<i>DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale</i>	DEMOC OPHES-SPAIN	Hispaania	2010-2012	Emad <45 ja lapsed 6-11 a	Uriin	Ftalaadid, bisfenool A, kotiniin, Hg	240-268
<i>STP 2 Reference Adults</i>	FLEHS II Ref Adult	Belgia	2008-2009	20-40 a	Uriin, vereseerum	Ftalaadid, PFCd, 1-OHP jt PAHid metaboliidid, BaP	197
<i>STP 3 Hotspot Gentse Kanaalzone</i>	FLEHS III HOTSP OT_GKZ	Belgia	2012-2015	Sündinud 1997, 1998 ja 1999	Veri, uriin	Pb, Mn, Cu, Tl, As, PCB, DDE, HCB, TN, OX, BHCH, Calux, tt-mükoonhape, As-metaboliidid	200
<i>HBM Within the Norwegian Mother and Child Cohort Study</i>	NIPH MoBa	Norra	2009	15-55 a rasedad	Uriin, veri, vereplasma	Ftalaadid, PFCd	116-2982
<i>Norwegian Environmental Biobank, Part II</i>	NEB II	Norra	2015	Emad, isad ja lapsed	Veri, vereseerum, uriin	–	–
<i>Andalusian Biomonitoring Project</i>	–	Hispaania	2012	Üle 16 aastased	Väljaheited, uriin, vereseerum	PCBd, kloororgaanilised pestitsiidid	–
<i>Occupational Exposure to Mycotoxins</i>	MycoPreval	Portugal	2017-2020	Orgaanilise tolmuga kokkupuutuvad töötajad	Veri, uriin	Mükotoksiinid	40
<i>STP 3 Reference Adults</i>	FLEHS III Ref Adult	Belgia	2012-2015	Sündinud aastatel 1949-1963	Uriin, veri	Bisfenool A, PFCd, Tl, Cu, As, Ni, Cr, Sb, Hg, PCBd, DDE, HCB, TN, OX, BHCH, Calux, pestitsiidid	194-209
<i>Environment Agency Austria</i>	EAA	Austria	2013	Reproduktiivnaised	Rinnapiim	PFCd	-

<i>Public Health Impact of Long-Term, Low-Level Mixed Element Exposure in Susceptible Population Strata</i>	PHIME	Itaalia	2006-2011	Rasedad	Nabaväädiveri, rinnapiim	–	397 (nabaväädiveri), 271 (rinnapiim)
<i>Cross-Mediterranean Environment and Health Network</i>	CROME	Kreeka	2013-2016	Emadlapsed	Veri, uriin	–	358
<i>Development of a Personalized Nutrition Therapy in Pregnancy</i>	–	Island	2015-2020	Rasedad	–	PFCd, pool- ja raskmetallid, s.h metüül-Hg	–
<i>Human Exposure to Novel Flame Retardants - From Materials to Humans</i>	No-Flame	Taani	2014-2016	Rasedad	Rinnapiim	Ftalaadid, kloororgaanilised ühendid, PBDEd, PAHid, raskmetallid	–
<i>Environment Agency Austria</i>	EAA	Austria	2020	Üle 65 a	Uriin	Fosfoorgaanilised saasteained	–
<i>Environment Agency Austria</i>	EAA	Austria	2020	6-14 a	Uriin	PAHid erinevad metaboliidid	–
<i>Exposure of Children and Adolescents to Selected Chemicals Through Their Habitat Environment</i>	SLO CRP2016	Sloveenia	2016-2019	6-9 a ja 12-15 a	Uriin, veri, vereseerum	–	–
<i>The Icelandic Heart Association Reykjavik Longitudinal Study</i>	–	Island	1967-2020	–	–	Erinevad biokeemilised markerid	–
<i>Studi di Biomonitoraggio e Tossicità degli Inquinanti Presenti nel Territorio di Taranto (concluded)</i>	–	Itaalia	2014-2016	–	–	As ja tema ühendid, Mn, Hg, Se, Pb	–
<i>Health and Exposure Research: Assessing Contributors to Lifetime Exposure and State of health / European Exposure and Health Examination Survey</i>	HERACLES / EXHES Study	Kreeka	2016-2019	Etnilised vähemused, emadlapsed	Uriin, vereseerum	Ftalaadid, fenoolid, benseeni ühendid, B(a)P	2100

