

Dioksyny i furany w środowisku i ich wpływ na organizm

Zdzisław Brzeski

Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Toksykologii, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

Streszczenie

Związki chemiczne określane mianem dioksyn są jednym z liczących się źródeł zanieczyszczeń środowiska. Należą one do trójpierścieniowych związków aromatycznych powstających między innymi jako produkt uboczny przy produkcji niektórych herbicydów. W artykule na podstawie dostępnego piśmiennictwa przedstawiono źródła środowiskowe dioksyn ich przemieszczanie się i przemianę w środowisku w tym także zagrożenia endemiczne dioksynami związane z produkcją chemiczną. Ze względu na wszechobecność dioksyn w środowisku człowieka, wynikających z działalności przemysłowej i rolniczej (środki ochrony roślin), całkowite wyeliminowanie narażenia ludzi na dioksyny jest praktycznie niemożliwe. Kontrola narażenia na zatrucie dioksynami – ma na celu ocenę ryzyka wystąpienia niekorzystnych skutków zdrowotnych wynikających z narażenia na te związki i powinna być skoncentrowana na redukcji emisji dioksyn do środowiska i zaniechania procesów technologicznych będących źródłami ich powstawania. W pracy wskazano także najważniejsze źródła narażenia człowieka na te związki i mechanizm ich działania toksycznego. Przedstawiono też model działania dioksan w organizmie człowieka.

Słowa kluczowe

dioksyny, furany, środowisko, zdrowie

DIOKSYNA – toksyczny związek chemiczny, obcy i szkodliwy dla żywych organizmów, który dostaje się do środowiska naturalnego wskutek działalności produkcyjnej człowieka lub z odpadami np: z przemysłu metalowego, papierniczego, czy z odpadami szpitalnymi.

Polichlorowane dibenzo-p-dioksyny i polichlorowane dibenzofurany są trójpierścieniowymi związkami aromatycznymi. Zbudowane są z dwóch pierścieni benzenowych – skondensowanych z pierścieniem dioksynowym w przypadku dibenzodioksyn lub z pierścieniem furanowym w przypadku dibenzofuranów. Nazwa „dioksyna” potocznie odnosi się do 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (2,3,7,8-TCDD). W chlorowanych dioksynach atomy wodoru w pierścieniach benzenowych podstawione są atomami chloru. Dioksyny powstają jako produkt uboczny przy produkcji herbicydów z 2,4,5-trichlorofenolu.

EKSPOZYCJE KATASTROFALNE

Do najbardziej znanych dioksyn należy 2,3,7,8-TCDD, która była składnikiem defoliantu o nazwie „Agent Orange” stosowanego przez armię amerykańską w czasie wojny w Wietnamie. Weterani tej wojny występowali ze skargami, że niektóre zaburzenia zdrowotne i wady wrodzone u ich potomstwa były spowodowane narażeniem na dioksyny podczas służby w Wietnamie. Problem dioksyn stał się ponownie aktualny w 1976 roku, kiedy w wyniku reakcji egzotermicznej przy syntezie 2,4,5-trichlorofenolu w jednej z fabryk w Soveso we Włoszech, nastąpiła emisja do atmosfery dużej ilości dioksyn, ze skażeniem obszaru miasta. U narażonych pracowników fabryki [7] obserwowano występowanie trądziaka chlorowego, obwodowej neuropatii, hypercholesterolemii i porfirii wątrobowej.

W 1999 roku w Belgii doszło do skażenia dioksynami paszy dla zwierząt, co było powodem wycofania ze sprzedaży drobiu, mięsa wieprzowego i wołowego oraz jaj pochodzących z gospodarstw rolnych, które stosowały do karmienia zwierząt skażoną paszę [8].

W Polsce głównymi źródłami przemysłowymi dioksyn są dwa zakłady:

- Zakłady Chemiczne „Organika Sarzyna” w Nowej Sarzynie, produkujące herbicydy (Chwastoks) w skład którego wchodzi kwas 2,4-dwuchlorofenoksyoctowy zanieczyszczony dioksynami.
- Zakłady Chemiczne „Rokita” w Brzegu Dolnym, produkujące herbicydy na bazie kwasu 2,4,5-trójklorofenoksyoctowego.

