

## Poliklorirani bifenili – toksičnost i rizici

Ivana Kmetič, Teuta Murati, Kristina Kvakan, Martina Ivanjko, B. Šimić\*

Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Laboratorij za toksikologiju, Pierottijeva 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

pregledni rad

### Sažetak

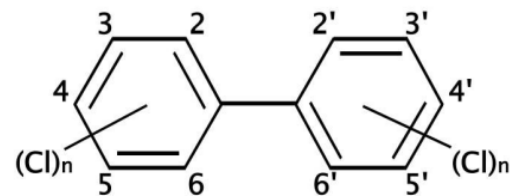
Poliklorirani bifenili (PCB-i) pripadaju velikoj skupini sintetskih organokloriranih spojeva koji se međusobno razlikuju u fizikalno–kemijskim i toksikološkim svojstvima te imaju tendenciju bioakumulacije i biomagnifikacije u okolišu i unutar hranidbenih lanaca. Uslijed toga, ljudi mogu biti izloženi PCB-ima preko kontaminirane vode i hrane (riba, meso i mliječni proizvodi). Proizvodnja i uporaba PCB-a je određenim zakonskim propisima ograničena u većini zemalja Europske unije, dok je u nekima u potpunosti zabranjena. Međutim, u Republici Hrvatskoj rizik je još uvijek prisutan zbog vojnih razaranja tijekom Domovinskog rata (1991.-1995.) u kojem su oštećeni ili uništeni mnogi elektroenergetski, industrijski i drugi objekti iz kojih je došlo do istjecanja PCB-a. Postoji potreba provedbe daljnjih aktivnosti na sanaciji kontaminiranih lokacija i zbrinjavanju transformatora i kondenzatora u kojima su korišteni PCB-i te je nužno uspostaviti monitoring i ostalih postojećih organskih onečišćujućih tvari (POP-s) u okolišu sukladno provedbi Stockholmske konvencije čija je supotpisnica i Republika Hrvatska. Dosadašnja znanstvena istraživanja ukazuju na razne negativne učinke PCB-a na ljudsko zdravlje. Dokazano je da PCB-i mogu poremetiti endokrinu homeostazu organizma i izazvati reproduktivnu toksičnost te da djeluju imunotoksično, neurotoksično, genotoksično. Stupanj toksičnosti pojedinog PCB kongenera uvelike ovisi o poziciji i broju supstituiranih atoma klora, pri čemu se planarni PCB-i koji u *orto* položaju ne sadrže atome klora (ili sadrže svega jedan atom klora) smatraju toksičnijima. Strukturna sličnost između planarnih kongenera i dioksina objašnjava njihov mehanizam djelovanja posredovan aril ugljikovodičnim receptorom (AhR), dok su neplanarni PCB-i slabi antagonisti AhR-a. Treba napomenuti da svi toksični efekti ne ovise o Ah-receptoru te PCB-i koji nemaju planarnu strukturu i koji su *orto* supstituirani mogu izazvati toksične efekte drugim mehanizmima. Utjecaj PCB-a na ljudsko zdravlje i zdravlje pojedinih pripadnika populacija izloženih unutar ekosustava i dalje ostaje predmetom brojnih istraživanja u medicini, toksikologiji okoliša i toksikologiji hrane.

**Ključne riječi:** poliklorirani bifenili, toksičnost, mehanizam djelovanja, toksikokinetika

### Fizikalno-kemijska svojstva polikloriranih bifenila

Poliklorirani bifenili (PCB) su molekule aromatskih struktura s dva povezana benzenska prstena u kojima su pojedini ili svi vodikovi atomi supstituirani atomima klora. Kemijska formula PCB-a glasi  $C_{12}H_{10-n}Cl_n$ , gdje je  $n$  broj atoma klora. Teoretski, s obzirom na broj i položaj atoma klora moguće je oko 209 različitih izomera i homologa PCB-a koji se nazivaju kongenerima. Osnovna molekularna struktura PCB-a je prikazana na Slici 1. Supstituirani atomi klora u molekuli PCB-a se mogu nalaziti u *orto* (2, 2', 6, 6'), *meta* (3, 3', 5, 5') i *para* položaju (4, 4'). Benzenski prstenovi mogu rotirati oko veze koja ih spaja tvoreći različite konfiguracije s dva moguća idealna ishoda obzirom na položaj u ravnini. Konfiguracija može biti planarna (kada se dva benzenska prstena nalaze u istoj ravnini) i neplanarna (u kojoj se benzenski prstenovi nalaze pod kutem od  $90^\circ$ ). Stupanj planarnosti ovisi o broju supstituiranih atoma klora u *orto* položaju. Supstitucija atoma vodika s većim atomima klora u *orto* položaju uzrokuje rotaciju benzenskih prstenova i gubitak

planarne konfiguracije (ATSDR, 2000). Ballschmiter i Zell (1980) su predložili sistem numeriranja PCB kongenera brojevima od 1 do 209 koji je sukladan pravilima označavanja supstituenata u bifenilima i prihvaćen od strane Međunarodne unije za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC- *International Union for Pure and Applied Chemistry*) (Mills i sur., 2007).



**Slika 1.** Strukturna formula PCB-a (ATSDR, 2000)  
**Fig. 1.** Structural formula of PCBs (ATSDR, 2000)

Čisti kongeneri bez primjesa su bezbojni i često u kristalnom obliku. Komercijalne mješavine PCB-a imaju konzistenciju ulja ili smole te najčešće ne kristaliziraju, čak ni na nižim temperaturama (WHO,

\*Corresponding author: brasim@pbf.hr

2000a). Formiraju pare koje su teže od zraka ali nisu eksplozivne. Imaju nisku električnu vodljivost, visoku toplinsku provodljivost i visoku otpornost prema toplinskoj razgradnji. Kao i mnogi organoklorirani spojevi, različiti kongeneri su visoko postojani te se biokoncentriraju u hranidbenom lancu. Istraživanja provedena u različitim dijelovima svijeta potvrđuju veliku rasprostranjenost PCB-a u okolišu (WHO, 2000a).

PCB-i uz ostale klorirane ili bromirane arome (PCDD-i – poliklorirani dibenzo-p- dioksini, PCDF-i - poliklorirani dibenzo furani, PBDE-i - polibromirani difenil eteri) te organoklorirane pesticide pripadaju grupi spojeva poznatoj kao perzistentni organski zagađivači (*Persistent Organic Pollutants*, POPs).