<i>STP 2 Hotspot Genk-Zuid</i>	FLEHS II HOTSP OT_GE NK	Belgia	2007	14-15 a	Vereseerum, uriin	BDEd, 1-OHP	197
<i>Health and Exposome Research: Assessing Contributors to Lifetime Exposure and State of health / Pilot Sensors</i>	HERACLES / Pilot Sensors	Kreeka	2015- 2016	Üle 17 a	Veri, vereseerum, uriin	BDEd, BTEX	60
<i>Health and Exposome Research: Assessing Contributors to Lifetime Exposure and State of health / Aspropyrgos</i>	HERACLES / Aspropyrgos study	Kreeka	2015- 2016	Tule- kustustus gaasidega kokku puutuvad	Veri, vereseerum	PFCd, PCBd, PCDDd, PCDFd	60
<i>Swiss Cohort on Air Pollution and Lung And Heart Disease in Adults</i>	SAPALD IA	Šveits	2017	18-60 a	-	Geenide ekspressioon, sh metüleeritus	-
<i>Health and Exposome Research: Assessing Contributors to Lifetime Exposure and State of health / Asopos Region</i>	HERACLES / Asopos	Kreeka	2015- 2016	-	Vereseerum	Metabolismi radade analüüs	-
<i>STP 4 Reference Adolescents</i>	FLEHS IV Ref Ado	Belgia	2016	14-15 a	-	Bisfenool A, PBDE, 1-OHP, raskmetallid	-
<i>Human Exposure to Toxicants Through the Indoor Environment</i>	NIPH - Indoor Environ ment Study	Norra	2011- 2017	6-12 a	Uriin, vereseerum	Ftalaadid, bisfenool A,S,F, BDEd jt orgaanilised ühendid	356
<i>STP 2 Hotspot Menen</i>	FLEHS II HOTSP OT_ME NEN	Belgia	2007	14-15 a	Veri, vereseerum, uriin	Bisfenool A, PFCd, BDEd	-
<i>Assessment of the Exposure of Breast Milk to Persistent Organic Pollutants in Latvia</i>	-	Läti	2004- 2005	Vast- sündinud ja nende emad	Rinnapiim	PCBd, PCDD/PCDF, pestitsiidid	30 ema

<i>Foetal EXposure to lead as determined by Human and Environmental BIOmarkers – investigation of influence on human reproductive outcomes and autonomic nervous system in rats</i>	FEXHE-BIO	Portugal	2005-2009	Rasedad	Veri	Pb	294
<i>Estudo Populacional Prospectivo da Incidência e Determinantes do Aborto Espontâneo Anterior ao Diagnóstico Clínico de Gravidez</i>	VAEDA	Portugal	2007-2009	Rasedaks jääda soovivad naised	Uriin	Pb	–
<i>YOUth cohort study</i>	YOUth	Holland	2015	–	Veri	–	–
<i>German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents</i>	KiGGS	Saksa-maa	2014-2018	Kuni 17 aastased lapsed	–	–	–

–* HBM4Eu küsimustiku vastustes puudus antud aspekti kohta info või oli tegemist alles algava uuringuga, kus tol hetkel puudus antud küsimuses lõplik otsus

Lisa 2. Prof. R. Silla juhtimisel läbi viidud laste biomonitooringu uuringu arhiivimaterjalide põhjal koostatud andmestik

