

NASTAVENÍ ROZHODOVACÍHO LIMITU PRO OBSAH RTUTI V LEDVINÁCH POTRAVINOVÝCH ZVÍŘAT (S VÝJIMKOU RYB)

Obsah

SHRnutí	1
ÚVOD	2
RTUŤ JAKO KONTAMINANT.....	2
POLITICKÝ KONTEXT	3
LIMITY STANOVENÉ PRO OBSAH RTUTI A EXPOZICE ČLOVĚKA RTUTI.....	4
ZDROJE A CHEMICKÉ VLASTNOSTI RTUTI V INTERAKCÍCH S ŽIVÝM ORGANISMEM.....	10
KINETIKA A METABOLISMUS RTUTI V ORGANISMU	13
ODHADOVANÝ PŘÍJEM RTUTI U ZVÍŘAT	16
NÁLEZY Z PROGRAMU MONITORINGU REZIDUÍ A KONTAMINANTŮ REALIZOVANÉHO SVS ..	20
VÝPOČET EXPOZICE ČLOVĚKA PRO NAVRHOVANÝ ROZHODNÝ LIMIT 100 µg/kg tkáňe pro ledviny.....	22
ZÁVĚREČNÉ DOPORUČENÍ.....	24
Reference:	25

SHRnutí

Protože je pro rozhodování o nálezech rtuti v monitoringu využíván pro ledviny potravinových druhů zvířat limit pro pesticidy 10 µg/kg tkáňe, který neodráží standardní hodnocení bezpečnosti farmakologicky účinných látek, ale byl nastaven podle meze stanovitelnosti analytických metod, stávají se ledviny často zdrojem nadlimitních nálezů. A to aniž by byla zohledněna kinetika rtuti v organismu zvířat a bezpečnost pro uživatele. Mnohé členské státy monitorují pouze komodity, pro které jsou standardní MRL (maximální limity reziduí) nastaveny dle nařízení 1881/2006 a to ryby produkty, rybí svalovina a potravinové doplňky, a proto na tento problém nenarážejí. Prosté přebírání hodnot z jiných norem může být dvojsečné, příkladem mohou být krmiva, o kterých se rozhoduje podle směrnice (ES) č. 2002/32 (nežádoucí látky), a pro něž by využití limitů stanovených pro pesticidy znamenalo 10 – 30násobné zpřísnění.

Protože se v České republice analyzují z pohledu kontaminantů všechny požitelné tkáňe, jeví se vhodnější navýšit **rozhodnou hodnotu** pro ledviny na **100 µg/kg tkáňe** (u ledvin lze z hlediska kinetiky vyšší koncentrace rtuti i předpokládat). V následujícím textu jsou uvedeny skutečnosti, které navrhovaný rozhodovací limit podporují spolu s výpočty zohledňujícími celkový příjem v souvislosti s potravním košem pro potraviny živočišného původu.

Jedním z důvodů tohoto přístupu je obhájit používání thiomersalu ve vícedávkových vakcínách, protože rezidua rtuti, která se mnou objevit v organismus zvířete po podání VLP s jeho obsahem, byla hodnocena z pohledu nařízení 490/2009 (dříve 2377/90) a bylo rozhodnuto, že při standardním použití thiomersalu v koncentraci nepřevyšující 0,02% nejsou požadovány MRL. Vakcínys obsahem thiomersalu mají uplatnění v účinných

vakcinačních programech v chovech potravinových zvířat, které jsou např. spojeny s následnou sníženou potřebou antibiotické léčby v případě infekčních onemocnění.

ÚVOD

Na základě žádosti České a slovenské asociace veterinárních farmaceutických společností a v souladu s navazujícím požadavkem Státní veterinární správy ČR vypracoval Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv („Ústav“) návrh na stanovení rozhodovacího limitu pro obsah rtuti v mase jatečných zvířat a to zejména s ohledem na obsah rtuti v tkáních živočišného původu po použití imunologických veterinárních léčivých přípravků s obsahem thiomersalu. Při zpracování stanoviska vycházel Ústav z dostupných toxikologických hodnocení prováděných Evropskou Komisí a to prostřednictvím Evropské lékové agentury a Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (EFSA) a jeho pracovních skupin (CONTAM) a dalších dostupných odborných zdrojů (viz seznam použité literatury).

RTUŤ JAKO KONTAMINANT

Rtuť je významným kontaminantem životního prostředí, který je v životním prostředí běžně přítomný a to jak v důsledku přírodních procesů, tak v důsledku antropogenní činnosti.

Rtuť je jedním z nejtoxičtějších kovových prvků v životním prostředí a vyskytuje se v několika různých formách: jako kovová (elementární) rtuť, anorganická a organická (např. methylртуť, která vzniká přeměnou kovové a anorganické formy rtuti mikroorganismy, zejména ve vodních sedimentech a ethylртуť, která je součástí konzervantu – thiomersalu – používaného ve vícedávkových imunologických veterinárních (a některých humánních) léčivých přípravcích.

Kovová forma rtuti poškozuje při chronické expozici centrální a periferní nervový systém, vyloučit nelze ani vliv na imunitní systém. Anorganické sloučeniny způsobují zejména poškození ledvin. Methylртуť poškozuje centrální nervový systém a působí neurotoxicky. Neurotoxické účinky rtuti se projevují podrážděností, únavou, poruchami soustředění, neschopností se uvolnit, nespavostí, třesem, motorickými a mentálními poruchami (poklesem IQ). Agentura pro výzkum rakoviny IARC hodnotí organické sloučeniny rtuti jako možný lidský karcinogen.

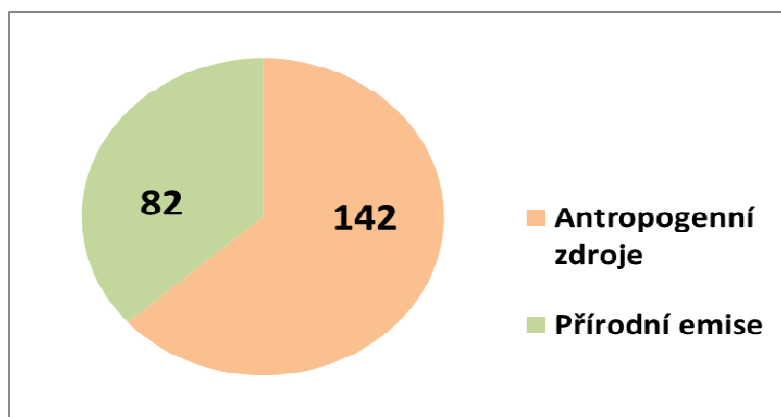
Toxikologické hodnocení jednotlivých forem rtuti je komplikováno vzájemnými vazbami a metabolickou přeměnou jednotlivých forem rtuti v buňkách, kdy vlastní toxikologické působení může být způsobeno formou, která se liší od původní formy, které byl organismus prvotně vystaven: Podobně, dlouhodobé přetrvávání rtuti ve tkáních je pravděpodobně v důsledku metabolické přeměny a vzniku anorganických forem, které se pevně vážou na endogenní molekuly obsahující síru. Dostupné údaje o toxikokinetice jsou podrobně uvedeny níže a do dnešního dne není tato problematika zcela vyjasněna, což komplikuje úvahy o povaze a kinetice reziduí v jednotlivých tkáních.

Antropogenními zdroji rtuti v životním prostředí jsou, kromě její těžby, zejména spalování uhlí a odpadu. Do prostředí se rtuť také dostává z průmyslových činností: při výrobě chloru

amalgámovou elektrolýzou (u nás Spolana Neratovice a Spolchemie Ústí nad Labem – pozn. veřejně dostupné zdroje uvádí, že obě továrny mají zpracované plány na redukcí využívání technologie s použitím rtuti), z výroby elektrických zařízení, barviv, měřicí a kontrolní techniky, baterií nebo zářivek. Nezanedbatelné jsou úniky rtuti ze zubního lékařství, papírenského, kosmetického a farmaceutického průmyslu, a z krematorií.

Odhaduje se, že celkové množství rtuti uvolněné do životního prostředí v důsledku antropogenní činnosti v EU je přibližně 142 tun/rok (2010), z čehož množství rtuti uvolněné do životního prostředí v návaznosti na použití v zubařské praxi činí přibližně 19 tun/rok a v důsledku přírodních procesů se potom v EU do prostředí uvolní přibližně 82 tun/rok ve stejném období.

Graf 1: Podíl rtuti uvolněné do životního prostředí z antropogenní činnosti a v důsledku přírodních emisí (2010) (Zdroj: Evropská komise http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/docs/citizens_dental_amalgam2_en.pdf).



POLITICKÝ KONTEXT

Problematikou rtuti se členské státy i orgány EU zabývají dlouhodobě. Přehled politiky a opatření v této oblasti je přehledně uveden na stránkách Evropské komise, DG Environment (http://ec.europa.eu/environment/chemicals/mercury/index_en.htm).

Na 4. Ministerské konferenci o zdraví a životním prostředí v roce 2004 přijali ministři Evropský Akční plán zdraví a životního prostředí pro děti (CEHAPE). Plán obsahuje čtyři regionální cíle ke snížení zátěže dětí nemocemi souvisejícími se životním prostředím. Jeden z cílů (RPG IV) se zaměřuje na snížení rizik onemocnění a snížené schopnosti v důsledku expozice nebezpečným chemickým látkám, a to i těžkým kovům. Tento plán včetně opatření k plnění cílů byl rozpracován v národních akčních plánech.

V podmínkách České republiky je tento plán plněn v rámci programů na ochranu veřejného zdraví.

Protokol o těžkých kovech je součástí Úmluvy o znečišťování ovzduší přecházejícím hranice státu (CLRTAP). Cílem Protokolu je omezit emise těžkých kovů, a to rtuti, olova a kadmia, které se účastní dálkového přenosu škodlivin v atmosféře.

Pokud jde specificky o otázku kontaminace rtutí, Evropská unie přijala v roce 2005 komplexní plán, který se zabývá kontaminací životního prostředí rtutí jak v prostoru EU, tak v globálním

prostoru a který obsahuje 20 konkrétních opatření k omezování emisí rtuti, omezování používání rtuti a ochranu proti expozici rtuti se zvláštním důrazem na expozici methylrtuti zjišťované v rybách a rybích produktech. Soubor těchto opatření je označován jako „EU mercury strategy“.

V roce 2006 byl schválen Implementační plán Světového summitu pro udržitelný rozvoj (WSSD), který proběhl v Johannesburgu v roce 2002, tento plán stanovuje závazek: „... do roku 2020 vyrábět a používat chemické látky způsobem, který neškodí lidskému zdraví ani životnímu prostředí“. Z tohoto závazku vyplynula příprava Strategického přístupu k mezinárodnímu nakládání s chemickými látkami (SAICM), který obsahuje pět hlavních cílů při zacházení s chemickými látkami během celého období jejich životnosti.

S aktivitami SAICM souvisí rovněž implementace chemické politiky EU REACH (Registrace, hodnocení a povolování chemických látek, www.reach.cz), která představuje systém kontroly chemických látek. Měl by zajistit, aby se nejpozději od roku 2020 používaly pouze ty látky, u nichž jsou známy jejich vlastnosti, a to způsobem, který nepoškozuje životní prostředí a zdraví člověka. Příslušné Nařízení EC 1907/2006 k politice REACH platí od poloviny roku 2007.

