ДИОКСИНИ И ДИОКСИНОПОДОБНИ ПОЛИХЛОРИРАНИ БИФЕНИЛИ ВЪВ ФУРАЖИ И ХРАНИ

(промяна в подхода за определяне на поносим
седмичен прием при хора и животни)

Диоксини и диоксиноподобни полихлорирани бифенили (ДДПБ) принадлежат към категорията на **устойчивите химични замърсители** (*POPs – persistent environmental pollutants*) в околната среда[1], където се натрупват. Те са **техногенни замърсители**[2] и са силно токсични за хора и животни, което е причина наличието им в храни и фуражи да бъде следено и контролирано: включени са в групата на регулираните[3] субстанции. Диоксините и диоксиноподобните полихлорирани бифенили **биоакумулират**, тъй като организмът не разполага с метаболитни вериги за обмяната им. Причина за това е фактът, че са **ксенобиотици** (не са природни субстанции) и организмите не са имали контакт с тях през еволюционното си развитие.

Регулирането на субстанции изисква определяне на ориентировъчни стойности за прием, който не води до сериозен риск за здравето или да бъдат намерени границите на експозиция, разположени между референтните точки, които изразяват **отношението доза-отговор и прогнозната експозиция**. При определянето им се прилагат статистически методи на обработване на експериментални данни[4,5].

Напоследък, научно бе обоснована необходимост от промяна в подхода за определяне на **поносим седмичен прием** (*TDI – Tolerable Daily Intake*) за ДДПБ при хора и животни.

Понастоящем, *TDI* е определен на база на токсикологични данни, при което като допустими са били фиксирани по-високи нива на замърсяване, в сравнение с тези, базирани на **оценка на здравния риск**, определен според прогнозната хронична експозиция при хора. Този факт е известен, но при определянето на поносим седмичен прием, при предходните си становища[6] Европейският орган по безопасност на храните (EFSA) не е разполагал с други, освен с токсикологични данни, при това не достатъчно изчерпателни. Тази е причината, поради която в законодателството фигурира ***t-TDI***, или

---

[1] Учени твърдят, че повишаването на температурите и топенето на ледовете е вероятно да повиши наличието на PCBs (и PBDE) в храни, добивани във водни басейни. Така, климатичните промени може да променят (по начин, който не може да се моделира, с цел предприемане на адекватни мерки) способността на околната среда да улови и пречисти замърсителите, които носят висок риск (Hooper et al., 2013, Env. Toxical Chem).

[2] Това означава, че са резултат на човешката дейност.

[3] Субстанции, чиято пределна концентрация е фиксирана в съответното законодателство.

[4] При определяне на безопасно ниво на химични замърсители се използват токсикологични методи: **абсорбция** (усвояване), **дистрибуция** (разпределяне), **метаболизиране** (биохимично разграждане) и **елиминиране** (освобождаване от организма).

[5] https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081006740000011

[6] Научните становища на EFSA (European Food Safety Authority/Европейски орган по безопасност на храните) за диоксини, може да бъдат намерени на следните линкове:
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2018.EN-1136/full,
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2018.EN-1137/full,
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2018.EN-1374/full

temporary/временна стойност, което е причина за изготвяне на **ново научно становище**[7], в което да бъде взет предвид придобитият през последните години в световен мащаб практически опит, както и нови научни данни за ДДПБ, включително за механизма им на действие.

Очаква се този подход да доведе до промени в приложимото към контрола на ДДПБ законодателство[8], с оглед повишаване нивото на безопасност на храни и фуражи.

ЕКСПОЗИЦИЯ

Експозицията може да бъде категоризирана като хранителна и нехранителна, като остра и хронична, от околната среда (техногенни или нетехногенни замърсявания) или като резултат от термична обработка на храни.

Водата е изключена от дефиницията на термините „фуражи“ и „храни“, съгласно приложимото към тях законодателство на Европейския съюз, но замърсената вода е елемент, който има отношение към общата експозиция на организма по два пътя: чрез водата за пиене и когато вода е причина за замърсяване на диворастящи растения (билки) или се използва за поливане на културни растения, предназначени за консумация.

Хранителната експозиция на ДДПБ при хора и животни, когато не е резултат от промишлени аварии, рядко има остър характер. Замърсителите, попаднали във въздуха, водата и почвата при промишлени аварии, неминуемо се отразяват върху безопасността на храни и фуражи. Поради това, трябва да се имат предвид и при определяне на хранителна експозиция.

Начините и средствата за ограничаване на вероятността за възникване или за овладяване на вече реализиран риск, постоянно са обект на проучвания: изучават се източници на замърсяване, пътища и вероятност от попадане на ДДПБ в храни и фуражи, механизми на действие и възникване на патологични състояния при хора и животни, начини и средства за ограничаване на вредните последици за здравето на пострадалите и за тяхното поколение. Познаването им позволява разработване на правилни и пропорционални мерки за превенция и защита, но и за намаляване на ефектите от увреждания при хора и животни, когато са настъпили.

На фона на високата токсичност на ДДПБ е добре да бъде подчертано, че Световната здравна организация, посочва че през последните години, в които тези субстанции са поставени под контрол, нивото на експозиция значително е намаляло.