ŹRÓDŁA ŚRODOWISKOWE DIOKSYN

- Opady atmosferyczne (emisja szkodliwych gazów).
- Ścieki przemysłu tekstylnego i skórzanego.
- Przemysł metalowy.
- Spalanie odpadów szpitalnych.
- Pralnie chemiczne.
- Ruch uliczny (ścieranie opon i gazy spalinowe).
- Przemysł papierniczy.
- Środki impregnacji drewna.
- Środki ochrony roślin.
- Produkcja chloru przy użyciu elektrod grafitowych.
- Produkcja miedzi [9].

PRZEMIESZCZANIE SIĘ I PRZEMIANY W ŚRODOWISKU

Szczególnym zagrożeniem dla środowiska są chlorowane związki organiczne zwane dioksynami i furanami – powstające w procesie spalania związków chemicznych zawierających w składzie cząsteczkę chloru.

Drogi przedostawania się dioksyn do środowiska wykazują ściśle powiązanie ze źródłami ich powstawania. – Są obecne zarówno w powietrzu jak i w wodzie oraz glebie na terenach skażonych. Potencjalnym źródłem zanieczyszczenia ekosystemu wodnego dioksynami są używane w rolnictwie herbicydy – pochodne chlorofenolu.

Wytwarzane w procesie spalania pozostałości poprodukcyjnych herbicydy – są źródłem dioksan w środowisku umiejscowienia tych zakładów. Innym źródłem dioksyn w środowisku jest: spalanie odpadów w piecach obrotowych cementowni w temperaturze 1200 °C, spalanie benzyn ołowowych z dodatkiem chlorowcopochodnych węglowodorów oraz spalanie benzyn bezołowiowych w samochodach bez sprawnych katalizatorów. W tabeli 1 przedstawiono źródła dioksan w środowisku.

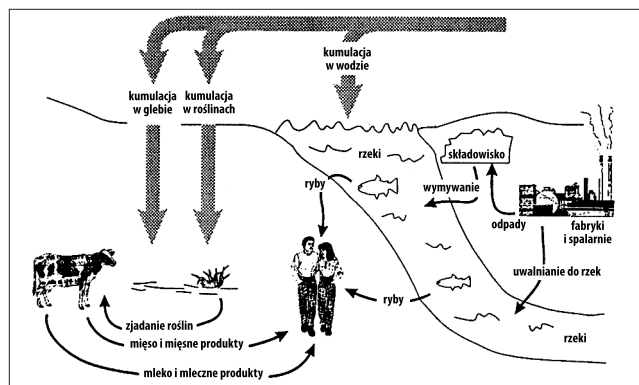
Ze względu na słabą rozpuszczalność dioksyn w wodzie, absorbują się one na powierzchni cząstek substancji zawieszonych w wodzie i opadają z nimi na dno. Badanie stopnia zanieczyszczeń wód oparte jest na określeniu stężenia dioksyn w osadach dennych. Głównymi źródłami zanieczyszczenia wód są: papiernie, zakłady przeróbki drewna i papieru, celulozownie.

Tabela 1. Źródła dioksyn w środowisku [9]

1	Spalanie odpadów	gazy, popioły lotne
2	Samochody	benzyna ołowiowa – dodatek tzw. scavengers – 1,2-dwuchloroetan, 1,2-dwubromoetan
3	Przemysł metalurgiczny	odzysk metali, przetapianie złomu i surowców wtórnych
4	Przemysł celulozowo-papierniczy	bielenie chlorem, celuloza siarczanowa
5	Przemysł chemiczny	produkcja i stosowanie pięciochlorofenolu (PCP), chlorobenzenu, synteza alifatycznych węglowodorów, chlorowanie związków organicznych, produkcja tworzyw sztucznych typu PCV oraz rozpuszczalników takich jak perchloroetylen, procesy gdzie wykorzystuje się chlor jako produkty pośrednie, nawet jeśli produkt końcowy nie zawiera chloru, procesy nieorganiczne w których używa się chloru, np. ekstrakcja magnezu z jego rud, procesy, w których wykorzystuje się chlorowane rozpuszczalniki
6	Wypadki, awarie, katastrofy	awarie w przemyśle chemicznym, pożary, wybuchy wulkanów, eksplozje

Natomiast w pożywieniu głównym źródłem dioksyn i furanów mogą być tłuszcze nasycone wchodzące w skład produktów żywnościowych zanieczyszczonych tymi związkami.

