



СИГУРНОСТ ВСЕКИ ДЕН

БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ ЦЕНТЪР ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА

✉ Гр. София, 1606, бул. "Пенчо Славейков" № 15А
☎ +359 (0) 2 915 98 20, 📠 +359 (0) 2 954 95 93, www.babh.government.bg

Ефект на пестицидите като ендокринни нарушители

Д-р Ирена Богоева, главен експерт в Центъра за оценка на риска

Едни от множеството химикали, които са били идентифицирани като ендокринни нарушители, са пестицидите. Около 105 активни субстанции могат да бъдат посочени, повечето от които са отразени в Табл. 1; от тях, 46% са инсектициди, 21% хербициди и 31% фунгициди. Повечето от тях не са разрешени за употреба в Европейския съюз, съгласно Регламент (ЕО) № 1107/2009, относно пускането на пазара на продукти за растителна защита; някои от тях са били изтеглени от употреба преди много години, но все още могат да бъдат открити в околната среда (напр. DDT и атразин в редица страни).

Табл.1. Ефект от различни групи пестициди като ендокринни нарушители

Пестициди	Ефект като ендокринен нарушител	Статус според Регламент 1107/2009
2,4-D (H)	Синергични андрогенни ефекти, при комбиниране с тестостерон	разрешен
ацефат (I)	Прекъсване на хормоналното действие в хипоталмуса	не разрешен
ацетохлор (H)	Взаимодействие с естрогенните рецептори на матката, промяна на генната експресия в зависимост от хормоните на щитовидната жлеза	не разрешен
алахлор (H)	Конкуrentно свързване с рецепторите на естрогенните и прогестерона. Взаимодействие с клетъчните рецептори, пречене на производството на ензими, отговорни за метаболизма на стероидни хормони	не разрешен
алдикарб (I)	Потиска действието на бета-естрадиола и прогестерона	не разрешен
алдрин (I)	Конкуrentно свързване с андрогенните рецептори	забранен
атразин (H)	Андрогенен инхибитор, слаб естрогенен ефект. Нарушаване на хормоналния контрол на хипоталамуса и нивото на пролактин. Предизвикване действието на ароматазата, увеличаване на производството на естроген. Увреждане на надбъбречните жлези и намаляване метаболизма на стероидни хормони	не разрешен
бендиокарб (I)	Слаб естрогенен ефект	не разрешен
беномил (F)	Увеличаване производството на естрогени и активността на ароматазата	не разрешен
биоалетрин (I)	Потискане на естроген-чувствителната клетъчна пролиферация	не разрешен
битертанол (F)	Потискане действието на ароматазата, намаляване	не разрешен