Nová Minamatská úmluva z roku 2013 přinese omezení emisí rtuti do ovzduší a dalších složek životního prostředí, postupnou náhradu rtuti ve výrobcích a také kontrolu nad nakládáním s odpady obsahujícími rtuť. Tato nová úmluva bude omezovat emise rtuti z hnědouhelných elektráren, průmyslových kotelen, cementáren, spaloven odpadu a některých druhů sléváren. Striktně bez rtuti by se také měly vyrábět a dovážet např. baterie, spínače, mýdla, kosmetika či tonometry. Vlády se také dohodly na postupném snižování používání amalgamových zubních výplní.

LIMITY STANOVENÉ PRO OBSAH RTUTI A EXPOZICE ČLOVĚKA RTUTI

Z výše uvedeného je zřejmé, že ani člověk, ani zvířata se nemohou expozici různým formám rtuti v průběhu svého života vyhnout (viz. např. Rice, KM., et al.: Environmental Mercury and Its Toxic Effects; J Prev Med Public Health 2014; 47:74-83; Park, JD., Zheng, W: Human Exposure and Health Effects on Inorganic and Elemental Mercury, J Prev Med Public Health 2012; 45:344-352).

Jako nejčastější cesty přívodu rtuti pro člověka se uvádí inhalace par rtuti z ovzduší a z amalgamových zubních výplní, příjem rtuti z vody a kontaminovaných potravin (Višnjevec, AM. et al: Human Mercury Exposure and Effects in Europe Enviro Toxicol and Chem 2014; 33:9999:1-12.). Dříve mohlo být dalším možným zdrojem expozice používání kosmetických výrobků, krémů a mastí obsahujících rtuť, výroba a distribuce kosmetických výrobků obsahujících rtuť byla v zemích EU zakázána od roku 1976, v ČR pak od roku 2001.

Potenciální přívod představuje látka thiomersal používaná ke konzervaci očkovacích látek a to jak ve veterinární, tak v humánní medicíně (v humánních léčivech je thiomersal obsažen ve vakcínách proti záškrtu a tetanu - Alteana, D.T. vax, proti chřipce - Daronix - 50 µg

thiomersalu/dávka, Foclivia – vícedávková - 0,05 mg/dávka, Pandemic influenza vaccine H5N1, Pandemrix, Prepandemická vakcína proti chřipce H5N1, Premarix - 5 µg thiomersalu/dávka a dále v očním gelu – Solcoseryl).

Z možných zdrojů expozice rtuti je v současnosti za nejvýznamnější považován přívod toxické methylrtuti konzumací ryb a rybích výrobků, a zdravotně méně závažné vdechování par a polykání drobných částiček rtuti z amalgamových zubních výplní. Rizikovou skupinou jsou zejména těhotné ženy, respektive ženy v plodném věku, neboť rtuť ve formě methylrtuti prochází placentou do plodu. Mozek plodu, zejména v rané fázi vývoje, je velmi citlivý a hrozí poškození jeho funkcí. Následky neurotoxických účinků rtuti jsou neuropsychické poruchy u dětí, například mentální retardace a vývojové poruchy, poruchy zraku a sluchu, poruchy řeči a paměti.

Obecně lze konstatovat, že je expozice lidské populace v Evropě nízká (viz např. vědecké stanovisko EFSA ohledně rizik pro zdraví veřejnosti vyplývajících z přítomnosti rtuti a methylrtuti v potravinách, nebo odborné publikace – např. Višnjevec, AM. et al: Human Mercury Exposure and Effects in Europe *Envir Tox and Chem* 2014; 9999:1-12.) a expozice lidské populace v regionu střední Evropy patří dále k nejnižším v celé Evropě a je hluboko pod hodnotou tolerovaného týdenního příjmu (TWI), pro který byla stanovena hodnota **4 µg rtuti/kg/ž.hm** (EFSA, CONTAM).

Vzhledem k podílu na příjmu rtuti člověkem byly pro rtuť jako kontaminant v potravinách stanoveny maximální limity pro ryby a produkty rybolovu (nař. (ES) č. 1881/2006: produkty rybolovu a svalovina ryb obecně 500 µg/kg čerstvé hmotnosti a svalovina specifických druhů ryb 1000 µg/kg čerstvé hmotnosti).

S ohledem na toxikologické charakteristiky se k nastavení těchto maximálních limitů přistoupilo pro methylrtuť, která je organickou formou rtuti a představuje podle současných znalostí nejvyšší zdravotní riziko. Methylrtuť tak může tvořit více než 90 % celkového množství rtuti obsažené v rybách a produktech rybolovu (Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food, EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), 2012). S ohledem na výsledek úkolu vědecké spolupráce dospěl Evropský úřad pro bezpečnost potravin k závěru, že obsah rtuti v jiných potravinách, než jsou ryby a produkty rybolovu, působí z hlediska zdraví menší obavy. V potravinách s výjimkou ryb a produktů rybolovu se rtuť vyskytuje především v jiných formách než methylrtuť, přičemž tyto jiné formy rtuti jsou považovány za méně rizikové. Převládající formou rtuti v jiných potravinách, než jsou ryby a produkty rybolovu, je anorganická rtuť. Maximální limity pro potravinářské přídatné látky se podle nařízení Komise (EU) č. 231/2012 pohybují od 100 do 3000 µg/kg.

Jsou již stanoveny i harmonizované hladiny pro kontaminaci rtutí pro vodu a pro minerální vodu (1 µg/l).

Tabulka 1 uvádí souhrn celkového výskytu rtuti ve skupinách potravin (výsledky, které byly pro studii pro stanovisko poskytnuty ze vzorků všech evropských zemí), tak jak ho uvádí odborné stanovisko EFSA CONTAM z roku 2012.

Tabulka 1:

Food category, Level 1	N	% LC	Mean			P95		
			LB	MB	UB	LB	MB	UB
Grains and grain-based products	4 545	60	0.9	2.0	3.1	4.0	5.3	10
Vegetables and vegetable products	4 299	62	6.0	7.0	7.8	8.3	10	11
Starchy roots and tubers	1 234	75	0.2	0.8	1.4	0.8	2.5	5.0
Legumes, nuts and oilseeds	1 311	51	2.3	2.8	3.3	9.6	10	10
Fruit and fruit products	1 368	74	0.3	1.2	2.1	1.0	5.0	9.6
Meat and meat products	10 304	56	1.9	2.7	3.5	9.0	10	11
Fish and other seafood	21 539	12	131	133	136	540	540	540
Milk and dairy products	3 345	64	0.9	1.5	2.1	4.3	8.0	11
Eggs and egg products	798	58	0.6	1.2	1.8	3.2	4.6	6.3
Sugar and confectionery	1 617	73	0.6	2.6	4.7	2.9	10	20
Animal and vegetable fats and oils	835	61	1.1	1.6	2.0	6.0	6.0	6.0
Fruit and vegetable juices	651	89	0.1	3.2	6.2	0.4	10	20
Non-alcoholic beverages	699	46	3.4	4.0	4.5	16	16	20
Alcoholic beverages	652	79	0.1	0.4	0.7	0.3	1.0	2.0
Drinking water	1 637	90	0.0	0.1	0.2	0.1	0.3	0.5
Herbs, spices and condiments	529	47	3.1	4.3	5.5	10	13	20
Food for infants and small children	834	63	0.6	1.6	2.5	3.0	5.0	6.0
Products for special nutritional use ^(a)	1 608	68	96	99	102	35	38	43
Composite food	304	41	16	18	19	59	59	59
Snacks, desserts, and other foods	451	54	1.2	1.5	1.9	3.0	4.7	5.0

N: number of samples; % LC: percentage of left-censored data; P95: 95th percentile; LB: lower bound; MB: middle bound; UB: upper bound.

(a): Note that mean values are higher than P95 values because of a heavily right-skewed distribution of the data.

Obsah rtuti v tkáních ostatních druhů potravinových zvířat nebyl specificky stanoven a v České republice se tak používá jediného dostupného limitu, který je určen pro hodnocení obsahu rtuti v mase a tkáních a to po použití pesticidů a který byl stanoven zejména s ohledem na možnosti chemických analytických metod a představuje tak vlastně „analytickou nulu“.

Aktuální hodnota limitu je stanovena na 10 µg/kg tkáně.

Praxe však ukazuje, že v některých tkáních – zejména v ledvinách a v menší míře v játrech - mohou být v některých případech nalézány hladiny rtuti, které přesahují stanovený limit a to i přes skutečnost, že nejsou porušovány žádné právní předpisy a hladiny rtuti jsou ve tkáních přítomny v důsledku výživy zvířat nebo vakcinace v souladu s platnými předpisy.

Na základě odborného hodnocení přijala **JECFA** prozatímní tolerovaný týdenní příjem (PTWI) pro methylrtuť na 1,6 µg/kg/ž.hm a tolerovaný týdenní příjem (TWI) pro anorganickou rtuť na 4 µg rtuti/kg/ž.hm. V roce 2012 došlo k přehodnocení **CONTAM** limitu pro methylrtuť a navrženo množství TWI 1,3 µg/kg/ž.hm.

Tabulka 2 ukazuje souhrnnou statistiku chronické expozice z potravin týkající se methylrtuti (v µg Hg/kg tělesné hmotnosti/týden) je převzata z odborného stanoviska EFSA **CONTAM** (2012) podle věkového zařazení ukazuje minimální, medián a maximální hodnotu průměrných hodnot a 95% percentilu expozice napříč evropskými zeměmi:

Tabulka 2:

	Minimum			Median			Maximum		
	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB
Mean dietary exposure in total population									
Toddlers	0.09	0.09	0.09	0.26	0.27	0.28	1.49	1.57	1.65
Other children	0.13	0.14	0.14	0.31	0.32	0.32	1.45	1.49	1.54
Adolescents	0.07	0.08	0.08	0.31	0.31	0.32	1.06	1.09	1.12
Adults	0.07	0.07	0.07	0.24	0.24	0.25	1.04	1.08	1.12
Elderly	0.06	0.06	0.07	0.25	0.26	0.26	0.61	0.63	0.65
Very elderly	0.05	0.06	0.06	0.24	0.25	0.25	0.37	0.38	0.39
P95 dietary exposure in total population									
Toddlers	0.66	0.68	0.70	1.57	1.59	1.62	2.70	2.72	2.74
Other children	0.73	0.75	0.76	1.59	1.60	1.62	4.60	4.96	5.04
Adolescents	0.41	0.42	0.42	1.32	1.38	1.48	5.04	5.05	5.06
Adults	0.50	0.51	0.53	1.11	1.13	1.14	3.00	3.04	3.08
Elderly	0.34	0.34	0.35	1.23	1.24	1.26	2.49	2.49	2.49
Very elderly	0.13	0.14	0.16	1.15	1.17	1.19	1.40	1.42	1.42

b.w.: body weight; Hg: mercury; LB: lower bound; MB: middle bound; P95: 95th percentile; UB: upper bound.

Na této expozici se podílí především příjem ryb a rybích produktů (tabulka 3).