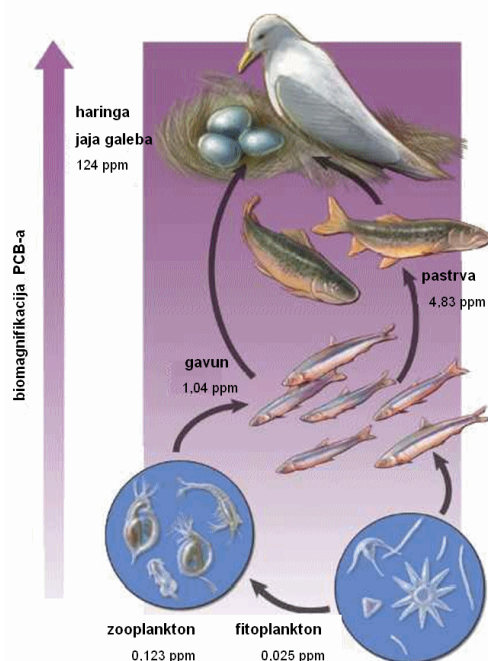
### Izloženost PCB-ima

Poliklorirani bifenili su isključivo sintetski spojevi koji su se, iako sintetizirani po prvi put još 1867. godine, komercijalno počeli proizvoditi 1929. godine kao dielektrične tekućine i ulja za prijenos topline zbog dobrih izolacijskih svojstava i stabilnosti pri visokim temperaturama (Arnold i Feeley, 2003). Nikad se nisu upotrebljavali kao pojedinačni spojevi već uvijek u smjesama nekoliko kloroderivata pod različitim imenima npr. Arochlor (SAD), Kanechlor (Japan), Phenochlor (Francuska), Colphen (Njemačka) i Sovol (Rusija). Međutim, prisutnost PCB-a u okolišu nije prepoznata do 1966. godine kada je Jensen identificirao PCB-e u uzorcima tkiva čovjeka i divljih životinja (WHO, 2003a). US EPA je 1979. godine zabranila upotrebu PCB-a zbog mogućnosti njihove akumulacije u okolišu i uočenog štetnog učinka na ljudsko zdravlje. Glavni izvori emisije PCB-a u okoliš su bili otvoreni sustavi i namjerna ili slučajna ispuštanja iz zatvorenih sustava. Danas je uporaba u otvorenim sustavima zabranjena te su sadašnji izvori PCB-a prvenstveno odlagališta transformatora, kondenzatora i neadekvatno odlaganje otpada na otvorenim površinama (Herceg Romanić, 2002). Iako je u svijetu ograničeno korištenje PCB-a mnogobrojnim zakonskim aktima i njihova se koncentracija u okolišu postupno smanjuje, u Republici Hrvatskoj rizik je još uvijek prisutan zbog vojnih razaranja tijekom Domovinskog rata (1991.-1995.) u kojem su oštećeni ili uništeni mnogi elektroenergetski, industrijski i drugi objekti iz kojih je došlo do istjecanja PCB-a. Jednom ispušteni u okoliš, PCB-i se vrlo teško razgrađuju i opstaju duže vrijeme te kruže između zraka, vode i tla u prirodi. U tom kružnom kretanju zadržavaju se i progresivno nagomilavaju (Slika 2), posebice u masnim tkivima pojedinih pripadnika ekološkog

lanca prehrane (US EPA, 2011; Sobek i sur., 2010; Bureau i sur., 2006).

Opća populacija je najviše izložena PCB-ima putem uobičajenih namirnica, osobito masne hrane životinjskog podrijetla poput mesa, određenih vrsta ribe i mliječnih proizvoda. Više od 90 % ekspozicije neplanarnim, *orto* supstituiranim kongenerima PCB-a u općoj populaciji potječe od unosa putem hrane. Prosječan dnevni unos neplanarnih PCB-a putem prehrane može se procijeniti na 10-45 ng/kg tjelesne mase (EFSA, 2005), dok je prema WHO (2003a) prosječan dnevni unos ukupnih PCB-a kod odraslih osoba u zapadnim zemljama oko 50 ng/kg tjelesne mase. Ograničeni podaci o izloženosti djece u dobi do šest godina (unos dojenjem nije uključen) upućuju da je prosječan unos *orto* PCB-a u toj dobi 27-50 ng/kg t.m. na dan. Usporedbom dostupnih podataka o ekspoziciji PCB-ima u djece i odraslih ustanovljeno je da je izloženost u dječjoj dobi 2,5 puta veća. Dojenčad je također visoko izložena, a time i rizična skupina obzirom da u njih unos PCB-a može biti dvostruko veći nego u odraslih (EFSA, 2005).

S obzirom da su PCB-i lipofilni i akumuliraju se u prehrambenom lancu, namirnice životinjskog podrijetla su njihov značajan izvor. Posljednjih desetljeća razina PCB-a u uzorcima riba s visokim sadržajem masnoća opada.



Slika 2. Progresivna kumulacija PCB-a unutar hranidbenog lanca (US EPA, 2011)

Fig. 2. Progressive accumulation of PCBs in the food chain (US EPA, 2011)

Tako je od 1975. godine zabilježen pad koncentracije PCB-a u uzorcima haringa prosječno za 4 - 7 % godišnje (WHO, 2003a). Pojedine rizične skupine poput ribara Baltičkog mora i Eskima koje konzumiraju ribu mnogo više od prosječne konzumacije, imaju do četiri puta veće razine PCB-a u krvi od opće populacije (WHO, 2000b). U procjeni stanja kontaminacije hrane PCB-ima, šest kongenera (No. 28, 52, 101, 138, 153 i 180) je odabrano za indikatore izloženosti *orto* PCB-ima od strane EFSA-e (*European Food Safety Authority*), pri čemu je analizirano ukupno 12,563 uzoraka hrane i hrane za životinje u 18 zemalja članica EU, Islandu i Norveškoj u razdoblju od 1995 - 2008. Ustanovljeno je da su PCB-153 i PCB-138 najzastupljeniji kongeneri i da doprinose s najmanje 50 % ukupnoj sumi od šest indikatornih PCB-a za većinu namirnica. Slijede ih PCB-180, PCB-28, PCB-101 i PCB-52 navedenim redoslijedom, ali s relativno visokim varijacijama utvrđenim za pojedini kongener u ispitivanom uzorku (EFSA, 2010a). Najviša razina onečišćenja hrane PCB-ima također je određena za ribu i riblje proizvode, a zatim su slijedila jaja, mlijeko i mliječni proizvodi, te meso i mesne preradevine. Najmanja razina kontaminacije određena je u namirnicama bilnog podrijetla (EFSA, 2010a). Analizom planarnih kongenera u pojedinim uzorcima hrane (7,270 uzoraka sakupljeno i analizirano u razdoblju od 1999 - 2008 od strane članica EFSA-e) kao skupine namirnica s najvišom razinom PCB-a identificirane su riblja jetra i prehrambeni proizvodi dobiveni njenom preradom, te jetra općenito i riblje ulje (EFSA, 2010b).

