

Toksikološki značaj i potencijalni rizik pri ekspoziciji polibromovanim difeniletrima

**Ćurčić Marijana¹, Antonijević Biljana¹, Durgo Ksenija²,
Janković Saša³, Jačević Vesna⁴**

¹Katedra za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović”, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

²Zavod za biokemijsko inženjerstvo, Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kršnjavoga 25, 1000 Zagreb, Hrvatska

³Instytut za higijenu i tehnologiju mesa, Kačanskog 13, 11000 Beograd, Srbija

⁴Odeljenje za eksperimentalnu toksikologiju i farmakologiju, Centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija, Crnotravska 17, 11000 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Polibromovani difeniletri (PBDEs) su hemikalije koje se dodaju različitim proizvodima kojima smo okruženi u svakodnevnom životu da bi usporili i/ili sprečili izbijanja požara. Polibromovani difeniletri su 2009. godine pridruženi listi perzistentnih organskih polutanata (POPs) usvojenoj Stokholmskom konvencijom čiji je cilj da ograniči ili zabrani proizvodnju, upotrebu, emisiju ili uvoz i izvoz toksičnih supstanci označenih kao POPs radi zaštite zdravlja ljudi i životne sredine. Do ekspozicije ljudi PBDEs može doći ingestijom, inhalacijom, dermalno. Eksperimentalne studije ukazuju da PBDEs najznačajnije toksične efekte ispoljavaju na jetru, štitnu žlezdu, nervni sistem, rast i razvoj. Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (IARC) ne klasifikuje PBDEs kao karcinogene za ljude, a Američka agencija za zaštitu životne sredine (EPA) klasifikuje samo dekaBDE kao moguć karcinogen za ljude. U našoj zemlji PBDEs nisu inkorporirani u nacionalnu regulativu, nema podataka o nivou zagađenja životne sredine, o sadržaju ovih jedinjenja u radnom okruženju i ekspoziciji opšte populacije, stoga bi saznanja u ovoj oblasti doprinela procesu evaluacije i karakterizacije rizika, ali i dala smernice za upravljanje rizikom PBDEs hemikalijama u Republici Srbiji.

Ključne reči: polibromovani difeniletri, ekspozicija, rizik, upravljanje hemikalijama

Uvod

Usporivači gorenja (*flame retardants*-FR) predstavljaju hemijski raznorodnu grupu jedinjenja koja se dodaju različitim proizvodima kao što su mobilni telefoni, računari, plastika, zavese, itisoni i sl. sa ciljem usporavanja i/ili sprečavanja izbijanja požara (1). Ideja o upotrebi usporivača gorenja datira još od 450 p.n.e., kada su stari Egipćani primenom stipse smanjivali zapaljivosti drveta. Zapisi iz perioda 200 p.n.e. nas upućuju da su i Rimljani koristili smešu stipse i sirćetne kiseline u iste svrhe. Poznato je i da su se neorganske soli poput gvožđe(II)-sulfata i amonijum-fosfata koristile kao usporivači gorenja tokom XVII i XIX veka, kao i da je Luj XIV na svom dvoru primenjivao amonijum-soli za zaštitu tekstilnih materijala od požara. Upotreba FR je naglo porasla u XX veku (2,3). U svakodnevnom životu smo okruženi polimernim materijalima od kojih se izrađuju odeća, obuća, kućna galanterija, nameštaj, elektronski uređaji, kućni aparati, a koji su mnogo zapaljiviji od drveta ili prirodnih vlakana. Danas je više od 170 usporivača gorenja registrovano za primenu. Savremeni automobil je npr. izrađen od najmanje 100 kg različitih vrsta polimera uglavnom na bazi mineralnih ulja koji su takođe veoma zapaljivi (2,3).

