

Received: 2012.10.22
Accepted: 2013.03.04
Published: 2013.05.27

Składniki tworzyw sztucznych zaburzające funkcje układu nerwowego

Components of plastic disrupt the function of the nervous system

Konrad Andrzej Szychowski, Anna Katarzyna Wójtowicz

Pracownia Biotechnologii i Genomiki, Katedra Trzody Chlewnej i Małych Przeżuwaczy, Wydziału Hodowli i Biologii Zwierząt, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie

Streszczenie

Rozwój przemysłu chemicznego spowodował opracowywanie nowych związków chemicznych niewystępujących w środowisku naturalnym. Substancje te spełniają różnorodne funkcje, takie jak obniżenie palności, zwiększenie plastyczności czy poprawienie rozpuszczalności innych substancji. Wiele związków wchodzących w skład tworzyw sztucznych, kosmetyków nowej generacji, aparatury medycznej, opakowań spożywczych oraz innych produktów codziennego użytku, z łatwością uwalniają się do środowiska naturalnego. Liczne badania wykazały, że substancje, takie jak: ftalany, BPA, TBBPA oraz PCB charakteryzują się znaczną lipofilnością dzięki czemu w łatwy sposób wnikają do żywych komórek oraz akumulują się w tkankach i narządach. Niesie to za sobą zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt. Wymienione związki, ze względu na swoją budowę chemiczną, są zdolne do naśladowania endogennych hormonów np. estradiolu, zaburzając hormonalną homeostazę organizmu. Co więcej substancje te z łatwością pokonują barierę łożyskową oraz barierę krew-mózg i dlatego, jak wykazały liczne badania, zaburzają prawidłowe działanie układu nerwowego już od najwcześniejszych chwil życia. Udowodniono, że związki te wpływają na proces neurogenezy oraz transmisję synaptyczną, a w konsekwencji zaburzają proces kształtowania się płci mózgu, a także procesy uczenia, pamięci, zachowania. Ponadto ich cytotoksyczne i proapoptotyczne działanie może być przyczyną powstawania chorób neurodegeneracyjnych. Praca przedstawia aktualny stan wiedzy na temat oddziaływania ftalanów, BPA, TBBPA, oraz PCB na układ nerwowy.

Słowa kluczowe:

ftalany • DEHP • DBP • tetrabromobisfenol-A • TBBPA • bisfenol-A • BPA • PCB • ER
• receptor estrogenowy • neuron • układ nerwowy

Summary

Development of the chemical industry leads to the development of new chemical compounds, which naturally do not exist in the environment. These chemicals are used to reduce flammability, increase plasticity, or improve solubility of other substances. Many of these compounds, which are components of plastic, the new generation of cosmetics, medical devices, food packaging and other everyday products, are easily released into the environment. Many studies have shown that a major lipophilicity characterizes substances such as phthalates, BPA, TBBPA and PCBs. This feature allows them to easily penetrate into living cells, accumulate in the tissues and the organs, and affect human and animal health. Due to the chemical structures, these compounds are able to mimic some endogenous hormones such as estradiol and to disrupt the hormone homeostasis. They can also easily pass the placental barrier and the blood-brain barrier. As numerous studies have shown, these chemicals disturb the proper functions of the nervous system from the earliest moments of life. It has been proven

Key words:	that these compounds affect neurogenesis as well as the synaptic transmission process. As a consequence, they interfere with the formation of the sex of the brain, as well as with the learning processes, memory and behavior. Additionally, the cytotoxic and pro-apoptotic effect may cause neurodegenerative diseases. This article presents the current state of knowledge about the effects of phthalates, BPA, TBBPA, and PCBs on the nervous system. phthalates • DEHP • DBP • tetrabromobisphenol-A • TBBPA • bisphenol-A • BPA • PCB • ER • estrogen receptor • neuron • nervous system
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1051001
Word count:	2551
Tables:	–
Figures:	–
References:	81

Adres autorki: dr hab. Anna K. Wójtowicz, Pracownia Biotechnologii i Genomiki, Katedra Trzody Chlewnej i Małych Przeżuwaczy, Wydziału Hodowli i Biologii Zwierząt, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, ul. Rzędzina 1B, 30-248 Kraków, e-mail: anna.wojtowicz@ur.krakow.pl