Tabulka 3:

Food category	Lowest mean contribution – highest mean contribution (%)					
	Toddlers	Other children	Adolescents	Adults	Elderly	Very elderly
Fish meat	59-100	69-100	74-97	81-100	92-100	90-100
Fish products	0-40	0-29	0-22	0-13	0-2.2	0-1.5
Molluscs	0-5.3	0-8.2	0-9.7	0-7.2	0-6.3	0-6.9
Crustaceans	0-5.1	0-3.2	0-12	0.0-6.4	0-3.5	0-2.8
Fish offal	0	0-1.9	0-0.9	0-1.0	0-0.6	0-0.7
Amphibians, reptiles, snails, insects	0	0-0.1	0-0.1	0-0.1	0-0.1	0-0.1

Pro anorganickou rtuť, lze prezentovat z odborného stanoviska EFSA CONTAM (2012) obdobné přehledy pro souhrnnou statistiku celkového příjmu (tabulka 4).

Tabulka 4:

Age group	Minimum			Median			Maximum		
	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB
Mean dietary exposure in total population									
Toddlers	0.27	0.79	1.31	0.37	1.13	1.71	0.59	1.36	2.16
Other children	0.24	0.59	0.89	0.38	0.84	1.24	0.76	1.13	1.75
Adolescents	0.16	0.39	0.59	0.25	0.44	0.68	0.51	0.73	0.94
Adults	0.14	0.26	0.38	0.23	0.41	0.55	0.40	0.53	0.70
Elderly	0.13	0.23	0.33	0.22	0.35	0.48	0.30	0.42	0.55
Very elderly	0.14	0.25	0.35	0.19	0.33	0.47	0.24	0.38	0.52
P95 dietary exposure in total population									
Toddlers	0.67	1.35	2.18	0.84	1.77	2.83	1.07	2.30	4.06
Other children	0.50	1.12	1.66	0.86	1.62	2.20	1.85	2.27	3.37
Adolescents	0.31	0.71	1.00	0.62	0.88	1.26	1.70	1.85	2.33
Adults	0.36	0.53	0.72	0.59	0.78	1.02	1.52	1.66	1.83
Elderly	0.25	0.40	0.55	0.54	0.72	0.92	0.77	0.94	1.12
Very elderly	0.25	0.40	0.54	0.47	0.62	0.82	0.64	0.81	1.01

b.w.: body weight; Hg: mercury; LB: lower bound; MB: middle bound; P95: 95th percentile; UB: upper bound.

A následně zátěž podle jednotlivých druhů potravin (tabulka 5):

Tabulka 5:

Food category	Toddlers		Other children		Adolescents		Adults		Elderly		Very elderly	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Non alcoholic beverages												
Tea (infusion) ³⁵	2	6	3	19	3	19	11	40	6	28	6	30
Soft drinks	-	-	5	7	4	10	2	7	-	-	-	-
Fish and other seafood												
Fish meat	6	26	15	28	10	34	14	39	7	27	5	23
Molluscs	-	-	1	7	3	8	3	7	1	6	-	-
Crustaceans	-	-	-	-	1	10	2	7	-	-	-	-
Composite food												
Cereal-based dishes	-	-	5	20	3	25	2	11	-	-	-	-
Prepared salads	-	-	2	17	2	18	1	22	-	-	-	-
Ready to eat soups	-	-	3	9	1	9	2	11	1	7	1	8
Fish and seafood based meals	-	-	1	10	-	-	-	-	-	-	-	-
Meat-based meals	-	-	4	7	1	7	1	7	-	-	-	-
Mushroom-based meals	-	-	-	-	-	-	1	6	-	-	-	-
Vegetables and vegetable products												
Fungi, wild, edible	-	-	1	15	1	11	1	15	2	10	1	9
Fungi, cultivated	1	11	-	-	1	6	1	6	1	7	1	5
Vegetable products	1	5	1	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Fruit and vegetable juices												
Fruit juice	8	16	15	20	9	20	4	13	3	9	2	8
Concentrated fruit juice	1	15	3	15	2	16	2	7	-	-	-	-
Mixed fruit juice	3	7	4	21	1	11	1	6	-	-	-	-
Fruit nectar	-	-	-	-	-	-	1	6	-	-	-	-
Grains and grain based products												
Bread and rolls	6	7	10	9	9	8	9	10	6	10	6	10
Pasta (raw)	1	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grain milling products	1	5	-	-	-	-	1	5	1	5	-	-
Breakfast cereals	-	-	1	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Fine bakery wares	-	-	1	5	2	5	-	-	-	-	-	-
Milk and dairy products												
Fermented milk products	7	17	13	13	2	6	2	6	1	6	-	-
Liquid milk	8	15	12	11	6	8	2	5	2	5	1	5
Milk and dairy products	1	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Milk and milk products imitates	1	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Concentrated milk	-	-	1	5	-	-	-	-	-	-	-	-

N: number of surveys; %: highest mean contribution.

V České republice probíhá od roku 1996 biologický monitoring zátěže obyvatelstva rtuť a je součástí „Systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ČR ve vztahu k životnímu prostředí“. Zpráva SZÚ (2013, zdroj <http://www.szu.cz>) odhaduje **přívod celkové rtuťi ze spotřebního koše potravin jako nízký, přívod celkové rtuťi se pohybuje mezi 1 až 2 % tolerovatelného přívodu** doporučeného Světovou zdravotnickou organizací.

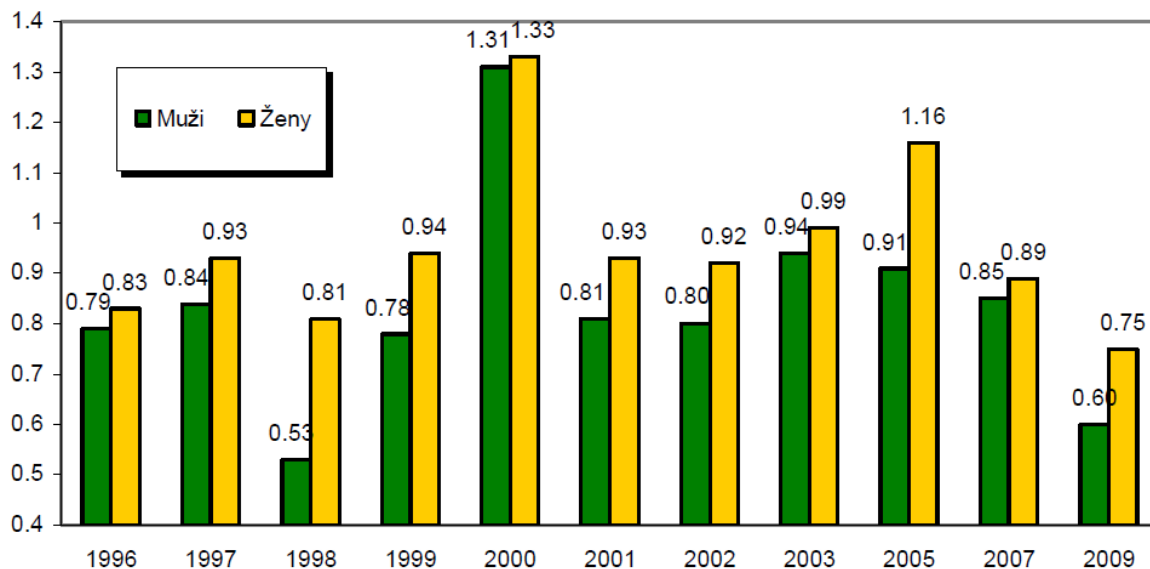
Přestože je Česká republika vnitrozemský stát, nejvýznamnějšími zdroji rtuťi jsou, tak jako v jiných zemích EU, mořské ryby a rybí výrobky. Přívod rtuťi z jiných potravin jako např. rýže nebo brambor, je řádově nižší. Ryby obsahují rtuť převážně ve formě methylrtuťi, která má přísnější tolerovatelný limit přívodu, než rtuť celková.

I kdyby všechna rtuť přijatá potravinami v České republice byla považována za methylrtuť, tvořil by odhadovaný průměrný příjem pouze asi 6 % tolerovatelného přívodu stanoveného pro tuto formu rtuťi. Přívod rtuťi z potravin v posledních letech mírně stoupá, což souvisí s růstem konzumace ryb. V České republice je spotřeba ryb a tím přívod rtuťi zatím stále nižší než v jiných evropských zemích, srovnání s vyspělými zeměmi EU vyznívá proto příznivě.

Ryby obsahují celou řadu zdraví prospěšných látek, např. pro tělo nezbytné omega-3 mastné kyseliny nebo jód, a proto je žádoucí jejich pravidelná konzumace.

Údaje ze sledování prováděného Ministerstvem zdravotnictví v populaci v České republice příznivou situaci v příjmu rtuti potvrzují, jak je vidět z následujícího grafu (zdroj: SZÚ).

Graf 2: Obsah rtuti v krvi dospělých v letech 1996 – 2009 v µg/l



S využitím rovnice pro stanovení koncentrace rtuti v krvi vyjadřující jedno-kompartmentální toxokinetický model tak, aby odpovídala dietární expozici (v ustáleném stavu), lze přepočítat podle principů pro MRL látek s farmakologickým účinkem expozici s využitím hodnot publikovaných SZÚ (tedy s využitím nejvyšší měřené hodnoty koncentrace rtuti v krvi – 1,33 µg/l, tato nejvyšší koncentrace byla naměřena u žen v roce 2000).

$$d = C \cdot b \cdot V / (A \cdot f \cdot h) \quad (\text{WHO, 1990; US-EPA, 2001})$$

kde:

d = dietární expozice (µg/kg/den)

C = koncentrace v krvi (µg/l) – 1,33 (zdroj SZU, hodnota z roku 2000 pro ženy je nejvyšší)

b = eliminační konstanta ($\ln 2$ /biologický poločas v krvi = 0,014/den)

V = objem krve (l) – upraveno dle JECFA: 9% hmotnosti člověka, tj. (odpovídá dle principů pro MRL 5,4 l pro 60 kg člověka (těhotnou ženu), dle JECFA 6,3 l pro 70 kg těhotnou ženu)

A = faktor gastrointestinální absorpce (0,95)

f = podíl absorbované dávky distribuovaná do krve – 0,05 (FAO/WHO, 2004)

h = hmotnost (kg) – 60 kg (hodnota používaná při stanovení MRL)

$$d = 1,33 \cdot 0,014 \cdot 5,4 / (0,95 \cdot 0,05 \cdot 60) = 0,100 / 2,85 = \mathbf{0,035 \text{ } \mu\text{g/kg/den}}$$

Týdenní dietární expozice:

$$0,035 \cdot 7 = \mathbf{0,25 \text{ } \mu\text{g/kg/týden}}$$

Údaj potvrzuje nízkou expozici populace v ČR. A podporuje tvrzení o nízkém příjmu rtuti v potravě v ČR.

Co se týče tkání živočišného původu, jiných než ryb, potom Evropská komise prezentuje koncentrace zjišťované v průběhu monitoringu látek. V tabulce 6 jsou uvedeny měřené hodnoty rtuti v ledvinách, játrech, popř. svalu zvířat.