Prema hemijskoj strukturi FR su podeljeni u četiri grupe: neorganska, halogenovana organska, organofosforna jedinjenja i usporivači gorenja na bazi azota, a udeo halogenovanih FR u ukupnoj svetskoj godišnjoj proizvodnji iznosi oko 25% (3,4). Varijabilnost fizičkih i hemijskih svojstava ovih jedinjenja uslovljava razlike u mehanizmima kojima se postiže efekat usporavanja gorenja. Opšti princip je da se FR razgrađuju kroz endotermne procese što hladi materijal koji gori do temperature koja je niža od one potrebne za pirolizu (1). Za halogenovane FR, posebno hlorovane i bromovane, karakteristično je da deluju preko mehanizma kojim inhibiraju propagaciju gorenja „hvatajući” slobodne radikale, oslobođene tokom sagorevanja i uključene u proces, sprečavajući dalje prenos toplote do materijala koji gori. Bromovani usporivači gorenja (*brominated flame retardants* BFR) se smatraju izuzetno efikasnim i ekonomičnim što potvrđuju podaci o obimu proizvodnje i potrošnje (1,4). Na tržištu je dominantno pet osnovnih vrsta BFR: polibromovani difeniletri (PBDEs) i to penta-, okta- i deka-komercijalne smeše, heksabromociklodekan (HBCD) i tetrabromobisfenol A (TBBPA). U svetu se najviše proizvodi TBBPA, zatim dekaBDE i HBCD, međutim, regionalno se ovaj redosled razlikuje. U Evropskoj uniji se proizvodi najveći deo HBCD, u Aziji TBBPA, a proizvodnja pentaBDE skoro da ekskluzivno pripada SAD. DekabDE se u najvećoj meri proizvodi u SAD i azijskim zemljama (5).

Cilj rada

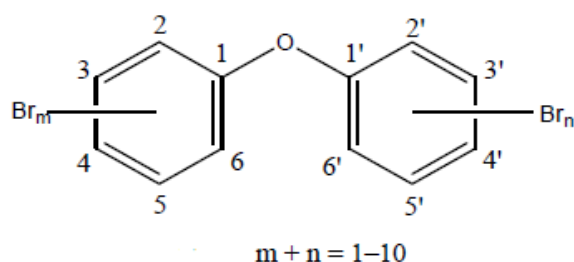
Određeni BFR su 2009. godine dodati listi perzistentnih organskih polutanata (POPs) usvojenoj Stokholmskom konvencijom čiji je cilj da ograniči ili zabrani proizvodnju, upotrebu, emisiju ili uvoz i izvoz toksičnih supstanci označenih kao POPs radi zaštite zdravlja ljudi i životne sredine (6). Najznačajniji su polibromovani difeniletri (PBDEs) te je cilj ovog rada da predstavimo domaćoj naučnoj i stručnoj javnosti toksikološki značaj ovih jedinjenja i ukažemo na potencijalni rizik pri ekspoziciji.

Fizičko-hemijske osobine i proizvodnja polibromovanih difeniletara

Hemijski, polibromovani difeniletri su aromatični ugljovodonici kod kojih je od dva do devet atoma vodonika difeniletra supstituisano bromom. Postoji 209 mogućih struktura za PBDEs, koje se nazivaju kongenerima (Slika 1) (3). Prema broju supstituenata, definisano je deset homolognih grupa kongenera, a svaka grupa broji jedan ili više izomera (5). Kongeneri se obeležavaju analogno sistemu koji postoji za polihlorovane bifenile (PCBs), od BDE1 do BDE209, gde svaka oznaka predstavlja tačno određen broj i položaj atoma broma u molekulu difeniletra. IUPAC nomenklatura se ređe nalazi u stručnoj literaturi zbog jednostavnosti prethodnog načina obeležavanja.