ХРАНИТЕЛНА ЕКСПОЗИЦИЯ

ДДПБ са **липидоразтворими,** поради което се натрупват в мастни тъкани и в черния дроб на животните – консумацията им в големи количества се приема за рискова. Затова в **проби**, взети с цел определяне концентрацията на ДДПБ са взети от храни със

[7] EFSA Journal 2018;16(11):5333, 331 pp. – https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5333

[8] За фуражи – Директива 2002/32/ЕО на Европейския Парламент и на Съвета от 7 май 2002 година относно нежеланите вещества в храните за животни (ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2002/32/2013-12-27); за храни – Регламент (ЕО) № 1881/2006 на Комисията от 19 декември 2006 година за определяне на максимално допустимите количества на някои замърсители в храните (ОВ L 364, 20.12.2006 г., стр. 5): https://eur-lex.europa.eu/legal-content/BG/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1881-20070701&from=SV.

съдържание на мастни вещества (например, месо), тя се изчислява не за цялото количество храна, а само за мастната тъкан.

Храненето на кърмачки със замърсени храни е рисков фактор за висока експозиция на **естествено хранени бебета**, които са определени като чувствителна група. Тъй като при определяне на приема се изчислява съотношението на абсолютното количество замърсители към **телесната маса**, с увеличаването на телесната маса, степента на проявление на очаквани отрицателни ефекти, относително намалява.

Рискът допълнително се увеличава независимо при обработка, тъй като готовият продукт най-често е с по-малка **маса** спрямо изходната, което означава, че в готовия продукт концентрацията на замърсители се повишава.

Подобни фактори, поставени в разнообразни комбинации, може да доведат до **хронична или остра хранителна експозиция**. Допълнителен фактор за експозиция са хранителните навици на населението[9], което включва различия между възрастови групи или други специфични характеристики. На тази база се определят **чувствителни групи**, за които допустими нива при други групи, се оказват рискови.

Хроничната експозиция се изчислява (прогнозна експозиция) за продължителен период от време, като в случая с ДДПБ това е цялата продължителност на живота. С натрупването на научни данни, все повече се налага мнението, че прогнозната експозиция с ДДПБ, следва да се проследява от предходното, а още по-добре през едно поколение назад и да се прогнозира през едно поколение напред, което прави **пет поколения**.

Учените са стигнали до това разбиране след като са се убедили, че далеч не всички възможни негативни здравни ефекти са известни и проучени достатъчно добре, също че постоянно се откриват нови и непознати до момента механизми на въздействие на въпросните субстанции върху организма. Новооткритите факти подсказват, че **влиянието им е на фундаментално ниво**: ДДПБ са липидоразтворими, а два слоя от клетъчната мембрана са изградени от фосфолипиди. Подобно влияние е доказано и по експериментален път – ДДПБ променят функционирането на **рецепторите**, което води до смущения в цели сигнални вериги. Това води до нарушаване на хомеостазата – смущава се нормалното функциониране на целия организъм.

Не само механизмите на действие на ДДПБ не са достатъчно проучени, но има още един аспект, където са необходими проучвания – **дозозависимите ефекти при експозиция с високи дози**. Засега, дозозависимите ефекти са проучени само при ниски дози на експозиция.

Изброените дотук факти дават основания, учени и експерти да подхождат с особено внимание към хроничните токсични ефекти при хора, тъй като е твърде вероятно те да надхвърлят очакваните.

При това, за определяне на експозицията с ДДПБ е необходимо да се има предвид една важна особеност, а именно че здравните ефекти са силно зависими от етапа на **растеж и индивидуално развитие**. Така експозицията при бебета и малки деца, когато се касае за едно и също количество и вид храна, може да се окаже по-високорискова, отколкото при възрастни индивиди.

[9] Взети са предвид регионални, групови и възрастови, социални особености на диетата на населението.

Описан е случай на криза с диоксини, при който високото съдържание на диоксини в храни е било последица от хранене на животни с **фуражи, които съдържат животински мазнини** – в случая се касае за мазнини, отделени от кожи на едри преживни животни, които са били изложени на нехранителна експозиция след авария в предприятие за производство на пестициди.

Забрана: посоченият факт е станал причина, да се забрани влагане на животински мазнини във фуражи за животни, продукти от които влизат в хранителната верига на човека[10].

Най-силно замърсени са се оказали почви и води в промишлено добре развитите държави. Това е наложило регламентиране на изисквания за намаляване количеството на емисиите ДДПБ. Няколко години след въвеждането на ограниченията, през 2000 г., WHO прави извод, че благодарение на предприетите мерки, се **наблюдава значително намаляване на експозицията на хора на ДДПБ**.

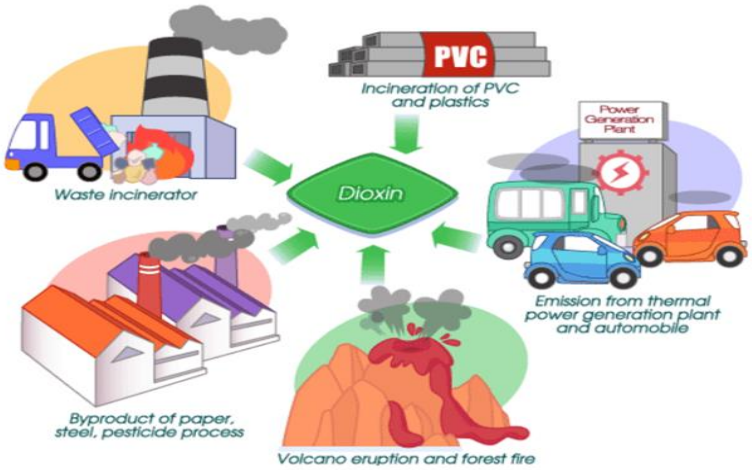
ПРИЧИНИ ЗА ЕКСПОЗИЦИЯ НА ДДПБ

Експозиция с ДППБ, се свързва с:

- употребата на PCBs в индустрията – охладителни и диелектрични течности в трансформатори и кондензатори, топлопредаващи или изолационни течности в хидравличното минно оборудване; вакуум помпи;
- промишлени аварии и пожари;
- емисии от инсинератори за изгаряне на отпадъци, вкл. поливинилхлорид (PVC) и други пластмаси;
- недобър контрол на процеса на горене или непълно изгаряне поради недостатъчно количество кислород;
- нежелани отпадни продукти при производство на хартия, лубриканти, восъци, бои, препарати за повърхностно третиране на текстил, пожароустойчиви покрития на стени, мебели, покриви; филтри; асфалт; адхезиви за водонепропускливи покрития; пластификатори за пластмаси от PVC (поливинилхлорид); каучукови уплътнители; пълнители за свързване на бетон; изолации; печатарски мастила;
- добив на метали в доменни пещи;
- производство на пестициди;
- битово отопление, особено при използване на твърди горива и нафта;
- автомобилно движение (по-високорисков е дизелът): частично този риск се контролира след въвеждане на катализатори (платина), чиято цел е да доведе процеса на горене до въглероден диоксид и вода;
- степента на индустриализация в отделни региони: в силно индустриализирани региони е установена по-висока степен на замърсяване, например на морска или океанска риба (Северно море и Японско море);
- консумация на замърсена с ДДПБ вода;
- поливане на култури, предназначени за храна или фураж, със замърсена вода;

[10] В България няма практика за влагане на животински мазнини във фуражи.

➢ разлив на петролни продукти и отработени машинни масла във водни басейни (от плавателни съдове, танкери за пренасяне на горива).



Промишлените аварии не са толкова чести, но при тях **острите токсични ефекти** за хора и животни са силно изразени. Експозицията в резултат от други източници (въздух, почва и води) е с по-слаба по интензитет, затова пък излагането е **по-продължително**, което повишава риска.

Хранителната експозиция със съединения от групата на ДДПБ е решаващата част от общата експозиция. Човекът е изложен на действието на ДДПБ основно поради консумация на храни от животински произход: **повече от 90% от експозицията[11] при хора се дължи на поемане на замърсено месо, мляко, яйца, млечни продукти, риба и други водни организми** (особено отглеждани в аквакултури).

Вероятност за попадане в организма на хора има и когато растителна продукция, предназначена за храна (вкл. чай, билки, кафе) е претърпяла **термична обработка** (сушене или печене), по-често когато източникът на топлина е твърдо гориво или фосилни горива, особено дизелово гориво. Култури, отглеждани в близост до петролни рафинерии носят по-висок риск, особено когато промишленият процес се извършва при неспазване на изискванията за опазване на околната среда.

Забрана: през 80-те години на миналия век е въведена забрана за употребата на PCBs в отворени системи в световен мащаб. Разрешена е единствено употребата на PCBs в затворени системи (трансформатори и кондензатори) и то не по-късно от 2025 г., съгласно Стокхолмската конвенция. Забраната е въведена в законодателството на Европейския съюз (ЕС) и спазването ѝ се контролира.

ИЗВОД: ДДПБ са с техногенен произход и са резултат главно на високотемпературни процеси. Храни от животински произход са по-високо рискови, в сравнение с храни от растителен произход.

НЕДИОКСИНОПОДОБНИ представители на този клас съединения не са регулирани, поради **относително ниската им токсичност**, както и поради липса на достатъчно токсикологични данни и данни за експозиция. Панелът по химични замърсители *CONTAM* на *EFSA*, проучва този въпрос и събира данни, които се очаква да

[11] Експозиция – излагане на въздействието на някакъв агент.

послужат, ако бъде взето решение за регулирането им в бъдеще. Те са повсеместно разпространени, но в количества, значително по-малки в сравнение с техногенните замърсители от групата. В природата се образуват при **горски пожари и в резултат от вулканична дейност**. Живите организми са изложени на въздействието им, но фоновата експозиция се приема за сравнително ниска. Поради тези причини, **СЗО[12] не гледа на тях като на вещества, които притежават сериозен потенциал да влияят негативно в глобален мащаб върху здравето на хора и животни**.

Най-ефективна мярка за защита на живите организми от ДДПБ е контролът на източниците на замърсяване, в резултат от човешката дейност.

КОНТРОЛ НА ДИОКСИНИ И ДИОКСИНОПОДОБНИ ПОЛИХЛОРИРАНИ БИФЕНИЛИ

Контролът на източниците на замърсяване е съществен, но не винаги е възможен или достатъчно ефективен. Поради това, в приложимото към конкретен сектор от хранителната верига законодателство, са предвидени механизми за ограничаване до приемливо ниво на риска за хора и животни: наличието на ДДПБ в храни и фуражи подлежи на **наблюдение (мониторинг) и официален контрол** на всички нива по хранителната верига.

На национално ниво се изпълнява Национална мониторингова програма за контрол на остатъци от ВМП и замърсители от околната среда (**НМПКО**), която е финансирана на европейско ниво. Програмата се администрира от Европейската комисия.