Wykaz skrótów: **AChR** – receptory acetylocholinowe (acetylcholine receptor), **ADHD** – nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi (attention deficit-hyperactivity disorder), **AVPV** – jądro przykomorowe (anteroventral periventricular nucleus), **BBP** – ftalan benzylowobutyloxy (benzylbutylphthalate), **BFR** – bromowane opóźniacze spalania (brominated flame retardants), **BPA** – bisfenol A (bisphenol A), **DBP** – ftalan dibutyloxy (dibutyl phthalate), **DEHP** – ftalan dietyloheksyloxy (bis(2-ethylhexyl) phthalate), **DEP** – ftalan dietyloxy (diethyl phthalate), **DNIP** – ftalan di-izononyloxy (diisononyl phthalate), **EERY** – receptory związane z receptorami estrogenowymi typu gamma (estrogen-related receptor-γ), **EDCs** – związki zaburzające hormonalną równowagę organizmu (endocrine disrupting compounds), **ERα** – receptor estrogenowy alfa (estrogen receptor alpha), **ERβ** – receptor estrogenowy beta (estrogen receptor beta), **GABAA** – receptory kwasu γ-aminomasłowego (gamma-aminobutyric acid receptor type A), **GPR30** – receptor 30 sprzężony z białkiem G (G protein-coupled receptor 30), **REST** – wyciszający czynnik transkrypcyjny RE-1 (RE1-silencing transcription factor), **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species), **RyR** – receptor rianodynowy (ryanodine receptor), **NDL** – niedioksynopodobne (non-dioxin-like), **PCB** – polichlorowane bifenyloxy (polychlorinated biphenyl), **PPARγ** – receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), **TBBPA** – tetrabromobisfenol A (tetrabromobisphenol A), **TCDD** – 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin).

WSTĘP

Produkcja syntetycznych materiałów polimerowych, takich jak polichlorek winylu (PVC), polistyren, polimery włóknotwórcze, polietylen, a także kosmetyków nowej generacji, zabawek dla dzieci oraz aparatury medycznej, stwarza konieczność stosowania różnego rodzaju plastyfikatorów. Są to substancje, które nadają wymienionym produktom, takie właściwości jak miękkość i plastyczność. Jako zmiękczacze w tworzywach sztucznych stosowanych jest wiele substancji należących do różnych klas związków organicznych. Najczęściej stosowanymi plastyfikatorami są ftalany będące solami lub estrami kwasu ftalowego, bisfenol-A (BPA) lub jego bromowana pochodna tetrabromobisfenol-A (TBBPA) oraz polichlorowane bifenyloxy (PCB). Zastosowanie tych związków jako plastyfikatorów umożliwiając ich własności fizykochemiczne, takie jak zdolność do oddziaływania fizycznego

z substancjami wielkocząsteczkowymi i tworzenie z nimi układów homogennych o nowych właściwościach, a także zmiana kruchości polimerów. W niektórych przypadkach związki te obniżają również palność syntetycznych materiałów, ewentualnie poprawiają ich przyczepność lub umożliwiają rozpuszczalność. Często dodatek plastyfikatora umożliwia przetwarzanie danego polimeru. W zależności od pożądaných właściwości tworzywa sztuczne mogą zawierać 4-50% plastyfikatora.

Bardzo istotną właściwością substancji stosowanych jako zmiękczacze jest ich polarność. Muszą zawierać zarówno elementy polarne jak i niepolarne, w przeciwnym przypadku będą one uwalniane do środowiska. Sposób dostawania się plastyfikatorów do środowiska zależy również od sposobu związania z matrycą polimerową. Na przykład

ftalany nie są wbudowane w strukturę polimerów plastiku dlatego pod wpływem promieniowania UV czy temperatury (już $\sim 50^{\circ}\text{C}$) łatwo uwalniają się z zawierających je produktów zanieczyszczając środowisko, żywność bądź kosmetyki [27,54]. Natomiast główną drogą emisji zmiękczaczy ściśle związanych z polimerem, takich jak np. BPA, TBBPA oraz PCB jest eksploatacja urządzeń, do których produkcji zostały wykorzystane oraz niewłaściwa gospodarka odpadami, które je zawierają (np. palenie śmieci).

