



## ЗАЩО *DON*<sup>1</sup>, НЕГОВИТЕ АЦЕТИЛИРАНИ И МОДИФИЦИРАНИ ФОРМИ, СА В ЦЕНТЪРА НА ВНИМАНИЕТО НА ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ И ЕОБХ



Пшеница засегната от гъбички, род *Fusarium*



Незасегната пшеница

Известни са множество различни негативни здравни ефекти при хора и животни, като последица от хранителна експозиция<sup>2</sup>, вследствие от наличието на микотоксини в храни и фуражи. В законодателството, за някои от тях са определени максимално допустими концентрации, но не за всички, а само за тези, които са известни по-отдавна. Напоследък все по-често се установяват нови, неизвестни досега форми на микотоксини, като например, техни метаболити и производни, включително „маскирани“<sup>3</sup> микотоксини, какъвто е случаят с *DON-3-glucoside*.

Поради ефектите на сумиране, а понякога и потенциране на негативните здравни ефекти, които се явяват в резултат от комбинираното въздействие на смеси от микотоксини, както и поради факта че поемането им при хранене, дори в изключително ниски концентрации, оказва отрицателни последици върху здравния статус на хора и животни,

<sup>1</sup> *DON* – деоксиниваленол

<sup>2</sup> „Хранителната експозиция“: терминът изразява отношението между количеството постъпил токсин и телесната маса на индивида, изразено като концентрация, която е зависима от хранителните навици. Използва се при оценка на риска за консуматора; при определянето ѝ се отчита и специфичната чувствителност на определени групи консуматори (при хора – възраст, физиологично състояние, особености на диетата; при животни – вид, възраст, категория, физиологично състояние, предназначение и пр.).

<sup>3</sup> Съединения (напр. *DON-3-glucoside*), които при попадане в стомашно-чревния тракт на животно или човек се дисоциират или претърпяват други химични или ензимни промени, като при това освобождават микотоксина, чиито производни са (в случая, *DON*) и съответен остатък.

вниманието към тях нараства. Съществена предпоставка за увеличаване на вниманието към микотоксините е и напредъкът в разработването на нови и по-чувствителни лабораторни методи, чрез които са били открити нови токсични вещества, продуцирани от токсинообразуващи гъбички. Търсят се възможности за определяне на експозицията при животни и хора, когато фуражът, съответно храната, за която има съмнение че е съдържала микотоксини, вече не е налична. Такава възможност дава определянето на биомаркери<sup>4</sup> за съответен микотоксин или негови производни. Стремежът на учените е, където това е възможно, да бъде определена и зависимостта „доза-отговор/(ефект)“.

Отговорни международни и европейски институции<sup>5</sup> събират информация за ефектите от задълбочаване на климатичните промени – затопляне и увеличаване на влажността, които благоприятстват развитието на гъбички, както и комбинирания риск от наличие на различни микотоксини в храни и фуражи. Целта е да се оценят, доколко рискът от негативните здравни ефекти при хора и животни е сериозен, особено при хранителна експозиция и при необходимост да включат към вече регулираните<sup>6</sup> микотоксини и новооткрити техни метаболити, производни или „маскирани“ форми в зърнени и други суровини или продукти от тях. По този начин се постига съответстващ на риска контрол и повишаване на безопасността по хранителната верига.

Съгласно приложимото към тази материя законодателство, отговорни за безопасността на храните и фуражите са **операторите** по хранителната верига: „от полето до масата“. Тяхно задължение е да спазват изисквания, като Добри практики, Добра производствена практика (GMP+) и HACCP-системи, чрез които се следи за качеството и безопасността на храни и фуражи. Изпълнението на тези изисквания подлежи на официален контрол от страна на националните компетентни органи.

## ЗАКОНОДАТЕЛСТВО

По отношение на *DON* в храни и фуражи, 40 държави са определили максимално допустими остатъчни количества, но нито една държава не е определила такива стойности за ацетилирани и модифицирани форми на микотоксина.

---

<sup>4</sup> „Биомаркери“: ксенобиотици (чужди за организма) химични вещества, които се откриват в телесни течности или тъкани. Биомаркерите се образуват вследствие на взаимодействието на организма с токсично химично вещество (отровата). Биомаркерите представляват постъпилите в организма токсини в непроменен вид или техни метаболити, например, в кръв, урина, мляко или други телесни течности или тъкани.

<sup>5</sup> СЗО (Световна здравна организация), ЕС (Европейски съюз), ЕОБХ (Европейски орган по безопасност на храните) и *Codex Alimentarius*

<sup>6</sup> „Регулирани микотоксини“: за които има нормативно определени максимално допустими нива в съответна матрица (вид на материала, подлаган на лабораторно изпитване чрез утвърдени методи, включително и когато се отнася за определяне на биомаркери в телесни течности).

В ЕС, максималните допустими нива на *DON* за непреработени зърнени продукти и зърнени продукти за консумация от хора, са определени в Регламент (ЕО) № 1881/2006<sup>7</sup>. Максимални нива за нежелани субстанции и продукти във фуражи са посочени в Директива 2002/32<sup>8</sup>, но там *DON* не е регулиран. На ниво ЕС, съществува Препоръка № 2006/576/ЕС<sup>9</sup>, в която са записани максималните нива на *DON*, но не и на негови производни форми.