Официален контрол се осъществява с цел проверка на съответствието на мерките, които предприемат операторите във връзка с възложената им по закон отговорност да осигурят безопасност на продуктите, които пускат на пазара. Плановете за официален контрол се съставят на база **оценка на риска** – при отчитане на конкретната ситуация в страната или региона и в съответния сектор по хранителната верига.

Операторите, са длъжни да съставят и изпълняват HACCP[13] план, който задължително включва **мониторинг на замърсители**, като част от системата им за самоконтрол.

Спазването на **Добри практики**[14], според дейността на оператора, допълнетилно намалява риска от наличие на ДДПБ, съответно експозиция на хора или животни.

Мониторинг или контрол на ДДПБ се осъществяват чрез вземане и лабораторно изследване[15] на **проби**, взети от различни матрици, на определени нива и с определена честота.

Поради липофилността на диоксини, фурани и полихлорирани бифенили, наличието им в месо и вътрешности от животни се изчислява в *TEQ/g* мазнини, а

[12] https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health
[13] HACCP – Hazard Analysis and Critical Control Points/Аназил на опасности и критични контролни точки.
[14] Когато при определяне на мерки в „пререквизитните“ програми в обекта бъде предвиден контрол преди критичната точка, тя няма да бъде определена като критична (тогава, обектът има „контролни“ точки, но не и критични).
[15] Изследването се извършва съгласно **референтни лабораторни методи,** посочени в приложимото законодателство, в акредитирани лаборатории.

не към общото количество месо. Същият принцип е възприет при мляко и млечни продукти, яйца и яйчни продукти, мазнини от животински и от растителен произход – по същата причина. За растителни продукти, при риба и морски дарове, съдържанието е определено на база обща маса на продукта. Освен тази особеност, в законодателството са посочени и други специфични изисквания за вземането и изследването на проби.

Получените резултати се интерпретират от експерти, като при установяване на несъответсвие с фиксираните в законодателството изисквания, се **предприемат предвидените там мерки**, чрез които да бъде защитено общественото здраве.

КАКВО НАЛАГА ПРОМЯНА В ПОДХОДА ПРИ ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ПОНОСИМ СЕДМИЧЕН ПРИЕМ

Причината да бъде променен подходът при определяне на поносим седмичен прием е илюстриран най-достъпно в публикация в 'Science Direct'[16] на екип от учени. Те са разгледали в хронология въпроса:

„През 2000 г., Научният комитет по храните на Европейската комисия публикува становище за оценка на риска на диоксини и диоксиноподобни полихлорирани бифенили в храни[17]. На базата на обзор на данни и експерилентални резултати, Комитетът препоръчва ***временен поносим седмичен прием – (t-TWI) of 7 pg WHO-TEQ/kg bw.***

Шест месеца по-късно данните са били преразгледани и временният поносим прием е бил променен. Оценката е била извършена на базата на проучвания при плъхове, ***като е отчетена репродуктивната токсичност само при мъжко поколение****, като три от опитите са проведени с еднократна доза на 15-ия ден от бременността, в резултат на която са се родили малките. Прилагайки общ коефициент за несигурност 10 към прогнозния дневен прием, изчислен на база на LOAEL[18], Комитетът прави заключение, че 14 pg/kg bw за седмица би трябвало да се смята за поносим прием за 2,3,7,8-TCDD. Комитетът заявява, че като се вземе предвид телесната маса, приемът на диоксини при бебета, които се кърмят е с два порядъка по-висок в сравнение със средната стойност при възрастен.*

Данни, получени ***в Германия*** *показват, че натоварването при деца, които сега са на 9-11 г. и които са били кърмени като бебета, е с около* ***30% по-високо*** *в сравнение с техни връснтици, които са хранени изкуствено[19].*

Единственият изходът от тази ситуация е да бъде намален приемът на диоксини чрез промяна на TDI, при което драстично да бъде намалена експозицията за цялото население.

Според научния екип, „всяка препоръчана стойност за TDI е неприемлива поради несигурността и вероятността на отделни проучвания да бъде придадена различна тежест.“

---

[16] https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653506016377

[17] http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out78_en.pdf

[18] *LOAEL* - lowest-observed-adverse-effect level/най-ниско ниво, при което се наблюдава неблагоприятен ефект.

[19] Изкуственото хранене с цел намаляване на експозицията на диоксини при бебета въпреки това не е било препоръчано, поради недостатъците които има по отношение на неврологичното и имунологичното развитие на бебета.

Научният екипът препоръчва: *„TDI да бъде преразгледан, при което да бъдат направени изводи след провеждане на опити с животни и събрани данни от епидемиологични проучвания при хора, което да включва и оценка на риска от възникване на ракови заболявания.“*

Основаната върху токсикологични данни оценка на риска се оказва недостатъчно прецизна, което налага оценка и на здравния риск при хора и животни, свързан с наличието на диоксини/dioxins (PCDD/Fs) и диоксиноподобни порихлорирани бифенили/DL-PCBs в храни и фуражи.

ХИМИЧНА СТРУКТУРА НА ДДПБ И ТЕХНИ КОНГЕНЕРИ[20]

ДДПБ, според химичната им структура, са класифицирани като:

- полихрорирани бифенили (диоксиноподобни и недиоксиноподобни);
- полихлорирани дибензо-*p*-диоксини и
- полихлорирани дибензофурани.