Proizvodnja komercijalnih smeša BDE se vrši bromovanjem difeniletra u prisustvu $AlBr_3$ ili Fe kao katalizatora. Proces se odvija u tri stupnja što rezultira sintezama penta-, okta- i deka-komercijalnih smeša BDE (4). Trenutno PBDEs proizvode: Dead Sea Bromines/Eurobrome (Holandija); Atochem (Francuska); Ethyl Corporation (SAD); Great Lakes Chemical Corporation (SAD); Tosoh (Japan); Matsunaga (Japan); Nippo (Japan); Great Lakes Chemical Ltd (Velika Britanija) (4). Godišnja prodaja PBDEs je u 2004. god. iznosila 70000 t. Penta-BDE-proizvod je smeša kongenera BDE-47, BDE-99, BDE-100, BDE-153 i BDE-154 u odnosu 9:12:2:1:1. Okta-BDE-proizvod se sastoji od nekoliko heksa-, hepta- i nona-bromovanih kongenera, a deka-BDE-proizvod je skoro u potpunosti sastavljen od kongenera BDE-209 (3-5,7). Sastav svake od navedenih smeša zavisi od proizvođača i godine proizvodnje. Prema podacima iz 1999. i 2001. godine, godišnja potrošnja PBDEs je najveća u Americi i iznosi oko 49-51%, zatim slede Azija i Evropa sa 37%, odnosno 12%. Bromovani difeniletri se inkorporiraju u matriks plastike, tekstila ili nekih drugih materijala, a eventualna ograničenja mogu biti inkompatibilije u smislu dejstva ili oštećenja fizičkih svojstava polimera i tendencija migracije iz polimera (3-5). Najčešća upotreba prema značajnosti je u polistirenima, elastičnim poliuretanskim penama, oblaganju/impregniranju tekstila, izolaciji žica i kablova, električnim i elektronskim konektorima i ostalim unutrašnjim

delovima opreme za izolaciju što čini 80-90% ukupne potrošnje PBDEs u SAD (3-5). U smolama, polimerima i supstratima sadržaj PBDEs iznosi od 5 do 30%, mada često specifikacija sadržaja nije dostupna za javnost pod obrazloženjem poslovne tajne. Regulatorna mnogih zemlja uslovlila je postojanost proizvoda koji se koriste u domaćinstvu na zapaljivost, što je dodatno povećalo značaj primene usporivača gorenja (3-5,7).



Slika 1 Hemijska struktura polibromovanih difeniletara

PBDEs su lipofilne supstance sa opsegom vrednosti podeonog koeficijenta log Kow od 4 do 9, što ukazuje na svojstvo bioakumulacije. Prema kriterijumu vezano za perzistentnost, bioakumulaciju i toksičnost (*Peristence, Bioaccumulation potential and Toxicity-PBT; Very Persistent and Very Bioaccumulative-vPvB*) hemikalija se označava kao PBT ako je $\log Kow \geq 4,5$, a kao vPvB ako zadovoljava uslov $\log Kow \geq 5$. Navedene vrednosti particionog koeficijenta ukazuju i na slabu rastvorljivost u vodi (8). Log Kow za deka-BDE iznosi 8,8, a rastvorljivost u vodi je procenjena na 20-30 $\mu\text{g/L}$ (9). Napon pare je takođe nizak na sobnoj temperaturi, a menja se u zavisnosti od sadržaja broma u molekulu, za BDE47 iznosi $2,5 \times 10^{-4}$ Pa, dok je kod viših kongenera npr. BDE183 mnogo niži i iznosi $4,7 \times 10^{-7}$ Pa (10,11).

Izloženost polibromovanim difeniletrima

Činjenica je da BDE migriraju iz proizvoda i dospevaju u životnu sredinu i predstavljaju rizik za humanu populaciju. Do ekspozicije ljudi PBDEs kao kod skoro svih POPs hemikalija dolazi na nekoliko načina, a unos putem hrane tj. putem kontaminirane ribe je najznačajniji (12). PBDEs su takođe nađeni i u piletini i govedini, u nižim koncentracijama nego u ribi, ali dovoljno da izdvajaju ove namirnice kao potencijalan izvor (13-15). Hrana nije jedini izvor PBDEs, evidentno je i da prisustvo ovih jedinjenja u građevinskom materijalu, nameštaju, elektronskim uređajima, doprinosi izloženosti ljudi inhalacijom