Tabulka 6:

Zvíře	kategorie	Tkáň	COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT ON THE IMPLEMENTATION OF NATIONAL RESIDUE MONITORING PLANS IN THE MEMBER STATES IN 2010	COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT ON THE IMPLEMENTATION OF NATIONAL RESIDUE MONITORING PLANS IN THE MEMBER STATES IN 2011
<i>Prasata</i>	Ostatní kategorie	ledvina	13 – 169 µg/kg	20 – 103 µg/kg
		játra		23 – 26 µg/kg
	Selata	játra	11 – 81 µg/kg	-
	Výkrm prasat	ledvina	11 – 116 µg/kg	11 – 69 µg/kg
		játra		11 – 26 µg/kg
	Chovná prasata	ledvina	nález	11 – 89 µg/kg
		játra		11 – 25 µg/kg
Prasnice	ledvina	-	32 – 35 µg/kg	
<i>Skot</i>	Krávy	ledvina	11.5 – 30 µg/kg	11 – 40 µg/kg
		játra	19 µg/kg	12 µg/kg
	Ostatní skot	ledvina	12 µg/kg	20 – 905 µg/kg
	Výkrm skotu	ledvina	14 – 22 µg/kg	10,4 – 28 µg/kg
		játra	-	12 µg/kg
<i>Ovce</i>	Jehňata	ledvina	-	17 – 154,4 µg/kg
		játra		11 – 24 µg/kg
<i>Koně</i>	Ostatní koně	ledvina	-	28 – 400 µg/kg
		játra		18 – 30 µg/kg
<i>Jelen</i>		ledvina	19 µg/kg	12 – 24 µg/kg
<i>Divoká prasata</i>		ledvina	-	40 – 275 µg/kg
		játra	12,5 – 1150 µg/kg	12 – 1360 µg/kg
		sval	-	15 µg/kg .
<i>Daněk</i>		ledvina		38 µg/kg
<i>Pštros</i>		ledvina		70 µg/kg
		játra		11 µg/kg

ZDROJE A CHEMICKÉ VLASTNOSTI RTUTI V INTERAKCÍCH S ŽIVÝM ORGANISMEM

Jak již bylo uvedeno výše, rtuť se do prostředí dostává z přírodních i antropogenních zdrojů. Existují 3 chemické formy rtuti: prvek kovové rtuti (Hg^0), anorganická rtuť – (rtuťné (Hg_2^{2+}) a rtuťnaté (Hg^{2+}) kationty) a organická rtuť. Nejčastější formou organické rtuti v potravním řetězci methylrtuť.

S ohledem na problematiku metabolismu rtuti je významné, jak je rtuť chemicky klasifikována, z čehož plynou její následné fyzikálně chemické charakteristiky a způsob, jakým se rtuť v živém organismu chová.

Rtuť je klasifikována jako přechodný prvek (kov). Je charakteristická tím, že při pokojové teplotě existuje v kapalném stavu a má vysokou tenzi par, což má za následek, že při tlaku 100 kPa se rtuť snadno vypařuje, což usnadňuje inhalaci par rtuti a následně vstup elementární rtuti (Hg^0) do cílových míst pro její toxické působení v buňkách.

V organismu však Hg^0 podléhá rychle oxidaci za vzniku rtuťnatých (Hg^{2+}) sloučenin, které jsou vysoce reaktivní. K oxidaci dochází nejen v krvi za přítomnosti vysoké koncentrace kyslíku, ale i v buňkách, kam Hg^0 snadno přestupuje s ohledem na svůj lipofilní a nepolární charakter.

Ve většině expozičních scénářů (životní prostředí, potraviny, zaměstnání, domácnost) existuje rtuť jako kationt s oxidačním číslem +1 (rtuťný) nebo +2 (rtuťnatý).

Ani ve vodném, ani v suchozemském prostředí neexistují kationty rtuti ve volné, nevázané podobě, ale vyskytují se ve vazbě na celou škálu anorganických a organických nukleofilů.

Zvláště vysokou afinitu k vazbě iontů rtuti mají organické sloučeniny obsahující thiolovou skupinu. V prostředí se vůbec nejčastěji vyskytují rtuťnaté sloučeniny.

Rtuťnaté kationty mohou existovat ve dvou valenčních stavech - +1 nebo +2, v závislosti na tom, zda vážou kovalentně na atom uhlíku, jako obecně v případech, kdy je uhlík součástí organických chemických skupin o malé molekulové hmotnosti, jako je například methyl-, ethyl- či phenyl- skupina.

V životním prostředí je ze známých organických sloučenin nejrozšířenější forma methylrtuti, která je nejčastěji vázaná na monovalentní anion, jako například chlorid. Převaha této formy se připisuje zejména činnosti vodních a suchozemských prokaryot, které mají schopnost methylovat anorganickou rtuť (Hg^{2+}) na methylrtuť.

Existuje velké množství důkazů, že biologické účinky kationtů rtuti (Hg^+ , Hg^{2+}) jsou založeny na komplexních interakcích mezi kationty rtuti a atomy síry v sulfhydrylových skupinách, zejména molekulách o nízké molekulové hmotnosti, jako je glutathion, DL-homocystein, a L-cystein.

I když se kationty rtuti mohou vázat na jakoukoliv funkční skupinu biologických molekul, která má nukleofilní povahu, asociační konstanta pro rtuťnatý kationt a jeho vazbu na redukovaný atom síry se pohybuje v řádech 10^{15} až 10^{20} , oproti vazbě na ligandy obsahující kyslík, nebo dusík, jako jsou karboxylové nebo amidové skupiny, pro které je asociační konstanta nižší nejméně o 10 řádů.

Vazba rtuti s redukováným atomem síry byla studována na modelu vazby s glutathionem, kdy bylo prokázáno, že *in vitro* tvoří anorganická rtuť ve vodném prostředí s tímto tripeptidem termodynamicky stabilní dvoumocnou koordinačně kovalentní vazbu s atomem síry ze dvou molekul glutathionu a to v širokém rozmezí pH od 1 do 14.

Organické sloučeniny rtuti potom se sloučeninami obsahujícími thiolovou skupinu tvoří jednomocné lineárně koordinační komplexy.

Přes termodynamickou stabilitu uvedených koordinačně kovalentních vazeb tvořených iontovými formami rtuti a molekulami obsahujícími thiolovou skupinu jsou v živých organismech a zejména u savců tyto vazby labilnější. K labilitě těchto vazeb může v prostředí specifických buněk či tkání přispívat komplex faktorů, jako jsou reakce kompetice s thiolovou skupinou nebo elektrofilní substituce. Jako příklad těchto komplexních vazeb lze uvést situaci, kdy většina rtuťnatých iontů v krevní plasmě je vázáná na bílkoviny obsahující jeden nebo více redukováných cysteinylových zbytků. Jednou z těchto bílkovin je albumin, který je nejvíce zastoupenou bílkovinou krevní plasmy a obsahuje jednu –SH skupinu, se kterou mohou rtuťnaté ionty reagovat a na kterou se mohou vázat. Ostatní nukleofilní domény albuminu, ostatních plasmatických bílkovin a thiolových skupin v nebílkovinných molekulách mohou rovněž reagovat a vázat na sebe rtuťnaté ionty, i když s nižší afinitou a nižší termodynamickou stabilitou nežli –SH skupiny. Zajímavé proto je, že v podmínkách *in vivo* rtuťnaté ionty zůstávají vázány na tyto bílkoviny relativně krátkou dobu. Po expozici se tak koncentrace rtuti v plasmě rychle snižují, přičemž současně dochází vychytávání rtuťnatých iontů epiteliálními buňkami ledvin a jater mechanismem, který nezahrnuje endocytózu.

Kromě vazby na sulfhydrylové skupiny bílkovin se anorganické i organické formy rtuti mohou vázat na atom síry přítomný v endogenních thiolech nebílkovinné povahy, jako jsou GSH, Hcy či cystein. Dostupné důkazy ukazují, že tímto způsobem vytvářené konjugáty s atomem síry thiolových sloučenin mohou sloužit jako substráty pro transport rtuti pomocí různých membránových přenašečů v mozku, endoteliálních buňkách hematoencefalické bariéry, epiteliálních buňkách tenkého střeva, jater a ledvin.

Zdá se rovněž, že jakmile rtuťnaté ionty vstoupí do systémového oběhu, zapojují se do jedné nebo několika komplexních reakcí elektrofilní substituce, které zahrnují transfer z redukováných atomů síry na plasmatických bílkovinách na redukované atomy síry jednoho či více typů nízkomolekulárních, nebílkovinných thiolů (GSH, Hcy, Cys).

Tyto komplexní interakce předurčují způsob, jak jsou jednotlivé sloučeniny rtuti absorbovány, v organismu distribuovány a vylučovány a předurčují tak i toxikologické vlastnosti jednotlivých forem rtuti.

Z tohoto pohledu lze pro účely tohoto stanoviska rozlišovat čtyři základní formy rtuti:

- elementární rtuť, která je lipofilní, snadno proniká buněčnými membránami, ale je nestabilní, velmi rychle oxidována a dává vznik anorganickým sloučeninám,
- anorganické sloučeniny rtuti, ve většině případů ve formě rtuťnatých sloučenin kyslíku, chloru a především síry,
- organická forma methylrtuti a
- organická forma ethylrtuti.

KINETIKA A METABOLISMUS RTUTI V ORGANISMU

Elementární rtuť má z pohledu praktického nastavení hygienického limitu pro obsah rtuti v potravinách živočišného původu význam pouze z pohledu celkové expozice člověka, kdy výpary elementární rtuti používané ve stomatologii představují jeden ze zdrojů zátěže člověka tímto prvkem.

Anorganické sloučeniny rtuti mají z pohledu zátěže potravinami mnohem větší význam než elementární rtuť, neboť organické formy rtuti jsou v organismu relativně rychle přeměňovány na formy anorganické rtuti, které v cílových tkáních přetrvávají po relativně velmi dlouhou dobu.

Po perorálním podání se z gastrointestinálního aparátu vstřebává přibližně 7 až 15% (2 – 38%) přijaté dávky. Místem, kde je zahájena absorpce je duodenum, což pravděpodobně souvisí jednak s přítomností některých přenašečových systémů (například přenašeč dvojmocných kovů – DMT 1 či přenašeč zinečnatých iontů – ZIP8 a jednak s vazbou Hg^{2+} na molekuly obsahující sulfhydrylové skupiny, jako jsou aminokyseliny či peptidy, které jsou součástí přijaté potravy a vznikají v procesu trávení. Právě transportní systémy pro aminokyseliny se považují za hlavní způsob, který se Hg^{2+} konjugovaná na –SH skupiny dostává do enterocytů.

Kromě absorpce v GI traktu je známa i dermální absorpce Hg^{2+} .

Anorganické soli rtuti nejsou rozpustné v tucích, a proto nepřechází v této formě hematoencefalickou bariérou nebo placentární bariérou. *In vivo* je však situace komplikovanější, protože v důsledku vazby Hg^{2+} na thiolické sloučeniny může docházet k prostupu Hg^{2+} i do těchto orgánů.