	естрогенното производство и увеличаване наличността на андрогеназата	
бупиримат (F)	Активиране на клетъчните рецептори	разрешен
каптан (F)	Потискане действието на естрогените	разрешен
карбарил (I)	Слаб естрогенен ефект	не разрешен
карбендазим (F)	Увеличаване производството на естроген и активността на ароматазата	разрешен
карбофуран (I)	Увеличаване на прогестерона, нивото на кортизола и естрадиола, намаляване на тестостерона	не разрешен
хлороталонил (F)	Активиране на андроген-чувствителната клетъчна пролиферация	разрешен
хлордан (I)	Конкуrentно свързване с андрогенните рецептори, анти-естрогенен ефект, потискане свързването на естрадиола	забранен
хлордекон (I)	Свързване с естрогенните и андрогенни рецептори	забранен
хлорфенвинфос (I)	Слаб естрогенен ефект	не разрешен
хлорпирифос-метил (I)	Антагонист на андрогенната активност	разрешен
циперметрин(I)	Естрогенен ефект	разрешен
ципроконазол (F)	Потискане активността на ароматазата, намаляване производството на естрогени и увеличаване наличността на андрогени	разрешен
ДДТ и метаболити (I)	Конкуrentно свързване с андрогенните рецептори, активиране на андроген-чувствителната клетъчна пролиферация. Стимулиране производството на естрогенни рецептори, конкурент на рецепторите на естрогенните и прогестерона	забранен
делтаметрин (I)	Слаб естрогенен ефект	разрешен
диазинон (I)	Естрогенен ефект	не разрешен
дихлорфос (I)	Слаб антагонист на на андрогенните рецептори	не разрешен
дикофол (I)	Потискане на андрогенната синтеза, увеличаване на естрогенната синтеза, свързване с рецепторите на естрогена	не разрешен
диелдрин (I)	Конкуrentно свързване към андрогенните рецептори, естрогенен ефект, стимулиране производството на естрогенни рецептори	забранен
дифлубензурон (I)	Активация на клетъчните рецептори	разрешен
диметоат (I)	Увреждане действието на хормоните на щитовидната жлеза. Увеличаване концентрацията на инсулин в кръвта, намаляване концентрацията на лутеинизиращи хормони в кръвта	разрешен
диурон (H)	Потискане действието на андрогените	разрешен
ендосулфан (I)	Конкуrentно свързване към андрогенните рецептори, естрогенен ефект, стимулиране производството на естрогенни рецептори, потискане действието на ароматазата	не разрешен
ендрин (I)	Конкуrentно свързване към андрогенните рецептори	забранен
епоксиконазол (F)	Потискане действието на ароматазата, намаляване производството на естрогени, увеличаване наличието на андрогени	разрешен
фенаримол (F)	Антагонист на андрогенното действие. Потенциален инхибитор на ароматазата. Активация на клетъчните рецептори	не разрешен
фенбуконазол (F)	Потискане производството на хормони на щитовидната	разрешен

	жлеза, активация на клетъчните рецептори	
фениротрион (I)	Конкурентно свързване към андрогенните рецептори, потискане действието на естрогените	не разрешен
феноксикарб (I)	Затрудняване метаболизма на тестостерона	разрешен
фенвалерат (I)	Потискане на естроген-чувствителната клетъчна пролиферация, антагонист на действието на прогестерона	не разрешен
флувалинат (I)	Свързване с човешките полови хормони, потискане производството на прогестерон	разрешен
флузилазол (F)	Потискане действието на ароматазата, намаляване производството на естрогени, увеличаване наличието на андрогени	не разрешен
флутриафол (F)	Слабо потискане на естрогените	разрешен
глифозат (H)	Нарушаване действието на ароматазата, предотвратява производството на естрогени	разрешен
НСВ хексахлоробензен (F)	Остро нарушаване производството на хормони от щитовидната жлеза. Усилване действието на андрогените в ниски концентрации, но потискане при високи нива	забранен
НСН (I)	Скъсяване цикъла на разгонване при животните и лутеалната концентрация на прогестерона. Увеличаване концентрацията на инсулин и естрадиол в кръвния серум, намаляване концентрациите на тироксин. Конкурентно свързване с андрогени, естрогени и прогестерон	забранен
хептахлор (I)	Свързване към клетъчните естрогенни и андрогенни рецептори	забранен
хексаконазол (F)	Потискане действието на ароматазата, отслабване производството на естрогени и увеличаване наличието на андрогените	не разрешен
изопротурон (H)	Активиране на клетъчните рецептори	разрешен
ипродион (F)	Слабо повишаване дейността на ароматазата и производството на естрогени	разрешен
линурон (H)	Конкурентно свързване към андрогенните рецептори, конкурент на рецепторите на щитовидната жлеза	разрешен
малатион (I)	Потискане секрецията на катехоламин, свързване с рецепторите на тироидни хормони	разрешен
метиокарб (H)	Потискане на андрогенната активност и усилване на естрогенната	разрешен
метомил (I)	Слабо повишаване активността на ароматазата и производството на естрогени	разрешен
метоксихлор (I)	Силен естрогенен ефект. Конкурентно свързване към андрогенните рецептори, взаимодействие с клетъчните рецептори	не разрешен
метолахлор (H)	Активиране на клетъчните рецептори	не разрешен
метрибузин (H)	Хиперфункция на щитовидната жлеза, изменение в нивата на соматотропина	разрешен
мирекс (I)	Слаб естрогенен ефект	забранен
молинат (H)	Увреждане на репродуктивната система, намаляване на плодовитостта	разрешен
миклобутанил (F)	Слабо потискане на андрогените и естрогените, свързване към рецепторите на андрогените и естрогените, потискане на ароматазата	разрешен
нитрофен (H)	Потискане на андрогените и естрогените	забранен
оксамил (I)	Слаб естрогенен ефект	разрешен
паратрион (I)	Потискане секрецията на катехоламин, увеличаване синтеза на мелатонин, потискане на гонадотропните хормони	не разрешен
пенконазол (F)	Слаб естрогенен ефект. Потискане действието на ароматазата, намаляване производството на естрогени и	разрешен