kontaminiranog vazduha ili prašine (16-18). PBDEs mogu takođe migrirati iz proizvoda bilo zbog intenzivne upotrebe ili indirektno i tako predstavljati izvor kontaminacije. Smatra se da je dermalni put unosa PBDEs kod ljudi najmanje moguć, ali se nikako ne sme zanemariti naročito u slučajevima profesionalne ekspozicije (16,19). Procenjeno je da ukupan dnevni unos PBDEs putem hrane u Kanadi iznosi 44 ng/dan, a u Španiji 97 ng/dan (20,21). Sjodin i sar. (2000) su objavili podatke o korelaciji između konzumiranja masnih riba Baltičkog mora i serumskih nivoa BDE47 i zaključuju da sa povećanjem konzumiranja raste i serumski sadržaj BDE47 (22). Slični rezultati studija dobijeni su i u Japanu gde je potvrđena značajna pozitivna korelacija između frekvence konzumiranja ribe i koncentracije PBDEs u mleku dojilja (23). Ukupna koncentracija PBDEs se kreće od 0,03 ng/g masti u adipoznom tkivu u uzorcima japanske populacije iz 1970. godine do više od 190 ng/g masti u mleku dojilja u SAD 2000. godine (3,4,12). Distribucija PBDEs kongenera u humanim uzorcima može da posluži kao indikator za utvrđivanje porekla zagađenja (12). Najveća sličnost postoji sa distribucijom kongenera u penta-BDE-smeši koja je i najverovatniji izvor PBDE prisutnih kod ljudi (krv, mleko, uzorci tkiva) (18). Najvišu koncentraciju u humanim uzorcima dostižu kongeneri 47 i 153.

Toksičnost polibromovanih difeniletara

Toksikokinetika PBDEs se razlikuje u zavisnosti od tipa kongenera i puta unosa (5). Nakon peroralnog unosa deka-BDE se veoma slabo resorbuje, što je potvrđeno u studijama na pacovima primenom obeleženih ^{14}C (deka-BDE), gde je resorpcija iznosila oko 10%, a eliminacija putem fecesa nakon 24 i 72 h, 90,6 odnosno 99% (5). Niži kongeneri se apsorbuju brže, a stepen apsorpcije je viši: 44,3% za penta kongener BDE85 i 84,3-92,4% za ostale tetra- do heksa-kongenere. Studije sa okta-BDE komercijalnom smešom su pokazale stepen apsorpcije od 84,2-95,1% za heksa-BDEs, 68,5-79,1% za hepta-BDE i 55,7-83,3% za okta-BDE. Resorpcija kroz kožu je izuzetno niska, koncentracija u krvi dostiže maksimalno 0,34% primenjene doze. PBDEs se distribuiraju u najvećoj meri u pluća, masno tkivo i jetru, ali su detektovani i u nadbubrežnoj žlezdi, slezini, bubrezima i mozgu (3-5,24). Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) raste sa porastom broja atoma broma u molekulu difeniletra. Za tetra-BDE kongenere $t_{1/2}$ je 19,1 i 29,9 dana kod mužjaka odnosno ženki, za penta-kongenere nalazi se u opsegu 36,8-55,1 dan, a za heksa-kongenere od 90,9 do 119,1 dan. Deko-BDE se minimalno apsorbuje (0,3-2%), ima veoma kratko $t_{1/2} < 24\text{h}$ i izuzetno brzo se eliminiše fecesom (> 99% za 72h) (25-28). Komercijalna penta i okta-BDE smeša se takođe eliminiše fecesom ali maksimalno do 45%, odnosno 59% (5). Stepen eliminacije putem fecesa zavisi od dizajna eksperimenta, životinjske vrste ali i stepena čistoće i sastava primenjene hemikalije i razlikuje se od

studije do studije za pojedine kongenere. Od metaboličkih promena uočene su hidroksilacija i supstitucija sa tiolima (29-31).