Wszystkie z wymienionych wyżej związków charakteryzują się znaczną lipofilnością, która w istotny sposób ułatwia pokonywanie błon biologicznych i wnikanie do wnętrza komórek, a w przypadku BPA, TBBPA i PCB także akumulację w tkance tłuszczowej. Ta specyficzna właściwość umożliwia również pokonanie zarówno bariery łożyskowej, jak i bariery krew-mózg dlatego związki te oddziałują na rozwijające się organizmy już od najwcześniejszych etapów życia, co zostało wykazane w bardzo wielu badaniach epidemiologicznych oraz doświadczalnych [39,64,69]. Badania przeprowadzone przez Testa i wsp. w 2012 roku potwierdziły, że związki uwalniane z tworzyw sztucznych są przyczyną występowania zaburzeń neurorozwojowych u dzieci, takich jak np. nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi (ADHD) czy autyzm [66]. Jak wspomniano, ludzie narażeni są na stały kontakt z licznymi ksenobiotykami już od poczęcia. Należy pamiętać, że dzieci mają znacznie słabsze zdolności detoksykacyjne, co jest związane z mniejszą o 30-60% aktywnością cytochromu P450 w porównaniu do osób dorosłych [17]. Przez to stężenia ksenobiotyków wykrywane w organizmach dzieci są często znacznie wyższe niż u osób dorosłych [17,64]. Udowodniono, że ftalany, BPA, TBBPA oraz PCB zaburzają naturalną równowagę hormonalną organizmu i dlatego zaliczane są do grupy tzw. endocrine disrupting compounds (EDCs) [4,13,28]. Związki te wykazują m.in. działanie estrogenne [4,13,28], co jest istotne w przypadku rozwijającego się mózgu, wrażliwego na wszelkie zaburzenia homeostazy, a zwłaszcza hormonów estrogenowych.

W pracy omówiono dotychczasowe dane literaturowe dotyczące wpływu najważniejszych plastyfikatorów na funkcjonowanie układu nerwowego.

FTALANY

Do powszechnie stosowanych plastyfikatorów należą ftalany, które są solami i estrami kwasu ftalowego. Najczęściej stosowanymi ftalanami są: ftalan dietyloheksyloxy (DEHP) stanowiący ponad połowę wszystkich produkowanych ftalanów, dibutyloxy (DBP), benzylowobutyloxy (BBP), dietyloxy (DEP) oraz diizononyloxy (DNIP) [36]. Znaczące stężenia ftalanów i ich metabolitów wykrywa się w surowicy krwi, moczu oraz w mleku ludzi i zwierząt. Wykazano także obecność ftalanów w preparatach medycznych i krwiopochodnych przechowywanych w plastikowych pojemnikach. Ftalany dostają się do organizmu najczęściej drogą pokarmową, przez skórę i w wyniku inhalacji. Co więcej, związki wnikające do organizmu za

pośrednictwem inhalacji wykazują dużo większe działanie toksyczne. Obecność ftalanów wykazano nie tylko w powietrzu w zakładach przemysłowych, ale także w kurzu wszystkich gospodarstw domowych. Jak wykazały jedyne do tej pory badania populacji Polaków przeprowadzone przez Strucińskiego i wsp. [63], we wszystkich analizowanych próbkach krwi stwierdzono znaczne ilości najczęściej stosowanych ftalanów. Wprawdzie związki te są szybko metabolizowane przez żywe organizmy, to jednak ludzie narażeni są na chroniczną ekspozycję w ciągu całego życia. Wykazano, że w przypadku samic ftalany mogą powodować powstawanie endometriozy oraz wywoływać nowotwory, co było związane z ich estrogennym działaniem [28]. Mimo to Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem zakwalifikowała BBP oraz DEHP do grupy 3, tj. związków nierakotwórczych dla człowieka. Nie wyklucza to innego niepożądanego, a wręcz niebezpiecznego działania. Ftalany są zdolne do przechodzenia przez barierę łożyskową i z łatwością dostają się do rozwijającego się płodu [39]. Doświadczenia przeprowadzone przez Swan i wsp. [64] jednoznacznie wykazały, że ftalany przechodzące przez łożysko do organizmu dziecka są wolniej metabolizowane i osiągają stężenia dwukrotnie wyższe niż w organizmie matki. Poza tym, ftalany wywołują zaburzenia pracy wątroby i nerek oraz zwiększają ryzyko zachorowania na alergię, astmę i nowotwory [12,70]. Badania przeprowadzone *in vivo* wykazały, że u młodych szczurów mających kontakt z tymi związkami obniża się zarówno liczba dojrzałych neuronów jak i ich prekursorów obecnych w obszarze hipokampa [59]. Udowodniono, że najczęściej stosowany ftalan - DEHP zaburza transmisję cholinergiczną w neuronach u *Drosophila melanogaster* [49] oraz hamuje proliferację i różnicowanie w neurocytach linii PC12 [10]. Wykazano również, że DEHP wywołuje apoptozę komórek neuroblastomy Neuro-2a przez aktywację kaspazy 3 oraz receptorów PPAR γ [41]. Dane epidemiologiczne opublikowane w 2012 r., potwierdziły udział DEHP w rozwoju zaburzeń psychicznych u dzieci, takich jak zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) oraz autyzmu [66]. Do tej pory jednak rola ftalanów w powstawaniu zaburzeń psychicznych nie została wyjaśniona, podobnie jak mechanizm ich działania w układzie nerwowym.