U Republici Hrvatskoj u razdoblju 1992. - 1996. godine analizirani su ukupni PCB-i u ribi pri čemu je u domaćoj ribi određena znatno veća količina PCB-a (46 µg/kg jestivog dijela ribe) u odnosu na ribu iz uvoza (6 µg/kg jestivog dijela ribe) (IMI, 2003). U istraživanjima Instituta "Ruđer Bošković" u sklopu projekta APOPSBAL sufinanciranog od strane Europske komisije vršena su mnogobrojna uzorkovanja i provedene su analize ovih spojeva u zraku, zemljištu, sedimentima i organizmima zadarskog i dubrovačkog područja pri čemu su pojedini uzorci riba imali razine PCB-a kakve su se rijetko nalazile u ranijim istraživanjima Jadrana, pa i Mediterana (Picer i sur., 2006).

U rujnu 2008. godine u RH donesen je Pravilnik o gospodarenju polikloriranim bifenilima i polikloriranim terfenilima (Pravilnik, 2008), kojim se propisuje način gospodarenja polikloriranim bifenilima (PCB) i polikloriranim terfenilima (PCT), otpadnim PCB-om i PCT-om te opremom koja sadrži PCB i PCT, kako bi se oni u potpunosti oporabili i/ili zbrinuli zbog opasnosti koje predstavljaju za okoliš i

ljusko zdravlje. Ovim Pravilnikom je propisana obveza isključivanja iz uporabe i zbrinjavanja opreme koja sadrži PCB najkasnije do 31. prosinca 2010. godine čime se nastoji znatno reducirati količina PCB-a u okolišu RH (MZOPU, 2011).

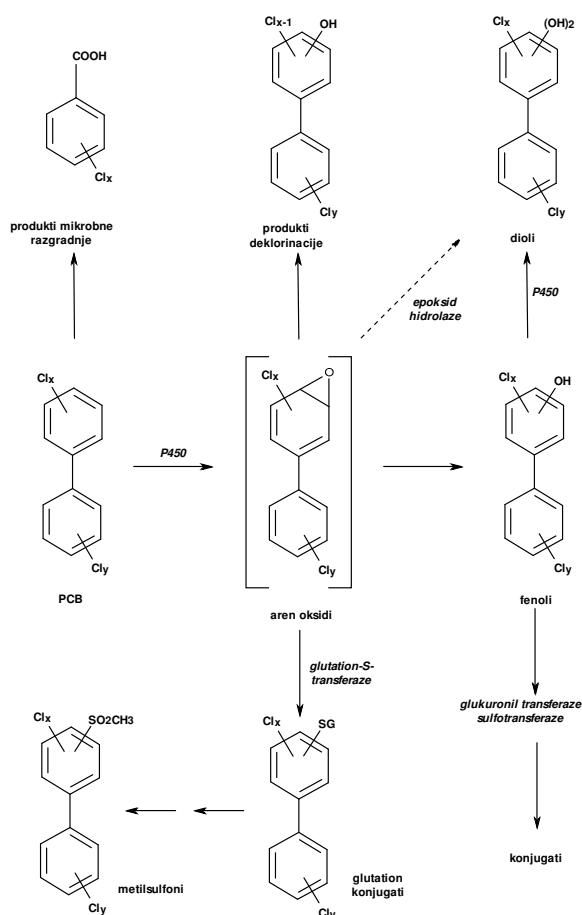
## Toksikokinetika

PCB-i se mogu apsorbirati udisanjem, dermalnim putem i oralno, te pasivnom difuzijom prolaze kroz stanične membrane (Arnold i Feeley, 2003). Jednom apsorbirani, sklone su akumuliranju u tkivima s visokom koncentracijom masnoća, ali su detektirani i u drugim tkivima. Pojedine studije provedene na štakoru, kao eksperimentalnom modelu, ukazuju na razlike u razini nakupljanja pojedinih PCB kongenera u različitim tkivima organizma. Na primjer, u štakora eksperimentalno tretiranih s PCB-ima, najveća koncentracija je pronađena u masnom tkivu, zatim nešto manja u bubrezima, jetri i mozgu, dok su najniže koncentracije izmjerene u plazmi i mišićnom tkivu (Kodavanti i sur., 1998; ATSDR, 2004).

Raspodjela PCB-a u tijelu ovisi o strukturi i fizikalno-kemijskim svojstvima pojedinog kongenera, ali ovisi i o dozi u kojoj je prisutan u organizmu. U većini istraživanja na eksperimentalnim životinjama pokazano je da se PCB-i inicijalno raspodjeljuju u jetru i mišiće, vjerojatno uslijed visoke prokrvljenosti jetre i relativno velikog volumena mišićnog tkiva (US EPA, 1990). Nakon toga, kongeneri s većim stupnjem klorinacije se uglavnom preraspodjeljuju u masno tkivo i kožu, odražavajući time visoki afinitet za tkiva s visokim postotkom masti. PCB-i bez supstituiranog klora na *orto* položaju pokazuju viši afinitet za jetru nego za masno tkivo u usporedbi s PCB kongenerima koji imaju atom klora u *orto* poziciji (Van Birgelen i sur., 1994a; Van Birgelen i sur., 1994b; Yoshimura, 1985).

Ključna faza u eliminaciji PCB-a iz organizma je metabolizam, koji se primarno odvija putem jetrenog citokrom P-450 monooksigenaznog sustava i koji je u ovisnosti o kloriranoj strukturi kongenera. Glavni metaboliti su hidroksilirani produkti pri čemu se hidroksilacija odvija primarno na *para* ili *meta* poziciji ukoliko su ova mjesta nesupstituirana. Međuprodukti u oksidaciji nekih PCB-a su aren-oksidi, reaktivni spojevi koji se mogu bilo spontano ili enzimatskim putem pregraditi u produkte koji se mogu izlučiti iz organizma (fenoli, dihidrodioli, konjugati glutaciona). Alternativno, mogu formirati potencijalno toksične (citotoksične, mutagene, karcinogene) makromolekularne spojeve. Hidroksilirani produkti PCB-a mogu se i naknadno konjugirati s aktiviranom glukuronskom kiselinom ili

sulfatom, a također identificirani su i parcijalno deklorirani metaboliti te metaboliti koji sadrže sumpor (kao što su metil-sulfonyl PCB-i ili MeSO<sub>2</sub>-PCB-i) (Slika 3) (Kato i sur., 2000; LUBW, 1995). Metil-sulfonyl i hidroksilirani metaboliti PCB-a su detektirani u majčinom mlijeku i plazmi, ali i u drugim biološkim uzorcima iz okoliša (Norén i sur., 1996; US EPA, 1990).