O mehanizmima toksičnosti PBDEs se još uvek spekulira (7,27). Zbog strukturne sličnosti sa dioksinima neki naučnici su im pripisali ispoljavanje toksičnih efekata preko receptora za aromatične ugljovodonike (Ah receptor). Međutim, kiseonični most povećava udaljenost između dva prstena, smanjujući sterne interakcije između *orto* supstituenata, tako da atom broma u *orto* položaju ne utiče na rotacije pri čemu oba prstena mogu bez većih smetnji da zauzmu koplanarnu konfiguraciju (5). Bazirano na ovom sagledavanju polibromovanim difeniletrima se osim efekata posredovanih preko Ah receptora pripisuju i efekti posredovani drugim mehanizmima poput indukcije mikrozomalne monooksigenaze jetre (25-27).

Toksičnost deka-BDE je manje izražena od penta- ili okta-BDE komercijalnih smeša prema podacima iz studija o akutnoj i ponovljenoj ekspoziciji. Razlika u toksičnosti je najverovatnije vezana za potencijal nižih PBDEs za akumulaciju s obzirom na veći particioni koeficijent, zadržavanje u tkivima bogatim mastima i nižim stepenom metabolizma i eliminacije u odnosu na deka-BDE. Razlike u trodimenzionalnoj strukturi između kongenera takođe mogu objasniti razlike u toksičnosti. Bazirano na brojnim studijama na životinjama može se smatrati da PBDEs najznačajnije toksične efekte ispoljavaju na jetru, štitnu žlezdu, nervni sistem, rast i razvoj (3-5,32). U studijama gde su dermalno aplikovane sve tri komercijalne smeše ponaosob pokazano je da ne dolazi do iritacije kože, ali na obrijanoj koži hemikalije uzrokuju pojavu eritema i edema. Za deka-BDE je dokazano da ne izaziva senzibilizaciju kože kod ljudi, dok penta- i okta-BDE ne izazivaju senzibilizaciju kože zamorca (5). Efekti se ispoljavaju kao histopatološke promene u tkivima jetre i štitne žlezde i kao promene serumskog nivoa hormona štitne žlezde (T3 i T4) (5,33). U studijama o neurotoksičnosti PBDEs postoje dokazi o blagim poremećajima u spontanim motornim pokretima, učenju i memoriji kod miševa (34-36). Efekti nižih PBDE, kongenera na homeostazu štitne žlezde i značajna uloga hormona tireoidee u razvoju centralnog nervnog sistema takođe su nagoveštavali neurotoksičnost (34-36). Studije sa BDE47 su ukazale i na potencijal ovih jedinjenja za imunosupresiju (3-5). U ispitivanju reproduktivne toksičnosti nije bilo dovoljno jasnih dokaza zbog ograničenosti na samo jednu generaciju i primene deka-BDE male čistoće. U ispitivanjima toksičnosti na razvoj takođe nisu dobijeni jasni dokazi o teratogenosti penta- i okta-komercijalnih smeša BDE za pacove i kuniće, mada su zabeleženi neki od fetotoksičnih efekata: promene u osifikaciji pri ekspoziciji toksičnim dozama za majke (3-5). Informacije o karcinogenosti do sada proizilaze iz samo jedne studije hronične toksičnosti gde je oralno aplikovan deka-BDE i jedne studije

hronične toksičnosti gde su oralno aplikovane smeše nižih kongenera PBDEs (5). DekabDE je izazvao neoplastične promene na jetri tj. pojavu neoplastičnih nodula kod pacova i hepatocelularnih adenoma kod miševa. Kod miševa je takođe uočena i pojava ćelijskih tumora folikula štitne žlezde. Studije koje su ispitivale karcinogenost nižih kongenera su donekle limitirane niskim primenjenim dozama i testiranjem provedenim na samo jednoj životinjskoj vrsti. Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (*International Agency for Research on Cancer-IARC*) ne klasifikuje dekaBDE kao karcinogene za ljude (grupa 3), a Američka agencija za zaštitu životne sredine (*Environmental Protection Agency-EPA*) samo deka-BDE kao moguć karcinogen za ljude (grupa C) (37,38). Do sada nema podataka o genotoksičnosti ovih jedinjenja (5).