Uuritava number	Uuringu aasta	Uuringu koht	Uuritava sugu	Uuritava vanus	Uuritud näitaja	Sisaldus veres (µg/100 ml)	Sisaldus vere-seerumis (µg/100 ml)
1061	1990	Sillamäe 2. Keskkool	poiss	10	Cd	0,65	
1062	1990	Sillamäe 2. Keskkool	poiss	10	Pb	8,3	
1071	1990	Sillamäe 2. Keskkool	poiss	10	Cu		103
1084	1990	Sillamäe 2. Keskkool	tüdruk	10	Cd	0,45	
1085	1990	Sillamäe 2. Keskkool	tüdruk	10	Cd	0,65	
1086	1990	Sillamäe 2. Keskkool	poiss	10	Cd	0,4	
1096	1990	Sillamäe 2. Keskkool	tüdruk	10	Zn		148
1099	1990	Sillamäe 2. Keskkool	poiss	10	Zn		160
1113a	1994	Sillamäe 2. Lasteaed	tüdruk	5	Zn		100
1114a	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	tüdruk	6	Cd	0,4	
1120a	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	poiss	6	Cd	0,6	
1122	1990	Sillamäe 2. Keskkool	tüdruk	10	Zn		161
1129	1990	Sillamäe 2. Keskkool	tüdruk	10	Pb	11	
1134	1990	Sillamäe 2. Keskkool	tüdruk	7	Pb	8,3	
1135	1990	Sillamäe 2. Keskkool	tüdruk	10	Cu		112
1138a	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	tüdruk	6	Cu		5
1149a	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	tüdruk	5	Cu		49
1151a	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	tüdruk	5	Pb	5,6	
1160	1990	Sillamäe 2. Keskkool	tüdruk	10	Cu		62
1165a	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	poiss	6	Pb	7	
1170	1990	Sillamäe 2. Keskkool	poiss	10	Cu		62
1184a	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	tüdruk	6	Pb	6,2	
1191	1990	Sillamäe 2. Keskkool	poiss	10	Pb	9,6	
1199	1990	Sillamäe 2. Keskkool	poiss	10	Zn		161
1204a	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	tüdruk	5	Cd	0,56	
1220	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	poiss	5	Pb	4,9	
1228	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	poiss	6	Zn		138
1234	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	tüdruk	6	Zn		151
1236	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	poiss	5	Cd	0,55	
1237	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	poiss	6	Cu		82
1254	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	poiss	5	Cu		80
1262	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	poiss	5	Zn		140
1268	1994	Sillamäe 13. Lasteaed	tüdruk	5	Zn		126
1327	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	tüdruk	5	Cd	0,65	
1344	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	poiss	6	Cd	0,45	
1347	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	tüdruk	5	Pb	10,2	
1358	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	poiss	5	Cd	1,1	

1360	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	tüdruk	5	Cu		55
1397	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	poiss	6	Pb	5,6	
1410	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	tüdruk	6	Cu		41
1413	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	poiss	6	Cu		72
1430	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	poiss	5	Zn		114
1437	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	poiss	6	Zn		120
1440	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	tüdruk	6	Zn		113
1448	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	tüdruk	6	Pb	6,6	
1456	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	poiss	5	Cu		56
1483	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	tüdruk	5	Zn		119
1491	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	poiss	5	Pb	8,3	
1505	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	poiss	6	Cu		72
1508	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	poiss	5	Cu		62
1512	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	tüdruk	6	Cd	0,96	
1516	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	poiss	5	Cd	0,5	
1520	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	tüdruk	6	Pb	5,2	
1521	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	tüdruk	6	Zn		141
1524	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	poiss	5	Pb	6,2	
1556	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	poiss	6	Cd	0,45	
1560	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	tüdruk	5	Cu		55
1565	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	tüdruk	5	Zn		113
1567	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	poiss	5	Zn		115
1572	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	poiss	6	Pb	4,3	
1578	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	tüdruk	6	Cu		74
1580	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	poiss	6	Zn		123
1588	1994	Sillamäe 2. Lasteaed	poiss	5	Pb	7,3	
1589	1994	Sillamäe 2. Lasteaed	tüdruk	5	Cd	1,2	
1591	1994	Sillamäe 2. Lasteaed	tüdruk	5	Cu		65
1595	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	tüdruk	5	Pb	4,6	
1608	1994	Sillamäe 3. Lasteaed	tüdruk	5	Cd	0,55	
1616	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	14	Zn		144
1638	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	14	Cd	1	
1644	1990	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	11	Cu		62
1646	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	14	Cu		51
1657	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	12	Pb	6	
1658	1994	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	14	Cu		58
1663	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	14	Cu		53
1737	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	12	Cd	0,45	
1761	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	14	Zn		118
1764	1994	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	14	Cd	0,7	
1777	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	14	Pb	8	
1790	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	14	Zn		150
1802	1994	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	13	Zn		151

