

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

Toxické látky ve výživě jako faktor chronických onemocnění

Ing. Bc. Hana Logerová

Praha, 2020

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Preventivní medicína

Předseda oborové rady: doc. MUDr. M. Čelko, CSc.

Školící pracoviště: Ústav hygieny 3. LF UK Praha

Autor: Ing. Bc. Hana Logerová

Školitel: doc. MUDr. Pavel Dlouhý, PhD.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne v hod., děkanát 3.LF UK

S disertací je možno se seznámit na děkanátu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Obsah	
Souhrn	4
Summary	6
Úvod	8
Hypotézy a cíle	10
Materiál a metodika	12
Výsledky	14
Diskuze	17
Závěr	19
Literatura	20
Publikace autorky	24

Souhrn

Retardéry hoření se začaly používat v 70. letech 20. století nejprve v USA a Japonsku, a následně v 90. letech i v bývalém Československu jako součást polymerních matric plastů pro snížení jejich hořlavosti. V současnosti převažují polybromované retardéry hoření (BFR), z nich jsou nejvýznamnější polybromované difenylethery (PBDE). Lidská populace je exponována výše uvedeným kontaminantům především potravou obsahující rybí tuk, maso a mléčné výrobky a dále inhalací prachových částic. Dalším faktorem je délka expozice, dnes víme, že lidská populace může být BFR vystavena už v dětství, kdy při dlouhodobém kojení se tyto látky uvolňují z tukové tkáně do mateřského mléka.

Cílem této studie bylo zjistit aktuální koncentrace hlavních zástupců BFR v lidské tukové tkáni a porovnat je s koncentrací dlouhodobě sledovaných chlorovaných polutantů, kterými jsou PCB a DDT. V naší studii jsme sledovali koncentrace BFR, PCB a DDT v lidském podkožním tuku odebraném během plastických operací. Celkem bylo odebráno 107 vzorků tuku získaných především od obézních žen ve věkovém rozmezí 19 až 76 let. Ve vzorcích bylo odhaleno 16 kongenerů PBDE, z nichž pouze šest bylo detekováno ve více než 38 % vzorků tuku. Celková průměrná koncentrace PBDE dosáhla hodnoty 3,31 ng/g tuku, což je o 25 % nižší hodnota v porovnání s rokem 2009. Na druhou stranu, byl zjištěn vzestup koncentrace dvou kongenerů PCB, celková koncentrace PCB vzrostla na

776 ng/g tuku oproti 625,5 ng/g tuku publikovaným v roce 2009. Hladiny DDT za sledované období klesly na současnou hodnotu 467,4 ng/g tuku, což je o 24 % méně, než bylo zjištěno v roce 2009.

Druhým tématem jsou chronická onemocnění se zaměřením na diabetes mellitus a aterosklerózu. Zvýšená glykémie způsobuje glykaci plazmatických proteinů, které mají naprosto odlišné vlastnosti než fyziologické bílkoviny. Pro detekci pozměněných proteinů byly nově testovány moderní chiroptické metody: elektronový cirkulární dichroismus, Ramanova optická aktivita, infračervená spektroskopie a Ramanova spektroskopie. Výsledky chiroptických metod byly srovnány s výsledky standardního elektroforetického vyšetření a byla nalezena 100 % shoda s klinickou diagnózou na skupině 12 pacientů a 8 kontrol. Chiroptické metody byly dále použity pro citlivou detekci mikroalbuminurie u diabetiků. Chiroptické metody představují perspektivní nástroj pro časnou diagnostiku diabetu.

Summary

Flame retardants have been used in the Czech Republic since the 1980s and 1990s as a part of the polymer matrix of plastic materials to decrease their combustibility and thus the risk of fire. Brominated flame retardants (BFR) are commonly used, polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) are the most abundant flame retardants in plastic materials. The human population is exposed to these compounds particularly via diet containing fatty fish, meat and dairy products and via inhalation of dust particles. Another aspect is the duration of the exposure: it is known that human beings can be exposed to BFRs from infancy through prolonged breast feeding because breast milk can be contaminated by these compounds.

This study was performed to investigate the concentrations of the main representatives of BFRs occurring in human adipose tissue and to compare these values with the concentration of chlorinated contaminants (PCBs, DDTs). The pollutants levels were newly measured in solid adipose tissue removed during surgery. A total of 107 samples of fat were taken from 19 – 76 year-old volunteers mostly obese women. A total of 16 PBDEs congeners were determined, of which only six occur in more than 38 % of fat tissue samples. The total PBDEs level attained an average value of 3.31 ng/g, which is 25 % less than was measured in 2009. On the other hand, there was an increase in the levels of two PCBs congeners, which caused an increase in the total PCBs concentration from 625.5

ng/g, published in 2009, to the current level of 776 ng/g. The amounts of DDTs have decreased and currently correspond to 467.4 ng/g, which is about 24 % less than in 2009.