Na Ryc. 1 przedstawiono migrację dioksyn w środowisku.



Ryc. 1. Migracja związków rodziny dioksyn w środowisku [9]

Dla oznaczenia toksyczności substancji służy współczynnik równoważny toksyczności /TEF/, sprowadzający liczne dane toksykologiczne i biochemiczne substancji toksycznych do jednej wartości, odniesionej do najbardziej toksycznej 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioksyny (2,3,7,8-TCDD) [9].

Toksyczność dioksyn 2,3,7,8-TCDD i TCDF przyjmuje się jako 1, toksyczność innych – współczynnikami od ułamków (dziesiątych) do zera.

Wyznaczenie TEF opiera się praktycznie na znajomości toksyczności będącej wynikiem aktywacji receptora Ah.

Całkowity poziom toksyczności mieszaniny różnych dioksyn określa się tzw. równoważnikiem toksycznym (TEQ) (tab. 2). Otrzymuje się go sumując pomnożone zawartości masowe poszczególnych składników mieszaniny przez odpowiadające im jednostkowe współczynniki TEF; jest to wartość masowa, zwykle wyrażana w pg.

Tabela 2. Stężenie dioksyn i furanów w różnych środowiskach [14-15] (dane w jednostkach TEQ)

Środowisko	Stężenie/jednostka	
Powietrze (tło)	100 ÷ 300 fg TEQ/m ³	
Woda	3 fg TEQ/l	
Gleba	wartość minimalna	< 1 ng TEQ/kg
	poła i łąki	2 ÷ 5 ng TEQ/kg
	gleba leśna (warstwa powierzchniowa)	26 ng TEQ/kg

TEQ – równoważnik toksyczności dioksyn
– całkowita toksyczność wszystkich składników próbki.

Dioksyny są najbardziej trującymi związkami jakie otrzymał w wyniku syntezy człowiek. O stopniu toksyczności dioksyn świadczą dane w tabeli 3 [12-13].

Tabela 3. Wrażliwość zwierząt na ostre działanie toksyczne 2,3,7,8-TCDD po podaniu per os.

Zwierzę	LD ₅₀ (mg/kg)
Świnka morska	0,001
Małpa	0,07
szczur	0,2
Pies	3
Chomik	5

Dla porównania – dla człowieka:

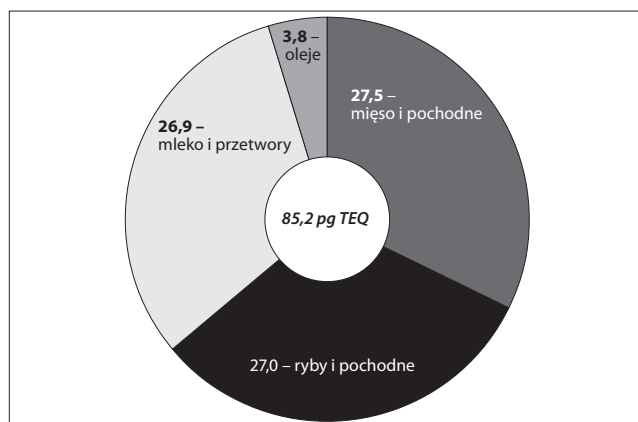
- jad kiełbasiany – LD₅₀ = 0,01 mg/kg;
- nikotyna – LD₅₀ = 1000 mg/kg.

ŹRÓDŁA NARAŻENIA CZŁOWIEKA

Dioksyny w 90% przenikają do organizmu z pokarmami (ryc. 2):

- mięso i pochodne – 27,5%;
- ryby i pochodne – 27,0%;
- mleko i przetwory – 26,9%;
- oleje – 3,8% [6].

Populacje narażone to: pracownicy przemysłu chemicznego, przygotowanie i rozpylanie herbicydów pochodnych kwasów fenoksyoctowych (Wietnam – Agent Orange).