	увеличаване наличието на андрогени	
пентахлорофенол (H, F, I)	Слабо въздействие на естрогените и анти-андрогените	не разрешен
перметрин (I)	Потискане на естроген-чувствителната клетъчна пролиферация	не разрешен
2-фенилфенол (F)	Естрогенен конкурент	разрешен
прохлораз (F)	Активация на клетъчните рецептори. Антагонист на клетъчните андрогенни и естрогенни рецептори, потискане активността на ароматазата	разрешен
процимидон (F)	Конкурентно свързване на андрогенните рецептори	не разрешен
пропамокарб (F)	Слабо повишаване активността на ароматазата и производството на естрогени	разрешен
пропанил (H)	Увеличаване на клетъчния отговор към естрогените	не разрешен
пропазин (H)	Индуциране действието на ароматазата, увеличаване производството на естрогени	не разрешен
пропиконазол (F)	Слаб естроген, потискане активността на ароматазата. Намаляване производството на естрогени и увеличаване наличието на андрогени	разрешен
пропексур (I)	Слаб естрогенен ефект	не разрешен
протиофос (I)	Естрогенен ефект	не разрешен
пиридат (H)	Свързване към естрогенните и андрогенни рецептори	разрешен
пирифенокс (F)	Слабо потискане на естрогените	не разрешен
пирипроксифен (I)	Естрогенен ефект	разрешен
ресметрин (I)	Свързване с половите хормони	не разрешен
симазин (H)	Индуциране действието на ароматазата, увеличаване производството на естрогени	не разрешен
сумитрин (I)	Увеличаване на естроген-чувствителната клетъчна пролиферация, антагонист на действието на прогестерона	не разрешен
тебуконазол (F)	Потискане действието на ароматазата, намаляване производството на естрогени и и увеличаване наличието на андрогени	разрешен
тетраметрин (I)	Естроген антагонистичен ефект при жените	не разрешен
толклофос-метил (F)	Конкурентно свързване към клетъчните рецептори на естрогени	разрешен
токсафен (I)	Увеличаване на естроген-чувствителната клетъчна пролиферация. Потискане синтеза на кортикостерони в надбъбречната кора	забранен
триадимефон (F)	Естрогенен ефект, потискане активността на ароматазата, намаляване производството на естрогени и увеличаване наличието на андрогени	не разрешен
триадименол (F)	Естрогенен ефект, потискане активността на ароматазата, намаляване производството на естрогени и увеличаване наличието на андрогени	разрешен
трибенурон-метил (H)	Слаб естрогенен ефект	разрешен
трихлорфон (I)	Изменение функциите на щитовидната жлеза	не разрешен
трифлуралин (H)	Взаимодействие с клетъчните рецептори, намеса в метаболизма на стероидните хормони	не разрешен
винклозолин (F)	Конкурентно свързване с андрогенните рецептори, взаимодействие с клетъчните рецептори, намеса в метаболизма на стероидните хормони	не разрешен