**Slika 3.** Biotransformacijski putevi PCB-a (LUBW, 1995)  
**Fig. 3.** Biotransformation pathways of PCBs (LUBW, 1995)

Brzina metabolizma i rezultanta metaboličkog puta variraju između različitih vrsta. Izlučivanje kongenera, u velikoj mjeri, ovisi o brzini njihova metabolizma i nastanku polarnijih spojeva. Većina kongenera pokazuje bifazičan oblik eliminacije, gdje je početno vrijeme poluživota (vrijeme potrebno organizmu da eliminiira 1/2 ukupnog sadržaja PCB-a) relativno kratko za sve kongenere, ali je u slijedećoj fazi poluživot puno duži i znatno ovisan o samoj strukturi. Postoje velike razlike u vremenima poluživota kod različitih kongenera koja u ovisnosti o broju i poziciji atoma klora variraju od nekoliko do 450 dana. Metaboliti većine do sada ispitanih

kongenera se primarno eliminiraju putem žuči i fecesa. Premda, neki kongeneri s nižim stupnjem kloriranja se u većoj mjeri izlučuju (iako manje od 5 %) putem urina u odnosu na one kongenere s višim stupnjem kloriranja. Pojedina istraživanja provedena na životinjama (glodavci i majmuni) pokazuju da PCB-i prolaze placentalnu barijeru i distribuiraju se u tkiva fetusa (US EPA, 1990). U trenutku rođenja, otprilike iste ili niže koncentracije ovih spojeva su utvrđene kod mladih životinja uspoređujući s koncentracijom u placenti, dok prijenos PCB-a dojenjem predstavlja veći rizik. Uočeno je da transport kroz placentu glodavaca ovisi o broju atoma klorira u molekuli PCB-a. Moguće razlike u toksikokinetici (apsorpciji i metabolizmu) u odraslih i novorođenčadi sisavaca još nisu detaljno istražene (WHO, 2000b).

Različiti PCB kongeneri induciraju drugačiji spektar CYP (citokrom P-450) izoenzima (Connor i sur., 1995; Hansen, 1998). Planarni PCB-i bez supstitucije na *orto* poziciji (kao na primjer 3,3',4,4',5,5'-kongener) su među najjačim stimulatorima CYP1A1/1A2 i imaju najveći afinitet za Ah receptor (aril ugljikovodični receptor) (ATSDR, 2004). Indukcija pojedinih enzimskih aktivnosti može se koristiti kao biomarker izloženosti životinja i ljudi PCB-ima, premda na aktivnost ovih enzima djeluju i neki drugi kontaminanti iz okoliša (kao što su PCDD-i, PCDF-i).

Primjenjivost mjerenja PCB-ima induciranih enzimskih aktivnosti kao markera izloženosti čini se da je kod ljudi prilično limitirajuća. Međutim, praćenje aktivnosti nekih od enzima se doista primjenjuje kao biomarker u istraživanjima na životinjama (WHO, 2000a). Postoje i drugi biomarkeri izloženosti koji se koriste kao indikatori unutrašnje doze ili ukupne količine PCB-a u organizmu. Ovo uključuje koncentracije kongenera u plazmi, masnom tkivu, majčinoj krvi ili krvi pupčane vrpce, majčinom mlijeku i kosi. Usporedba koncentracija organokloriranih spojeva u serumu i masnom tkivu (Stellman i sur., 1998) ukazuje na podjednake razine, te da koncentracija PCB-a određena u serumu dobro reflektira onu u adipoznom tkivu. Obzirom da je i jednostavnije uzorkovati krv upravo se serum može mjerodavno koristiti u svrhu određivanja izloženosti PCB-ima i općenito organokloriranim spojevima u ljudi.

### Toksičnost i mehanizmi djelovanja PCB-a

Učinci visokih koncentracija PCB-a kod ljudi su dobro dokumentirani nakon dvaju tragičnih slučajeva u Japanu (1968.) i Tajvanu (1979.) kada je došlo do kontaminacije rižinog ulja sa smjesom PCB-a koja je

sadržavala i poliklorirane dibenzofurane. Znakovi i simptomi izloženosti su uključivali povećanje i hipersekreciju Meibomovih žlijezdi u očima, oticanje očnih kapaka, pigmentaciju noktiju i mukoznih membrana, umor, mučninu i povraćanje (Yoshimura, 2003; WHO, 1995). Djeca izloženih majki rođena između 1978. i 1985. su imala hiperpigmentaciju, deformirane nokte i zube, slabiji kognitivni razvoj do sedme godine i poremećaje u ponašanju (WHO, 1995). U izloženoj populaciji utvrđene su smanjene koncentracije IgM i IgA, smanjeni postotak ukupnih T-stanica, citotoksičnih i pomoćnih T-stanica. Prenatalno izlaganje PCB-ima povezuje se s nižom tjelesnom težinom djece u dobi do 4 godine. Bertazzi i suradnici (1987) su istraživali mortalitet među 2100 radnika zaposlenih u proizvodnji električnih kondenzatora u razdoblju od 1946. do 1982. godine. Primjećena je značajno povećana smrtnost uzrokovana rakom - učestalija oboljenja od raka GI trakta u radnika muškog spola, te porast slučajeva hematoloških neoplazmi u radnica (WHO, 1995).

*In vitro* i *in vivo* studije su pokazale da određeni PCB-i, metaboliti PCB-a i njihove smjese mogu djelovati mehanizmima endogenih hormona imitirajući neke biološke aktivnosti estrogena uključujući prijevremeni pubertet, poremećaj funkcija maternice i indukciju estrogen ovisnih enzimatskih aktivnosti (Bonefeld-Jørgensen i sur., 2001). *In vitro* studijama je potvrđeno da dolazi do natjecanja između PCB-a i 17 $\beta$ -estradiola za mjesto vezanja na estrogenim receptorima (ER $\alpha$  i ER $\beta$ ) čime je pri niskim koncentracijama PCB-a inducirana proliferacija stanične linije ljudskih tumorskih stanica dojke (MCF-7) dok visoke koncentracije PCB-a uzrokuju inhibiciju stanične proliferacije (Bonefeld-Jørgensen i sur., 2001). Pojedini kongeneri PCB-a mogu se natjecati u vezanju za aktivno središte transportnih proteina, npr. za transtiretin-proteinski nosač tiroidnog hormona te remetiti biološku povratnu spregu hormona hipofize i hipotalamusa (Meerts i sur., 2000). *Orto* PCB-i vezanjem na transtiretin remete transport hormona štitnjače (Chauhan i sur., 2000). "Dioksinu slični" PCB-i remete tiroidnu funkciju *in vivo* mnogo više od *orto* PCB-a, na način da smanjuju razine trijodtironina (T3) i tiroksina (T4) (Costa i sur., 2007).