The second scope of this work includes chronic diseases, such as diabetes mellitus and atherosclerosis. Hyperglycaemia stimulates non-enzymatic glycation of plasma proteins, which are completely different compounds from original proteins. We investigated the use of chiroptical methods for detection of these changed proteins molecules: electronic circular dichroism, Raman optical activity, infrared spectroscopy and Raman spectroscopy. The results were compared with results of standard electrophoresis analysis and results of chiroptic methods were 100 % valid to clinic diagnosis for group of 12 patients and 8 controls. Chiroptical methods were used for sensitive detection of microalbuminuria of diabetics.

Úvod

Retardéry hoření se začaly používat v 70. letech 20. století nejprve v USA a Japonsku, a následně v 90. letech i v bývalém Československu jako součást polymerních matric plastů pro snížení jejich hořlavosti a rizika vzniku požáru [1]. Podle chemické struktury, rozdělujeme retardéry hoření na anorganické, které tvoří asi 50 % ze všech retardérů hoření a jejichž použití není rizikové pro životní prostředí a lidské zdraví a organické retardéry hoření obsahující atom halogenu [2] nebo fosforu [3], které jsou zátěží pro životní prostředí a potenciálně toxické pro lidské zdraví [4]. Tyto látky rizikové pro lidské zdraví se dnes nacházejí ve všech složkách životního prostředí a ve všech klimatických pásmech, protože jsou do prostředí uvolňovány v průběhu výroby, nebo se uvolňují z výrobků během jejich životnosti a po skončení životnosti v průběhu likvidace nebo skládkování. Vlastní uvolnění z materiálů není příliš složité, protože jsou do polymerních matric inkorporovány pouze slabými fyzikálními interakcemi a k uvolnění dochází již při zvýšené teplotě nebo intenzivním slunečním svitu. Z tohoto úhlu pohledu převažují polybromované retardéry hoření (BFR), a z nich jsou nejvýznamnější polybromované difenylethery obecně označované jako PBDE [5]. Souhrnně se jedná o skupinu 209 různých kongenerů, které mají ve své struktuře 1-10 atomů bromu, postupně označované jako mono-, di-až deka-bromované difenylethery (BDE). Tyto látky vykazují podobné toxické účinky jako polychlorované bifenyly (PCB) z důvodů podobnosti chemických struktur.

Z těchto důvodů byly obě skupiny látek stanovovány v lidské tukové tkáni společně.

Lidská populace je exponována výše uvedeným kontaminantům především potravou obsahující rybí tuk, maso a mléčné výrobky [6, 7] a touto expoziční cestou se do organismu dostává až 20 ng PBDE za den. Další expoziční cestou je inhalace, protože PBDE se vyskytují ve vnitřních prostorech i ve vnějším životním prostředí, kde jsou součástí prachových částic [8, 9]. Touto cestou se může do organismu dostat až 9 ng/den. Dalším faktorem je délka expozice, dnes víme, že lidská populace může být BFR vystavena už v dětství, kdy při dlouhodobém kojení se tyto látky uvolňují z tukové tkáně do mateřského mléka. Toxický účinek BFR byl nejprve popsán na zvířatech, která byla vystavena vysokým hladinám retardérů. V lidské populaci jsou koncentrace BFR relativně nízké, ale díky jejich potenciální toxicitě byla produkce a využití vybraných BFR regulována tzv. Stockholmskou úmluvou. Podle ní je využití technických směsí obsahujících BDE, s výjimkou deka-BDE, v EU zakázáno od 15. srpna 2004 – Council Directive 2003/11/EC (2003) WEEE (Waste from Electrical and Electronics Equipment) a RoHS (Restriction of the Use of Certain Hazardous Substances in Electrical and Electronic Equipment).

Druhým tématem mé dizertační práce jsou chronická onemocnění se zaměřením na diabetes mellitus (DM) a aterosklerózu, která je podkladem celé řady kardiovaskulárních onemocnění představujících nejčastější příčinu úmrtí v

naší populaci [10]. V naší populaci počet diabetiků neustále roste, což je spojováno s lepší diagnostikou a informovaností laické populace, se stárnutím populace, s větším počtem autoimunních onemocnění a zejména špatným životním stylem. V případě diabetu lze dodržováním správné životosprávy a předepsané léčby předejít závažným komplikacím, jinak hrozí zrychlení procesu aterosklerózy, vznik kardiovaskulárních onemocnění, zvýšené riziko infekcí v souvislosti se sníženou imunitou, neuropatie, nefropatie, retinopatie. Primární příčinou všech těchto komplikací je zvýšená koncentrace krevní glukózy [11]. Glukóza reaguje s plazmatickými proteiny a dochází k jejich spontánní glykaci, čímž se mění struktura a funkce těchto proteinů. Nejenom při diagnostice diabetu, ale i při sledování kompenzace a předcházení komplikacím diabetu je nutná časná a přesná diagnostika, která je schopná detekovat příslušné „patologické“ molekuly ještě před klinickou manifestací onemocnění nebo jeho komplikací. Pro tyto účely je vhodné použití analytických chiroptických metod, pomocí nichž lze detekovat pozměněnou strukturu proteinů. V naší pilotní studii byly použity čtyři analytické metody: elektronový cirkulární dichroismus (ECD), Ramanova optická aktivita (ROA), infračervená spektroskopie (IČ) a Ramanova spektroskopie [12-15].

