



**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.bfsa.bg

„Ефект при ниска доза“ в токсикологията и оценката на риска

При изучаване на ефектите върху човешкия организъм на химични субстанции, приети с храната, учените имат за задача да установят как той ще реагира на действието им. За тази цел специалистите провеждат тестове, изпитвайки различни количества от субстанциите – в ниски и високи дози, след което проследяват въздействието им върху организма на определен интервал от време. През последните години класическата (монотонна) концепция „доза – ефект“, според която реакцията на организма нараства при по-голяма приета доза, се преразглежда в светлината на така наречената „хипотеза на ниската доза“. Съгласно тази хипотеза някои химикали, в частност хормонално активните агенти (вещества, повлияващи функциите на ендокринната система) предизвикват голям ефект в ниски концентрации. Най-вече това се среща при хора с повишена чувствителност към хормонална активност. Такива са някои пестициди, индустриални химични субстанции като диоксини, полихлорирани бифенили, бисфенол А и др. Тези вещества могат да предизвикат „ефект при ниска доза“, т.е. в хода на типична експозиция на човека не са представени с високи стойности, но могат да демонстрират „немонотонен отговор на дозата“ (НМОД) (например U-образна или обърната U-образна крива¹).

Така например, в стандартните тестове е прието да се използва доза от 1 мг/кг телесна маса. „Ефектът при ниска доза“ се проявява в отговор на значително по-ниска от стандартната доза химична субстанция. Все по-голям брой проучвания сочат, че определени химични субстанции могат да предизвикват реакция в приложени дози от порядъка на микрограми (µг) или дори на нанограми (ng) на килограм телесна маса. В някои случаи се допуска възможността за проява на реакция в по-голяма степен при прилагане на по-ниски дози, отколкото при прилагане на по-високи, подобно на действието на хормоните в човешкото тяло. Такъв е случаят, ако дадена произволна субстанция А би могла да доведе до проява на ефект, когато е приложена в доза 10 µг/кг или 100 мг/кг, но не предизвиква ефект или той е незначителен, когато е приложена в доза 10 мг/кг. В този случай активността на конкретната субстанция ще се онагледява с U-образна крива с отговор при приложение в ниска и висока доза и без отговор при приложение в междинни стойности на доза. Същевременно активността на други субстанции може да се онагледява с обратна U-образна крива с максимално проявен отговор при приложение в междинни стойности на доза. Това би могло да направи невъзможно изчислението на връзката доза-отговор от високи към ниски дози и заключението за праговите стойности на безопасно прилагане на химичните субстанции, поради немонотонността на тази зависимост.

Някои от съобщените прояви на „ефекта при ниска доза“ показват крива от тип НМОД, но НМОД не е синоним на „ефект при ниска доза“.

Не винаги „ефектът при ниска доза“ е неблагоприятен. Резултатът зависи от наличието или отсъствието на адаптивен отговор спрямо ниски нива на химични

¹ Виж примерите в Приложение 1.

субстанции, както и наличие на саморегулаторен контрол на организма в резултат на проява на неблагоприятния ефект.

Към момента не е постигнат консенсус в научните среди относно валидността на проучванията в подкрепа на хипотезата за ефекта при ниска доза, и все пак, публикуваните нови проучвания, биха могли да подкрепят хипотезата. С цел обмяна на мнения по актуалния проблем и бъдещите насоки за работа от 14 до 15 юни 2012 г. в Парма, Италия бе свикан научен колоквиум на EFSA с участието на 100 експерта от 21 държави и от различни научни направления. Проведена бе дискусия по въпроса има ли достатъчно научни доказателства за това съществува ли „ефект при ниска доза“ и/или НМОД“? С цел конструктивна дискусия, участниците в различните дискуссионни групи приемат за валидна хипотезата за „ефект при ниска доза“/НМОД.