Pokud jde o **placentu**, bylo prokázáno, že po expozici Hg^{2+} docházelo k akumulaci Hg^{2+} v placentě těhotných žen s možnými negativními dopady na plod. Za hlavní způsob transportu do placenty a případně transplacentárního přenosu Hg^{2+} se považuje jeho vazba na Cys na Hcys.

Hg^{2+} je dále vychytávána v **játrech**, kdy důležitou úlohu při vychytávání Hg^{2+} z krve pravděpodobně hraje endocytóza, kterou se do hepatocytů dostává Hg^{2+} vázaná na bílkoviny a thiolické sloučeniny nebílkovinné povahy. Jednou z bílkovin, které mohou hrát významnou úlohu při vychytávání Hg^{2+} z krve v játrech je feritin, který pravděpodobně hraje významnou detoxikační úlohu díky své schopnosti vázat řadu kationtů několika chemických prvků.

Vylučování Hg^{2+} z jater je pravděpodobně závislé na koncentracích GSH v hepatocytech. Snížení hepatocelulární koncentrace GSH vedlo k prodloužené retenci Hg^{2+} v hepatocytech. Hg^{2+} vázaná na GSH je potom pravděpodobně přenašečem GSSG – například MRP2 (náležející do skupiny „MRP – Multidrug Resistance Associated Proteins“).

Orgánem, ve kterém se nachází nejvyšší hladiny Hg^{2+} jsou **ledviny**, zejména oblast proximálního tubulu, který je hlavním cílovým místem akumulace rtuti v tomto orgánu. Hg^{2+} se do buněk proximálního tubulu dostává jednak vychytáváním Hg^{2+} z lumina proximálního

tubulu, jednak mechanismy přítomnými v basolaterální membráně buněk proximálního tubulu. Luminální mechanismy přestupu Hg^{2+} do buněk proximálního tubulu jsou silně závislé na působení gama-glutamyltransferázy a cysteinylglycinázy.

Hg^{2+} je v prostředí proximálního tubulu přítomná zejména ve formě S- konjugátů s GSH. Dostupné studie ukazují, že právě tato forma je substrátem pro enzymové štěpení v prostředí lumina proximálního tubulu a dává vznik produktům jako je cysteinylglycin (CysGly) a L-cystein (L-Cys), ve kterých zůstává Hg^{2+} vázaná na atom síry na -SH skupině cysteinylového zbytku.

V těchto formách vázaná rtuť je následně přenášena transportními systémy pro aminokyseliny do buněk proximálního tubulu. Druhou významnou cestou, kterou se Hg^{2+} dostává do buněk proximálního tubulu je cesta prostřednictvím basolaterální membrány buněk proximálního tubulu. Touto cestou se do buněk může dostávat 40 – 60% rtuti, kdy se na transportu do buněk podílí pravděpodobně z největší části přenašečové systémy pro organické anionty.

Poté, co Hg^{2+} vstoupí do buněk proximálního tubulu, dochází k zadržování Hg^{2+} v buňkách a to díky komplexním vazebným interakcím s nitrobuněčnými bílkovinami a nebílkovinnými thiolickými molekulami. Navzdory zřetelnému intracelulárnímu zadržování Hg^{2+} dochází k určitému stupni exkrece některých sloučenin Hg^{2+} do lumina proximálního tubulu a jejich vyloučení močí. Na tomto procesu se podle posledních studií podílí přenašeče ze skupiny MRP, konkrétně MRP2.

Kinetika vylučování anorganické rtuti z organismu vykazuje dvojfázovou charakteristiku a závislost na dávce, kdy se pozoruje iniciální rychlá fáze vylučování následovaná pomalou fází.

Biologický poločas anorganické rtuti se uvádí přibližně 60 dnů. Pro anorganickou rtuť přítomnou v mozku se uvádí odhad biologického poločasu až 20 roků.

Z organismu se anorganické formy rtuti vylučují zejména močí.

Údaje o chování anorganických forem rtuti v organismu jsou významné proto, že v organismu jsou organické formy rtuti přeměňovány z větší nebo menší části na anorganické formy.

Pokud jde o organické formy rtuti, z pohledu zátěže člověka je nejvýznamnější formou **methylrtuť**. Ve srovnání s anorganickými formami se methylrtuť po perorálním příjmu v mnohem větší míře a rychleji vstřebává. Absorbované množství methylrtuti je vyšší než 80% a tento podíl vstřebané methylrtuti z celkově přijaté se mezi různými druhy pokusných zvířat a lidmi významně neliší.

Z pohledu metabolismu a kinetiky methylrtuti i z pohledu jejího biologického působení jsou důležité následující vlastnosti:

methylrtuť je liposolubilní a může snadno přecházet buněčnými membránami, včetně placentální a hematoencefalické bariéry,

methylrtuť se s vysokou mírou afinity váže na redukované atomy síry v bílkovinách a nebílkovinných thiolických sloučeninách (GSH, Cys, Hcy),

některé z uvedených konjugátů methylrtuti jsou strukturálně podobné některým endogenním aminokyselinám, například struktura konjugátu methylrtuti s L-cysteinem je podobná methioninu, kdy tato podobnost může tuto formu předurčovat k využívání některých transportních systému pro aminokyseliny a usnadňovat tak vstup do buněk a přispívat k toxicitě

Už v prostředí střeva dochází k přeměně určitého podílu methylrtuti na anorganické, zejména rtuťnaté sloučeniny. V krvi se methylrtuť se váže ve velkém rozsahu na erythrocyty (více jak 90%). Methylrtuť se prostupuje až do vlasových (chlupových) folikulů, **překračuje** snadno placentální a hemoencefalickou bariérou, a následně se v chlupech (vlasech), mozku a plodu akumuluje.

Ve tkáních dochází k postupné demethylaci methylrtuti a vzniku anorganických sloučenin. K tomu dochází v játrech, ve střevním epitelu, ve slezině a v menším rozsahu ve fagocytech a pomalým procesem i v mozku. Je možné, že k ní dochází i v ledvinách a žlučníku.

Methyl rtuť má v lidském organismu biologický poločas přibližně 70 – 80 dnů a z organismu se vylučuje zejména stolicí ve formě anorganických sloučenin Hg^{2+} .

Biologický poločas methylrtuti vykazuje výraznou mezidruhovou variabilitu, např. u myši je 8 dnů a u potkanů je 16 dnů.

Konečně, pokud jde o **ethylrtuť**, dostupné práce ukazují, že ethylrtuť vykazuje významné rozdíly od methylrtuti jak z pohledu toxického působení (methylrtuť vykazuje výrazně vyšší míru toxicity), tak toxikokinetiky.

Ve srovnání s methylrtutí se v případě ethylrtuti po podání pozoruje rychlejší pokles hladiny v krvi, a navíc dochází k rychlé přeměně na anorganické formy, protože po uplynutí 48 hodin po podání thiomersalu ve studii na potkanech (Rodrigues et al, 2010) byla většina rtuti přítomná v krvi v anorganické formě. V této studii byla dále posuzována formy rtuti v mozku a dalších tkáních a bylo prokázáno, že 5 dnů po podání thiomersalu potkanům byla v mozku přítomná rtuť nejvíce zastoupena ve formě anorganických sloučenin (63%) a dále ve formě ethylrtuti (13,5%) a methylrtuti (23,7%). Obecné závěry uvedené studie byly následující:

- už 5 dnů po podání thiomersalu byla ve sledovaných tkáních rtuť přítomna převážně ve formě anorganických sloučenin,
- významné množství ethylrtuti bylo zjišťováno v játrech a mozku,
- toxikokinetika ethylrtuti je zcela odlišná od toxikokinetiky methylrtuti a **údaje týkající se methylrtuti nelze využívat pro hodnocení rizika spojeného s ethylrtutí.**

Distribuce ethylrtuti po podání thiomersalu byla dále sledována ve studii provedené na sajících potkanech, kterým byla aplikována rtuť ve formě $HgCl_2$ a ve formě thiomersalu (Blanusa et al, 2012). Obě formy byly podány formou 3 opakovaných injekcí a 1. až 6. den po posledním podání byly odebírány vzorky pro analýzu. Výsledky ukazují, že pokud jde o moč a krev, v těchto matricích dochází k časově závislému poklesu jak v případě anorganické rtuti, tak po podání thiomersalu, zatímco ve tkáních zůstávaly koncentrace rtuti relativně konstantní. Ve skupině zvířat, kterým byl podán thiomersal byly zjišťovány vyšší koncentrace rtuti v mozku a v krvi, zatímco v ostatních vnitřních orgánech byly koncentrace vyšší u zvířat, kterým byla podána anorganická forma rtuti.

Ve skupině ošetřené thiomersalem bylo dále pozorováno významné vylučování rtuti stolicí, které v případě této formy hraje významnou úlohu.

U obou typů sloučenin docházelo k rychlé depleci rtuti z krve, koncentrace v ostatních tkáních byly konstantní nebo byl v průběhu pokusu pozorován mírný nárůst (tenké a tlusté střevo).

Hodnotící zpráva vypracovaná Výborem pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) ke stanovení maximálního limitu reziduí pro thiomersal, uvádí pro opice, králíky a potkany následující: Distribuce thiomersalu byla testována na opici kotulovi veverkovitém (živá hmotnost 400 – 900 g), kdy byly intranazálně podávány denně různé dávky (2,2 µg a 12 µg) po dobu 6 měsíců. Tkáňové koncentrace byly vyjádřeny jako celková rtuť. Anorganická rtuť tvořila v různých orgánech 37 – 91 % z celkové koncentrace rtuti. Při podávání vyšší dávky došlo k jasnému zvýšení koncentrací rtuti v porovnání s kontrolou. Nárůst byl viditelný ve všech tkáních (kromě krve) u zvířat s vyšší koncentrací a to v ledvinách, pak v játrech a mozku.

Podobná distribuce se objevila po jednorázovém subkutánním anebo očním podání radioaktivně značeného ²⁰³Hg thiomersalu (odpovídající 0,55 mg Hg/kg ž.h.m.) březím ramlicím. 2 až 6 hodin po podání se nejvyšší koncentrace rtuti (měřené jako radioaktivita) naměřily v ledvinách a játrech ošetřených zvířat i jejich potomků.

Porovnání perorálního podání, subkutánní injekce a inhalace značeného ²⁰³Hg chloridu ethylrtuti potkanům ukázalo nepodstatné rozdíly v distribuci ²⁰³Hg rtuti v tkáních. Koncentrace v krvi a játrech klesaly v závislosti na čase, kdežto koncentrace reziduí (především anorganická rtuť) v ledvinách přetrvávaly ještě 14 dní po podání.

Dostupné údaje pro ethylrtuť tak ukazují na následující:

Eliminace ethylrtuti z tkání, včetně mozku - biologický poločas pro ethylrtuť v mozku se odhaduje na cca 14 dní u novorozených opic a 18 dní v krvi dospělých osob- je rychlejší nežli v případě methylrtuti, přičemž určitý potenciál k setrvávání rtuti po expozici thiomersalu může představovat jeho přeměna na anorganické formy,

Ethylrtuť se pravděpodobně ve tkáních přeměňuje v anorganické formy ve větším rozsahu nežli methylrtuť, což může mít za následek prodloužené setrvávání ve tkáních, které odpovídá kinetice anorganických forem rtuti (viz výše),

přeměna na anorganické formy je s ohledem na výrazně nižší míru absorpce těchto sloučenin z GIT příznivá z pohledu přítomnosti reziduí rtuti v živočišných tkáních.