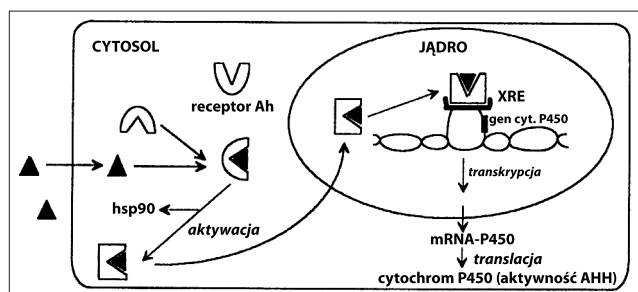
Ryc. 2. Udział poszczególnych grup produktów spożywczych w kształtowaniu średniego dziennego pobrania dioksyn z pokarmem (pg TEQ/osoba) [16]

Mechanizm działania toksycznego dioksyn nie został dostatecznie poznany. Związki te tworzą kompleks z cytozolemowym receptorem Ah (*aromatic hydrocarbon*), przewlekle indukują ekspresję genów kierujących układem monooksygenaz mikrosomalnych [17-20]. Produktami ekspresji są różne formy cytochromu P-450, których wzmożona produkcja w narażeniu organizmu na dioksyny pociąga za sobą indukcję enzymów w wątrobie (enzym AHH, enzym EROD), w tym:

- glukuronozylotransferazę – UDP;
- dekarboksylazę ornityny;
- AHH (aryl hydrocarbons hydroxylaze).

Dioksyny mogą uruchamiać geny, powodując ich niekontrolowane funkcjonowanie w komórce.

MODEL DZIAŁANIA DIOKSYNY



Ryc. 3. Model działania dioksyny TCDD [21]

Fazy działania dioksyny są następujące:

- utworzenie połączenia ligand-receptor (kompleks z dioksyną);
- przemieszczenie kompleksu z cytozolu do jądra komórki i związanie go przez fragment DNA reagujący na dioksynę;
- indukcja transkrypcji genu cytochromem P-450 oraz mRNA cytochromem P-450.

Narzędziem docelowym i miejscem gromadzenia się dioksyn w organizmie jest wątroba i tkanka tłuszczowa. Przemiany metaboliczne polegają na oksydacyjnym lub redukcyjnym odchlorowaniu cząsteczek albo rozerwaniu mostka tlenowego. Natomiast reakcje sprzężania prowadzą do powstawania związków, które ulegają eliminacji z ustroju wraz z żółcią.

- wchłanianie – dioksyny słabo wchłaniają się przez skórę, dobrze z przewodu pokarmowego (85% dawki podanej), dobrze przez drogi oddechowe – z pyłem;

- rozmieszczenie – kumulują się w wątrobie, tkance tłuszczowej i skórze. Transport dioksyn do tkanek i narządów odbywa się dzięki wiązaniu przez lipidy i lipoproteiny osocza;
- metabolizm dioksan odbywa się przy udziale cytochromu C450 poprzez odchlorowanie oksydacyjne i redukcyjne dibenzodioksyn;
- wydalanie – zachodzi głównie z żółcią i kałem w postaci pochodnych hydroksylowych i związków sprzężonych. Szybkość eliminacji dioksyn jest mała; średni okres połowicznego zaniku wynosi od 7 do 11 lat [22-24].

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

- hepatotoksyczne – hepatomegalia w wyniku hiperplazji i hipertrofii komórek wątrobowych;
- porfiria – narastanie poziomu porfiryn w wątrobie, nerkach, śledzionie oraz zwiększone ich wydalanie z moczem. Wzmożona synteza kwasu aminolewulinowego (ALA). Wzrost wydalania koproporfiryn;
- wpływ na układ odpornościowy – atrofia obwodowych węzłów chłonnych, śledziony i grasicy. Spadek poziomu przeciwciał;
- działanie rakotwórcze – wzrost guzów łagodnych i złośliwych w narządach (w wątrobie, płucach, tarczycy, układzie limfatycznym);
- działanie hormonalne – zaburzenia cyklu, zahamowanie owulacji [25-30].