Hypotézy a cíle našeho výzkumu

Cíle:

1. Zjistit aktuální koncentrace hlavních zástupců BFR, PCB a DDT v lidské tukové tkáni pro ČR.
2. Porovnat aktuální údaje o bromovaných a chlorovaných polutantech s daty naposledy prezentovanými v roce 2008 [16].
3. Testovat využití čtyř chiroptických metod pro včasnou diagnostiku diabetes melitus 1. typu a včasnou diagnostiku komplikací u diabetes melitus na základě vyšetření plazmatických proteinů.
4. Porovnat výsledky chiroptického vyšetření proteinů se standardní elektroforetickou analýzou.
5. Testovat využití elektronového cirkulárního dichroismu pro citlivé stanovení proteinů v moči za účelem monitorování mikroalbuminurie.

Hypotézy:

1. Koncentrace PBDE, PCB a DDT jsou v současnosti v ČR nižší než před deseti lety, protože bylo využití technických směsí PBDE v EU zakázáno od 15. srpna 2004 – Council Directive 2003/11/EC (2003).
2. Chiroptické metody jsou po kvalitativní stránce rovnocenné standardnímu elektroforetickému vyšetření plazmatických proteinů.
3. Elektronový cirkulární dichroismus je citlivější technikou pro vyšetření mikroalbuminurie než test s kyselinou sulfosalicylovou.

Materiál a metodika

Monitorování PBDE, PCB a DDT

Vzorky bílé tukové tkáně byly odebrány v průběhu běžných chirurgických zákroků prováděných na Klinice plastické chirurgie FNKV a celá klinická studie byla schválena etickou komisí 3. LF UK [17]. Vzorky tukové tkáně byly odebrány z podkožního tuku z prsou (51 vzorků), z břicha (55 vzorků) a ze zad (1 vzorek). Celkem bylo odebráno 107 vzorků lidského podkožního tuku (96 ženy, 11 muži); průměrný věk skupiny je 43,6 roku s rozmezím 19 až 76 let. 46 jedinců trpělo nadváhou s body mass indexem (BMI) 25,0 – 29,9 kg/m², 22 jedinců obezitou s BMI vyšší než 30,0 kg/m².

Veškeré analýzy byly provedeny na plynovém chromatografu Agilent 7890A GC (Agilent Technologies, USA) spojeném s trojitým kvadrupólovým hmotnostním spektrometrem 7000B (Agilent Technologies, USA) [16, 17]. Statistické zpracování získaných dat bylo provedeno pomocí programu Statistika. Celkem byla zpracována data pro 107 vzorků tukové tkáně; v případě, že se naměřená koncentrace polutantů nacházela pod limitem kvantifikace metody (LOQ), byla do statistických výpočtů zahrnuta polovina LOQ.

Chiroptické metody pro diagnostiku proteinů v krvi a moči

Do studie plazmatických proteinů bylo zařazeno 12 pacientů s diabetem 1. typu (T1DM), kteří byli vybráni na Klinice dětí a dorostu FNKV v Praze [10].

Skupinu kontrolních jedinců tvořilo 8 studentů 1. ročníku 3. LF UK. Průměrný věk pacientů a kontrol byl 15,1 a 19,7 roků. U všech testovaných subjektů byly určeny základní fyziologické a biochemické parametry související s T1DM a zároveň byla provedena elektroforéza plazmatických proteinů. Ve studii mikroalbuminurie bylo použito 10 vzorků moči od pacientů s diagnostikovaným DM [18]. Chlapců ve věku 11–15 let (všichni bez dříve klinicky diagnostikované mikroalbuminurie, MA) a 5 dívek ve věku 13–18 let (jedna s klinicky diagnostikovanou MA, čtyři bez předchozí detekce MA). Všechny vzorky byly získány od pacientů Diabetologické ambulance FNKV v Praze.

Ramanova spektra a spektra Ramanovy optické aktivity byla naměřena simultánně na spektrometru ChiralRAMAN-2X™ (BioTools Inc., USA), který je vybaven systémem OPUS 2W/mpc6000 (Laser Quantum, Velká Británie) s excitační vlnovou délkou 532 nm. Pro záznam spekter ve střední infračervené oblasti ($4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$) byl použit IČ spektrometr s Fourierovou transformací Nicolet 6700 (Thermo Scientific, USA) vybavený ZnSe krystalem pro techniku zeslabeného úplného odrazu (ATR) [10, 19-21]. Měření ECD moče byly prováděna na spektrometru J-815 (Jasco, Japonsko) při teplotě $23 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (kontrolováno Peltierovým článkem) [18]. Měření probíhalo ve spektrální oblasti $185 - 280 \text{ nm}$ pro ředěné vzorky moči a modelové kalibrační roztoky, pro vzorky neředěné moči při vlnových délkách $195 - 280 \text{ nm}$.