ODHADOVANÝ PŘÍJEM RTUTI U ZVÍŘAT

Příjem v krmivu

Limity pro krmiva uvádí směrnice (ES) č. 2002/32 pro nežádoucí látky, v porovnání s limity stanovenými pro pesticidy jsou limity povolené v krmivech 10 – 30 násobně vyšší (tabulka 7):

Tabulka 7:

▼M16

Nežádoucí látky	Produkty ke krmení	Maximální obsah v mg/kg (ppm) krmiva s 12 % obsahem vlhkosti
5. Rtut (*)	Krmné suroviny	0,1
	s výjimkou:	
	— ryb, jiných vodních živočichů a z nich získaných výrobků;	0,5
	— uhličitanu vápenatého; uhličitanu vápenato-hořečnatého (¹⁰).	0,3
	Krmné směsi	0,1
	s výjimkou:	
	— minerálních krmiv;	0,2
	— krmných směsí pro ryby;	0,2
— krmných směsí pro psy, kočky a kožehřívavá zvířata.	0,3	

▼M14

Uvedená tabulka může indikovat, že jednotlivé právní předpisy EU si mohou do určité míry v hodnocení bezpečnosti obsahu rtuti vzájemně odporovat, protože limity pro obiloviny stanovené podle nařízení 149/2008 (pro pesticidy, doplňující nařízení 396/2005 o přílohy), kde je stanoven limit 0,01 mg/kg, se zásadně liší od limitu pro krmné suroviny stanoveného podle výše uvedené směrnice 2002/32.

Přehled hodnot uváděných jako běžně stanovované v kompletním krmivu pro zvířata uvádí ve svém stanovisku z roku 2008 EFSA (CONTAM) (tabulka 8 a 9):

Tabulka 8:

Table 5. Average and maximum concentrations of total mercury in complete feedingstuffs for terrestrial animal categories.

Target species	Number of samples	Average (mg/kg)	Median (mg/kg)	Maximum (mg/kg)
Pigs	123	0.032	0.050	0.050
Poultry	96	0.039	0.050	0.10
Ruminants ¹³	56	0.012	0.004	0.10
Horses	9	0.022	0.010	0.10
Mink	39	0.053	0.054	0.12
Rabbits	18	0.031	0.050	0.10
Rodents	25	0.050	0.050	0.10

Tabulka 9:

Table 4. Levels of mercury reported in feedingstuffs (moisture content of 12%), categorised by feed commodity, and the number and percentage of samples analysed in each category in the period 2002-2006 that exceeded the maximum levels (MLs).

Food commodity	No. of samples	Mercury concentration (mg/kg)			ML (mg/kg)	Samples exceeding ML	
		Average	Median	Max		n	%
Additives and premixtures	290	0.03	0.01	1.3	0.1	5	1.7
Complete feed	539	0.03	0.04	0.12	0.1	11	2.0
Forage crops	368	0.02	0.002	0.19	0.1	2	0.5
Minerals and mineral feedingstuff	530	0.02	0.005	0.59	0.1	7	1.3
Other feedingstuffs	319	0.01	0.005	0.13	0.1	2	0.6
Unspecified feeds and raw materials	238	0.03	0.01	0.22	0.1	26	10.9
Complementary feed	228	0.02	0.01	0.34	0.2	1	0.4
Calcium carbonate	42	0.01	0.01	0.03	0.3	0	0
Complete feed for dogs and cats	126	0.02	0.01	0.18	0.4	0	0
Fish meal	193	0.10	0.10	0.26	0.5	0	0
Fish and bone meal	13	0.15	0.15	0.22	0.5	0	0
Fish oil	63	0.03	0.03	0.21	0.5	0	0
Fish silage	23	0.06	0.05	0.17	0.5	0	0
Complementary feed for fish	1	0.01	0.01	0.01	0.2	0	0
Complete feedingstuff for fish	280	0.06	0.05	0.4	0.1	23	8.2
Total	3253	0.03	0.01	1.3		86	2.6

Podobně zmíněné stanovisko EFSA uvádí odhady příjmu rtuti krmivem pro jednotlivé druhy zvířat a to na základě údajů získaných z monitorovacích programů v jednotlivých členských státech. Příklad pro drůbež a prasata je uveden v následující Tabulce 10:

Tabulka 10:

Table 8. The intake of mercury, as mg/day or mg/kg body weight (bw), of different classes of pigs and poultry when complete feedingstuffs containing the average or maximum concentrations of mercury calculated from data provided by Member States (see Table 5), or the maximum level (ML) (Table 2)*.

Livestock type	Hg concentrations in complete feedingstuffs average		Hg concentrations in complete feedingstuffs maximum		Hg concentrations in complete feedingstuffs ML	
	mg/day	mg/kg b.w.	mg/day	mg/kg b.w.	mg/day	mg/kg b.w.
Growing pigs	0.0480	0.0016	0.0750	0.0025	0.1500	0.0050
Growing pigs	0.0928	0.0015	0.1450	0.0024	0.2900	0.0048
Growing/ fattening pigs	0.1056	0.0012	0.1650	0.0018	0.3300	0.0037
Growing/ fattening pigs	0.1088	0.0009	0.1700	0.0014	0.3400	0.0028
Dry sow	0.0864	0.0004	0.1350	0.0007	0.2700	0.0014
Lactating sow	0.2080	0.0010	0.3250	0.0016	0.6500	0.0033
Broilers (finishing)	0.0059	0.0023	0.0150	0.0060	0.0150	0.0060
Laying hens	0.0041	0.0012	0.0115	0.0033	0.0115	0.0033
Turkeys	0.0234	0.0015	0.0650	0.0041	0.0650	0.0041

* The animal and feed intake data used to calculate these exposures are given in Annex Table A3.

Z uvedených hodnot je zřejmé, že příjem rtuti z krmiva je jeví jako významnější, než z imunologických veterinárních léčivých přípravků.

Množství rtuti, které je zvíře vystaveno v důsledku použití vícedávkových inaktivovaných imunologických veterinárních léčivých přípravků se pohybuje na jednu vakcinační dávku přibližně 0,1 – 0,2 mg rtuti (podrobnosti viz odstavec níže)

Z porovnání je zřejmé, že expozice zvířat rtuti pocházející z krmiva je taková, že například kategorie výkrmových prasat nebo laktující prasnice mohou v krmivu přijímat prakticky každý den množství rtuti, které prakticky odpovídá obsahu thiomersalu v jedné vakcinační dávce.

Z výše uvedených údajů ohledně způsobu, jakým se rtuť v organismu chová, je zřejmé, že při takové dietní expozici, jako je uvedená ve stanovisku EFSA (viz tabulka 10) je nutné uvažovat o akumulaci rtuti v predilekčních orgánech, tedy zejména v ledvinách a v menší míře v játrech.

Příjem rtuti (thiomersalu) z imunologických VLP

Inaktivované imunologické veterinární léčivé přípravky (vícedávkové vakcíny) s obsahem thiomersalu představují zdroj, kterým jsou zvířata vystavená rtuti.

Použití thiomersalu v inaktivovaných vícedávkových vakcínách je však plně v souladu s právními předpisy, neboť thiomersal byl posouzen Výborem pro veterinární léčivé přípravky a je uveden v tabulce č. 1 nařízení 37/2010, kde je z pohledu MRL klasifikován následovně:

Thiomersal	NOT APPLICABLE	All food producing species	No MRL required	NOT APPLICABLE	For use only as preservatives in multi-dose vaccines at a concentration not exceeding 0,02 %.	NO ENTRY
------------	----------------	----------------------------	-----------------	----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	----------

V hodnotící zprávě k thiomersalu a thimerfonatu publikované Evropskou lékovou agenturou (EMA) je uvedeno, že vakcíny (s.c., i.m.) pro prasata, skot, koně a drůbež obsahují mezi 0,04 – 0,1 mg thiomersalu/ml. Běžně se celková dávka podaného thiomersalu pohybuje přibližně od 0,1 do 2 µg/kg ž.hm. (což odpovídá 0,05 – 1 µg Hg/kg ž.hm.) u skotu, koní, prasat a 30 µg/kg ž.hm. (tj. 15 µg Hg/kg ž.hm.) u drůbeže.

Thiomersal je organická sloučenina rtuti, jejíž molekula obsahuje 49,5 % rtuti. Slouží ve vakcínách (také antigeny a imunoglobuliny) v humánní i veterinární medicíně jako konzervační látka. Ve veterinární oblasti je považován za akceptovatelnou látku, která je účinná jako konzervans ve velmi nízkých koncentracích. Podle průzkumu 73% inaktivovaných vícedávkových vakcín určených pro potravinové druhy zvířat na trhu v EU tuto látku obsahuje.

Antiseptické vlastnosti thiomersalu jsou přičítány k částečné ionizaci molekuly a skutečnosti, že thiomersal je zdrojem ethylrtuti. Je pravděpodobné, že se residua thiomersalu skládají z kyseliny thiosalicylové a 4-thiofenylsulfonové, navíc z ethylrtuti a anorganické rtuti. Je uvedeno, že anorganická rtuť se vylučuje ledvinami, organická se vylučuje přes játra.

V jedné vakcinační dávce zvíře dostane 0,2 mg thiomersalu, což je v nejhorším případě (pokud by vznikla jen anorganická rtuť) na celé zvíře 0,1 mg anorganické rtuti pro toto (u 100 kg prasete 0,001 mg/kg (pokud by se braly obě dávky 8 - 10 týdnů a 4 - 6 týdnů před porážkou 0,002 mg/kg) pokud by vznikala jen organická ethylrtuť, tak by z 0,2 mg thiomersalu vzniklo 0,11 mg organické rtuti (ethyl rtuť) pro toto (u 100 kg prasete 0,0011 mg/kg (pokud by se braly obě dávky 8 - 10 týdnů a 4 - 6 týdnů před porážkou 0,0022 mg/kg)) – v tomto případě by byla rtuť detekovatelná v spíše játrech a méně v ledvinách v důsledku metabolismu a přeměny na anorganické formy (viz výše).

Tyto dva uvedené nejhorší případy, kdy vznikne z thiomersalu jen anorganická nebo jen organická rtuť v těle neexistují odděleně, a probíhají společně. Pro podrobnosti viz výše.

NÁLEZY Z PROGRAMU MONITORINGU REZIDUÍ A KONTAMINANTŮ REALIZOVANÉHO SVS

SVS vyšetřuje v rámci monitoringu cizorodých látek ledviny, játra a sval na přítomnost a množství rtuti v tkáních zvířat. Jsou vyšetřovány různé věkové kategorie skotu a prasat. Stanovení obsahu rtuti je prováděno metodou AMA s LOQ 0,001 mg/kg tkáně (sval, játra a ledviny)) (OBSAH RTUTI V MASE A ORGÁNECH SKOTU A PRASAT, J. Drapal et al., SVS).