Регламент (ЕО) № 401/2006<sup>10</sup>, изменен с Регламент (ЕО) No 519/2014<sup>11</sup>, определя методите за вземане на проби за наличие на микотоксини, подготовката на лабораторни проби и методите за анализ, които се прилагат за целите на официалния контрол.

В рамките на Комисията на *Codex Alimentarius*, с подкрепата на *FAO* и на *WHO*, Комитетът по хранителни добавки и замърсители е в процес на изготвяне на проект за определяне на максимални нива за *DON* в храни.

### **ХАРАКТЕРИСТИКИ НА *DON*, негови ацетилрани и модифицирани форми**

Структурно свързаните с трихотеценовите микотоксини *DON*, *3-Ac-DON* и *15-Ac-DON*, са **най-често откриваните в Европа представители на тази група**. Продуцират се от гъбички от род *Fusarium* (основно от *Fusarium graminearum* и от *Fusarium culmorum*), растат върху зърнено-житни култури (пшеница, ечемик, овес, ръж и царевица), основно при умерени климатични условия. *DON* е най-изучаваният микотоксин в световен мащаб. Причина за това е **повсеместното му разпространение**, като особеност при него е, че **почти винаги се намира в съчетание с други микотоксини**, но най-често в комбинация с фузариотоксини. *DON-3-glucoside* е модифицирана (наричана още маскирана) форма на *DON* и е основният негов растителен метаболит.

Трихотецените са класифицирани в четири групи – от **A до D**, на базата на химичната им структура. В храни и фуражи преобладават *A*- и *B*- трихотецените. *DON*, *3-Ac-DON* и *15-Ac-DON* принадлежат към типа **B- трихотецени**.

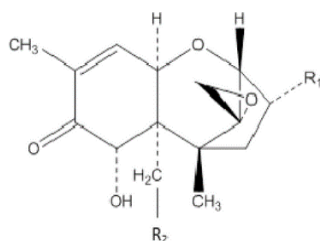
<sup>7</sup> Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. OJ L 364, 20.12.2006, p. 5–24.

<sup>8</sup> Directive 2002/32/EC of the European Parliament and the Council of 7 May 2002 on undesirable substances in animal feed. OJ L 140, 30.5.2002, p. 10–21.

<sup>9</sup> Commission Recommendation 2006/576/EC of 17 August 2006 on the presence of deoxynivalenol, zearalenone, ochratoxin A, T-2 and HT-2 and fumonisins in products intended for animal feeding. OJ L 229, 23.8.2006, p. 7–9.

<sup>10</sup> Commission Regulation (EC) No 401/2006 of 23 February 2006 laying down the methods of sampling and analysis for the official control of the levels of mycotoxins in foodstuffs. OJ L 70, 9.3.2006, p. 12–34.

<sup>11</sup> Commission Regulation (EU) No 519/2014 of 16 May 2014 amending Regulation (EC) No 401/2006 as regards methods of sampling of large lots, spices and food supplements, performance criteria for T-2, HT-2 toxin and citrinin and screening methods of analysis. OJ L 147, 17.5.2014, p. 29–43.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
DON	-OH	-OH
3-Ac-DON	-OAc	-OH
15-Ac-DON	-OH	-OAc
DON-3-glucoside	-Ogluc	-OH

До този момент са известни само посочените по-горе ацетилирани и модифицирани форми на *DON*. Липсват данни за други микотоксини, подобни на тях. Предполага се наличие и на други микотоксини в „групата“ на *DON*. Поради тази причина се смята, че заключенията за токсичност и прогнозна експозиция, са несигурни.

**Трихотецените** са тетрациклични съединения, със сескитерпероидна 12,13-*epoxytrichothec-9-en* пръстеновидна структура. Смята се че епоксидната група, разположена между C<sub>12</sub> и C<sub>13</sub> е причина за много от типичните токсични ефекти на трихотецените.

Много от микотоксините проявяват канцерогенно действие. Това е накарало Международната агенция за проучване на рака<sup>12</sup>, да оцени канцерогенния ефект на фузарио-токсините, какъвто е *DON*. Той е класифициран в **Група 3**<sup>13</sup>.

Скандинавският съвет на министрите<sup>14</sup> е определил **временен поносим дневен прием (*t-TDI*)** от 1 µg/kg телесна маса за ден, на базата на (*NOAEL*<sup>15</sup>) от 1 mg/kg фураж (0.1 mg/kg телесна маса за ден) при 2-годишни опити с мишки, като е приложен **фактор за несигурност 100**.

Научният комитет по храните<sup>16</sup>, оценява *DON* за пръв път. Поради липса на канцерогенни и мутагенни ефекти в резултат на хранителна експозиция, *NOAEL* е взет като **референтна точка**. Факторът 100 е бил определен като достатъчен, за да бъде посочена **временна стойност** за *TDI* от 1 µg/kg телесна маса за ден (*t-TDI*). Комитетът посочва, че при спазване на тази стойност, животните не повръщат (което е посочено като критичен акутен ефект). През 2002 г., Комитетът оценява „груповото“ въздействие на *DON*, *HT-2*, *T-2* и *nivalenol* и преценява, че наличните данни са недостатъчни, за да бъде направено заключение за комбинирания ефект, както и за относителния потенциал на отделните трихотецени. Поради това е направена следващата стъпка – **взето е решение *t-TDI* да бъде посочен като *TDI***: временната стойност е приета като *TDI*.