Výsledky

Monitorování PBDE, PCB a DDT

Dominantní zastoupení v lidské tukové tkáni vykazují kongenery PBDE 47, 99, 100 a 153; kongener 183 byl detekován jen v 41 vzorcích (38,3% zastoupení); hladiny ostatních PBDE 197, 196 + 203, 207, 206 a 209 byly pod limity kvantifikace. Distribuce celkové hladiny PBDE má asymetrické rozložení odpovídající logaritmicko-normálnímu rozložení, a proto je pro jeho popis lepší použít medián nebo geometrický průměr. Celková koncentrace PBDE určená jako suma PBDE 28, 49, 47, 66, 85, 99, 100, 153 a 154 byla v intervalu od 0,05 (dolní limit kvantifikace) do 24,3 ng/g tuku s průměrnou hodnotou 3,31 ng/g (Tabulka 1). Při porovnání nově získaných dat s údaji z roku 2009 byly odhaleny prokazatelně nižší hladiny jednotlivých PBDE. Což je v souladu s údaji publikovanými v The Voluntary Emissions Control Action Programme (VECAP) v roce 2015, kde bylo zaznamenáno snížení prodeje čtyř hlavních PBDE a s tím by měl dle předpokladů souviset i klesající trend jejich potencionálního uvolnění do ovzduší, vody, půdy a zamoření lidské populace.

Celková koncentrace PCB v lidské tukové tkáni v rámci této studie se pohybovala v rozmezí 67,4 až 3466,1 ng/g tuku, s průměrnou hodnotou 776,0 ng/g tuku a mediánem 506,1 ng/g tuku. Při porovnání s daty publikovanými v roce 2009 je opět patrný pokles u většiny kongenerů PCB s výjimkou PCB 138 (121,6 ng/g tuku v roce 2009, nyní 193,6 ng/g tuku) a PCB 180 (245 ng/g tuku

v roce 2009 a nyní 329,1 ng/g tuku). Domníváme se, že u těchto kongenerů souvisí jejich zvýšení s jejich perzistentní strukturou. Z důvodu vyšších hladin těchto dvou kongenerů je i celková suma PCB v současnosti vyšší než byla v roce 2009. Současný výskyt PCB je navíc několika násobně vyšší v porovnání s hladinami PBDE. Celková koncentrace DDT v tukové tkáni se pohybuje v rozmezí od 52,6 do 2489,21 ng/g tuku, s průměrnou hodnotou 467,27 ng/g tuku a mediánem 346,37 ng/g tuku. Tyto hodnoty jsou prokazatelně nižší než v roce 2009.

Tabulka 1 Celková hladina PBDE, PCB a DDT v lidské tukové tkáni v ng/g tuku a porovnání současného stavu se stavem v roce 2009 pro ČR.

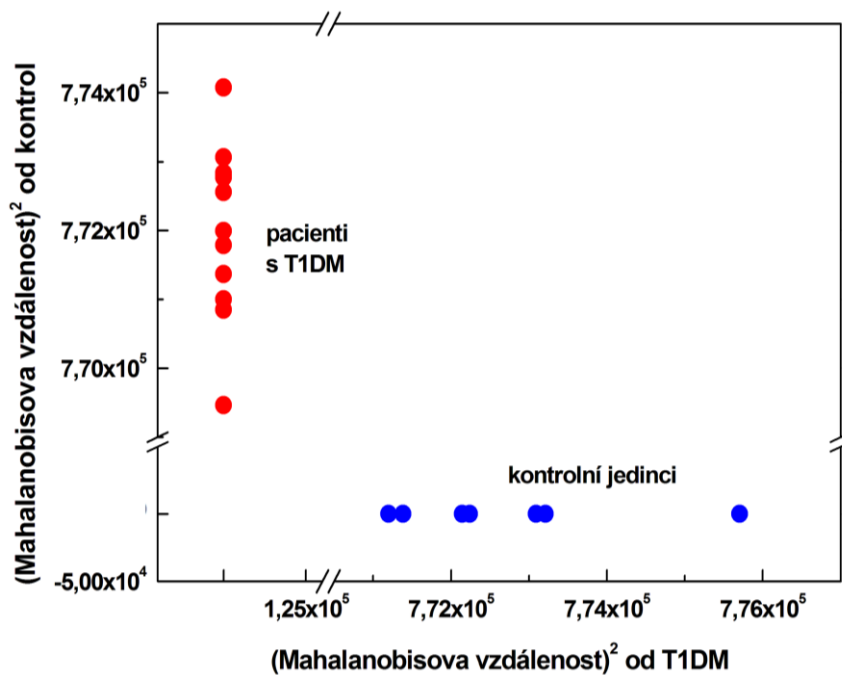
Analyt	Současná studie (N = 107)					Studie z roku 2009 (N = 98)					p
	\bar{x}	CV	\tilde{x}	P5	P95	\bar{x}	\tilde{x}	Me	P5	P95	
PBDE	3,31	1,26	1,87	0,45	12,2	4,4	1,39	3,1	0,9	9,1	0,05 - 0,1
PCB	776	0,80	563	162	2136	626	0,6	595	215	1285	< 0,025
DDT	467	0,94	302	109	1502	616	0,71	510	138	1668	< 0,01

\bar{x} - aritmetický průměr, \tilde{x} – medián, CV - koeficient variace, P5 - percentil 5%, P95 - percentil 95%, p - pravděpodobnostní hodnota.