Na bazi dobijenih toksičnih efekata referentne institucije i organizacije su uspostavile regulatorne okvire za upravljanje PBDEs hemikalijama (Tabela 1) (5).

Tabela I Pregled institucija, organizacija i regulatornih okvira za upravljanje polibromovanim difeniletrima

Institucija	Referentna doza	Vrednost	Ekspozicija	Hemikalija	Kritična doza	Kritični efekat
ATSDR	MRL	0,03 mg/kg/dan	akutna oralna	nižiBDE kongeneri	NOAEL 1 mg/kg/dan	↓ T4 hormon
ATSDR	MRL	0,007 mg/kg/dan	subhronična oralna	nižiBDE kongeneri	LOAEL 2 mg/kg/dan	toksičnost za jetru
ATSDR	MRL	10 mg/kg/dan	subhronična oralna	dekaBDE	NOAEL 1000 mg/kg/dan	toksičnost za rast i razvoj
ATSDR	MRL	0,006 mg/m ³	subhronična inhalaciona	nižiBDE kongeneri	NOAEL 1,1 mg/m ³	toksičnost za štitnu žlezda
EPA	RfD	0,003 i 0,002 mg/kg/dan		okta- i pentaBDE		
NAS	RfD	4 mg/kg/dan	hronična oralna	dekaBDEoksid	NOAEL 1120 mg/kg/dan	toksičnost za jetru
AIHA	WEEL	5 mg/m ³		dekaBDE		

Skraćenice: ATSDR-Agency for Toxic Substances and Disease Registry; MRL-Minimal Risk Level; NOAEL-Non-Observed Adverse Affect Level, LOAEL-The Lowest Observed Adverse Affect Level; NAS-The National Academy of science; RfD-Referent Dose; AIHA-The American Industrial Hygiene Association; WEEL-Workplace Environmental Exposure Level.

Zaključak

Naučni dokazi iz eksperimentalnih i epidemioloških studija nedvosmisleno ukazuju da su PBDEs hemikalije od izuzetnog toksikološkog značaja. U Evropskoj uniji je 2003. godine stupila na snagu zabrana upotrebe proizvoda sa sadržajem penta- i okta-BDE >0,1%, dok se deka-BDE još primenjuje u skladu sa zakonskim odredbama (39). U našoj zemlji PBDEs nisu inkorporirani u nacionalnu regulativu, nema podataka o nivou zagađenja životne sredine, o sadržaju ovih jedinjenja u radnom okruženju i ekpoziciji opšte populacije, stoga bi saznanja u ovoj oblasti doprinela procesu evaluacije i karakterizacije rizika, ali i dala smernice za upravljanje rizikom PBDEs hemikalijama u Republici Srbiji.

Zahvalnica

Ovaj rad je delom finansiran od Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj R. Srbije – Projekat TR 21202A

Literatura

1. BSEF, What are brominated flame retardants?
2. http://www.bsefsite.com/bromine/what_are_bfrs/index.php, 2004.
3. Alae M, Arias P, Sjödin A, Bergman A. An overview of commercially used brominated flame retardants (BFRs) and their applications, changes in their use pattern in different countries/regions over time and possible modes of release. *Environ Int* 2003; 29: 683-689.
4. WHO, Environmental Health Criteria 192. Flame retardants: A general introduction. International Program on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1997.
5. WHO, Environmental Health Criteria 162. Brominated diphenyl ethers. International Program on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1994.
6. ATSDR, Toxicological profile for Polybrominated biphenyls and Polybrominated diphenyl ethers, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, USA, 2004.
7. UNEP, Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. United Nations Environment Programme, Geneva, Switzerland, 2004.