PCB-i se također smatraju rizičnim faktorom za razvoj kardiovaskularnih bolesti s obzirom da pokazuju proinflatorni i proaterogeni učinak te da povećavaju rizik od hipertenzije (Wang i sur., 2008). Značajan porast mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti primjećen je kod radnika u proizvodnji kondenzatora koji su bili izloženi PCB-ima dulje od 5 godina (Gustavsson i Hogstedt, 1997). Zapažena je učestalija hospitalizacija ljudi zbog koronarnih

bolesti u mjestima koja se nalaze blizu izvora perzistentnih organskih spojeva (Sergeev i Carpenter, 2005). U serumu ispitanika s Yusho sindromom su pronađene povećane koncentracije PCB-a čak 35 godina nakon tragičnog slučaja trovanja ljudi u Japanu 1968. godine (Shimizu i sur., 2007). Utvrđena je povišena lipidna peroksidacija i stanje konstantnog oksidativnog stresa te povećan rizik za razvoj hipertrigliceridemije. Istraživanja su pokazala da konzumacijom PCB-a kod štakora dolazi do pojave masne jetre i hiperkolesterolemije. Zanimljivo je da specifične masne kiseline iz biljnih ulja, poput linolne kiseline (omega 6 masne kiseline), pojačavaju toksičnost PCB-a u vaskularnim endotelnim stanicama (Arsenescu i sur., 2008).

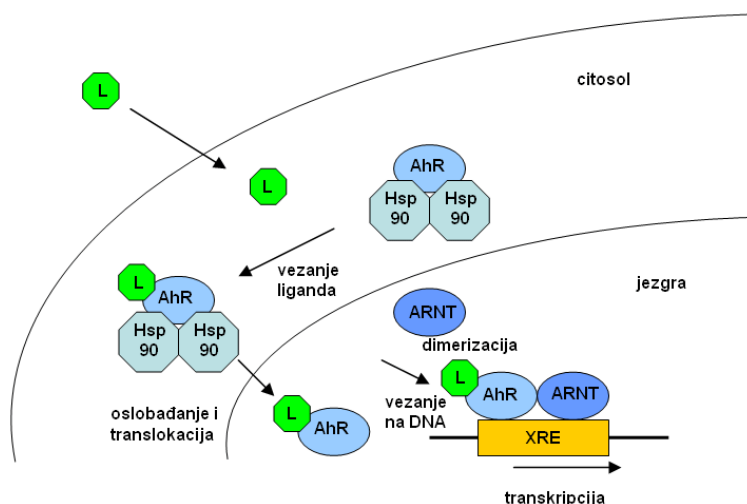
Uz opisane toksične učinke važno je još istaknuti neurotoksično i imunotoksično djelovanje PCB-a. Pomanjkanje neurotransmitera acetilkolina ili smanjena aktivnost enzima kolin acetiltransferaze (ChAT), tijekom dužeg vremenskog perioda, prethode nastanku Alzheimer-ove bolesti, sa smanjenom sposobnošću učenja i pamćenja (Donahue i sur., 2004). Studija provedena na štakorima je pokazala da *in utero* i kasnije tijekom laktacije izloženost PCB-ima smanjuje aktivnost ChAT u neonatalnom periodu (Juárez de Ku i sur., 1994). Male količine Aroclor-a 1254 također smanjuju koncentracije tiroidnih hormona i aktivnost ChAT, što se manifestira usporenim učenjem i slabijom memorijom uočeno MWM testom (*Morris Water Maze*) kod 30 dana starih štakora (Provost i sur., 1999). Hiperaktivnost i smanjena sposobnost učenja utvrđena je i kod majmuna perinatalno izloženih Arocloru. Mnogobrojne studije na životinjama potvrđuju da PCB-i uzrokuju poremećaje ponašanja i smanjene mogućnosti učenja, ali isto tako ukazuju i da izlaganje ljudi PCB-ima u najranijim godinama također uzrokuje neurobihevioralne poremećaje (Hussain i sur., 2000).

PCB-i ispoljavaju također imunosupresivno djelovanje. Planarni PCB kongeneri djeluju na imunološku funkciju na način da smanjuju citotoksičnu aktivnost T limfocita i produkciju antitijela kod životinja (Yilmaz i sur., 2006). Imunotoksičnim učincima *orto* PCB-a pripisano je reducirajuće djelovanje na proizvodnju antitijela i neutrofilnu produkciju superoksid aniona (Yilmaz i sur., 2006). Dugotrajano izlaganje niskim dozama Aroclora 1254 (5  $\mu$ g/kg) dovodi do umjerenog, statistički značajnog učinka na imunološke parametre kod majmuna (Tryphonas i sur., 1989). PCB-i mogu uzrokovati redukciju proizvodnje antitijela (smanjenje razine IgG i IgM) i smanjenje težine štitnjače kod životinja (WHO, 2003b).

Različite biološke i toksikološke promjene u brojnim *in vivo* i *in vitro* testovima inducirane pojedinim PCB kongenerima uvelike ovise o poziciji i broju supstituiranih atoma klora. Planarni PCB-i koji ne sadrže atome klora u *orto* položaju se smatraju toksičnijim spojevima od neplanarnih PCB-a. Djelovanje planarnih PCB-a je povezano s njihovim visokim afinitetom za vezanje na Ah-receptor (AhR), dok su neplanarni PCB-i slabi antagonisti AhR-a. Treba napomenuti da o Ah-receptoru ne ovise svi toksični učinci te da PCB-i neplanarne strukture i oni koji su *orto* supstituirani mogu djelovati drugim mehanizmima. Manje je spoznaja o biokemijskim i toksičnim učincima *orto* PCB-a unatoč znatnoj rasprostranjenosti u biotičkom i abiotičkom okolišu (McFarland i Clarke, 1989).

## Mehanizam toksičnosti PCB-a putem vezanja na Ah-receptor (AhR)

AhR je transkripcijski faktor koji se nalazi u citoplazmi, a vezanjem liganda nastaje aktivirani kompleks pojačanog afiniteta prema molekuli DNA. To može rezultirati različitim toksičnim učincima, a ukoliko se radi o PCB-ima kao ligandima AhR, krajnja manifestacija biti će u vidu imunotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti, neurotoksičnosti, dermalne toksičnosti, hepatotoksičnosti i kancerogeneze. S obzirom na to da je AhR transkripcijski faktor, modificiranje njegove aktivacije može narušiti funkciju stanice i promijeniti transkripciju gena (Bonefeld-Jørgensen i sur., 2001).