BISFENOL-A I TETRABROMOBISFENOL-A

Bisfenol-A będący jednym z pierwszych związków dodawanych do plastików nadal cieszy się popularnością, mimo iż obecne przepisy Unii Europejskiej i Stanów Zjednoczonych zakazują wykorzystywania go do produkcji zabawek i butelek dla dzieci. Związek ten stosowany jest jako dodatek do tworzyw sztucznych używanych np. do wytwarzania i wyścielania pojemników na żywność, a także jako przeciwutleniacz w produktach spożywczych. Bisfenol-A wykrywa się w 95% próbek ludzkiego moczu. Jego obecność wykazano również w licznych narządach i tkankach, takich jak krew, surowica płodowa, ludzkie mleko oraz łożysko [68]. Bisfenol-A działa silnie hepatotoksycznie uszkadzając komórki wątroby, może generować wolne rodniki (ROS) [24]. Liczne badania potwierdziły jego

estrogenopodobne działanie przez zdolność do łączenia się z klasycznymi receptorami estrogenowymi ER α i ER β [73,74], a także z błonowym receptorem estrogenowym GPR30 [13]. Ponadto BPA, jak i wcześniej wspomniane ftalany mogą oddziaływać na organizmy żywe pozareceptorowo, dodatkowych dowodów dostarczyły badania epigenetyczne wykazując, że obie grupy związków wpływają na proces metylacji białek histonowych zmieniając w ten sposób ekspresję genów [56].

Bisfenol-A z łatwością pokonuje barierę krew-mózg, a tym samym może wpływać na jego rozwój. W 2007 r. Kim i wsp. [34] wykazali, że BPA hamuje proliferację neuronalnych komórek progenitorowych. Udowodniono, że związek ten zmniejsza tempo neurogenezy w obrębie hipokampa noworodków myszy, których matki podczas ciąży otrzymywały odpowiednie dawki BPA [32]. Podobny efekt zaobserwowano w przypadku neuronalnych komórek progenitorowych w obrębie kory mózgowej płodów mysich w 14 dniu rozwoju embrionalnego. Bisfenol-A zaburzał cykl komórkowy oraz migrację neuronów [37]. Mimo zmniejszonej liczby komórek progenitorowych badacze obserwowali hiperplastyczny rozwój kory, co było najprawdopodobniej następstwem stymulacji proliferacji komórek gleju radialnego. Badania przeprowadzone w 2012 roku wykazały, że BPA ma bardzo silne powinowactwo do receptorów podobnych do receptorów estrogenowych typu γ (EER γ) w neuronach hipokampa [65] nasilając tworzenie wypustek synaptycznych. Bisfenol-A obniża o 40% liczbę neuronów w jądrze przykomorowym zaburzając funkcję osi podwzgórze-przysadka-gonady [3]. Konsekwencją działania BPA są więc również zaburzenia procesu prawidłowego kształtowania płci mózgu [38,69] oraz zachowania [21].

Tetrabromobisfenol-A, bromowana pochodna BPA, oprócz właściwości zmiękczających obniża również palność tworzyw sztucznych i z tego powodu zaliczany jest do grupy tzw. bromowanych opóźniaczy spalania (BRFs – brominated flame retardants). To powoduje, że jest on stosowany również jako dodatek do tekstyliów, mebli oraz urządzeń elektronicznych, zwłaszcza tych używanych w przemyśle lotniczym. Tetrabromobisfenol-A uwalnia się z tworzyw sztucznych podczas ich użytkowania. Znaczące dawki tego związku wykryto w powietrzu oraz kurzu w miejscach pracy (140 ng/g) oraz mieszkaniach (382 ng/g) [31,57]. Badania jednoznacznie wykazały obecność TBBPA we krwi osób tam przebywających, co jest skutkiem wdychanego wraz z powietrzem kurzu [57,58]. Należy również zaznaczyć, że TBBPA jest w środowisku naturalnym mikrobiologicznie przekształcany do BPA, wskutek czego w środowisku nadal znajdują się aktywne biologicznie cząsteczki.