Съществуват и други поли**халоген**ирани представители на групата, в чиято структура халогенният елемент е различен от хлор. Все още се водят дебати по това, дали те да бъдат включени за следене и контрол – засега те **не са част** от регулираните субстанции[21].

Токсичността на ДДПБ варира в широки граници и зависи основно от **броя хлорни атоми в структурата.** Броят на хлорните атоми варира **от един до осем**.

ТОКСИЧНОСТ

Колкото по-сериозни увреждания на организма причинява дадена субстанция (или смес от субстанции), толкова тя е по-силно токсична.

Токсикологията работи с методи, които имат за цел изясняване на съдбата на такива субстанции (**фармакокинетика**) и ефектите, до които те водят в организма (**фармакодинамия**).

Токсикологични данни най-често се получават при опити с **лабораторни животни** (мишки или плъхове, понякога зайци и пр.) и **клетъчни култури** от различни тъкани. Особеностите в отнасянето на всеки вид животно към определено вещество са различни, макар и да има общи елементи. Когато данните са получени при лабораторни

---

[20] Конгенери: съединения с подобна структура, физико-химични отнасяния, произход или действие, в случая, ароматни химични съединения, като полихалогенирани дибензо-р-диоксини, дибензофурани, бифенили, нафталени, азо- и азоксибензени.

[21] Що се отнася до поли**бром**ирани бифенили (PBBs), те са класифицирани от *IARC* в ***Group 2A***, като „вероятно канцерогени“ за хора. Определяне на експозицията: първо бил определен токсичният еквивалент и WHO е търсила отговор на въпроса, дали да вземе или не предвид бромирани аналози на диоксиноподобни субстанции. През 2011 г. е била проведена консултация между експери на WHO и UNEP (*United Nations Environment Programme*). Изводът, до който са стигнали е, че е оправдано евентуалното включване на бромирани аналози на диоксиноподобни субстанции в фактора за токсична еквивалентност, определен от WHO. Направено е заключение, че полибромирани дибензо-р-диоксини, дибензофурани и някои диоксиноподобни бифенили, увеличават дневната фонова експозиция при хора, и че сумарният токсичен еквивалент за диоксини може да бъде надхвърлен. Освен това, тези съединения се намират много често във водите (*van den Berg et al*., 1998). Единствено ограничените данни са станали причина да не бъдат определени специфични стойности на WHO-UNEP TEFs за риба като храна, а данните да послужат само за целите на екотоксикологична оценка. Въпреки това, трябва да се има предвид, че потенциалът на PBDDs, PBDFs, и non-ortho dl-PBBs при бозайници е съпоставим с хлорираните аналози, ако не повече, то поне в рамките на един порядък.

животни или тъканни култури данните се „**разширяват**“ за други видове животни, а в други случаи се **екстраполират** към животни за добив на храни или към хора. Разбираемо е защо този подход води до неточност. Това налага разработване на все по-чувствителни модели за намаляване на степента на **неточност**.

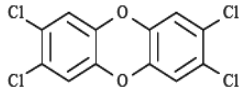
Прилагат се комбинации от посочените методи и начини за интерпретиране на токсикологични данни. Напоследък приложение имат методите ***in silico***[22], включително и за прецизиране на прогнозни данни. Такъв модел е приложен от EFSA за изчисляване на прогнозната експозиция на ДДПБ при оценяване на здравните рискове при хора.

Оценяването на **здравните рискове и ефекти** изисква комплексен подход: съчетаване на токсикологични данни, експозиция (остра и хронична, хранителна и нехранителна) според вида организми, хранителни навици според групите консуматори, включително и особености при чувствителни групи. Необходим е практически опит и достоверни епидемиологични данни.

Комбинирането на тези подходи дава по-точна картина за тежестта на вредите, до които води експозицията на ДДПБ при хора и животни. Натрупването на достатъчен обем данни, прави възможно **количественото определяне на риска**.

На базата на събрани доказателства за канцерогенност при хора и експериментални животни, **всички PCBs са** класифицирани **като канцерогенни при хора - Group 1.**

Възприето е, степента на токсичност за цял клас свързани съединения – конгенери, да бъде изразявана спрямо токсичността на 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin[23] (*TCDD*), който е най-токсичният представител на тази група съединения.



2,3,7,8-TeCDD

Подходът, токсичността на конгенерите да бъде изразявана спрямо *TEF*[24], е предложен през 2005 г. от Световната здравна организация (*WHO*$_{2005}$-*TEF*s). Екип от учени под ръководството на Ван дер Берг е доразвил това разбиране (*Van den Berg et al.*, 2006), като понастоящем то се прилага в законодателството.

ЗДРАВНИ РИСКОВЕ

Има научни доказателства, че ДДПБ нарушават хормонална регулация, с което смущават развитието и възпроизводство. Засягат имунната система, имат алергенен потенциал, влияят върху ензимната активност, водят до поява на характерни кожни изменения – *Chloracne*, причиняват ракови образувания.

---

[22] In silico – терминът е свързан с факта, че в компютрите се използват силикати. Терминът е съставен по подобие на in vitro и in vivo. Подходът предполага прилагане на математическо моделиране в комбинация със самообучаващ се изкуствен интелект, което позволява симулация на жизнените процеси, които се извършват в организма.

[23] През 1997 г., Световната здравна организация е нарекла това съединение “**Seveso Dioxin**”, по името на града в който е възникнала промишлена авария с много пострадали. Съединението е определено като канцероген.