Chiroptické metody pro diagnostiku proteinů v krvi a moči

Výsledkem statistického vyhodnocení bylo zjištění, že jednotlivé chiroptické metody využité samostatně neposkytují uspokojivé hodnoty

senzitivity ani specificity. Na základě tohoto poznatku a skutečnosti, že vybrané spektroskopické metody poskytují navzájem komplementární informace, byl vytvořen souhrnný matematický model kombinující všechny čtyři použité spektroskopie (Obr. 1). Po aplikaci matematického modelu byla pozorována úplná separace skupin pacientů s T1DM a kontrolních jedinců, přičemž celková správnost přiřazení jednotlivých vzorků do příslušných skupin činila 100 %. Specificita a senzitivita vytvořeného modelu dosahovaly vysokých hodnot i po provedení křížové validace, a to 100 %, resp. 92 %.



Obr. 1 Grafické znázornění pro kombinaci chiroptických (ECD, ROA) a konvenčních (Raman, IČ) spektroskopických metod v analýze krevní plazmy pacientů s T1DM a kontrolních jedinců.

Při hodnocení přítomnosti bílkovin ve spektrech dominují dva vzájemně se překrývající negativní pásy s maximy kolem 209 a 222 nm. Tyto pásy jsou charakteristické pro převažující α -helikální sekundární strukturu proteinů a jsou výsledkem elektronových přechodů amidové skupiny peptidové vazby [14]. Průběh spekter poukazuje na vysoký obsah α -helikálních struktur [22], což je v souladu s vysokým obsahem těchto struktur v albuminu [23].

Diskuze

Bohužel pro rozsáhlejší porovnávání dat v rámci Evropy nebo i Světa je vysoce limitováno nedostupností dat, neboť stanovení těchto polutantů v tukové tkáni není běžné. Jako nejbližší dostupné údaje použitelné alespoň pro aproximaci jsou koncentrace BFR stanovené v krvi nebo mateřském mléce, u kterých lze vysledovat určité trendy. Pokud se striktně zaměříme pouze na výskyt PBDE v tukové tkáni je třeba konstatovat [24-28], že v různých studiích se setkáváme s odlišnými výsledky a závěry, z nichž jednotně vyplývá, že hlavními kongenery lidské tukové tkáně jsou PBDE 47 a PBDE 153. Ve všech těchto studiích byl ovšem analyzován tuk získaný posmrtně při pitvách. Pokud porovnáme námi získaná data se studii analyzujícími výskyt PBDE v mateřském mléce [29], koncentrace jednotlivých kongenerů jsou podobné, ale liší se pořadí jejich zastoupení, což může souviset s metabolickými změnami během kojení, které ovlivní i metabolismus PBDE. Podobné změny v pořadí výskytu metabolitů bylo zjištěno i v dalších klinických a environmentálních studiích [30-32].

Co se týká koncentrací PCB v tukové tkáni, došlo oproti roku 2009 ke zvýšení pouze u dvou kongenerů PCB 138 a PCB 180, koncentrace všech ostatních jsou nižší (Tabulka 1). V sumárních hodnotách jsou však stále koncentrace PCB výrazně vyšší v porovnání s PBDE. Je otázkou diskuze, zda je tento fakt zapříčiněn vyšším výskytem PCB v životním prostředí a jejich historicky delším používáním, na druhou stranu PCB byly zakázány před více jak třiceti lety.

Při využití chiroptických metod není důležitá jen kvalitativní analýza, ale také kvantitativní, na jejímž základě je možné lépe rozhodnout o léčbě a prevenci mikroalbuminurie. Během dlouhodobé hyperglykémie dochází ke spontánní neenzymatické glykaci proteinů [33-35] a tím i ke změně jejich helikální struktury, která je limitujícím faktorem pro použití chiroptických metod, protože můžeme dostávat falešně negativní výsledky (přítomnost sacharidových struktur převažuje nad výskytem proteinových). Naštěstí albumin je relativně stabilní protein krevní plazmy, u kterého nedochází k tak významným strukturálním změnám, které by poškodily α -helikální struktury v jeho molekule [33, 36].