Eksperymenty przeprowadzone na zwierzętach udowodniły, że TBBPA jest bardzo silną neurotoksyną. Może mieć niekorzystny wpływ na rozwój behawioralny dzieci, a nawet prowadzić do upośledzeń funkcji poznawczych [44]. Jest to tym bardziej niebezpieczne, gdyż stwierdzono akumulację TBBPA w różnych obszarach mózgu [45]. Badania *in vivo* potwierdzają również, że TBBPA wywołuje zaburzenia neurogenezy w obrębie hipokampa [53]. Związek ten wy-

kazuje działanie indukujące proces apoptozy w komórkach neuroblastomy ludzkiej linii SH-SY5Y oraz w komórkach ziarnistych mózdzku [2,50]. Badania *in vitro* dowiodły, że TBBPA działając jak agonista receptorów GABAA zaburza transmisję synaptyczną [26], a także hamuje działanie receptorów acetylocholinowych (AChR) w linii komórek neuroblastomy B35 oraz linii wyprowadzonej z nowotworu nadnerczy szczura PC12, różnicowanej w neurony. W badaniach *in vitro* prowadzonych na komórkach neuroblastomy SH-SY5Y stwierdzono również, że TBBPA indukuje powstawanie β -amyloidu [2] oraz generowanie ROS. W ten sposób może się przyczyniać do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych np. choroby Alzheimera [2,50,78].

POLICHLOROWANE BIFENYLE

Polichlorowane bifenyle to ogólna nazwa grupy związków organicznych powstających w wyniku zastąpienia części atomów wodoru w pierścieniach bifenylu atomami chloru. Możliwych jest 209 różnych kongenerów o różnym stopniu i miejscu podstawienia, a każdemu z kongenerów zostały nadane kolejne numery. Powszechnie używane komercyjnie były mieszaniny PCB, takie jak np. Aroclor, Clophen, Delor. Polichlorowane bifenyle, podobnie jak dioksyny, są uwalniane w procesach spalania różnych odpadów przemysłowych, stanowią niepożądane zanieczyszczenie niektórych środków ochrony roślin, a także występują jako zanieczyszczenie technicznych produktów przemysłowych, szpitalnych oraz komunalnych zawierających wszechobecne tworzywa sztuczne. W latach 70 i 80 ub.w. PCB powszechnie stosowano również jako dodatki do olejów w transformatorach energetycznych. W roku 2001 na konferencji w Sztokholmie 127 państw podpisało konwencję o zaprzestaniu ich produkcji i wycofaniu z użycia do roku 2025. Obecnie PCB, mimo iż jedynie znajdują się w wyprodukowanych już systemach zamkniętych incydentalnie, to dość często dostają się do środowiska. Jednak powszechność stosowania tych związków w latach ubiegłych oraz odporność na biodegradację powodują, że są nadal bardzo powszechnymi zanieczyszczeniami środowiskowymi. Lipofilność cząsteczek PCB rośnie wraz ze wzrostem ilości atomów chloru.

Związki te bardzo dobrze rozpuszczają się w tłuszczach i niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych, a ich rozpuszczalność w wodzie jest bardzo ograniczona. Wymienione właściwości sprawiają, że PCB w łatwy sposób ulegają bioakumulacji i biomagnifikacji w kolejnych ogniwach łańcucha pokarmowego [9]. Do wody przedostają się przede wszystkim cząsteczki o niskiej zawartości atomów chloru natomiast podobnie jak w przypadku TBBPA znaczne ilości PCB znajdują się w powietrzu oraz kurzu [15,35]. Stwierdzono również ich obecność jako zanieczyszczenia żywności (w szczególności kontenerami PCB52, 138 i 180) [8].