DZIAŁANIE TOKSYCZNE DIOKSYNY NA ORGANIZM CZŁOWIEKA

- działanie toksyczne na skórę powoduje powstanie trądzika chlorowego charakteryzującego się zaburzeniem w budowie i czynności gruczołów łojowych skóry z hiperplazją i hiperkeratozą naskórka. Na twarzy i małżowinach usznych stwierdza się nieregularnie wyniosłą powierzchnię skóry ze zgrubieniami i stwardnieniami, wywołanymi przez liczne zaskórniki z zacopowaniem masami rogowymi ujść mieszków włosowych;
- działanie hormonalne – prowadzi do zmian poziomu hormonów tarczycy z następowym upośledzeniem rozwoju sprawności psychomotorycznej z podwyższonym poziomem hormonu TSH; u osób narażonych zawodowo na ekspozycję dioksynową;
- działanie rakotwórcze – wśród pracowników zawodowo narażonych na dioksyny (produkcja herbicydów, awarie chemiczne) obserwuje się, spowodowane aberracją chromosomów, zwiększone ryzyko zgonu z powodu nowotworów (chłoniak, mięsak, nowotwory płuc, nowotwory przewodu pokarmowego) [31-34].

W przypadku kobiet w ciąży bardzo niebezpieczne, zwłaszcza w pierwszych 3 miesiącach ciąży – jest przenikanie przez łożysko czynników teratogennych, prowadzących do obumarcia zarodka lub wykształcenia się wad rozwojowych. Należą do nich obok niektórych leków, alkoholu, także truczny środowiskowe w tym metylortęć i dioksyny.

Ze względu na wszechobecność dioksyn w środowisku człowieka, wynikających z działalności przemysłowej, i rolniczej (środki ochrony roślin), całkowite wyeliminowanie narażenia ludzi na dioksyny jest praktycznie niemożliwe. Kontrola nara-

żenia na zatrucie dioksynami – ma na celu ocenę ryzyka wystąpienia niekorzystnych skutków zdrowotnych wynikających z narażenia na te związki i powinna być skoncentrowana na redukcji emisji dioksyn do środowiska i zaniechania procesów technologicznych będących źródłami ich powstawania.