Závěr

Tato studie získala aktuální informace o zátěži obézních žen v ČR polutanty PBDE, PCB a DDT na základě jejich detekce v tukové tkáni. Bylo analyzováno 107 vzorků pevné tukové tkáně od dobrovolníků, kteří podstoupili chirurgický zákrok z estetických důvodů. Data byla srovnána s údaji získanými ze studie publikované v roce 2009, kdy byl tuk odebírán během liposukcí, ale použitá analytická metoda byla identická. V tukové tkáni byly zjištěny následující kongenery PBDE seřazené podle klesající koncentrace: 153, 47, 99, 100, 183, 49, 154, 28, 85 a 66, kdy průměrná koncentrace nejvíce zastoupeného kongeneru BDE 153 byla 1,02 ng/g tuku. Ve většině případů koncentrace ostatních byla \leq 0,1 ng/g tuku. Celková koncentrace PBDE měřená jako suma 10 nejvíce zastoupených kongenerů dosahuje průměrné hodnoty 3,31 ng/g tuku a kolísala v rozmezí od 0,05 do 34,3 ng/g tuku, což je o 25 % méně, než bylo zjištěno před 10 lety. Lze říci, že u vzorku obézních žen středního věku, které tvořily významnou část našeho vzorku, je kontaminace PBDE nižší, než je zátěž PCB a DDT.

Získané výsledky naznačují, že chiroptická spektroskopie může poskytnout odpovídající doplňující informace k již zavedeným klinickým postupům a představuje užitečný podpůrný nástroj pro klinickou diagnostiku a screening T1DM.

Literatura

1. VAN ESCH, G. *Environmental Health Criteria 192 - Flame Retardants: A General Introduction*. Geneva: World Health Organization, 1997.
2. BERGMAN, A.; RYDEN, A.; LAW, R. J.; DE BOER, J.; COVACI, A.; ALAEE, M.; BIRNBAUM, L.; PETREAS, M.; ROSE, M.; SAKAI, S.; VAN DEN EEDE, N.; VAN DER VEEN, I. A novel abbreviation standard for organobromine, organochlorine and organophosphorus flame retardants and some characteristics of the chemicals. *Environment International*. 2012, **49**(November), 57-82. ISSN 0160-4120. DOI: 10.1016/j.envint.2012.08.003.
3. VAN DER VEEN, I.; DE BOER, J. Phosphorus flame retardants: Properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis. *Chemosphere*. 2012, **88**(10), 1119-1153. ISSN 0045-6535. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2012.03.067.
4. BROWN, S. C.; VAN DEN ENDE, N.; VAN DER VEEN, I. Flame retardants: inorganic oxide and hydroxide systems. In: PRITCHARD, GEOFFREY, ed. *Plastics Additives: An A-Z reference*. Dordrecht: Springer Netherlands, 1998, s. 287-296. ISBN 978-0-412-72720-7.
5. WESCHLER, C. J.; NAZAROFF, W. W. SVOC partitioning between the gas phase and settled dust indoors. *Atmospheric Environment*. 2010, **44**(30), 3609-3620. ISSN 1352-2310. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2010.06.029.
6. ROOSENS, L.; CORNELIS, C.; D'HOLLANDER, W.; BERVOETS, L.; REYNDERS, H.; VAN CAMPENHOUT, K.; VAN DEN HEUVEL, R.; NEELS, H.; COVACI, A. Exposure of the Flemish population to brominated flame retardants: Model and risk assessment. *Environment International*. 2010, **36**(4), 368-376. ISSN 0160-4120. DOI: 10.1016/j.envint.2010.02.005.
7. BRAGIGAND, V.; AMIARD-TRIQUET, C.; PARLIER, E.; BOURY, P.; MARCHAND, P.; EL HOURCH, M. Influence of biological and ecological factors on the bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers in aquatic food webs from French estuaries. *Science of the Total Environment*. 2006, **368**(2-3), 615-626. ISSN 0048-9697. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2006.04.001.
8. STAPLETON, H. M.; DODDER, N. G.; OFFENBERG, J. H.; SCHANTZ, M. M.; WISE, S. A. Polybrominated diphenyl ethers in house dust and clothes dryer lint. *Environmental Science & Technology*. 2005, **39**(4), 925-931. ISSN 0013-936X. DOI: 10.1021/es0486824.
9. JONES-OTAZO, H. A.; CLARKE, J. P.; DIAMOND, M. L.; ARCHBOLD, J. A.; FERGUSON, G.; HARNER, T.; RICHARDSON, G. M.; RYAN, J. J.; WILFORD, B. Is house dust the missing exposure