<sup>12</sup> IARC (International Agency for Research on Cancer); (IARC, 1993) IARC (International Agency for Research on Cancer/

<sup>13</sup> Група 3: „не може да бъде класифициран според неговата канцерогенност при хора“

<sup>14</sup> Nordic Council of Ministers (NCM, 1998)

<sup>15</sup> *NOAEL* (no-observed-adverse-effect level) – най-висока доза, при която не се наблюдават негативен ефект.

<sup>16</sup> Scientific Committee on Food (SCF, 1999)

***TDI<sub>DON</sub> е 1 µg/kg телесна маса за ден***

Проучване на холандски екип през 1999 г. е довело до резултат, който позволява да бъде определен **прогнозен TDI**. Отново е възприет **фактор 100** – 10 пъти за несигурността, свързана с междувидова екстраполация и 10 пъти за разликата в индивидуалната реактивност на животните. След прецизно закръгляване на резултатите и прилагане на специализирани техники за оценяване, е посочен **прогнозен TDI от 1.1 µg/kg телесна маса за ден**.

Поради това че **зърнено-житните култури** заемат съществена част от храненето на хора и животни, в съчетание с факта че те са и най-често замърсени с микотоксини, ги прави рискови по отношение на безопасността по хранителната верига. Поради тези причини, посочените култури са обект на сериозен интерес, включително и поради внасянето на суровини и производни продукти от трети държави.

Посоченият комплекс от причини са накарали екип от учени от **BIOMIN**<sup>17</sup>, да проведе мащабно проучване в големи региони на света<sup>18</sup>. Проучването, независимо че се отнася за фуражи, с еднакъв успех може да бъде отнесено към храни, тъй като няма рязка граница между храни и фуражи, когато става дума за замърсяване на зърно или зърнени продукти с микотоксини. Към това може да се прибави и липсата на принципна разлика в процесите, които зърнено-житните култури претърпяват до получаване на готов за консумация продукт. При тези общи характеристики, трябва да се има предвид една основна разлика при храни и фуражи: различават се фиксираните максимално допустими остатъчни количества (**MRLs**) за микотоксини, което подробно е посочено в съответни нормативни актове.

Резултатите от проучването на **BIOMIN** са публикувани **в края на октомври, 2017 г.** При изследване на взетите проби са били приложени съвременни лабораторни методи, според изискванията на специфичните нормативни документи. В резултат е получена възможно най-реална картина, която може да послужи за целите както на самоконтрола изпълняван от операторите, така и при официалния контрол по хранителната верига.

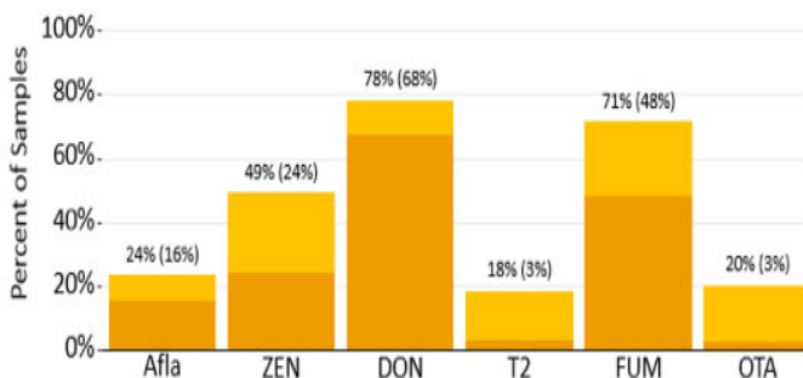
С цел получаване на данни, на база на които да бъдат направени изводи, са били взети **13 153 бр. проби** от готови фуражи и фуражни суровини в 69 държави, в период от януари до септември, 2017 г.; проведени са били **51 197 бр. анализа**.

<sup>17</sup> Австрийска компания, която оперира в областта на фуражите: [http://www.biomin.net/en/articles/biomin-world-mycotoxin-survey-q3-2017/?utm\\_source=FeedNavigator&utm\\_medium=Advertorial&utm\\_campaign=MTXSurvey](http://www.biomin.net/en/articles/biomin-world-mycotoxin-survey-q3-2017/?utm_source=FeedNavigator&utm_medium=Advertorial&utm_campaign=MTXSurvey)

<sup>18</sup> Европа, Азия, Африка, Северна, Централна и Южна Америка

Регионалните резултати показват различия, свързани със сортовете култури и с климатични особености. Общото е, че **количествата на DON и FUM (фумонизини), независимо от региона, са най-високи, без оглед на региона**, последвани от AFLA (афлатоксини), ZEN (зеараленон), T-2 и OTA (охратоксини), чието наличие не е за подценяване, както показват данните на следващата графика (Фиг. 1).

Figure 1. Occurrence of mycotoxins worldwide through Q3 2017. Average of all samples collected by BIOMIN.



**Проучването потвърждава съществуващи изводи, свързани с трайни тенденции в световен мащаб, като едновременно поставя и нови въпроси:**

- Поради климатичните промени, на които сме свидетели – затопляне на климата и повишаване на влажността, условията за развитие на гъбичките, които продуцират микотоксини като вторични метаболити<sup>19</sup>, стават по-благоприятни: концентрациите на микотоксини стават по-високи, увеличава се броят на комбинации между тях, все по-разнообразни смеси микотоксини засягат една и съща култура.