Основните заключения от срещата са:

- нужна е общоприета дефиниция за “ефект при ниска доза” или НМОД, за да се улесни дискусията по темата;
- необходимо е да се определят количествено нужните доказателства, когато трябва да се вземе в предвид “ефект при ниска доза” или НМОД;
- за да се установи достоверността на биологични данни, може да се черпи информация от *in vitro* и *in vivo* изследвания;
- данните за токсикокинетиката, начина на действие и токсикодинамиката ще бъдат полезни за разбиране на тези процеси и свързване на оценката на дозата с възникването на нежелания ефект;
- критерият за „нежелан“ да бъде еднакъв за всички разглеждани типове ефекти;
- трябва да бъде възможно определянето на гранични стойности в проучвания за оценка на риска, с достатъчен брой нива на концентрация, особено при ниските дози, дори когато е налице НМОД;
- информацията, с която се борави, да е резултат от проучвания с добра методология, широк диапазон на проучваните стойности и достатъчен брой опитни животни в групите;
- дозите да се базират на наблюдения от епидемиологични проучвания или от изпитвания за определяне на експозицията при човека, за да се проследят адекватно но-ниските нива;
- макар установените принципи при оценка на токсикологичния риск да са все още приложими, вероятно ще бъде необходима известна адаптация.

Като цяло се счита, че диференцираните подходи за оценка на опасността чрез оценка на експозицията, вероятно не са подходящи за вещества, за които се предполага, че кривата е от тип НМОД.

Колоквиумът е приел, че сега прилаганата концепция за оценка на риска е приложима за риска свързан с „ефект при ниски дози“ или немонотонен отговор. Някои от участниците подкрепят мнението, при оценката на риска да не се подценява крива от тип НМОД, а други призовават да не се изказват заключения преди предмета на изследването да се проучи и разбере напълно.

Като се приеме „ефекта при ниска доза“ или немонотонния отговор за факт, трябва да се установи, дали те са приложими за специфични начини на действие или са универсални принципи, приложими, при който и да е начин на действие.

По време на дискусията е установена необходимостта от по-задълбочен анализ на проведените до сега проучвания по темата. Предложено е EFSA да обмисли създаването на *ad hoc* мултидисциплинарна работна група, която да оцени научните доказателства за „ефекта при ниска доза“ или немонотонния отговор и за кои са приложими.

Литература:

1. EFSA, News & Events, FAQ on low-dose effects and endocrine active substances
http://www.efsa.europa.eu/en/faqs/faqlowdoseeffects.htm?utm_source=newsletter&utm_medium=email&utm_content=feature&utm_campaign=20121127
2. Scientific Colloquium XVII: Low-dose-response in toxicology and risk assessment. Supporting Publications 2012:EN-353. [27 pp.]. Available online: www.efsa.europa.eu/publications

Изготвили:

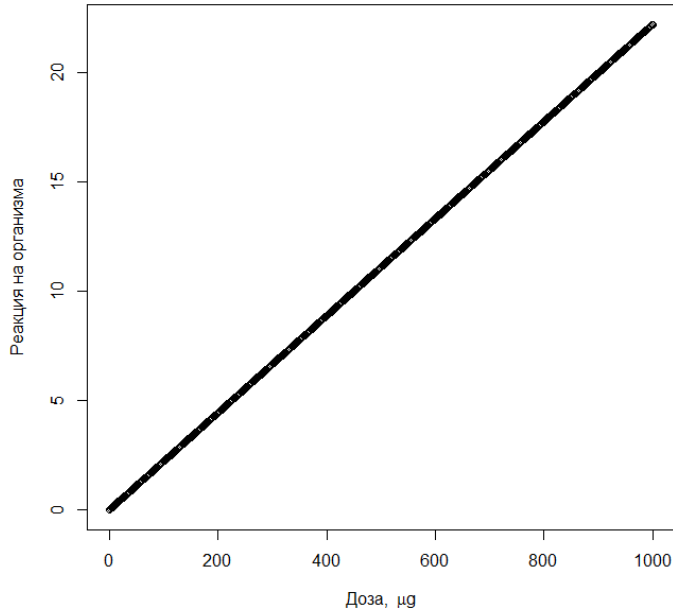
Д-Р СИБИЛА ПОПОВА
МЛАДШИ ЕКСПЕРТ, ДИРЕКЦИЯ „НСМОРПР“