- pathway for PBDEs? An analysis of the urban fate and human exposure to PBDEs. *Environmental Science & Technology*. 2005, **39**(14), 5121-5130. ISSN 0013-936X. DOI: 10.1021/es048267b.
10. ŠTOVÍČKOVÁ, L.; TATARKOVIČ, M.; LOGEROVÁ, H.; VAVŘINEC, J.; SETNIČKA, V. Identification of spectral biomarkers for type 1 diabetes mellitus using the combination of chiroptical and vibrational spectroscopy. *Analyst*. 2015, **140**(7), 2266-2272. ISSN 0003-2654. DOI: 10.1039/c4an01874e.
 11. RACEK, J. *Klinická biochemie*. 2., přeprac. vyd. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-7262-324-9.
 12. ATKINS, P. W.; BARRON, L. D. Rayleigh scattering of polarized photons by molecules. *Molecular Physics*. 1969, **16**(5), 453-466. ISSN 0026-8976. DOI: 10.1080/00268976900100501.
 13. BARRON, L. D.; HECHT, L.; MCCOLL, I. H.; BLANCH, E. W. Raman optical activity comes of age. *Molecular Physics*. 2004, **102**(8), 731-744. ISSN 0026-8976. DOI: 10.1080/00268970410001704399.
 14. SETNIČKA, V.; URBANOVÁ, M. Spektroskopie cirkulárního dichroismu. In: DOHNAL, J., ed. *Moderní přístupy k farmaceutické analýze*. Praha: Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutické univerzity Brno, 2010. ISBN 978-80-7305-085-6.
 15. BEROVA, N.; POLAVARAPU, P. L.; NAKANISHI, K.; WOODY, R. W. *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy: Applications in Stereochemical Analysis of Synthetic Compounds, Natural Products, and Biomolecules*: Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2012.
 16. PULKRABOVÁ, J.; HRÁDKOVÁ, P.; HAJŠLOVÁ, J.; POUSTKA, J.; NAPRAVNÍKOVÁ, M.; POLÁČEK, V. Brominated flame retardants and other organochlorine pollutants in human adipose tissue samples from the Czech Republic. *Environment International*. 2009, **35**(1), 63-68. ISSN 0160-4120. DOI: 10.1016/j.envint.2008.08.001.
 17. LOGEROVÁ, H.; TŮMA, P.; STUPÁK, M.; PULKRÁBOVÁ, J.; DLOUHÝ, P. Evaluation of the Burdening on the Czech Population by Brominated Flame Retardants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019, **16**(21), 4105. ISSN 1661-7827. DOI: 10.3390/ijerph16214105.
 18. HABARTOVÁ, L.; LOGEROVÁ, H.; TOMANÍK, L.; MAREŠOVÁ, A.; SETNIČKA, V. Electronic circular dichroism for the detection of microalbuminuria. *Chirality*. 2018, **30**(5), 576-580. ISSN 0899-0042. DOI: 10.1002/chir.22832.
 19. TATARKOVIČ, M.; SYNITSYA, A.; ŠTOVÍČKOVÁ, L.; BUNGANIC, B.; MIŠKOVIČOVÁ, M.; PETRUŽELKA, L.; SETNIČKA, V. The minimizing of fluorescence background in Raman optical activity and Raman spectra of human blood plasma. *Analytical and Bioanalytical*

- Chemistry*. 2015, **407**(5), 1335-1342. ISSN 1618-2642. DOI: 10.1007/s00216-014-8358-7.
20. SYNITSYA, A.; JUDEXOVÁ, M.; HRUBÝ, T.; TATARKOVIČ, M.; MIŠKOVIČOVÁ, M.; PETRUŽELKA, L.; SETNIČKA, V. Analysis of human blood plasma and hen egg white by chiroptical spectroscopic methods (ECD, VCD, ROA). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2013, **405**(16), 5441-5453. ISSN 1618-2642. DOI: 10.1007/s00216-013-6946-6.
 21. TATARKOVIČ, M.; FIŠAR, Z.; RABOCH, J.; JIRÁK, R.; SETNIČKA, V. Can Chiroptical Spectroscopy be Used for the Analysis of Blood Plasma? *Chirality*. 2012, **24**(11), 951-955. ISSN 0899-0042. DOI: 10.1002/chir.22063.
 22. NEELOFAR, K.; ARIF, Z.; ALAM, K.; AHMAD, J. Hyperglycemia induced structural and functional changes in human serum albumin of diabetic patients: a physico-chemical study. *Molecular Biosystems*. 2016, **12**(8), 2481-2489. ISSN 1742-206X. DOI: 10.1039/c6mb00324a.
 23. SCHALLER, J.; GERBER, S.; KÄMPFER, U.; LEJON CROTTET, S.; TRACHSEL, C. *Human Blood Plasma Proteins: Structure and Function*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2008. ISBN 978-0-470-01674-9.
 24. FERNANDEZ, M. F.; ARAQUE, P.; KIVIRANTA, H.; MOLINA-MOLINA, J. M.; RANTAKOKKO, P.; LAINE, O.; VARTIAINEN, T.; OLEA, N. PBDEs and PBBs in the adipose tissue of women from Spain. *Chemosphere*. 2007, **66**(2), 377-383. ISSN 0045-6535. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2006.04.065.
 25. JOHNSON-RESTREPO, B.; KANNAN, K.; RAPAPORT, D. P.; RODAN, B. D. Polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue from New York. *Environmental Science & Technology*. 2005, **39**(14), 5177-5182. ISSN 0013-936X. DOI: 10.1021/es050399x.
 26. CARRIZO, D.; GRIMALT, J. O. Influence of breastfeeding in the accumulation of polybromodiphenyl ethers during the first years of child growth. *Environmental Science & Technology*. 2007, **41**(14), 4907-4912. ISSN 0013-936X. DOI: 10.1021/es070217u.
 27. NAERT, C.; PIETTE, M.; BRUNEEL, N.; VAN PETEGHEM, C. Occurrence of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in Belgian human adipose tissue samples. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2006, **50**(2), 290-296. ISSN 0090-4341. DOI: 10.1007/s00244-004-0234-6.
 28. COVACI, A.; VOORSPOELS, S.; ROOSENS, L.; JACOBS, W.; BLUST, R.; NEELS, H. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in human liver and adipose tissue