PIŚMIENNICTWO

1. Becher H, Flesh-Janys D, Kauppinen T, et al. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control* 1996; 7:312-321.
2. Bertazzi PA, Zocchetti C, Guercilena S, et al. Dioxin exposure and cancer risk: a 15-year mortality study after the "Seveso Accident" *Epidemiology* 1997;8:646-752.
3. Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA et al. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N Engl J Med* 1991;324(4):312-318.
4. Flesch-Janys D, Berger J, Gurn P et al. Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany. *Am J Epidemiol* 1995;142:1165-1176.
5. Kogevinas M, Becher H, Benn T et al. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;145(12):1061-1075.
6. Zober A, Ott MG, Messerer P. Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident. *Occup Environ Med* 1994;51:479-486.
7. Marek K. Choroby zawodowe, PZWL Warszawa 2001.
8. Namieśnik J, Jaśkowski J. Zarys ekotoksikologii. Gdańsk 1995.
9. Wasiela T, Tam I, Tarkowski S, Krajewski J. Dioksyny – środowiskowe zagrożenia zdrowia. Oficyna Wydawnicza IMP, Łódź;1999.
10. Ahlborg UG, Brouwer A, Fingerhut MA, et al. Impact of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and biphenyls on human and environmental health, with special emphasis on applications of the toxic equivalency factor concept. *Europ J Pharmacol Environ Toxicol Pharmacol* 1992;228:179-199.
11. Harris MW, Moore JA, Vos JG, et al. General biological effects of TCDD in laboratory animals. *Environ Health Perspect* 1973;5:101-109.
12. Ivens IA, Löser E, Rinke M et al. Toxicity of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin in rats after single oral administration. *Toxicology* 1992;73:53-69.
13. Kociba RJ, Schwetz BA. Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Drug Metab Rev* 1982;13:387-406.
14. Grochowalski A, Wybraniec S, Chraszcz R. Determination of PCDFs/PCDDs in ambient air from Cracow City, Poland. *Organohalogen Compounds* 1995;24:153-156.
15. Yockim RS, Isensee AR, Jones GE. Distribution and toxicity of TCDD and 2,4,5-T in an aquatic model ecosystem. *Chemosphere* 1978;7:215-220.
16. Fürst P, Fürst Ch, Groebel W. Levels of PCDDs and PCDFs in food-stuffs from the Federal Republic of Germany. *Chemosphere* 1990;20:787-792.
17. Whitlock JP. The regulation of gene expression by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Pharmacol Rev* 1987;39:147-161.
18. Okey AB. Enzyme induction in the cytochrome P-450 system. *Pharmacol Ther* 1990;45:241-298.
19. Carrier G, Brunet R C, Brodeur J. Modeling of the toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in mammals including humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;131:253-266.
20. Diliberto JJ, Burgin D, Birnbaum LS. Role of CYP1A2 in hepatic sequestration of dioxin: studies using CYP1A2 knock-out mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236:431-433.
21. Piskorska-Pliszczynska J, Morrison V, Zacharewski T, et al. DNA binding properties of the Ah receptor in wild-type and variant mouse hepatoma cells. *Arch Biochem Biophys* 1991;290:362-368.
22. Poiger H, Schlatter C. Pharmacokinetics of 2,3,7,8-TCDD in man. *Chemosphere* 1986;15:1489-1494.
23. Marek K. Choroby zawodowe PZWL – Warszawa 2001:263-264.
24. Wesela T, et al. Dioksyny – środowiskowe zagrożenie zdrowia. Łódź. Oficyna Wydawnicza IMP. 1999.
25. Moore JA, McConnell EE, Dalgard DW, et al. Comparative toxicity of three halogenated dibenzofurans in guinea pigs, mice, and rhesus monkeys. *Ann NY Acad Sci* 1979;320:151-163.
26. Henk JW, New MA, Kociba RJ, et al. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: acute oral toxicity in hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;59:405-407.
27. Goldstein JA, Hickman P, Bergman H, Vos JG. Hepatic porphyria induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the mouse. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1973;6:919-928.
28. McConnell EE, Moore JA, Dalgard DW. Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Rhesus monkeys following a single oral dose. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978;43:175-187.
29. Waern F, Flodstroms S, Busk T, et al. Relative liver tumour promoting activity and toxicity of some polychlorinated dibenzo-p-dioxin and dibenzofuran-congeners in female Sprague-Dawley rats. *Pharmacol Toxicol* 1991;69:450-458.
30. Gregoraszczyk EL, Zabiłny E, Piekło R, et al. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on luteal cell function. *Tissue culture approach. Organohalogen Compounds* 1999;42:67-71.
31. Crow KD. Chloracne. *Trans St Johns Hosp. Dermatol. Soc.* 1970;56:77-99.
32. Beck H, Eckart K, Marthar W, et al. Levels of PCDDs and PCDFs in adipose tissue of occupationally exposed workers. *Chemosphere* 1989;18:507-516.
33. Peper M, Klett M, Frentzel-Beyme R, Hell WD. Neuropsychological effect of chronic exposure to environmental dioxins and furans. *Environ Res* 1993;60:124-135.
34. Zober A, Messerer P, Huber P. Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident. *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62:139-157.

Dioxins and furanes in the environment and their effect on the human body

Abstract

Chemical compounds named dioxins are among important sources of environment pollution. They belong to trinuclear aromatic compounds produced, among others, as a by-product while producing some herbicides. The environmental sources of dioxins and their dissemination and conversion in the environment are presented based on available literature, including endemic dioxin risk associated with chemical production. Due to the omnipresence of dioxins in the human environment resulting from industrial and agricultural (plant protection products) production, the total elimination of human exposure to dioxins is practically impossible. The control of exposure to dioxins poisoning is aimed at the assessment of risk of the occurrence unfavourable health effects resulting from exposure to these compounds, and should focus on the reduction of emissions of dioxins into the environment and discontinuation of technological processes which are the sources of their production. The most important sources of human exposure to these compounds are also indicated, as are the mechanism of their toxic effect. The model of the effect of dioxins in the human body is also presented.

Key words

dioxins, furanes, environment, health