МИЛИЦА СТЕФЧЕВА
СТАРШИ ЕКСПЕРТ, ДИРЕКЦИЯ „ОР“

ДОБРИНА НИКОЛОВА
ГЛАВЕН ЕКСПЕРТ, ДИРЕКЦИЯ „НСМОРПР“

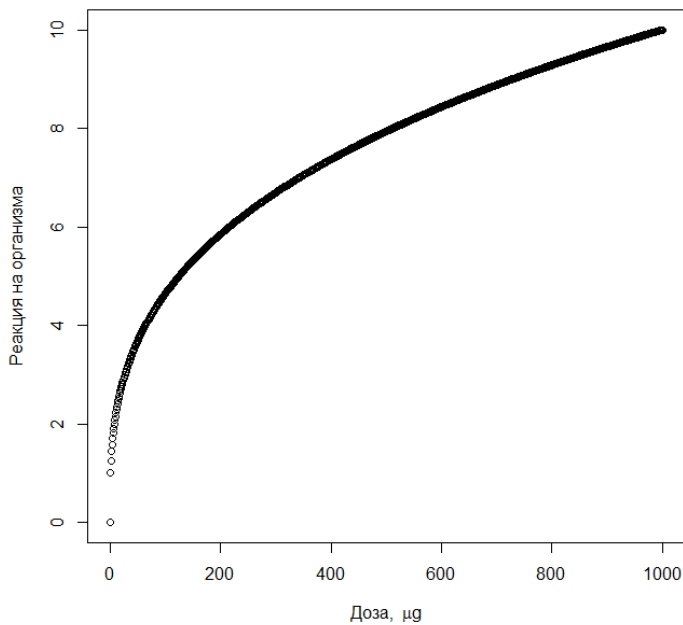
04.12.2012 г.

Приложение 1. Примери за монотонна и немонотонна крива на зависимостта доза-ефект



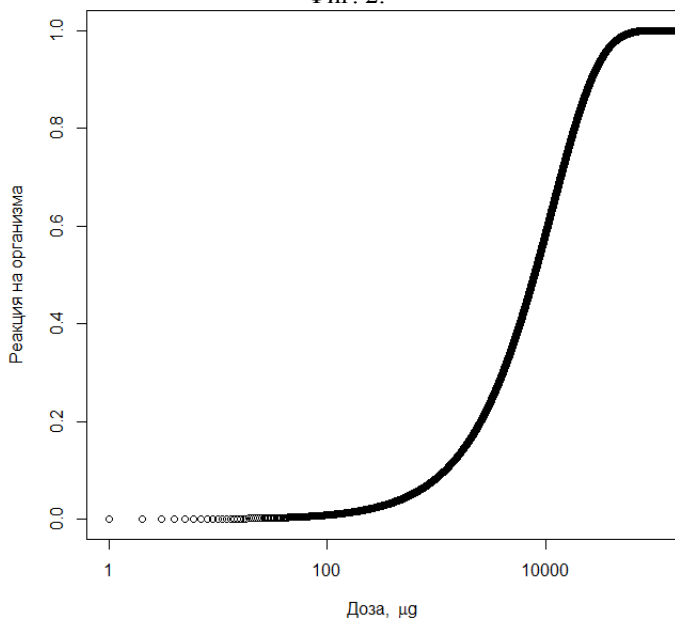
Фиг. 1.

Фигура 1 е пример за монотонна (нарастваща) и линейна зависимост, тоест нарастването на реакцията е правопрпорционално на приетата доза.