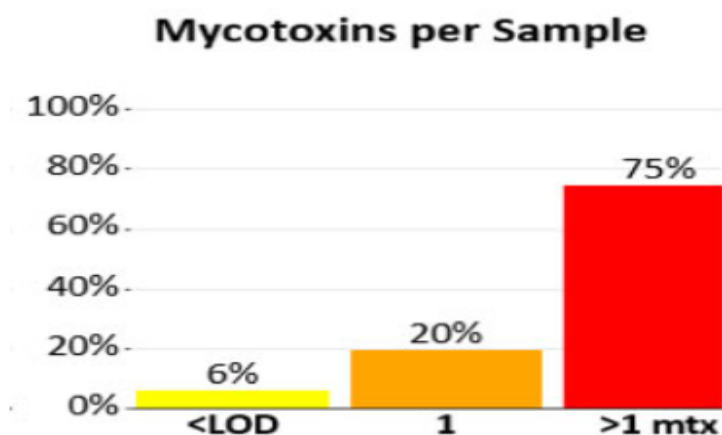
- Тенденцията към повишаване на нивата на микотоксини през първата половина на 2017 г., в сравнение с 2016 г., се запазва при сравнение на първата с втората половина на 2017 г.

- Освен царевица и производни продукти, които принципно са приети за най-рискови от замърсяване с микотоксини, се установяват и други фуражни компоненти, като **соя**, при която рискът, изглежда, е повишен.

- Комбинираното замърсяване с повече от един микотоксин се оказва значително по-често явление, отколкото е било очаквано: **в 75 % от тестваните проби** за наличие на повече от един микотоксин, се е оказало наличие на два и повече микотоксина (Фиг.2).

<sup>19</sup> „Вторични метаболити“ – наречени са така, поради факта че не са свързани с процеси, от които зависи жизненият цикъл на гъбичките.

**Figure 2.** Co-occurrence of mycotoxins worldwide through Q3 2017.  
Average of all samples collected by BIOMIN.



### Обобщени резултати по региони

**ЕВРОПА:** оказало се е, че 4 микотоксина са над рисковия праг: за Европа, рискът от замърсяване на фуражи с микотоксини, се определя като висок. Най-силно изразен в този регион е *DON*, намерен в 72% от пробите, следван от *ZEN* – 52%. Проба от готов фураж, взета в Испания е показала най-високо ниво на *DON* – 28,470 *ppb*, а за наличие на *FUM* – в проба, взета в Турция – 9,972 *ppb*.

**АЗИЯ:** средно, концентрацията на 5 микотоксина е над рисковия праг, следователно този регион се приема за високорисков. Преобладаващият микотоксин е *FUM*, открит в 82% от пробите, последван от *DON* – 78%. Въпреки че разпространението на *AFLA* е ниско (34% от контаминираните проби), средната концентрация на микотоксина е притеснителна и представлява риск за здравето на хора и животни.

Средната концентрация на *FUM* в този регион представлява заплаха за свине и птици. В проба, взета от готов фураж в Малайзия са регистрирани концентрации на *FUM* от 46,515 *ppb*. Най-висока концентрация на *DON* е била открита в проба в животновъден обект – показала е наличие на *DON* от 13,206 *ppb*.

**СЕВЕРНА АМЕРИКА:** в Северна Америка, 4 микотоксина са показали концентрации, по-високи от рисковия праг. *DON* (78%) и *FUM* (60%) са били най-често срещани в проби от фуражи. Средната концентрация е рискова за свине и птици. Най-високи концентрации за *DON* са 51,374 *ppb* и за 28,605 *ppb* *FUM* от 28,605 *ppb*.

**ЦЕНТРАЛНА И ЮЖНА АМЕРИКА:** тези региони са изпитвали проблем основно с 4 микотоксина, чиято концентрация е над рисковия праг. *DON* е най-разпространеният микотоксин – намерен в 84% от пробите, последван от *FUM* (77%) и *ZEN* (48%). За останалите следени микотоксини са намерени, съответно, *AFLA* – в 24% от пробите, *T-2* – в 25% и *OTA* – в 4% от пробите. Най-висока концентрация в проба от Южна

Америка е показала наличие на *FUM* – 218,883 *ppb*: пробите са били взети от царевица, произведена в Бразилия.

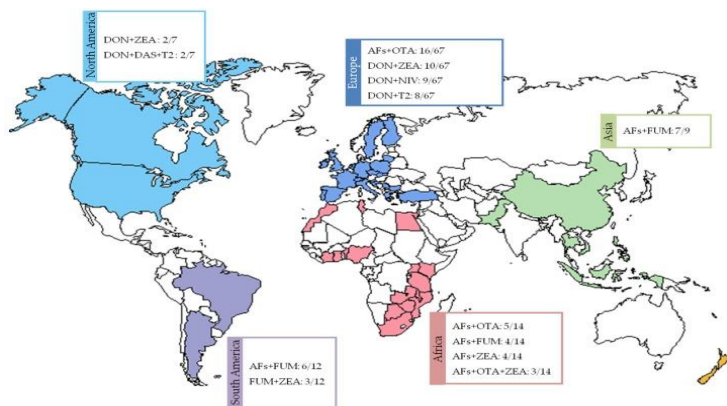
**БЛИЗЪК ИЗТОК:** средните концентрации на 4 микотоксина надвишават рисковия праг. Най-разпространени микотоксини в този регион са *DON* (69%), *FUM* (68%) и *ZEN* (53%). Най-високи концентрации са намерени за *FUM* – 8,841 *ppb* и *DON* – 4,801 *ppb*.