1809	1994	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	13	Pb	7	
1815	1990	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	11	Pb	7,8	
1838	1994	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	13	Cu		55
1842	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	15	Pb	10,5	
1849	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	12	Zn		153
1887	1990	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	11	Cd	0,55	
1902	1994	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	13	Cd	0,65	
1933	1990	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	11	Zn		151
1949	1994	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	14	Cd	0,75	
1953	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	14	Pb	8,8	
1971	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	14	Cd	1,2	
1973	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	14	Cu		54
1975	1994	Sillamäe 4. Keskkool	poiss	12	Cu		99
1977	1994	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	14	Pb	7,5	
2496	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	14	Cu		85
2502	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	14	Cd	0,1	
2510	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	10	Cu		39
2516	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	10	Zn		157
2520	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	10	Cu		166
2531	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	14	Cd	0,18	
2538	1990	Tartu 5. Keskkool	poiss	10	Zn		147
2541	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	10	Zn		172
2546	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	10	Pb	1,7	
2547	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	14	Zn		169
2549	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	10	Cd	0,18	
2555	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	10	Cd	0,12	
2556	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	14	Pb	1,6	
2561	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	10	Cu		49
2562	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	10	Zn		169
2584	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	10	Zn		171
2589	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	10	Cd	0,1	
2590	1990	Tartu 5. Keskkool	poiss	13	Pb	5,2	
2606	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	14	Pb	2,2	
2619	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	14	Cu		59
2620	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	14	Pb	1	
2625	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	14	Cd	0,06	
2642	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	14	Zn		182
2656	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	13	Cu		43
2658	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	10	Pb	1,9	
2661	1990	Tartu 5. Keskkool	poiss	14	Cd	0,17	
2668	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	14	Zn		174
2675	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	10	Pb	5,2	
2682	1990	Tartu 5. Keskkool	poiss	14	Cu		93

2683	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	10	Cu		45
2706	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	14	Zn		183
2718	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	10	Pb	2,5	
2724	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	10	Cd	0,12	
2725	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	14	Cu		48
2726	1994	Tartu 5. Keskkool	tüdruk	14	Cd	0,12	
2733	1994	Tartu 5. Keskkool	poiss	14	Pb	6,1	
2745	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	14	Pb	2,6	
2767	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	14	Cd	0,39	
2774	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	10	Cd	0,21	
2774	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	10	Zn		173
2781	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	14	Cu		79
2784	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	10	Zn		143
2786	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	10	Pb	1,1	
2801	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	14	Cd	0,21	
2805	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	10	Cu		72
2807	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	10	Cd	0,09	
2813	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	14	Cu		246
2839	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	14	Cu		93
2846	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	14	Pb	1,2	
2857	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	10	Cd	0,18	
2866	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	10	Cd	0,12	
2873	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	14	Zn		174
2874	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	10	Zn		159
2881	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	9	Cu		95
2898	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	10	Zn		172
2904	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	10	Pb	1,5	
2905	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	13	Cu		78
2911	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	14	Cd	0,15	
2915	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	10	Cu		173
2924	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	10	Pb	2,9	
2929	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	10	Pb	4,3	
2933	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	15	Pb	1,8	
2935	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	13	Cd	0,15	
2942	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	14	Zn		171
2944	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	10	Cu		86
2945	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	14	Pb	2,4	
2947	1994	Tartu 3. Keskkool	tüdruk	14	Zn		147
2963	1994	Tartu 11. Lasteaed	tüdruk	6	Pb	2,1	
2967	1990	Tartu 11. Lasteaed	poiss	4	Cu		59
2968	1994	Tartu 11. Lasteaed	poiss	5	Cu		100
2969	1990	Tartu 11. Lasteaed	poiss	5	Pb	4,4	
2977	1994	Tartu 11. Lasteaed	poiss	5	Zn		130