[24] TEF/TEQ – и двата акронима изразяват токсичния еквивалент на съответното съединение.

Международната агенция за проучване на рака – *International Agency for Research on Cancer* (*IARC*) е специализиран орган към *WHO*. Мултидисциплинарна международна групи от експерти извършва преглед на публикуваните научни проучвания, като оценява тежестта на доказателствата за това, доколко конкретно вещество или смеси от вещества може да увеличат риска от ракови образувания при хора. (Обзорите се изготвят във вид на монографии и може да бъдат намерени на сайта на *IARC*.)

Като се има предвид че нивата на диоксини и техни конгенери, на които са изложени хората, са измерими, от изключителна важност е как е определен **поносимият дневен прием** (***TDI***). Стойността на *TDI* е определяща при фиксиране на гранични стойности, на база на които се взема решение за предприемане на действия от страна на операторите и на органите за официален контрол. Стойностите, които са цел на контрола, трябва да са такива, че **всички субпопулации** от определен вид животни или при хора, да бъдат защитени.

Най-показателен е примерът при бебета, които се кърмят[25]: при една и съща концентрация на зъмърсителя, експозицията при тях може да надвиши с **един или дори два порядъка** експозицията при бебета на изкуствено хранене или малки деца, което е още по-ярко изразено при сравнение с хора над 18 години.

МЕХАНИЗЪМ НА ТОКСИЧНО ДЕЙСТВИЕ

Диоксините и фураните са **агонисти[26] на *Ah-Receptor*** (*Aryl hydrocarbon receptor*), специфичен рецептор за ароматни въглеводороди – арил-въглеводороден рецептор[27] представлява протеин, който при хора се кодира от ген със същото обозначение. **Този рецептор е факторът, който регулира генната експресия**, което обяснява спектъра на токсичното действие на ДДПБ, особено при подрастващи организми.

Първоначално, рецепторът е бил възприеман като „сензор“ за ксенобиотици, какъвто е цитохром *P450s*, посредством който те се метаболизират. Напоследък е било установено, че рецепторът се активира или деактивира от редица ендогенни производни на индола. Освен посоченото действие, той играе роля при **регулирането на имуната реакция, поддържането на стволовите клетки и клетъчната диференциация**.

Редица средства може да намалят вредното въздействие на ДДПБ. Някои от тях са достъпни и може да се прилагат профилактично.

ПОЛЗА ОТ УПОТРЕБАТА НА *AH-R* ЛИГАНДИ[28] В БАЛАНСИРАНИ ДИЕТИ

Както беше споменато, ДДПБ влияят на генната експресия. От това, кой ген ще бъде експерсиран, зависи растежът, развитието, болестта и здравето. Ефектът, който

---

[25] https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653506016377

[26] Агонист – (**agonist)** е химичен агент, който се свързва с рецептор и го активира, с което предизвиква биологичен отговор. Доколкото агонистите предизвикват действие, **антагонистите** блокират действието на рецептора.

[27] (AhR/AHR/ahr/ahR/Ah-R)

[28] **Лиганди**: обикновено се разбират като съединения с малка молекулна маса, които се свързват с биомолекула (белтък, рецептор, ДНК или друга), с която образуват комплекс, в който рецепторът променя третичната си структура: това води до промяна в отговора. **Агонистите** са лиганди, които променят третичната структура на рецептор, което води до биологичен отговор. Познати са агонисти, които усилват и които намаляват действието на рецептора. За **антагонисти** се говори, когато действието на рецептора се намалява силно или напълно е блокирано.

имат външни за генома фактори върху генната експресия е обект на сравнително нова наука, епигенетика. Самото название подсказва, че съществуват **фактори,** които регулират процеса на генна експресия (*epi – гр*. над).

Субстанции, с епигенетично действие са някои метаболити, които се намират в организма (**индоли**), други са вещества с растителен произход – **флавоноиди**, а трети са продукти на жизнената дейност на микроорганизми, които са част от нормалната микрофлора на организма – **пробиотици**.

Флавоноиди най-често се намират в плодове, зеленчуци, чай и вино. Действието им се свързва с отключване на активността на *Ah-R*: **кверцетин, апигенин и кемпферол**, намерени в шипки, липа, мед, грозде и ферментирало пълнозърнесто жито.

Флавоноидите имат благоприятни за здравето ефекти, като антиалергично или противовъзпалително действие[29].

Последните проучвания показват, че **хранителните индоли** потискат свръхчувствителността[30] (намаляват алергичните реакции след експозиция на хора и животни на ДДПБ).

Към **ресвератрол**, интересът е значителен, поради това че препятства активирането на AhR[31].

Има данни, че индол-глюкозинолатите, които се намират в **кръстоцветните зеленчуци**, се разграждат до индол-3-карбинол (I3C) и индолокарбазол, като последният има висок AhR афинитет[32]. Приложени като хранителна добавка, при дози от 400 mg индол-3-карбинол и 800 mg индолокарбазол, се понася добре, което е показано в клинични изпитвания[33].

Бактерии и дрожди с пробиотично действие, които са част от естествената микрофлора на червата и кожата, **произвеждат *AhR* лиганди** (напр. индол-3-алдехид, индирубин и др.). Засилват бариерната функция на чревната лигавица, медиирана от AhR[34].