**АФРИКА:** в Африка, най-разпространени са се оказали 4 микотоксина, показали висока от праговата рискова стойност, за три от които стойностите са: *DON* (71%), *FUM* (66%) и *ZEN* (38%).

#### ИЗВОДИ:

Наличието на микотоксини в световен мащаб е високо, като първи по разпространение е *DON*, който освен това най-често се открива в комбинации с други микотоксини, както и с негови ацетилirани, и модифицирани форми. Решение на проблема може да се търси в подходящи стратегии според нивото по хранителната верига, а особено когато се касае за хранене на животни за производство на храна, в прилагане на регистрирани ДЕАКТИВАТОРИ НА МИКОТОКСИНИ, чиято ефикасност е научно доказана.

*DON* е повсеместно разпространен микотоксин в Европа и поради това представлява предизвикателство както за операторите, така и за науката.



Фиг. 1

Географско разпределение - замърсяване с микотоксини на фуражи (включва и комбинирано замърсяване с повече от един микотоксин, по региони)

Във връзка с риска, който представляват *DON*, и неговите ацетилirани и модифицирани форми, Европейската комисия е възложила на ЕОБХ изготвяне на становище относно: „Риск за здравето на хора и животни от наличие на деоксиниваленол и негови ацетилirани и модифицирани форми в храни и фуражи“. Становището вече е факт.



Панелът *CONTAM*<sup>20</sup> на ЕОБХ е извършил научна оценка на риска<sup>21</sup> за здравето на хора и животни от наличие на *DON*, *3-acetyl-DON* (*3-Ac-DON*), *15-acetyl-DON* (*15-Ac-DON*) и *DON-3-glucoside* в храни и фуражи.

**С цел определяне на експозицията при хора**, проби са били взети основно от зърно и зърнени продукти, а при **селскостопански животни и домашни любимци** – основно от зърнени култури, странични продукти от тях и от фуражна царевица.

Най-високи средни концентрации за сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside*, са били установени в продукти от категориите: „продукти със специално хранително предназначение“ и „зърно и зърнени продукти“ при храни, а при фуражи – при категория „зърнени култури“ – непреработено зърно, без посочена крайна употреба.

С цел изготвяне на становището е била събрана съотносимата научна информация, били са събрани и обобщени резултати от лабораторни изпитвания, извършена е била статистическа обработка чрез подходящ за целта метод; доколкото това е било възможно, са извлечени **препоръки към секторите**, които имат отношение към добив, преработка и употреба на зърнени култури и продукти от тях, по цялата хранителна верига.

#### **Влияние на някои технологични процеси върху наличието на посочената група микотоксини в суровини и продукти:**

- *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* се намират в по-голяма степен във външната обвивка на зърното, поради което, **почистване, отделяне, пресяване и обелване на зърното**, водят до съществено увеличаване на концентрациите на тези токсини в странични зърнени продукти, примерно трици.

- **При печене и друг вид термична обработка**, *DON* е показал относителна стабилност, докато от резултатите за *3-Ac-DON* и *15-Ac-DON* не може да се направят стабилни изводи, а проучванията върху *DON-3-glucoside* са показали нестабилни, различаващи се резултати.

- Увеличаване на концентрацията на *DON-3-glucoside* е било наблюдавано на различни етапи от процеса на **ферментация**, докато при **печене** – обратно, установено е значително намаляване.

- **Малцоване и варене**<sup>22</sup>, не водят до намаляване на количеството на *DON* и *DON-3-glucoside*; след варене, липсва повишаване на концентрацията в странични продукти. Въпреки това, съотношението между концентрациите на *DON* и *DON-3-glucoside* се

<sup>20</sup> Contaminants in the Food Chain; <https://www.efsa.europa.eu/en/search/site/CONTAM>

<sup>21</sup> <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4718/full>

<sup>22</sup> Малцоване и варене: процеси в пивоварната индустрия.

променя по време на този процес, поради значително повишаване на концентрациите на *DON-3-glucoside* спрямо *DON*. Проучвания за съдбата на *3-Ac-DON* и *15-Ac-DON* по време на малцоването са твърде ограничени и не позволяват категорични изводи.

**Мнението на CONTAM е, че липсват достатъчно данни от преработка на фуражи, но поради почти пълна идентичност с процесите, прилагани при производство на храни, констатациите за храни може да се екстраполират и за фуражи.**

CONTAM оценява съотношенията на концентрациите на *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* към *DON*, съответно на 10%, 15% и 20%. При алкохолни напитки ("бира и подобни на бира напитки") е установено **изключение**: съотношението на *DON-3-glucoside* към *DON* се е оказало 80%. Тези процентни съотношения, са били ползвани при оценка на експозицията.