8. Environmental Protection Agency (EPA), Emerging Contaminants-Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDE) and Polybrominated Biphenyls (PBB), 2008.
9. European Chemicals Bureau, Review on production processes of decabromodiphenyl ether (decaBDE) used in polymeric applications in electrical and electronic equipment, and assessment of the availability of potential alternatives to decaBDE. European Commission, 2007.
10. Braekevelt E, Tittlemier SA, Tomy GT. Direct measurement of octanol-water partition coefficients of some environmentally relevant brominated diphenyl ether congeners. *Chemosphere*, 2003; 51: 563-567.
11. Wong A, Lei YD, Alae M, Wania F. Vapor pressures of the polybrominated diphenyl ethers. *J Chem Eng Data* 2001; 46: 239-242.
12. Tittlemier SA, Halldorson T, Stern GA, Tomy GT. Vapor pressures, aqueous solubilities, and Henry's law constants of some brominated flame retardants. *Environ Toxicol Chem* 2002; 21: 1804-1810.
13. Hites AR. Polybrominated Diphenyl Ethers in the Environment and People: A Meta-Analysis of Concentration. *Environ Sci Technol* 2004; 38(4): 945-956.
14. Schechter A, Pöpke O, Tung KC, Staskal D, Birnbaum L. Polybrominated diphenyl ethers contamination of United States food. *Environ Sci Technol* 2004; 38: 5306-5311.
15. Schechter A, Harris TR, Shah N, Musumba A, Pöpke O. Brominated flame retardants in US food. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(2): 266-72.
16. Huwe JK, Lorentzen M, Thuresson K, Bergman A. Analysis of mono- to decabrominated diphenyl ethers in chickens at the part per billion level. *Chemosphere* 2002; 46: 635-640.
17. Sjödin A, Patterson DGJr, Bergman A. A review on human exposure to brominated flame retardants (BFRs) - particularly polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). *Environ Int* 2003; 29: 829-839.
18. Sjödin A, Pöpke O, McGahee III, Jones RS, Focant JF, Pless-Mulloli T, Toms LM, Wang R, Zhang Y, Needham L, Herrmann T, Patterson DG. Concentration of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in house hold dust from various countries - inhalation a potential route of human exposure. *Organohal Compds* 2004; 66: 3817-3822.
19. Frederiksen M, Vorkamp K, Thomsen M, Knudsen EL. Human internal and external exposure to PBDEs-A review of level and sources. *Int J Hyg Envir Heal* 2009; 212(2): 109-134.
20. Thuresson K, Bergman A, and Jakobsson K. Occupational exposure to commercial decabromodiphenyl ether in workers manufacturing or handling flame retarded rubber. *Environ Sci Technol* 2005; 39(7): 1980-1986.
21. Ryan JJ and Patry B. Body burden and food exposure in Canada for polybrominated diphenyl ethers. *Organohal Compds* 2001; 51: 226-229.