- samples from Belgium. *Chemosphere*. 2008, **73**(2), 170-175. ISSN 0045-6535. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2008.02.059.
29. THOMSEN, C.; STIGUM, H.; FROSHAUG, M.; BROADWELL, S. L.; BECHER, G.; EGGESBO, M. Determinants of brominated flame retardants in breast milk from a large scale Norwegian study. *Environment International*. 2010, **36**(1), 68-74. ISSN 0160-4120. DOI: 10.1016/j.envint.2009.10.002.
 30. HOOPMANN, M.; ALBRECHT, U. V.; GIERDEN, E.; HUPPMANN, R.; SUCHENWIRTH, R. Time trends and individual characteristics associated with polybrominated diphenyl ethers in breast milk samples 2006-2009 in Lower Saxony, Germany. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2012, **215**(3), 352-359. ISSN 1438-4639. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.08.019.
 31. LINDERHOLM, L.; BIAGUE, A.; MANSSON, F.; NORRGREN, H.; BERGMAN, A.; JAKOBSSON, K. Human exposure to persistent organic pollutants in West Africa - A temporal trend study from Guinea-Bissau. *Environment International*. 2010, **36**(7), 675-682. ISSN 0160-4120. DOI: 10.1016/j.envint.2010.04.020.
 32. TURYSK, M. E.; ANDERSON, H. A.; STEENPORT, D.; BUELOW, C.; IMM, P.; KNOBELOCH, L. Longitudinal biomonitoring for polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in residents of the Great Lakes basin. *Chemosphere*. 2010, **81**(4), 517-522. ISSN 0045-6535. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.07.037.
 33. GUERIN-DUBOURG, A.; CATAN, A.; BOURDON, E.; RONDEAU, P. Structural modifications of human albumin in diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 2012, **38**(2), 171-178. ISSN 1262-3636. DOI: 10.1016/j.diabet.2011.11.002.
 34. CAO, H.; CHEN, T. T.; SHI, Y. J. Glycation of Human Serum Albumin in Diabetes: Impacts on the Structure and Function. *Current Medicinal Chemistry*. 2015, **22**(1), 4-13. ISSN 0929-8673. DOI: 10.2174/0929867321666140912155738.
 35. YAMASAKI, K.; ANRAKU, M. Stability of Albumin and Stabilization of Albumin Preparations. In: OTAGIRI, M.; CHUANG, V., ed. *Albumin in Medicine*: Singapore: Springer, 2016, s. 25-49. ISBN 978-981-10-2115-2.
 36. SJODIN, A.; PATTERSON, D. G.; BERGMAN, A. A review on human exposure to brominated flame retardants - particularly polybrominated diphenyl ethers. *Environment International*. 2003, **29**(6), 829-839. ISSN 0160-4120. DOI: 10.1016/s0160-4120(03)00108-9.

Seznam publikací Ing. Bc. Hana Logerová

a) s IF

1. LOGEROVÁ, H.; TŮMA, P.; STUPÁK, M.; PULKRÁBOVÁ, J.; DLOUHÝ, P. Evaluation of the Burdening on the Czech Population by Brominated Flame Retardants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019, **16**(21), 12. ISSN 1661-7827. DOI: 10.3390/ijerph16214105.
2. ŠTOVIČKOVÁ, L.; TATARKOVIČ, M.; LOGEROVÁ, H.; VAVŘINEC, J.; SETNIČKA, V. Identification of spectral biomarkers for type 1 diabetes mellitus using the combination of chiroptical and vibrational spectroscopy. *Analyst*. 2015, **140**(7), 2266-2272. ISSN 0003-2654. DOI: 10.1039/c4an01874e.
3. HABARTOVÁ, L.; LOGEROVÁ, H.; TOMANÍK, L.; MAREŠOVÁ, A.; SETNIČKA, V. Electronic circular dichroism for the detection of microalbuminuria. *Chirality*. 2018, **30**(5), 576-580. ISSN 0899-0042. DOI: 10.1002/chir.22832.

b) bez IF760

1. LOGEROVÁ, H.; DLOUHÝ, P. Zátěž populace bromovanými retardéry hoření. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie a výživa*. 2016, **19**(1), 1-4. ISSN 1211-9326.