**Като цяло, съотношенията в концентрациите варират значително както при данните, докладвани на ЕОБХ, така и при данните, докладвани в литературата.**

#### **Експозиция при хора**

С цел оценка на **средната остра хранителна експозиция** на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside*, в 39 проучвания при всички възрастови групи е прилагана минимална долна граница (*LB*) и максимална горна граница (*UB*): те са в диапазона от 0.2 до 2.9  $\mu\text{g} / \text{kg}$  телесна маса на ден. Оценките за 95-ия перцентил за остра експозиция варират от 0,7 до 6,7  $\mu\text{g} / \text{kg}$  телесна маса на ден. **Най-високата средна и най-високата остра хранителна експозиция е при кърмачета.**

**За оценка на средната хранителна хронична експозиция** на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* в над 30 проучвания при всички възрастови групи, при прилагане на минимална (*LB*) и максимална (*UB*) концентрация, варират от 0.2 до 2,0  $\mu\text{g} / \text{kg}$  телесна маса на ден. Оценките за 95-ия перцентил за хронична експозиция варират от 0.5 до 3.7  $\mu\text{g} / \text{kg}$  телесна маса на ден. **Най-висока средна и максимална хронична хранителна експозиция и съответният риск са при кърмачета.**

Най-съществено се повлиява хроничната хранителна експозиция на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* от "зърно и зърнени продукти", печива и макаронени изделия в сурово състояние.

При вегетарианци, не се наблюдава значителна разлика в хранителната експозиция на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside*, в сравнение с останалите консуматори.

### **Експозиция при селскостопански животни и домашни любимци**

Експозицията при животни е представена като концентрация, тъй като оценката на риска при животни е извършена на базата на концентрация-отговор, с изключение на случая с норки, отглеждани от човека, за които острата хранителна експозицията е определена на базата на „доза-отговор“, изразена в *kg* телесна маса.

**За експозицията при животни на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside*, превес имат зърнено-житни храни и зърнени субпродукти. При фуражна царевица и силаж от царевица, в повечето случаи, нивата са се оказали ниски.**

При **лактиращи крави и други говеда**, изчислената най-ниска *LB* и най-висока *UB* средна хранителна концентрация на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside*, е съответно 64.2 и 996  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж, а 95-ият перцентил диетични концентрации са съответно 124 и 3, 655  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж.

При **дробни преживни животни**, изчислените най-ниска *LB* и най-висока *UB* средна хранителни концентрации на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* са съответно 151 и 414  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж, а 95-ият перцентил диетични концентрации са съответно 561 и 849  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж.

При **прасетата**, изчислената най-ниска *LB* и най-висока *UB* средна хранителна концентрация на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* съответно 437 и 618  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж, а 95 перцентила хранителна концентрация е съответно 1,284 и 1,302  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж.

При **домашните птици**, изчислената най-ниска *LB* и най-висока *UB* средна хранителна концентрация на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* са 794 и 1,494  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж и 95- перцентила концентрация е съответно 2900 и 3971  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж.

При **конете**, изчислената най-ниска *LB* и най-висока *UB* е средна хранителна концентрация на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* е съответно 155 и 253  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж.

При **риби, отглеждани в стопанства** (салмониди и шаран), изчислената най-ниска *LB* и най-висока *UB* хранителна концентрация на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* е съответно 83.3 и 388  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж, а 95-ият перцентил диетична концентрация е съответно 362 и 1,151  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж.

При **зайци**, отглеждани във ферми, изчислената *LB* и *UB* диетична концентрация на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* е съответно 196 и 282  $\mu\text{g} / \text{kg}$

фураж, а 95-ят персентил на хранителна концентрация е съответно 1,048 и 1,135  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж.

**При норки**, изчислената *LB* и *UB* средна диетична концентрация на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* е съответно 99,5 и 109  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж. 95-ият персентил хранителна концентрация е 407  $\mu\text{g} / \text{kg}$  диета (еквивалентна на 14,7  $\mu\text{g} / \text{kg}$  телесно тегло на ден) и 409  $\mu\text{g} / \text{kg}$  диета (еквивалентно на 14,8  $\mu\text{g} / \text{kg}$  телесна маса на ден).

**При кучета**, изчислената *LB* и *UB* означава концентрацията на *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* в храната, е съответно 174 и 214  $\mu\text{g} / \text{kg}$  и 95-ия персентил на концентрацията е съответно 741 и 753  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж.

**При котки**, изчислената *LB* и *UB* средна хранителна концентрация на сумата от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* в диетата е съответно 229 и 264  $\mu\text{g} / \text{kg}$  и 95-ят персентил на концентрацията е съответно 968 и 975  $\mu\text{g} / \text{kg}$  фураж.

#### **ТОКСИКОКИНЕТИКА**

При хора, около 70% от *DON*, при хранителна експозиция, се излъчва с урината под формата на глюкурониди, с превес на *DON-15-glucuronide*, който е в 3 пъти по-голямо количество, в сравнение с *DON-3-glucuronide*. При хора, трансформацията на *DON* към *DOM-1*, е по-слабо наблюдавана, отколкото при плъхове и мишки.

***DON* ПРЕМИНАВА ПРЕЗ ПЛАЦЕНТАТА  
(УСТАНОВЕНО ЧРЕЗ *IN VITRO*-И *EX VIVO*-МОДЕЛИ),  
КОЕТО ОЗНАЧАВА, ЧЕ МОЖЕ ДА ДОСТИГНЕ И УВРЕДИ ПЛОДА.**

Бионаличност след перорално прилагане: резорбцията става за кратко време – максимални концентрации на *DON* се достигат бързо. Разпределението и постигането на максимални концентрации в тъкани и органи, като черен дроб, бъбреци, далак и сърце (при гризачи), се постига почти за същото време, колкото е необходимо за достигането им в плазмата. Изключение прави мозъкът, до който *DON* достига по-бавно.