Химическите ендокринни нарушители действат главно чрез намесата им в работата на природните хормони, поради техният силен потенциал да се свързват с естрогенните или андрогенните рецептори. В частност, ендокринните нарушители могат да се свързват и да активират редица хормонални рецептори и след това да имитират естественото действие на хормоните (като се съревновават с тях). Ендокринните нарушители могат също да се свързват с тези рецептори, без да ги активират. Това антагонистично действие блокира рецепторите и потиска тяхното действие. В крайна сметка, ендокринните нарушители се намесват в синтеза, транспорта, метаболизма и елиминирането на хормони, като по този начин намаляват концентрацията на природните хормони.

По отношение на околната среда, природата е особено уязвима към действието на пестицидите като ендокринни нарушители. Ефекти, свързани с ендокринни нарушения са били отбелязани в голяма степен при безгръбначни, влечуги, риби, птици и бозайници. Повечето от тях са свързани с експозиция на органохлорни пестициди и повлияват репродуктивната функция.

По отношение на хората е установено, че пестицидите като ендокринни нарушители засягат репродуктивното и сексуално развитие, и тези процеси вероятно зависят от редица фактори, включващи пола, възрастта, начина на хранене и професията. Възрастта е особено чувствителен фактор. Човешкият фетус, бебетата и децата показват по-голяма възприемчивост, отколкото възрастните. Повечето увреждания, причинени от ендокринни нарушители се случват през гаметогенезата и през ранното развитие на фетуса. Въпреки това, ефектите може да не се проявят до настъпване на зряла възраст. Освен това, фетусът и новородените получават по-големи дози, поради мобилизирането на майчините мазнинни резерви по време на бременността и кърменето. Бебетата са изключително уязвими към пред- и постнатална експозиция към ендокринно-разрушаващите пестициди, което води до по-широк кръг от неблагоприятни здравни последици, включително възможни дългосрочни въздействия върху интелектуалната функция и отложен ефект върху функциите на централната нервна система.

По същия начин, близостта на жилищни сгради до земеделски площи, е фактор, който често се описва в епидемиологичните проучвания и обяснява някои аномалии - ниско тегло при раждане, смърт на плода и злокачествени тумори в детството. Освен това, по-висока честота на крипторхизъм (неправилно разположение на тестисите) и хипоспадия (аномалия на уретрата) е установена в районите с интензивно земеделие и употреба на пестициди, особено при момчета родени от жени, работещи като градинари. Напоследък е установена връзка между крипторхизма и устойчивата концентрация на пестициди в майчиното мляко. Влиянието на пестицидите като ендокринни нарушители върху плодовитостта също е обсъждана.

Базирано върху епидемиологични проучвания след 2000 г., проучването заключава, че експозицията от пестициди може да засегне сперматогенезата, водещо до лошо качество на спермата и съответно – намалена оплодителна способност. Освен това се увеличава броят на епидемиологичните проучвания, свързващи експозицията от пестициди в околната среда и риска от развитието на хормонално зависими

злокачествени тумори. Установени са високи нива от PCBs (Polychlorinated biphenyls), DDE (Dichlorodiphenyldichloroethylene, метаболит на DDT) и DDT в проби от мастна тъкан при жени, заболели от рак на гърдата. Оказва се, че рискът от развитие на рак на гърдата е четири пъти по-висок при жени с високо ниво на DDE в кръвта. Едно от последните епидемиологични проучвания, представено в Испания между 1999 и 2009 г. показва, че сред общо 2,661 случая от рак на гърдата, отчетени при женското население, 2,173 (81%) са наблюдавани в области с високо замърсяване от пестициди. Предполага се също, че жени с хормонален рак на гърдата имат по-високо ниво на DDE в тялото, отколкото жени с доброкачествени заболявания на гърдата. Аналогични проучвания са разкрили връзка между увреждания на имунната система и увеличено съдържание на органохлорни остатъци в някои ракови тъкани. Множество други проучвания поддържат хипотезата, че експозицията от пестициди повлиява риска от рак на гърдата, но само някои от тях са наистина убедителни, поради противоречиви данни в проучванията. Необходими са изследвания за отчитане на едновременната ко-експозиция от тези субстанции и други химикали и дали те могат да действат като добавка – чрез синергизъм или антагонизъм.