**Slika 4.** Aktivacija aril ugljikovodičnog receptora (AhR)

L – ligand; AhR - aril ugljikovodični receptor; Hsp 90 - *heat shock* protein; ARNT – Ah-receptorski nuklearni translokator; XRE - *xenobiotic responsive element* (Westwell, 2004)

**Fig. 4.** Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation

L – ligand; AhR - arylhydrocarbon receptor; Hsp 90 - *heat shock* protein; ARNT - AhR nuclear translocator protein; XRE - *xenobiotic responsive element* (Westwell, 2004)

Nakon izlaganja stanice aromatskim ugljikovodicima (polcikličkim aromatskim ugljikovodicima, dibenzodioksinima, dibenzo-furanima, PCB-ima) dolazi do ulaska spojeva u stanicu i vezanja za AhR koji je u citoplazmi prisutan u kompleksu s Hsp90 proteinima (HSP - *heat shock* protein - molekularne težine 90kDa). Hsp90 proteini zadržavaju konformacijsku strukturu AhR pogodnom za vezanje supstrata, a ujedno onemogućuju ulazak AhR u jezgru. Vezanjem liganda za AhR nastaje kompleks s visokim afinitetom za DNA, pri čemu dolazi do otpuštanja Hsp90 proteina i translokacije kompleksa u jezgru. Kompleks ligand-AhR se veže za Ah-receptorski

nuklearni translokator (*AhR nuclear translocator protein*; Arnt protein). Novonastali kompleks se tada veže na promotorsku regiju XRE (*xenobiotic responsive element*) na DNA te dolazi do indukcije gena odnosno ekspresije CYP1A1, CYP1A2 i CYP1B1 gena koji kodiraju za enzime Faze I biotransformacije. Također, aktivacija Ah receptora može rezultirati povišenom razinom enzima Faze II poput glutation-S-transferaze (GST), UDP – glukuronil transferaze, NADPH kinon oksidoreduktaze, ksantin oksidaze, i dr. (Slika 4) (Janošek i sur., 2006; Westwell, 2004).

## Zaključak

Poliklorirani bifenili (PCB) pripadaju grupi spojeva poznatoj kao perzistentni organski zagađivači (*Persistent Organic Pollutants*, POPs), a zbog izrazito lipofilnog karaktera akumuliraju se u masnim tkivima živih organizama. Istraživanja u mnogim dijelovima svijeta otkrila su veliku rasprostranjenost PCB-a u okolišu. US EPA je 1979. godine zabranila upotrebu PCB-a zbog mogućnosti njihove akumulacije u okolišu te zbog uočenog štetnog učinka po zdravlje ljudi. Znanstvenici još uvijek rade na otkrivanju posljedica izloženosti PCB-ima. Opća populacija je najviše izložena PCB-ima putem hrane, osobito masne hrane životinjskog podrijetla poput mesa, određenih vrsta ribe i mliječnih proizvoda. Istraživanja su pokazala da PCBi mogu djelovati imunotoksično, neurotoksično i toksično na reproduktivni sustav, a povezuju se i s endotelnom disfunkcijom koja je jedan od ključnih uzročnika ateroskleroze. Također je dokazano da PCB-i mogu interferirati s hormonski reguliranim procesima vezujući se na estrogene i/ili androgene receptore te se mogu natjecati u vezanju za aktivno središte transportnih proteina. PCB kongeneri se s obzirom na konfiguraciju dijele na planarne ("dioksinu slične") i neplanarne ("orto supstituirane"), pri čemu planarni kongeneri vežući se na Ah receptor ispoljavaju značajnije toksičke učinke. Neplanarni kongeneri, čije je djelovanje neovisno o Ah receptoru se smatraju manje toksičnim, međutim oni drugim mehanizmima mogu izazvati razne toksične efekte poput kancerogenosti i neurotoksičnosti. Obzirom na sve navedeno te u cilju približavanja standarda očuvanja okoliša prema onima u zemljama članicama Europske Unije usvojena je 23. svibnja 2001. godine Stockholmska konvencija usmjerena na smanjenje i gdje je prikladno na sprečavanje ispuštanja 12 POPs spojeva u okoliš, a među njima i PCB-a. (aldrin, klordan, DDT, dieldrin, eldrin, heptaklor, heksaklorbenzen, mirex i toksafen, PCB-i, HCB, PCDD/PCDF). Konvencijom se propisuju uvjeti koje svaka potpisnica treba ispuniti kako bi se u potpunosti postiglo ukidanje proizvodnje, uporabe, uvoza i izvoza postojanih organskih spojeva na globalnoj razini. Time bi se postiglo značajno smanjenje ili potpuno uklanjanje ispuštanja tih spojeva u okoliš.

## Acknowledgments

This study was supported by Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia, grant No. 058-0582184-2232.

## Literatura

- Arnold, D.L., Feeley, M. (2003): Polychlorinated Biphenyls. In: Food safety: contaminants and toxins, D'Mello, J. P. F. (ed.), Trowbridge, UK: Cromwell Press, pp. 125–152.
- Arsenescu, V., Arsenescu, R.I., King, V., Swanson, H., Cassis, L.A. (2008): Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis, *Environ. Health Perspect.* 116, 761-768.
- ATSDR (2000): Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (PCBs), ATSDR – Agency for Toxic Substances and Disease Registry, <<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp17-c4.pdf>>. Pristupljeno 25. listopada 2011.
- ATSDR (2004): Interaction profile for: cesium, cobalt, strontium, polychlorinated biphenyls, and trichloroethylene, ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry, <<http://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip07.html>>. Pristupljeno 20. prosinca 2011.
- Ballschmiter, K., Zell, M. (1980): Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass capillary gas chromatography. Composition of technical arochlor- and clophen-PCB mixtures. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 302, 20-31.
- Bertazzi, P.A., Riboldi, L., Pesatori, A., Radice, L., Zocchetti, C. (1987): Cancer mortality of capacitor manufacturing workers, *Am. J. Ind. Med.* 11, 165-176.
- Bonefeld-Jørgensen, E.C., Andersen, H.R., Rasmussen, T.H., Vinggaard, A.M. (2001): Effect of highly bioaccumulated polychlorinated biphenyl congeners on estrogen and androgen receptor activity, *Toxicology* 158, 141–153.
- Bureau, S., Zebühr, Y., Broman, D., Ishaq, R. (2006): Biomagnification of PBDEs and PCBs in food webs from the Baltic Sea and the northern Atlantic Ocean, *Sci. Total. Environ.* 366, 659-672.
- Chauhan, K.R., Kodavanti, P.R., McKinney, J.D. (2000): Assessing the role of ortho-substitution on polychlorinated biphenyl binding to transthyretin, a thyroxine transport protein, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 162, 10–21.
- Connor, K., Safe, S., Jefcoate, C.R., Larsen, M. (1995): Structure-dependent induction of CYP2B by polychlorinated biphenyl congeners in female Sprague-Dawley rats, *Biochem. Pharmacol.* 50, 1913-1920.
- Costa, L.G., Fattori, V., Giordano, G., Vitalone, A. (2007): An in vitro approach to assess the toxicity of certain food contaminants: Methylmercury and polychlorinated biphenyl, *Toxicology* 237, 65–76.
- Donahue, D.A., Dougherty, E.J., Meserve, L.A. (2004): Influence of a combination of two tetrachlorobiphenyl congeners (PCB 47; PCB 77) on thyroid status, choline acetyltransferase (ChAT) activity, and short- and long-term memory in 30-day-old Sprague-Dawley rats, *Toxicology* 203, 99–107.