Познати са различни средства, които намаляват вредното действие на ДДПБ. Интересен **ПРИМЕР**[35] е доказателство, че наличието в храната на антагонисти на *AhR* защитават поколението от рак на гърдата, ако майката е била изложена на **агонисти на *AhR*, които са рисков фактор за това заболяване.** Включени в диетата на майката, антагонистите на AhR действат на епигенетично ниво, при което заболяване не се проявява.

Заключения и перспективи

Основен извод от неотдавна извършени проучвания доказват ролята на „*диоксиновия рецептор*“ (AhR) в значително по-голям брой клетъчни процеси, отколкото първоначално се е очаквало. Доказано е, че AhR опосредства (медиира) голям брой метаболитни вериги за замърсители от околната среда, които са и канцерогени. Участието му в регулирането на сигналните пътища, които контролират клетъчните

[29] (Kawai et al., 2007; Benavente-García and Castillo, 2008)
[30] (Singh et al., 2016)
[31] (Ciolino et al., 1998)
[32] (Bjeldanes et al., 1991)
[33] (Reed et al., 2005)
[34] (Magiatis et al., 2013; Fukumoto et al., 2014)
[35] (Papoutsis et al., 2015)

функции като **пролиферация, адхезия и миграция**, също вече е известно. Този ефект се използва при лечение на определени патологични състояния, причинени от ДДПБ.

AhR има отношение към баланса между **клетъчно диференциране** (специализиране) и **плурипотентност** (свойството да се специализират в различни тъкани) на стволови клетки, което е привлякло вниманието към този рецептор. След провеждане на редица проучвания с различни по ембрионален произход и функции клетки е бил направен извод, че с известни изключения, ***AhR* насърчава диференциацията[36].**

Тъй като променената експресия на *AhR* може да се прояви като заболяване, разумно е да се мисли, че разработването на специфични и селективни модулатори на *AhR* може да окажат терапевтичен ефект при лечение на недиференцирани и силно малигнени (злокачествени) тумори, които може да са и резултат от хронично излагане на високи нива химични замърсители.

Профилактичното прилагане в храната на молекули, чието действие е опосредствано от *AhR*, би могло да подобри състоянието на хора чрез недопускане на развитие на туморни образувания при случаи, в които хора да били изложени на остро отравяне с ДДПБ.

Учените търсят **непознати досега междинни продукти** които са част от сигнални пътища, в които участва *AhR*. Очаква се, ако такива бъдат намерени, те да имат решаваща роля в баланса между процесите на диференциране на клетките и неограниченото делене без диференциране, иначе казано срущу ракови заболявания.

Потвърждение на тези твърдения може да бъдат открити в проучване[37], което е фокусирано върху молекулярни и функционални характеристики на ***Ah-R*** в контекста на физиологични и на патологични процеси. Анализът е показал участието му в правилното функциониране на **имунната, чернодробната, сърдечносъдовата, съдовата, нервната и репродуктивната система**.

AhR е също тясно свързан с **епигенетика**, не само от гледна точка на генната експресия, но и по отношение на **саморегулацията на рецептора**. Според екипа от учени, посочената дотук широка функционалност на *AhR* подсказва вероятност за причинно-следствена връзка между различни нарушения и болестни състояния при хора. Активността на рецептора може да бъде регулирана чрез някои ендогенни нетоксични молекули с ниска молекулна маса – агонисти или антагонисти, които може да бъдат доставени чрез диетата.

Във връзка с посоченото дотук, няколко лаборатории вече са предложили *AhR* да бъде приет като **ДИАГНОСТИЧЕН МАРКЕР,** с цел своевременно лечение на патологични състояния при хора.

Както стана ясно, учените се насочват към вещества, които са антагонисти на AhR на такива заболявания. Най-известният антагонист на *AhR* е **алфа-нафтофлавон** -

[36] Прието е да се смята, че раковите клетки се делят без да се диференцират.
[37] Front. Cell Dev. Biol., 11 May 2016 | https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00045

може да се използва при лечение, при по-високи концентрации[38] притежава и слабо агонистично действие[39].

Други интересни факти за *AhR*, които може да се приложат при лечение:

- рецепторът влияе чрез усилване на транскрипцията[40]. Този факт е потвърден от други учени[41];
- взаимодействието с определени последователности от ДНК вероятно се променя от наличието на растежни фактори, протеини които се експресират при топлинен стрес или излагане на много ниски температури, кинази, хормони или техни рецептори, а също и регулаторни протеини;
- диоксините, и не само те в качеството им на замърсители, функционират като хормони[42], като предизвикват поредица от събития, които са зависими от средата, в която се развиват клетките и тъканите[43]; някои химичните вещества като алкилфеноли, естери на фталати, бисфенол-А, тези свойства са били установени случайно, което подсказва че вероятно мащабът на проблема все още не е осъзнат изцяло.

ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ НА EFSA

Европейският орган по безопасност на храните е **определил като критичен ефектът върху качеството на семенната течност при хора, вследствие от пре- и постнатална експозиция.**

Като база при определяне на **токсичен еквивалент** (*TEQ*) при юноши и възрастни, стари и много стари хора, са взети данни от няколко европейски държави: данни за замърсяване и за консумация, както и изчислената средна стойност (медиана) и P95[44]. Оказало се е, че *TEQ* варира, съответно между 2.1 и 10.5, и от 5.3 до 30.4 pg *TEQ/kg* телесна маса за седмица, което показва значително превишаване на поносимия седмичен прием. В становището е подчертано, че всички известни факти са били взети предвид при окончателното определяне на поносим седмичен прием.