Възможна е също и връзка между експозицията от пестициди и рака на простатата. Различни проучвания са доказали по-висок риск сред населението в земеделските райони, отколкото в градското население. Например пестицидите (в частност DDT) са свързани със статистически по-високо ниво на рак на простата сред фермерите (изложени на органохлорни пестициди) при проучвания, проведени в селски региони в Италия. Проучвания в САЩ и Швеция са показали, че при фермерите и професионалните потребители на пестициди се наблюдава леко и/или значително по-високо ниво от рак на простата, отколкото при градското население.

Независимо от тези изводи, хипотезата, че този риск е свързан с употребата на пестициди, все още не е официално потвърдена. Предполагат се редица други фактори, които обясняват увеличаването на рака на простатата сред земеделците и селското население, като начина на хранене, контактът с инфекциозни агенти от животните, прах, пушене и химически продукти. Необходими са по-стриктни и разширени проучвания, за определяне на потенциалната връзка между пестицидите и рака на простатата.

Биомониторинг за оценка на експозицията на хора

Експозицията от пестициди може да се осъществи по редица начини, включващи домашна употреба на пестицидни продукти, експозиция от пестицидни остатъци посредством храната и експозиция при земеделско третиране. Изследвания за биологичен мониторинг отбелязват, че експозицията от пестициди е широко разпространена сред хората. Експозицията чрез храната се осъществява от остатъци в плодове, зеленчуци, замърсено месо, риба, ориз и млечни продукти. Хранителният прием не е единственият начин на експозиция за хората. Живеещите около места, където пестициди се използват, произвеждат или разпространяват са изложени на значителна експозиция от околната среда, посредством вдишване или контакт с въздух, вода и почва.

Експозицията на хора от пестициди е оценена чрез измерване нивото на пестицидите в проби от човешко мляко, кръв и серум от майката, урина и кръв от пъпната връв. Повечето от тези изследвания доказват завишени нива пестициди в изложеното на експозиция население (например, дължащо се на професията им или на географското разположение), в сравнение с хората, неизложени на експозиция. Например, установена е връзка между жени, работещи в селското стопанство в Испания, по време на бремеността и нивото на органохлорни пестициди – ендокринни нарушители, вкл. DDT и изомери. Също, нива от DDTs и HCHs са намерени в майчино мляко и кръвни проби в по-високи нива в Китайска провинция, отколкото в развити индустриални страни. По-високи концентрации от няколко пестицида също са намерени в урина и плазма на бременни жени в Израел, в сравнение с други групи бременни жени в САЩ и Холандия.

Метаболити на пестициди също са били наблюдавани в проби от хора, защото те могат да бъдат представителни за глобалното замърсяване. Това е особено валидно за органофосфорните съединения.

Перспективи

Пестицидите, които са ендокринни нарушители, са широко използвани в земеделието в целия свят. Хората са изложени на тези съединения и поради техните токсични свойства и последствията от тази експозиция са установени различни патологии. Повечето изследвания по оценка на риска и някои епидемиологични проучвания са насочени към експозицията и токсикологията на единични съединения. Но е необходимо да бъдат включени и два други аспекта: наличието на вторични продукти (метаболити) на пестицидите и кумулативната експозиция към множествени пестицидни остатъци.