- EFSA (2005): Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food, European Food Safety Authority, Parma, <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/284.htm>>. Pristupljeno 30. travnja 2012.
- EFSA (2010a): Results of the monitoring of non dioxin-like PCBs in food and feed, European Food Safety Authority, Parma, <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1701.htm>>. Pristupljeno 27. travnja 2012.
- EFSA (2010b): Results of the monitoring of dioxin levels in food and feed, European Food Safety Authority, Parma, <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1385.htm>>. Pristupljeno 27. travnja 2012.
- Gustavsson, P., Hogstedt, C. (1997): A cohort study of Swedish capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs), *Am. J. Ind. Med.* 32, 234–239.
- Hansen, L.G. (1998): Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities, *Environ. Health Persp.* 106, 171–189.
- Herceg Romanić, S. (2002): Poliklorirani bifenili i organoklorovi pesticidi s posebnim osvrtom na njihovu prisutnost u iglicama crnogoričnog drveća, *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* 53, 21–30.
- Hussain, R.J., Gyori, J., DeCaprio, A.P., Carpenter, D.O. (2000): *In vivo* and *in vitro* exposure to PCB 153 reduces long-term potentiation, *Environ. Health Perspect.* 108, 827–31.
- IMI (2003): Projekt “Enabling Activities to Facilitate Early Action on the Implementation of the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs) in the Republic of Croatia”, IMI – Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb, <[http://www.jelena-surana.com/joomla/images/stories/izvjetaj\\_IMI.pdf](http://www.jelena-surana.com/joomla/images/stories/izvjetaj_IMI.pdf)>. Pristupljeno 13. siječnja 2012.
- Janošek, J., Hilscherová, K., Bláha, L., Holoubek, I. (2006): Environmental xenobiotics and nuclear receptors—Interactions, effects and *in vitro* assessment, *Toxicol. In Vitro* 20, 18–37.
- Juárez de Ku, L.M., Sharma-Stokkermans, M., Meserve, L.A. (1994): Thyroxine normalizes polychlorinated biphenyl (PCB) dose-related depression of choline acetyltransferase (ChAT) activity in hippocampus and basal forebrain of 15-day-old rats, *Toxicology* 94, 19–30.
- Kato, Y., Haraguchi, K., Shibahara, T., Shinmura, Y., Masuda, Y., Kimura, R. (2000): The induction of hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase by the methylsulfonyl metabolites of polychlorinated biphenyl congeners in rats, *Chem-biol. Interact.* 125, 107–115.
- Kodavanti, P.R.S., Ward, T.R., Derr-Yellin, E.C., Mundy, W.R., Casey, A.C., Bush, B., Tilson, H.A. (1998): Congener-specific distribution of polychlorinated biphenyls in brain regions, blood, liver, and fat of adult rats following repeated exposure to Aroclor 1254, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 153, 199–210.
- LUBW (1995) Stoffbericht Polychlorierte Biphenyl (PCB). Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg, Karlsruhe, <[http://www.lubw.baden-wuerttemberg.de/servlet/is/16796/stoffbericht\\_pcb.pdf?command=downloadContent&filename=stoffbericht\\_pcb.pdf](http://www.lubw.baden-wuerttemberg.de/servlet/is/16796/stoffbericht_pcb.pdf?command=downloadContent&filename=stoffbericht_pcb.pdf)>. Pristupljeno 10. rujna 2010.
- McFarland, V.A., Clarke, J.U. (1989): Environmental occurrence, abundance, and potential toxicity of polychlorinated biphenyl congeners: considerations for a congener-specific analysis, *Environ. Health Perspect.* 81, 225–239.
- Meerts, I.A., Luijckx, J.J., van Leeuwen-Bol, E.A., Marsh, I., Jakobsson, G., Bergman, E., Brouwer, A. (2000): Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin *in vitro*, *Toxicol. Sci.* 56, 95–104.
- Mills III, S.A., Thal, D.I., Barney, J. (2007): A summary of the 209 PCB congener nomenclature, *Chemosphere* 68, 1603–1612.
- MZOPU (2011): 1. Izvješće o provedbi Stockholmske konvencije o postojanim organskim onečišćujućim tvarima u Republici Hrvatskoj za razdoblje siječanj 2009. – prosinac 2010. MZOPU – Ministarstvo zaštite okoliša, prostornog uređenja i graditeljstva, Zagreb.
- Norén, K., Lundén, A., Pettersson, E., Bergman, A. (1996): Methylsulfonyl metabolites of PCBs and DDE in human milk in Sweden, 1972–1992., *Environ. Health Perspect.* 104, 766–772.
- Picer, M., Picer, N., Čalić, V., Hodak Kobasić, V., Cenić Kodba, Z. (2006): Posljedice rata kao potencijalna opasnost za ekosustav krškog dijela Hrvatske, *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 57, 275–288.
- Pravilnik o gospodarenju polikloriranim bifenilima i polikloriranim terfenilima (2008): *Narodne novine* 105, Zagreb (NN 105/08).
- Provost, T.L., Juarez de Ku, L.A., Zender, C., Meserve, L.A. (1999): Dose- and age-dependent alterations in choline acetyltransferase (ChAT) activity, learning and memory, and thyroid hormones in 15- and 30-day old rats exposed to 1.25 or 12.5 ppm polychlorinated biphenyl (PCB) beginning at conception, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 23, 915–928.
- Sergeev, A.V., Carpenter, D.O. (2005): Hospitalization rates for coronary heart disease in relation to residence near areas contaminated with persistent organic pollutants and other pollutants, *Environ. Health Perspect.* 113, 756–761.