Tabulka 11: Přehled výsledků vyšetření obsahu rtuti v mase a orgánech skotu v České republice za roky 2010 – 2013 (mg.kg⁻¹)

Kategorie skotu	Tkáň	Počet vzorků (n)	Počet vzorků ≤ LOQ	Medián	Průměr r	10% kvantil	90% kvantil	Max.
Telata	sval	28	15	n.d. ^{*)}	0,0008	n.d. ^{*)}	0,0014	0,0067
	játra	17	1	0,0020	0,0195	0,0007	0,0089	0,2910
	ledviny	17	0	0,0020	0,0128	0,0010	0,0132	0,1630
Býci	a sval	64	34	n.d. ^{*)}	0,0006	n.d. ^{*)}	0,0011	0,0027

jalovice do 2 let stáří	játra	45	1	0,0024	0,0034	0,0010	0,0073	0,0128
	ledviny	45	0	0,0059	0,0069	0,0029	0,0127	0,0190
Dojnice	sval	96	43	0,0005	0,0008	n.d. ^{*)}	0,0015	0,0046
	játra	65	0	0,0028	0,0035	0,0010	0,0079	0,0194
	ledviny	65	0	0,0074	0,0090	0,0043	0,0146	0,0250

^{*)} n.d. - nedetegováno

Tabulka 12: Přehled výsledků vyšetření obsahu rtuti v mase a orgánech prasat v České republice za roky 2010 – 2013 (mg.kg⁻¹)

Kategorie prasat	Tkáň	Počet vzorků (n)	Počet vzorků ≤ LOQ	Medián	Průměr	10% kvantil	90% kvantil	Max.
Výkrm + prasnice	sval	308	133	0,0005	0,0007	n.d. ^{*)}	0,0014	0,0053
	játra	211	24	0,0012	0,0020	n.d. ^{*)}	0,0047	0,0130
	ledviny	211	0	0,0031	0,0075	0,0014	0,0207	0,0558

^{*)} n.d. - nedetegováno

U skotu byly hodnoty mediánu, průměru a maximální koncentrace Hg vždy vyšší v ledvinách (s výjimkou telat) v porovnání s játry a zvláště svaly, kde byly koncentrace nejnižší (Tab. 11). U prasat byly hodnoty mediánu, průměru a maximální koncentrace Hg u ledvin vždy vyšší v porovnání s játry a zvláště pak svaly, kde koncentrace Hg byly nejnižší (Tab. 12).

Při sledování distribuce Hg v tkáních autoři zvolili za základ medián obsahu Hg ve svalovině (v případě n.d. = hodnota LOQ) rovno 1, pak poměry mediánů pro sval : játra : ledvinu jsou 1 : 2,0 : 2,0 u telat, 1 : 2,4 : 5,9 u mladého skotu do dvou let stáří a 1 : 5,6 : 14,8 u krav. Poměr mezi obsahem Hg ve svalovině v porovnání s jejím obsahem v játrech a zvláště ledvinách se zvyšuje se stářím skotu. Obdobné rozložení obsahu rtuti, jako u mladého skotu, bylo ve svalovině, játrech a ledvinách prasat (výkrm a vyřazené prasnice) - 1 : 2,4 : 6,2.

Pokud se podíváme, jak nízké jsou koncentrace běžně nacházené v požitelných tkáních jatečných zvířat, lze říci, že výpočty provedené v následující kapitole pracují s vyššími hodnotami (dá se říci nejhoršími scénáři). Tímto konzervativním přístupem je navýšena míra bezpečnosti rozhodnutí, protože dle měřených koncentrací je skutečný příjem z požitelných tkání zvířat mnohem nižší.

Podíváme-li se na publikované procento nadlimitních nálezů v České republice ve zprávě EFSA (EFSA, 2014) (tab. 13), která uvádí výsledky z roku 2012, a která indikuje jako nadlimitní všechny hodnoty vyšší než 10 mg/kg tkáně, je zřejmé, jak velkého (spíše nízkého) množství nálezů se bude nastavení rozhodovacího limitu týkat.

Tabulka 13: Porovnání počtu nevyhovujících výsledků zkoušení obsahu rtuti uvedené ve zprávě EFSA pro rok 2011, 2012

Kategorie	Skupina	Látka	Rok	Počet vzorků	Nevyhovující výsledky	
					N	%

Skot	B3 (c)	Hg	2012	230	3	1,3
			2011	47	2	4,3
Prasata	B3 (c)	Hg	2012	231	9	3,9
			2011	77	5	6,5

VÝPOČET EXPOZICE ČLOVĚKA PRO NAVRHOVANÝ ROZHODNÝ LIMIT 100 µg/kg tkáně pro ledviny

Odrasovým můstkem pro veškeré odhady a výpočty by měla být skutečně nastavená bezpečná hodnota, kterou je TWI stanovený EFSA (CONTAM) pro rtuť a je 4 µg/kg/ž.hm

Podle informací z literatury je třeba na thiomersal nahlížet jako na jeden ze zdrojů rtuti, je rychle metabolizován na ethyl-rtuť s poločasem přibližně 6-9 dny a dále na anorganickou rtuť. Ethyl-rtuť je dále rozkládána rovněž na anorganickou rtuť. Anorganická rtuť není ve zvířeti bioakumulována, na rozdíl od methyl-rtuti, která má podstatně delší biologický poločas (> 20 dní) a které je prase vystaveno každý den přes krmivo.

Z předchozích údajů je patrné, že většina rtuti ve vzorcích ledvin thiomersalem léčených prasat byla anorganická (> 80%). Je důležité si uvědomit, že anorganická rtuť představuje menší bezpečnostní riziko než organická rtuť.

Rtuť je z organismu eliminována prostřednictvím ledvin a zároveň má rtuť afinitu k ledvinové tkáni.

Pro vyšší jistotu k výpočtu odhadované expozice, který pracuje s navrhovaným limitem pro ledviny 100 µg/kg, můžeme připojit **nejvyšší hlášenou hodnotu v játrech prasat z roku 2011**, která byla **26 µg/kg** tkáně jater:

$100 \mu\text{g/kg}$ (rezidua v ledvinách) x 0,05 kg (standardní potravinový koš pro příjem ledvin) = 5 µg/den

$26 \mu\text{g/kg}$ (rezidua v játrech) x 0,1 kg (standardní potravinový koš pro příjem jater) = 2,6 µg/den

Celkově: 7,6 µg/den x 7 dní (53,2 µg rtuti za týden)

Tuto vypočtenou hodnotu je třeba převést na kg tělesné hmotnosti člověka, abychom ji mohli porovnat s tolerovaným týdenním příjmem TWI, který odpovídá hodnotě 4 µg/kg/ž.hm (EFSA, CONTAM).

Po převedení (53,2/60) získáme výsledek, 0,89 µg/kg, který je nižší než výše zmíněné 4 µg/kg/ž.hm pro anorganickou rtuť a je také nižší než limit pro methylrtuť (1,3 µg/kg/ž.hm, CONTAM). **Tímto spotřebujeme pro anorganickou rtuť asi 22% TWI a pro methylrtuť 68% TWI.**

Pokud bychom k vypočtené hodnotě připočetli zátěž nejexponovanější populace (použito a vysvětleno v doplňkových propočtech uvedených níže), pak zjištěná hodnota bude stále nižší než TWI ($0,89 \mu\text{g/kg} + 2,83 \mu\text{g/kg} = 3,72 \mu\text{g Hg/kg/týden} < 4 \mu\text{g Hg/kg/týden (TWI)}$)

Tento **konzervativní odhad dává ještě prostor**, pro možný výskyt reziduí ve svalovině a dalších tkáních, či možné odchylky a variabilitu v jiných tkáních než ledvinách. Protože je toto množství vypočteno dle potravního koše, a pravidla pro něj nemají aditivní vlastnosti (pokud člověk jí v jednom dni 300 g vepřového masa, 50 g vepřové ledviny, 50 g vepřového tuku a 100 g vepřových jater, už zároveň ve stejný den znovu nesní 300 g hovězího (nebo koňského) masa a to stejné platí i pro hovězí (či koňské) vnitřnosti a tuk.), lze tuto hodnotu použít i pro ledviny jiných druhů zvířat, pokud jsou analyzovány.

Pro další potvrzení odhadů lze namodelovat další nejhorší možné scénáře, které zohledňují rovněž údaje o expozici publikované EFSA a hledají další doplňkové expozice z jater a ledvin opět na základě nejhoršího možného scénáře. Vždy je třeba mít na mysli, že navrhovaný velmi konzervativně hodnocený limit pro ledviny 100 µg/kg je vzhledem k průměrům měřených koncentrací dostačující a přesahují ho pouze extrémní odchylky, které jsou důvodem dalšího došetřování.

I tyto další scénáře pracují s limitem pro anorganickou rtuť stanoveným EFSA (TWI = 4 µg Hg/kg/týden).

Dodatečné scénáře vyházejí z toho, že ani údaje z národního monitoringu nerozlišují jednotlivé formy rtuti a že skutečné výsledky a měření mohou být ovlivněny souhrnným příjmem Hg v krmivu, příjmem z životního prostředí a imunologických VLP, pokud jsou zvířeti podány, nebo je jim zvíře vystaveno.

Doplňkové scénáře zohledňují i data o expozici lidské populace, a pracuje s hodnotou publikovanou EFSA pro nejexponovanější populaci: **2,83 - P95 (tab. 14), která je přičítána k výslednému množství rtuti přijaté v požitelných tkáních.**

Tabulka 14:

Table 16: Summary statistics of the chronic dietary exposure to inorganic mercury (µg Hg/kg b.w. per week) by age class. The minimum, median and maximum of the mean and the 95th percentile exposure values across European countries and dietary surveys are shown (further details are shown in Appendix D, Tables D9-D14).