22. Bocio A, Llobet JM, Domingo JL, Corbella J, Teixidó A, Casas C. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foodstuffs: Human exposure through the diet. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 3191-3195.
23. Sjodin A, Hagmar L, Klasson Wehler E, Björk J, Bergman Å. Influence of the consumption of fatty Baltic Sea fish on plasma levels of halogenated environmental contaminants in Latvian and Swedish men. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 1035-1041.
24. Ohta S, Ishizuka D, Nishimura H, Nakao T, Aozasa O, Shimidzu Y, Ochiai F, Kida T, Nishi M, Miyata H. Comparison of polybrominated diphenyl ethers in fish, vegetables, and meats and levels in human milk of nursing women in Japan. *Chemosphere* 2002; 46: 689-696.
25. Sjödin A, Jones RS, Focant JF, Lapeza C, Wang RY, McGahee III EE, Zhang Y, Turner WE, Slazyk B, Needham LL, Patterson JrDG. Retrospective time-trend study of polybrominated diphenyl ether and polybrominated and polychlorinated biphenyl levels in human serum from the United States. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 654-658.
26. Darnerud PO, Eriksen G, Johannesson T, Larsen P, Viluksela M. Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure, and toxicology. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 49-68.
27. Gill U, Chu I, Ryan JJ, Feeley M. Polybrominated diphenyl ethers: Human tissue levels and toxicology. *Rev Environ Contam Toxicol* 2004; 182: 55-96.
28. Birnbaum SL, Staskal FD. Brominated Flame Retardants: Cause for Concern? *Environ Health Perspect* 2004; 112(1): 9-17.
29. Darnerud PO. Toxic effects of brominated flame retardants in man and in wildlife. *Environ Int* 2003; 29: 841-853.
30. Hakk H, Larsen G, Klasson Wehler E, Örn U and Bergman A. Tissue disposition, excretion, and metabolism of 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (BDE- 99) in male Sprague-Dawley rats. *Organohal Compds* 1999; 40: 337-340.
31. Mörck A, Hakk H, Örn U, Klasson Wehler E. Decabromodiphenyl ether in the rat: absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 900-907.
32. Malmberg T, Athanasiadou M, Marsh G, Brandt I, Bergman A. Hydroxylated PBDE metabolites in rat blood after exposure to a mixture of PBDE congeners. *Organohal Compds* 2004; 66: 3836-3841.
33. McDonald TA. A perspective on the potential health risks of PBDEs. *Chemosphere* 2002; 46: 745-755.
34. Vos JG, Becher G, van den Berg M, de Boer J, Leonards PEG. Brominated flame retardants and endocrine disruption. *Pure Appl Chem* 2003; 75: 2039- 2046.
35. Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. Deranged spontaneous behaviour and decrease in cholinergic muscarinic receptors in hippocampus in the adult rat, after neonatal exposure to the brominated flame-retardant, 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (PBDE 99). *Environ Toxicol Pharmacol* 2005; 20(2): 283-8.

36. Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to polybrominated diphenyl ether (PBDE 153) disrupts spontaneous behavior, impairs learning and memory, and decreases hippocampal cholinergic receptors in adult mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 192: 95-106.
37. Viberg H, Fredriksson A, Jakobsson E, Örn U, Eriksson P. Neurobehavioral derangements in adult mice receiving decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) during a defined period of neonatal brain development. *Toxicol Sci* 2003; 76: 112-120.
38. IARC, Decabromodiphenyl oxide. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 1999.
39. IRIS, Toxicological profile for Decabromodiphenylether. Integrated Risk Information System, 2006.
40. Directive on the restriction of the use of certain hazardous substances in electrical and electronic equipment 2002/95/EC, European Union, 2003.

Toxicological relevance and potential risk due to polybrominated diphenylethers exposure

Ćurčić Marijana¹, Antonijević Biljana¹, Durgo Ksenija², Janković Saša³, Jačević Vesna⁴

¹ Department of Toxicology „Academic Danilo Soldatović”, Faculty of Pharmacy, Belgrade University, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

² Department of biochemical engineering, Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kršjavanja 25, 1000 Zagreb, Croatia

³ Institute of Meat Hygiene and Technology, Kačanskog 13, 11000 Belgrade, Serbia

⁴ Department for Experimental Toxicology and Pharmacology, Poison Control Center, Military Medical Academy, Crnotravska 17, 11000 Belgrade, Serbia

Summary

Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) represent group of persistent organic chemicals (POPs), usually used as flame retardant additives in a variety of materials and commercial products. Since 2009, PBDEs have been placed on the list of POPs chemicals, covered by Stockholm convention which is aimed to limit or ban production, use, emission, import and export of persistent organic pollutants, due to human health and environmental protection. Predominant routes of human exposure by PBDEs are ingestion by food, inhalation or dermal. Based on experimental studies, targets for PBDEs toxicity are nervous system, liver, thyroid gland and development. According to International Agency for Research on Cancer (IARC) PBDEs are not classified as carcinogens, whereas according to Environmental Protection Agency (EPA) only deca BDE is classified as possible human carcinogen. So far, PBDEs have not been incorporated in national legislative framework. There are no data on environmental contamination, occupational exposure and exposure of general population. Therefore, placing the data on PBDEs in the focus of public could contribute to the process of risk characterisation, and give directions for risk management in the Republic of Serbia.

Key words: polybrominated diphenyl ethers, exposure, risk, chemicals management.