2991	1990	Tartu 11. Lasteaed	poiss	4	Zn		169
2992	1990	Tartu 11. Lasteaed	poiss	6	Cd	0,22	
3003	1994	Tartu 11. Lasteaed	tüdruk	6	Cd	0,1	
3004	1994	Tartu 11. Lasteaed	poiss	5	Cd	0,21	
3011	1994	Tartu 11. Lasteaed	tüdruk	5	Zn		143
3035	1994	Tartu 11. Lasteaed	poiss	5	Pb	4	
3040	1994	Tartu 11. Lasteaed	tüdruk	5	Cu		96
3050	1994	Tartu 25. Lasteaed	poiss	5	Pb	0,9	
3062	1994	Tartu 25. Lasteaed	poiss	5	Cu		91
3075	1994	Tartu 25. Lasteaed	tüdruk	4	Zn		133
3076	1990	Tartu 25. Lasteaed	tüdruk	3	Pb	3,8	
3080	1994	Tartu 25. Lasteaed	tüdruk	4	Cu		75
3102	1994	Tartu 25. Lasteaed	poiss	5	Cd	0,18	
3106	1990	Tartu 25. Lasteaed	tüdruk	4	Cd	0,15	
3113	1994	Tartu 25. Lasteaed	tüdruk	4	Cd	0,24	
3128	1990	Tartu 25. Lasteaed	tüdruk	5	Cu		43
3139	1994	Tartu 25. Lasteaed	tüdruk	4	Pb	1,8	
3142	1994	Tartu 25. Lasteaed	poiss	5	Zn		138
3165	1994	Tartu 6.Lasteaed	poiss	5	Pb	2,8	
3169	1994	Tartu 6.Lasteaed	poiss	6	Cd	0,27	
3176	1994	Tartu 6.Lasteaed	poiss	6	Zn		113
3180	1994	Tartu 6.Lasteaed	tüdruk	4	Zn		145
3183	1994	Tartu 6.Lasteaed	tüdruk	6	Pb	1,7	
3224	1994	Tartu 6.Lasteaed	tüdruk	5	Cd	0,15	
3271	1994	Tartu 6.Lasteaed	poiss	6	Cu		90
3272	1994	Tartu 6.Lasteaed	tüdruk	5	Cu		88
6870	1994	Tartu 3. Keskkool	poiss	14	Zn		176
-	1994	Sillamäe 11. Lasteaed	tüdruk	6	Cd	0,55	
-	1994	Tartu 40. Lasteaed			Cd	0,18	
-	1994	Tartu 40. Lasteaed			Cu		95
-	1994	Sillamäe 4. Keskkool	tüdruk	14	Zn		149
-	1990	Tartu 25. Lasteaed	tüdruk	4	Zn		174
-	1994	Tartu 40. Lasteaed			Zn		136
-	1994	Tartu 40. Lasteaed			Pb	3,1	

Lisa 3. Valik eelnevalt kasutatud peenosakeste ja eriti peente osakeste biomarkeritest ja nende toimivusest

Biomarker	Uuringute arv				Kokkuvõtte tõenduse põhjal		
	Kokku	Kontrollitud kokkupuude	Longituud uuringud	Läbilõikelised uuringud	Kontrollitud kokkupuude	Longituud uuringud	Läbilõikelised uuringud
Ox LDL	6	3	0	3	3↑*		3↑
LOX-1	2	2	0	0	2↑		
TBARS	4	3	1	0	3↑	1↑	
MDA	5	2	1	2	2↑	1↑	1↑, 1-
Homotsüsteiin	2	0	1	1		1↑	1↑
3-nitrotürosiin	1	0	0	1			1↑
IL-1β	4	2	1	1	2↑	1↑	1↑
sCD40	2	1	1	0	1↑	1↑	
CRP	39	14	17	8	3↑, 1↗, 10-	10↑, 3↗, 4-	6↑, 1↗, 1-
IL-6	24	13	10	1	4↑, 1↓, 8-	7↑, 1↗, 2-	1-
IL-8	3	2	1	0	2↑	1-	
TNF sRII	5	0	4	1		3↑, 1-	1↑
Faktor VIII	1	1	0	0	1↑		
Fibrinogeen	20	6	10	4	2↑, 4-	5↑, 1↗, 1↓, 3-	2↑, 2-
P-selektiin	6	4	2	0	1↑, 3-	2↑	
E-selektiin	4	1	2	1	1↑	1↑, 1-	1↓
PAI-1	7	5	2	0	2↑, 3-	2↑	
PLAAS	4	2	1	1	2-	1↑	1↑
sICAM-1	11	4	4	3	1↑, 3-	2↑, 1↗, 1-	1↓, 2-
sVCAM-1	6	1	2	3	1-	1↑, 1↗	2↑, 1↓
Proteiin karbonüülid	2	0	1	1		1-	1↑
IL-10	2	0	1	1		1↓	1↑
Seerumi amüloid A	4	3	1	0	1↑, 2-	1-	
vWF	14	4	6	4	4-	3↑, 1↘, 2-	4-
TNFα	12	8	3	1	2↑, 6-	2↗, 1↘	1↑
Faktor VII	8	3	4	1	3-	1↓, 2-	1-
sCD18	1	1	0	0	1↘		
MPO	1	0	1	0		1↘	
D-dimeer	7	3	4	0	3-	1↗, 3-	1
CC16	4	2	1	1	2-	1-	1↗
IL-6sR	2	0	2	0		2-	
MCP-1	1	0	1	0		1-	

*Statistiliselt oluline suurenemine/väheneimine biomarkeri sisalduses (↑/↓), positiivne/negatiivne seos, aga statistiliselt mitteoluline (↗/↘), seost ei leitud (-). Numbrid tähistavad uuringute arvu.

Tabel on koostatud Elvidge et al. (2013) ülevaateartikli põhjal.