- Shimizu, K., Ogawa, F., Thiele, J.J., Bae, S., Sato, S. (2007): Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan, *J. Appl. Toxicol.* 27, 195–197.
- Sobek, A., McLachlan, M.S., Borgå, K., Asplund, L., Lundstedt-Enkel, K., Polder, A., Gustafsson, Ö. (2010): A comparison of PCB bioaccumulation factors between an arctic and a temperate marine food web, *Sci. Total. Environ.* 408, 2753-2760.
- Stellman, S.D., Djordjevic, M.V., Muscat, J.E., Gong, L., Bernstein, D., Citron, M.L., White, A., Kemeny, M., Busch, E. and Nafziger, A.N. (1998): Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue and serum of women in Long Island, New York, *Cancer Epidem. Biomar.* 7, 489-496.
- Tryphonas, H., Hayward, S., O'Grady, L., Loo, J.C.K., Arnold, D.L., Bryce, F., Zawidzka, Z.Z. (1989): Immunotoxicity studies of PCB (Aroclor 1254) in the adult rhesus (*Macaca Mulatta*) monkey – preliminary report, *Int. J. Immunopharmacol.* 11, 199-206.
- US EPA (1990): Drinking water criteria document for polychlorinated biphenyls (PCBs), US Environmental Protection Agency, Cincinnati.
- US EPA (2011): Great Lakes monitoring - Fish indicators contaminants in top predator fish, US Environmental Protection Agency, <<http://www.epa.gov/glindicators/fishtoxics/topfishb.html>>. Pristupljeno 20. prosinca 2011.
- Van Birgelen, A.P.J.M., Van der Kolk, J., Fase, K.M., Bol, I., Poiger, H., Brouwer A., Van Den Berg, M. (1994a): Toxic potency of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl relative to and in combination with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a subchronic feeding study in the rat, *Toxicol. Appl. Pharm.* 127, 209–211.
- Van Birgelen, A.P.J.M., Van der Kolk, J., Fase, K.M., Bol, I., Poiger, H., Brouwer A., Van Den Berg, M. (1994b): Toxic potency of 2,3,3',4,4',5-hexachlorobiphenyl relative to and in combination with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a subchronic feeding study in the rat, *Toxicol. Appl. Pharm.* 126, 202–213.
- Wang, L., Reiterer, G., Toborek, M., Hennig, B. (2008): Changing ratios of omega-6 to omega-3 fatty acids can differentially modulate polychlorinated biphenyl toxicity in endothelial cells, *Chem. Biol. Interact.* 172, 27–38.
- Westwell, A.D. (2004): The Therapeutic Potential of Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) Agonists in Anticancer Drug Development, *Drugs Fut.* 29, 479-491.
- WHO (1995): A review of selected persistent organic pollutants, World Health Organization, Geneva, <[http://www.who.int/ipcs/assessment/en/pcs\\_95\\_39\\_2004\\_05\\_13.pdf](http://www.who.int/ipcs/assessment/en/pcs_95_39_2004_05_13.pdf)>. Pristupljeno 16. rujna 2011.
- WHO (2000a): Polychlorinated biphenyls (PCBs), WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, <[http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0016/123064/AQG2ndEd\\_5\\_10PCBs.PDF](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0016/123064/AQG2ndEd_5_10PCBs.PDF)>. Pristupljeno 11. studeni 2011.
- WHO (2000b): Air quality guidelines for Europe, 2. izd., WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, <[http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/74732/E71922.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf)>. Pristupljeno 16. rujna 2011.
- WHO (2003a): Health risks of persistent organic pollutants from long-range transboundary air pollution, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, <[www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0009/78660/e78963.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/78660/e78963.pdf)>. Pristupljeno 16. listopada 2011.
- WHO (2003b): Polychlorinated biphenyls: Human health aspects, World Health Organization, Geneva, <<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad55.pdf>>. Pristupljeno 15. listopada 2011.
- Yilmaz, B., Sandal, S., Chen, C.H., Carpenter, D.O. (2006): Effects of PCB 52 and PCB 77 on cell viability, [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> levels and membrane fluidity in mouse thymocytes, *Toxicology* 217, 184–193.
- Yoshimura, H., Yoshihara, S., Koga, N., Nagata, K., Wada, I., Kuroki, J., Hokama, Y. (1985): Inductive effect on hepatic enzymes and toxicity of congeners of PCBs and PCDFs, *Environ. Health Persp.* 59,113–119.
- Yoshimura, T. (2003): Yusho in Japan, *Ind. Health* 41, 139-148.

Received: March 7, 2012

Accepted: June 13, 2012

## Polychlorinated biphenyls – toxicity and risks

Ivana Kmetič, Teuta Murati, Kristina Kvakan, Martina Ivanjko, B. Šimić

University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology, Pierottijeva 6, 10000, Zagreb, Croatia

review

### Summary

Polychlorinated biphenyls (PCBs) are synthetic organochlorine compounds differing by their physico-chemical and toxicological properties and tend to bioaccumulate and biomagnificate in the environment and within the food chain. Consequently, humans may be exposed through contaminated drinking water and food, mainly fish, meat and dairy products. Production and usage of PCBs are restricted according to legislation and preventive measures in most of EU countries. In the Republic of Croatia the risk is still present due to military activities during the Patriotic War (1991-1995) when the industrial, electric power and other facilities were largely damaged resulting in leakage of PCBs. Therefore, it is necessary to develop and implement further strategies for identifying contaminated sites and for their remediation in an environmentally sound manner. Additionally, there is a need for safe disposal of PCBs sources including stepwise monitoring of persistent organic pollutants (POPs) level in accordance with Croatian national plan for implementation of the Stockholm Convention. So far, numerous researches indicate a variety of adverse effects of PCBs on human health, such as immunotoxicity, neurotoxicity and genotoxicity. Many of these compounds are potential endocrine disrupters causing reproductive dysfunctions. Toxic properties and potencies of PCB congeners generally depend upon the presence of chlorine atom in *ortho* position, whereas planar *non-ortho*- and *mono-ortho*-substituted PCB congeners are considered to be more toxic. Structural similarities between planar congeners and dioxins explain their mechanism of action mediated through the aryl hydrocarbon receptor (AhR), while non-planar PCBs appear to be weak antagonists of AhR. Some of PCBs' toxic effects are not resulting from the AhR activation, e.g. *ortho*-substituted PCBs can cause toxicity by other mechanisms. Influence of PCBs on human health and on health of certain members of the populations exposed within the ecosystem still remains the subject of research in medicine, environmental and food toxicology.

**Keywords:** polychlorinated biphenyls, toxicity, mode of action, toxicokinetics