Age group	Minimum			Median			Maximum		
	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB
Mean dietary exposure in total population									
Toddlers	0.27	0.79	1.31	0.37	1.13	1.71	0.59	1.36	2.16
Other children	0.24	0.59	0.89	0.38	0.84	1.24	0.76	1.13	1.75
Adolescents	0.16	0.39	0.59	0.25	0.44	0.68	0.51	0.73	0.94
Adults	0.14	0.26	0.38	0.23	0.41	0.55	0.40	0.53	0.70
Elderly	0.13	0.23	0.33	0.22	0.35	0.48	0.30	0.42	0.55
Very elderly	0.14	0.25	0.35	0.19	0.33	0.47	0.24	0.38	0.52
P95 dietary exposure in total population									
Toddlers	0.67	1.35	2.18	0.84	1.77	2.83	1.07	2.30	4.06
Other children	0.50	1.12	1.66	0.86	1.62	2.20	1.85	2.27	3.37
Adolescents	0.31	0.71	1.00	0.62	0.88	1.26	1.70	1.85	2.33
Adults	0.36	0.53	0.72	0.59	0.78	1.02	1.52	1.66	1.83
Elderly	0.25	0.40	0.55	0.54	0.72	0.92	0.77	0.94	1.12
Very elderly	0.25	0.40	0.54	0.47	0.62	0.82	0.64	0.81	1.01

Dále následují další možné varianty scénářů pro podporu nastavení limitu:

Varianta 1: Nastavit limit 100 µg Hg/kg nejen pro ledviny, ale i pro játra = **výpočet pro limit 0,1 mg Hg/kg pro ledvinu a současně i pro játra:**

- Expozice z ledvin (50g): 0,1 µg/g * 50 g = 5 µg/osobu/den → 5 µg / 60 kg = 0,083 µg/kg/den → 0,083 µg/kg/den * 7 = **0,58 µg Hg/kg/týden**

- Expozice z jater (100g): $0,1 \mu\text{g/g} * 100 \text{ g} = 10 \mu\text{g/osobu/den} \rightarrow 10 \mu\text{g} / 60 \text{ kg} = 0,17 \mu\text{g/kg/den} \rightarrow 0,17 \mu\text{g/kg/den} * 7 = \underline{1,19 \mu\text{g Hg/kg/týden}}$
- **Souhrnná expozice s limity pro játra + ledviny = 1,77 $\mu\text{g Hg/kg/týden}$**

$$1,77 \mu\text{g/kg} + 2,83 \mu\text{g/kg} = 4,6 \mu\text{g Hg/kg/týden} > 4 \mu\text{g Hg/kg/týden (TWI)}$$

Nastavení limitu 100 $\mu\text{g Hg/kg}$ pro obě tkáně (játra i ledviny) nelze doporučit

Varianta 2: Potvrzení původního záměru **nastavení limitu pouze pro ledvinu 0,1 mg Hg/kg a pro játra stále používat stávající limit 0,01 mg Hg/kg:**

- Expozice z ledvin (50 g): $0,1 \mu\text{g/g} * 50 \text{ g} = 5 \mu\text{g/osobu/den} \rightarrow 5 \mu\text{g} / 60 \text{ kg} = 0,083 \mu\text{g/kg/den} \rightarrow 0,083 \mu\text{g/kg/den} * 7 = \underline{0,58 \mu\text{g Hg/kg/týden}}$
- Expozice z jater (100 g): $0,01 \mu\text{g/g} * 100 \text{ g} = 1 \mu\text{g/osobu/den} \rightarrow 1 \mu\text{g} / 60 \text{ kg} = 0,02 \mu\text{g/kg/den} \rightarrow 0,02 \mu\text{g/kg/den} * 7 = \underline{0,14 \mu\text{g Hg/kg/týden}}$
- **Souhrnná expozice játra (používaný limit) + ledviny (limit 0,1 mg/kg) = 0,72 $\mu\text{g Hg/kg/týden}$**

$$0,72 \mu\text{g/kg} + 2,83 \mu\text{g/kg} = 3,55 \mu\text{g Hg/kg/týden} < 4 \mu\text{g Hg/kg/týden (TWI)}$$

Varianta 3 – **Výpočet pro expozici z reálných dat (monitoring 2010 - 2013)** – použití nejvyšších hodnot průměrů identifikovaných v programu monitoringu v ČR pro játra, ledvinu a sval (objevují se u telat):

- Expozice z ledvin (50 g): $0,0128 \mu\text{g/g} * 50 \text{ g} = 0,64 \mu\text{g/osobu/den} \rightarrow 0,64 \mu\text{g} / 60 \text{ kg} = 0,011 \mu\text{g/kg/den} \rightarrow 0,011 \mu\text{g/kg/den} * 7 = \underline{0,08 \mu\text{g Hg/kg/týden}}$
- Expozice z jater (100 g): $0,0195 \mu\text{g/g} * 100 \text{ g} = 1,95 \mu\text{g/osobu/den} \rightarrow 1,95 \mu\text{g} / 60 \text{ kg} = 0,0325 \mu\text{g/kg/den} \rightarrow 0,0325 \mu\text{g/kg/den} * 7 = \underline{0,23 \mu\text{g Hg/kg/týden}}$
- Expozice ze svaloviny (300 g): $0,0008 \mu\text{g/g} * 300 \text{ g} = 0,24 \mu\text{g/osobu/den} \rightarrow 0,24 / 60 \text{ kg} = 0,004 \mu\text{g/kg/den} \rightarrow 0,004 \mu\text{g/kg/den} * 7 = \underline{0,028 \mu\text{g Hg/kg/týden}}$
- **Souhrnná expozice z dat z monitoringu ledviny + játra + sval = 0,34 $\mu\text{g Hg/kg/týden}$**

$$0,34 \mu\text{g/kg} + 2,83 \mu\text{g/kg} = 3,17 \mu\text{g Hg/kg/týden} < 4 \mu\text{g Hg/kg/týden (TWI)}$$

ZÁVĚREČNÉ DOPORUČENÍ

Chápeme, že je třeba řídit riziko zátěže rtutí, pokud však vycházíme ze současných údajů publikovaných EFSA, či SZÚ, je celková expozice populace v České republice nízká (SZÚ uvádí, že dietní příjem dosahuje 1 – 2% tolerovatelného limitu (po přepočtu na methylrtuť – 6% limitu pro methylrtuť)).

Jedním z možných zdrojů rtuti v organismu potravinových zvířat je thiomersal, který je jako konzervans povolen pouze v imunologických VLP (dle Ph. Eur. pouze pro vícedávkové vakcíny). Tuto skutečnost se snaží držitelé rozhodnutí o registraci a výrobci

řešit jeho postupným nahrazováním. Příkladem je změna složení Improvacu (přípravek sloužící i imunokastraci prasat), kdy byl thiomersal nahrazen chlorokresolem. Náhrada pomocné látky thiomersalu však není obecně použitelná a závisí celkového složení vakcíny a její požadované stabilitě. Alternativy jsou poměrně omezené, lze využít 2-fenoxyethanol, fenol, metakresol, methyl- nebo propylparaben. Proto je jeho použití zatím stále nutné a je třeba jeho použití ošetřit, díky rozdílnému nahlížení na rezidua rtuti vzhledem k odlišným výkladům evropské legislativy.

Rtuť je vylučována především ledvinami a mimo jiné proto tato tkáň obsahuje nejvyšší koncentrace a je tedy zřejmé, že při jakémkoliv příjmu rtuti (ať už v krmivu, z prostředí nebo po vakcinaci) budou v této tkáni měřitelné hladiny, o kterých je třeba rozhodnout. Navrhujeme použití rozhodovacího limitu 100 µg/kg ledvin, tento limit byl použit i při modelování nejhoršího možného scénáře, a bylo zvažováno především nepřekročení EFSA stanoveného TWI pro Hg.

Sílicí tlak na snížení používání vakcín s obsahem thiomersalu (jehož použití se ve složení vakcín v některých případech nelze vyhnout) je třeba zvážit s několika hledisek. V současné době nejen veterinární medicína bojuje s resistencemi antimikrobních látek používaných k léčbě infekčních onemocnění, proto je doporučováno nahrazovat používání antimikrobik, které je mnohdy nadbytečné, účinnými vakcinačními programy. Farmaceutický průmysl je podporován ve vývoji alternativ k antimikrobikům, jako jsou právě vakcíny. K léčbě infekčních onemocnění zvířat se často používají injekční VLP s obsahem antibiotik, což je spojeno s problémem řešení reziduí farmakologicky účinných látek v místě vpichu. A neposledním důvodem vhodnosti využívání vakcín a vakcinačních programů a tím snižování využívání farmaceutických veterinárních léčivých přípravků je ovlivnění uvolňování léčivých látek a jejich metabolitů do životního prostředí.

Při shrnutí všech argumentů lze hraniční koncentraci 100 µg Hg/kg tkáně ledvin doporučit jako rozhodný limit pro nálezy rtuti v ledvinách potravinových druhů zvířat. Tato hodnota sice desetinásobně navyšuje limit používaný doposud a stanovený pro pesticidy, nicméně lépe vystihuje reálný stav na základě potravního koše používaného pro posuzování zátěže z potravin živočišného původu. Konzervativní odhad, který pracuje s touto hodnotou, nechává ještě prostor pro další zátěž rtutí. Protože se jedná pouze o odhady, lze se také odkázat na skutečně měřené zátěže u lidí, které jsou ve skutečnosti výrazně nižší a které odrážejí přísun ze všech zdrojů dostupných pro člověka.

Reference:

- *NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) č. 37/2010 ze dne 22. prosince 2009, o farmakologicky účinných látkách a jejich klasifikaci podle maximálních limitů reziduí v potravinách živočišného původu.*
- *Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food, EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); EFSA Journal 2012;10(12):2985*

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2985.pdf>

- NAŘÍZENÍ KOMISE (ES) č. 1881/2006 ze dne 19. prosince 2006, kterým se stanoví maximální limity některých kontaminujících látek v potravinách
- Zpráva SZÚ: RPG4_Chem_Ex2; Obsah rtuti v krvi a moči (koncentrace rtuti v krvi a moči dospělých (18-59 let) a dětí (8-10 let) ve vybraných městech České republiky, vyjádřená jako střední hodnota koncentrace (medián) v mikrogramech na litr plné krve, resp. na gram kreatininu v moči. (září 2013);
http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/info_listy/Inform_list_rtut_13.pdf
- COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT ON THE IMPLEMENTATION OF NATIONAL RESIDUE MONITORING PLANS IN THE MEMBER STATES IN 2010;
http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/residues/workdoc_2010_en.pdf
- COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT ON THE IMPLEMENTATION OF NATIONAL RESIDUE MONITORING PLANS IN THE MEMBER STATES IN 2011;
http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/residues/docs/workdoc_2011_en.pdf
- EMEA/MRL/140/96-FINAL (October 1996); Committee for Veterinary Medicinal Products; Thiomersal and Timerfonate – Summary report;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015546.pdf
- Rodrigues JL1, Serpeloni JM, Batista BL, Souza SS, Barbosa F Jr.: Arch Toxicol. 2010 Nov;84(11):891-6. doi: 10.1007/s00204-010-0538-4. Epub 2010 Apr 13., Identification and distribution of mercury species in rat tissues following administration of thimerosal or methylmercury
- Maja Blanuša, Tatjana Orct, Maja Vihnanek Lazarus, Ankica Sekovanić, and Martina Piasek; Journal of Biomedicine and Biotechnology Volume 2012, Article ID 256965, 7 pages doi:10.1155/2012/256965, Mercury Disposition in Suckling Rats: Comparative Assessment Following Parenteral Exposure to Thiomersal and Mercuric Chloride
- Mercury as undesirable substance in animal feed; Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain; Question N° EFSA-Q-2005-288; Adopted on 20 February 2008; The EFSA Journal (2008) 654, 1-76
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/654.pdf>
- SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2002/32/ES ze dne 7. května 2002, o nežádoucích látkách v krmivech;
- NAŘÍZENÍ KOMISE (ES) č. 149/2008 ze dne 29. ledna 2008, kterým se mění nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 396/2005 vytvořením příloh II, III a IV, které stanoví maximální limity reziduí u produktů uvedených v příloze I uvedeného nařízení
- OBSAH RTUTI V MASE A ORGÁNECH SKOTU A PRASAT (MERCURY CONTENT IN MEAT AND OFFAL OF CATTLE AND PIGS) Jiří Drápal, Simona Haldová, Petr Hedbávný, Ústřední veterinární správa Státní veterinární správy, Praha, Česká republika