#### **ГРИЗАЧИ**

**При плъхове**, *DON* се трансформира частично до по-слабо токсичния *DOM-1* още преди резорбцията, благодарение на чревната бактериална флора. Основната биотрансформация на *DON* е свързването му с глюкуронова киселина, при което се образуват глюкурониди *DON-3-glucuronide* и *DON-15-glucuronide*. Сулфонати на *DON* са преобладаващи в изпражненията на плъхове. При плъхове, *DON* се екскретира без видимо

акумулиране в тъканите. Установено е излъчване чрез урината поне на 70% от попадналите чрез храната количества. Чрез изпражнения, *DON* се излъчва под формата на *DOM-1*. При плъхове и мишки, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside* основно се трансформират, преди абсорбцията и системното разпределение, от чревната микрофлора до *DON*. След трансформацията, те следват описаната кинетика на *DON*. При плъхове, *DON-3-glucoside* *DON* се трансформира основно в червата, преди абсорбцията и следва кинетиката на *DON*, но общата бионаличност е значително по-ниска в сравнение с него.

### **ЖИВОТНИ, ОТГЛЕЖДАНИ ВЪВ ФЕРМИ**

При **преживни животни**, *DON* се превръща в по-малко токсичния метаболит *DOM-1*. Основно се екскретира чрез урината, по-малко чрез фекалните маси и през жлъчните пътища. Много по-малко от *DOM-1* се образува при преживни животни с търбушна ацидоза и при млади преживни животни, като например телета, при които сложният стомах все още не функционира пълноценно. При лактиращи крави, *DON* почти изцяло се метаболизира до *DOM-1* и едва малки количества *DON* (<1%) и *DOM-1*, достигат системното кръвообращение.

При **овце**, *DON* е бионаличен при 7,5% и бързо се абсорбира. При **кози**, няма данни за токсикокинетиката на *DON*.

Няма данни за токсикокинетиката на *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и / или *DON-3-glucoside* при преживни животни, с изключение на овце, за които има едно проучване, което показва, че *3-Ac-DON* бързо се хидролизира до *DON*.

При **прасета**, абсорбцията на *DON* е бърза (по-малко от 30 минути) и обикновено е висока (48-65%), повлияна от нивото на експозиция. *DON* показва широко разпространение на органи и бърза бъбречна екскреция и частично се конюгира с глюкуронова киселина. Плазменият полуживот на елиминиране варира от 1 до 4 часа. Екскрецията на *DON* и неговите метаболити е чрез уринарни и жлъчни пътища, като по-съществена е екскрецията чрез урината. *3-Ac-DON* преминава в *DON* и бързо се абсорбира. *DON-3-glucoside* показва два пъти по-ниска бионаличност в сравнение с *DON*. Няма данни за *15-Ac-DON*.

При **домашни птици**, пероралната бионаличност на *DON* е ниска (само до 10%), бързо се абсорбира и метаболизира, а попадналите в плазмата количества, скоро биват елиминирани.

**При коне**, отделянето на епоксидната група на *DON* се извършва в червата, благодарение на микробиалната флора. Бърз клирънс<sup>23</sup> на *DON* в плазмата се наблюдава под формата на глюкоронид. Няма данни за *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3- glucoside* при коне.

**ПРЕМИНАВАНЕТО НА *DON* В ХРАНИ ОТ ЖИВОТИНСКИ ПРОИЗХОД КАТО ЦЯЛО Е СЛАБО, ПРИ КОЕТО НЯМА ОСОБЕНА ВЕРОЯТНОСТ ТЕ ДА ИМАТ СЪЩЕСТВЕНА ЗНАЧЕНИЕ ЗА ЕКСПОЗИЦИЯТА ПРИ ХОРА.  
ЛИПСВАТ ДАННИ ЗА ПРЕМИНАВАНЕТО НА *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* И *DON-3-glucoside* В ХРАНИ.**

*DON* се абсорбира, разпределя и екскретира, бързо. Тъй като *3-Ac-DON* и *15-Ac-DON* се деацетилират в червата в голяма степен, може да се очакват същите токсични ефекти, каквито са характерни за *DON*. *TDI*, който е 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  телесна маса за ден, определен за *DON* на базата на намаляване на прираста при мишки, е бил използван като групов показател за *TDI* за сбора от *DON*, *3-Ac-DON*, *15-Ac-DON* и *DON-3-glucoside*. С оглед да бъде оценен острият здравен риск при хора, са били разгледани епидемиологични данни за микотоксикози и е била изчислена стойността на  $ARfD$ <sup>24</sup> за групата съединения – стойността е 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  телесна маса за едно хранене. Прогнозната остра експозиция се е оказала под тази доза и се смята, че не представлява потенциална опасност при хора.

**Средната прогнозна хронична хранителна експозиция е над груповия *TDI* не само за бебета и деца, но и когато е налице висока експозиция на юноши и възрастни хора – при тези групи хора съществува потенциална опасност за здравето.**

На база на средната прогнозна хранителна концентрация при преживни животни, птици, зайци, кучета и котки, повечето риби отглеждани в аквакултури, както и при коне, нежелани ефекти не се очакват. При високи концентрации във фуражи, съществува потенциален риск за поява на хронични нежелани ефекти при свине и риба, и за остри нежелани ефекти при кучета, котки и норки, отглеждани от човека.