Полихлорирани дибензодиоксини и дибензофурани, както и диоксиноподобни полихлорирани бифенили преминават в млякото и яйцата, кумулират в мастната тъкан и черния дроб.

---

[38] (Gasiewicz and Rucci, 1991)

[39] (Boitano et al., 2010); (Kerkvliet, 2009); (Nuti et al., 2014); (Kerkvliet, 2009); (Cheng et al., 2015); (Wang et al., 2013).

[40] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1566802/ "The mechanism of dioxin toxicity: relationship to risk assessment". doi: [10.1289/ehp.94102s9157]

[41] Механизмът на участие на AhR рецептор в транскрипцията е описан на молекулно ниво през 2012 г. (Pohjanvirta, 2012).

[42] В **доклад** на Датската агенция за защита на околната среда, изготвен от 19 учени и лекари от Дания, Франция, Англия, Шотландия и от САЩ, се казва, че **много индустриални химикали (вкл. диоксини) симулират действието на полови хормони**, което „нарушава развитието на живите организми, вкл. и на хора, които са изложени на въздействието им преди и след раждането". (http://www.ejnet.org/rachel/rehw438.htm)

[43] Този факт подчертава генната експресия (която определя здраве или болест) като зависима от средата, в която се развива клетката/организмът.

[44] „P95" или 95-ят процентил е мярка, която показва стойност под която се намира даден процент от наблюдаваните резултати. (пример: P20 е стойност или резултат, под който може да се намерят 20% от стойностите, получени в резултат на наблюденията.

Степента на преминаване и биоконцентрацията са определени при различни видове животни. Поради недостатъчни данни, *CONTAM* не е определил референтни стойности за повечето животни отглеждани във ферми, както и за домашни любимци, с изключение на стойностите за *NOAEL* при **норки, пилета и някои видове риба**. Направен е извод, че прогнозната експозиция от фуражи за тези видове, не представлява риск.

С оглед подобряване на оценката на риска да хора и животни, и **намаляване на несигурността**, *CONTAM* препоръчва:

1. Действащата WHO_{2005} –TEFs **да се преразгледа,** като се вземат предвид новите *in vivo* и *in vitro* данни. По-специално, да се внимание на потенциал на PCB-126 да причини негативни здравни ефекти;

2. Да се определят конкретни TEFs за PCDD/Fs (полихлорирани дибензодиоксини) и DL-PCBs, които **да се прилагат към епидемиологичните проучвания**, като едновременно се вземат предвид резултатите от проучванията в клетъчни култури при хора;

3. Да се оцени влиянието на експозицията на **други устойчиви химикали**, **които действат като агонисти на AHR/aryl hydrocarbon receptor**, като при това се вземе предвид и техният специфичен токсичен потенциал;

4. С цел да се прецени състоятелността на прилагането на TEQ, да бъдат проведени проучвания и задълбочено разбирането за докладваните ефекти от конкретни конгенери на PCDD/Fs и DL-PCBs, включително техните **ефекти при ниски дози**;

5. Допълнително да бъдат **подобрени токсикокинетичните модели**, включително за параметри, свързани с <u>бременност, кърмене и случайна експозиция на високи нива</u>. Да се обмисли включването на PCDD/Fs, различни от TCDD (тетрахлородибензодиоксини) и DL-PCBs. Препоръчително е усъвършенстването на *in vitro* модели, което ще позволи ефективното им прилагане;

6. Данни както от експерименти с животни, така и епидемиологични проучвания би могло да се представят по начин, който да позволява по-добра преценка за дозозависимост, което значително би подобрило оценката на риска. Необходимо е разработване на **методика за споделяне на данни**, която да е съгласувана между научните среди и обществените органи по здравеопазване;

7. Съществува необходимост от скорошно провеждане на епидемиологични проучвания на **PCDD/Fs и DL-PCBs при ниски и умерени дози основно върху мъжката репродуктивна система и хипофизата**. Да се обмислят последващи проучвания върху различни групи, за които има подходяща информация за пре- и постнатална експозиция;

8. Да се разработят и валидират **евтини методи за оценка на експозицията при изследване на проби**, когато съставляват малки количества биологичен материал от животни и хора;

9. Необходимо е проучване на **нежелани ефекти при ниски дози**, при животни отглеждани във ферми и домашни любимци;

10. С цел по-добро разбиране на нежеланите ефекти от PCDD/Fs и DL-PCBs би било полезно вникването в **механизма на действие**, особено свързано с наблюдаваните критични ефекти;

11. Да се проучат ефектите върху **„третото поколение“** – през поколение;

12. Оценката на експозицията **при хора са необходими данни за храни от растителен произход**, особено когато има съмнение определени храни да са замърсени;

13. Необходими са **данни за фуражи**, като те да бъдат предоставени от по-голямата част от европейските държави;

14. Нужна е **обновена оценка полза/риск за консумацията на риба**, която взема под внимание експозицията на PCDD/Fs и DL-PCBs;

15. Да се обмисли доколко видово специфичните TEFs за животни отглеждани във ферми и домашни любимци би следвало да бъдат **осъвременени или определени според източника им**.

Източници:

Източниците са посочвани под черта в текста.

Изготвил:

Д-р Марина Загорова – Център за оценка на риска по хранителната верига – МЗХГ

Друга информация в областта на фуражи, може да бъдат намерени на интернет страницата на ЦОРХВ: http://corhv.government.bg/?cat=29.