Неоспоримо е, че в някои случаи метаболитите на пестицидите могат да представляват по-голяма опасност от техните изходни съединения. Например, едно проучване е показало, че метаболитите на паратион-метил, хлорпирифос и диазинон са 10–15 пъти по-силно токсични от техните съответстващи изходни съединения. Винклозолинът се разпада до няколко метаболита в почвата, растенията и животинския организъм. Идентифицирани са два хидролитични деградационни продукта, като анти-андрогенни съединения, които са посредници на неблагоприятния ефект на винклозолина.

Комбинираният ефект на пестицидите също е необходимо да бъде включен в процеса на оценка на риска, защото сместа от тези субстанции може да причини по-висок токсичен ефект от този, който причиняват единичните субстанции.

Влиянието на синтетични пестициди, включващо замърсяване на околната среда и последствия за човешкото здраве, което се дължи на прекомерната им употреба е довело до модификация в земеделската практика и различни национални и международни нормативни документи, ограничаващи тяхната употреба. Необходимо е въвеждането на по-нататъшни ограничения и/или забрани, с алтернативни решения, които са по-безопасни и ограничават токсичността за околната среда и хората. Една такава алтернатива са т.нар. „натурални пестициди“, които не са произведени по

синтетичен път, а произлизат от природата, като ботанически пестициди (пиретрум, лимонен и много други), микробиални/биологични агенти (микроби, паразити) и неорганични минерали (борна киселина, варовик, инфузорна пръст). За тези съединения най-общо се счита, че са по-малко токсични за човешкото здраве, в сравнение със синтетичните пестициди и могат да представляват интересна алтернатива. Но тяхната полезност е под въпрос, тъй като някои такива пестициди не са достатъчно силни за да контролират вредителите, но в същото време проявяват неблагоприятни ефекти за здравето на човека. Необходими са допълнителни проучвания за появата, поведението и въздействието на тези пестициди върху екосистемите и здравето на хората.

Наличие на пестициди – ендокринни нарушители в храните

Центърът за оценка на риска към БАБХ е извършил анализ на резултатите от мониторингови програми за изследване на пестицидни остатъци в България (продукция от български земеделски производители и от пазара) за периода 2004 – 2011 г. В резултат на анализа е установено кои са най-разпространените активни субстанции в изследваните продукти. Голяма част от тях попадат в групата на пестицидите – ендокринни нарушители; по-долу са изброени в низходящ ред, съобразно броя на намерените остатъци от тях: карбендазим, процимидон, винклозолин, метомил, карбофуран, диметоат, ипродион, хлорпирифос-метил, триадименол, тебуконазол, хлороталонил, миклобутанил, ендосулфан, метиокарб, алдикарб, карбарил, хексаконазол, диметоат, перметрин, ацефат, ДДТ, делтаметрин, дихлорфос, оксамил, пенконазол, триадимефон, фенаримол, фенитротион, прохлораз. Известна част от установените активни субстанции в продуктите не са разрешени за употреба в Европейския съюз (винклозолин, карбофуран, ендосулфан, алдикарб, карбарил, хексаконазол, перметрин, ацефат, дихлорфос, триадимефон, фенаримол, фенитротион, процимидон), а един от тях (ДДТ) е забранен поради доказаната висока токсичност. Част от установените на територията на България активни субстанции на пестициди, считани за ендокринни нарушители, са разрешени за употреба в Европейския съюз, съгласно Регламент (ЕО) № 1107/2009.

27.01.2014

Източници:

1. Effect of endocrine disrupter pesticides: a review

Wissem Mnif, Aziza Ibn Hadj Hassine, Aicha Bouaziz, Aghleb Bartegi, Olivier Thomas, and Benoit Roig. Int.J.Enviro.n.Res.Public Health. 2011 June; 8(6): 2265–2303.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138025/>

2. EU Pesticide database

http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/?event=homepage&CFID

3. Остатъци от пестициди в храни, установени в Европа за периода 2004–2013г.

Сн.Тодорова, А.Величков, И.Богоева