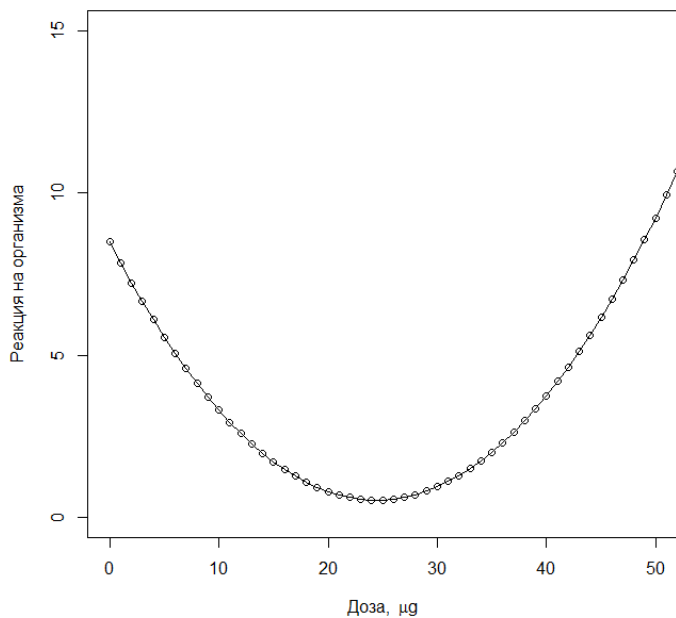
Фиг. 2.

Фигура 2 е пример за нелинейна, монотонна (нарастваща) зависимост на реакцията на организма от приетата доза химична субстанция. За нея е характерно бързо нарастване при малки дози и по-бавно нарастване на реакцията на организма при по-големите дози.



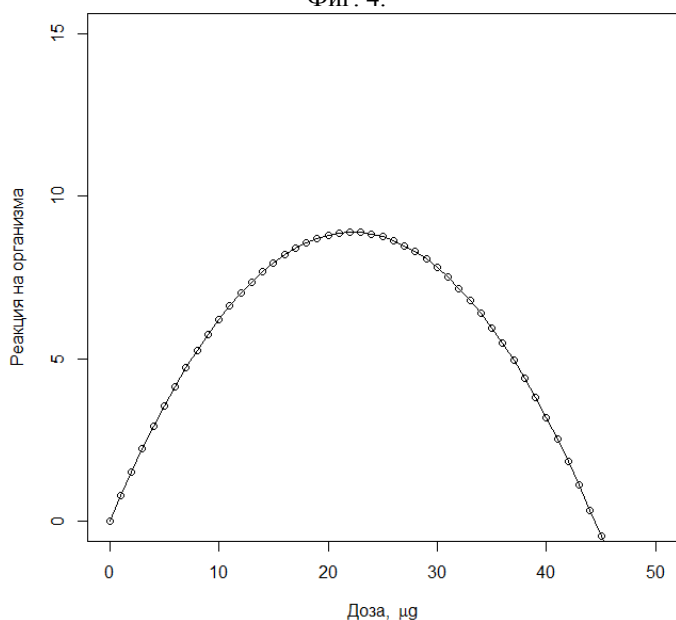
Фиг. 3.

Фигура 3 е пример за нелинейна, монотонна (нарастваща) зависимост на реакцията на организма от приетата доза химична субстанция. За нея е характерно бавно нарастване при малки дози, след което интервал от дози, при които нарастването е по-бързо и след това продължителен интервал от дози, при които реакцията на организма е относително постоянна.



Фиг. 4.

Фигура 4 е пример за нелинейна, немонотонна, U-образна зависимост на реакцията на организма от приетата доза. За нея е характерна силна реакция на организма при ниски дози, която намалява и достига минималната си стойност при определена доза от химичната субстанция, и последваща нарастваща реакция при големи дози.



Фиг. 5.

Фигура 5 е пример за нелинейна, немонотонна, обърната U-образна зависимост на реакцията на организма от приетата доза. За нея е характерна слаба, но нарастваща реакция на организма при ниски дози, която се повишава до максималната си стойност при определена доза от химичната субстанция, и последваща намаляваща реакция при големи дози.

Забележка: представените криви са примерни и не отразяват действителни зависимости между доза и реакция на организма.