## **ТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ ПРИ ЖИВОТНИ**

Поглъщането на фуражи с високи нива на замърсяване може да доведе до проява на **остра** симптоматика – повръщане (поради това *DON* е наречен *вомитоксин*), отказ от храна и кървава диария. **Хроничните** прояви са потискане на прираста и анорексия. При хора се наблюдава аналогично проявление както при остра, така и при хронична експозиция.

<sup>23</sup> Клирънс – фармакокинетична мярка за обема на плазмата, от който определена субстанция се елиминира напълно – изразява се в обем за определено време, обикновено  $\text{mL}/\text{min}$ . Количеството изразява скоростта на освобождаване на веществото/лекарствената субстанция, разделено на плазмената концентрация)

<sup>24</sup>  $ARfD$  – acute reference dose/остра референтна доза

## ТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ ПРИ ХОРА

**Остра** хранителна експозиция при хора на сумата от *DON* и *3-Ac-DON* and *DON-3-glucoside*, в 23 държави в ЕС при различни възрасти – най-ниската граница е 0.7 микрограма на килограм, а най-високата – 6.7 микрограма на килограм и варира значително в различните държави.

Децата са изложени на хронична хранителна експозиция, което се обяснява с приема на относително по-големи количества храна, на база на телесната маса, поради бързия растеж, особено в по-ранна възраст. Принос за висока експозиция имат зърнени храни, но поради ползване на различни методологии, резултатите са различни. Най-висока е експозицията от *DON*.

**Потенциална нехранителна експозиция:** прахът при работа със зърно съдържа *DON*, дори и в по-високи количества, отколкото при ядки. Тази експозиция е разгледана от *IARC*. Докладвани са много случаи, при които количеството на *DON* и *3-Ac-DON* and *DON-3-glucoside*, е по-високо в асансьорите за придвижване на зърно, отколкото в готови фуражи. При оран се получава също висока нехранителна експозиция. Не са налични достатъчно данни за нехранителна експозиция, поради което не може да бъдат направени заключения в количествено изражение.

Подробности за всеки вид и категория животни може да се видят в т. 6 от становище на ЕОБХ, на приложения линк<sup>25</sup>.

## ОСНОВНИ ИЗВОДИ

След публикуване на становището на ЕОБХ, Д-р Тимъти Дженкинс<sup>26</sup> прави изявление, че изводът, направен от органа по безопасност на храните не е доценил особеностите в токсичните ефекти, причинени от ацетилираните форми на *DON*, като подчертава, че ацетилираните форми притежават по-висока токсичност.

Панелът по контаминанти на ЕОБХ изказва мнение, че прогнозната остра хранителна експозиция и съответстващият риск при свине са ниски, докато експертите на *BIOMIN* идентифицират вероятен риск от проява на хронични нежелани ефекти за тях от цялата „група“ на *DON*, обект на становището на ЕОБХ.

Експертите от *BIOMIN* твърдят, че не е за подценяване и рискът за шаранови и други видове риби, докато ЕОБХ изказва мнение, че рибите са по-устойчиви на наличие на *DON*, негови ацетилирани и модифицирани форми.

<sup>25</sup> <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4718/full>

<sup>26</sup> <https://www.feednavigator.com/Article/2017/09/14/Mycotoxins-EFSA-weighs-in-on-risk-from-DON-in-feed>

Друго заключение, което са направили от *BIOMIN* е, че метаболитите на *DON*, обект на цитираното становище на ЕОБХ, представляват само половината от общото количество на *DON*. В една трета от изследваните 2 502 броя проби, други три метаболита съставляват най-малко 10% от количествата на *DON*, което според тях подсказва, че е налице постоянно подценяване на заплахата за животни, отглеждани във ферми.

**НЕЗАВИСИМО** от сериозните усилия, които правят учени и експерти във връзка с определяне на действителните нива на риска от наличие на *DON*, негови ацетилирани и модифицирани форми и метаболити, явно все още, данните не позволяват оформяне на единно мнение. Трябва да бъдат извършени **НОВИ СИСТЕМНИ** изследвания, с оглед натрупване на съпоставими и достоверни данни, получени чрез стандартизирани методи, на базата на които да бъдат извлечени необходимите изводи и предприети съответстващи мерки и решения, свързани с експозицията на хора и животни на фузариотоксини, по-специално *DON*, негови маскирани и ацетилирани форми.

**Източници:**

1. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4718/full>  
(DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4851);
2. <http://www.feednavigator.com/Regulation/Mycotoxins-EFSA-weighs-in-on-risk-from-DON-in-feed?nocount>;
3. [https://info.biomin.net/acton/attachment/14109/f-04f9/1/-/-/1-0009/1-0009:6873/REP\\_MTXsurvey\\_Quater1\\_2017\\_EN\\_0417\\_PKO.pdf](https://info.biomin.net/acton/attachment/14109/f-04f9/1/-/-/1-0009/1-0009:6873/REP_MTXsurvey_Quater1_2017_EN_0417_PKO.pdf)

**Изготвил:** д-р Марина Загорова

**Главен експерт**

**Дирекция „Оценка на риска по хранителната верига“ - ЦОРХВ**

**Дата:** 30.11.2017 г.