Polichlorowane bifenyle można w uproszczeniu podzielić na związki o budowie płaskiej (planarnej), których struktura przestrzenna przypomina budowę polichlorowanych dibenzo-p-dioksyn (przede wszystkim najbar-

dziej toksycznej 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny; TCDD) oraz nieplanarnej [1,7]. Miejsce podstawienia i liczba atomów chloru w cząsteczce chlorobifenylu decyduje o właściwościach chemicznych i fizycznych określonego kongeneru, jego zachowaniu w środowisku i toksyczności. Najbardziej toksycznymi kongenerami okazały się non-ortho chloro podstawione PCB, tj. 77, 126 i 169. Wymienione planarne PCB są analogami przestrzennymi TCDD, która jest najbardziej toksycznym związkiem wśród halogenowych węglowodorów aromatycznych. Ze względu na mechanizm działania non-ortho podstawione kongenery zalicza się do grupy PCB nazywanych dioksynopodobnymi (dioxin-like) w odróżnieniu od kontenerów PCB o budowie nieplanarnej, orto-podstawionych, nazywanych niepodobnymi do dioksyn (non-dioksyn-like) [22,61].

Polichlorowane bifenyle należą do grupy związków chemicznych mogących z powodzeniem naśladować działanie niektórych hormonów, tzw. endocrine disruptors i w konsekwencji wywoływać zaburzenia funkcjonowania układu endokrynnego zarówno u ludzi jak i zwierząt. Najwięcej publikacji dotyczy podobieństwa działania kongenerów PCB do hormonów tarczycy oraz hormonów steroidowych, głównie estradiolu [19,33,75,76,77].

Badania epidemiologiczne wykazały, że chroniczna ekspozycja na niewielkie dawki PCB powoduje dysfunkcję układu immunologicznego [47,48,55], powstawanie chorób układu krążenia [16,25], zwiększa zapadalność na dziecięcą białaczkę [30], zaburzenia procesów rozrodczych, niższą masę urodzeniową [6] oraz zaburza prawidłowy rozwój układu nerwowego [51,52,62].

Z badań doświadczalnych wynika, że kongenery PCB, takie jak 28, 52, 77, 126, 153 i 169 wywołują u zwierząt doświadczalnych zaburzenia behawioralne, które nasilają się z wiekiem [14]. Jak wielokrotnie wykazano PCB wpływają na rozwój dymorficznych struktur w obrębie podwzgórza zwierząt doświadczalnych. U gryzoni zarówno liczba komórek, jak i ich fenotyp w obrębie podwzgórza są zróżnicowane płciowo. Dotyczy to zwłaszcza obszaru jądra przykomorowego (AVPV). W tym regionie oprócz wymienionych różnic stwierdzono także zależne od płci różnice w ilości ER α jak i ekspresji kispetyny. Jądro przykomorowe jest bardzo istotne w przypadku dojrzewania fizycznego i behawioralnego samców szczurów. Różnice w liczbie receptorów ER α i neuronów wytwarzających kispetynę mają wpływ na efekty wywoływane przez PCB [4]. Badania przeprowadzone przez Dickersona i wsp. w 2011 roku wykazały, że okołoporodowa ekspozycja na PCB wpływa na organizację AVPV, wywołując efekt masykulinizujący i/lub defeminizujący w przypadku samic szczurów. Uzyskane efekty były podobne do wywołanych za pomocą działania estrogenów, co zdaniem autorów może sugerować przynajmniej częściowy mechanizm działania PCB za pomocą receptorów estrogenowych [11].

Liczne badania wykazały, że PCB mają zdolność generowania w komórkach nerwowych stresu oksydacyjnego (ROS) [23,42,43]. Udowodniono również, że techniczna

mieszanina PCB, Aroclor 1254, wywołuje śmierć komórek neuroblastomy SH-SY5Y, a sugerowanym mechanizmem jest wzrost ekspresji czynników transkrypcyjnych REST zarówno na poziomie mRNA, jak i białka [18]. REST jest czynnikiem transkrypcyjnym, który hamuje ekspresję genów neuronalnych w tkankach innych niż nerwowa. Białko to zostało znalezione również w neuronalnych komórkach progenitorowych i uważa się że działa tam jako regulator procesu neurogenezy przez jej hamowanie. Należy zauważyć, że zaburzenia aktywności REST zostały odnotowane w przypadku takich chorób jak choroba niedokrwienna mózgu, padaczka [60,79], płasawica Huntingtona [81], ból neuropatyczny [67] oraz choroba Parkinsona [80]. Badania na 6-dniowych noworodkach szczura wykazały, że PCB 95 podawany matkom w czasie trwania ciąży wywołuje spowolnienie wzrostu dendrytów, zmniejsza neuroplastyczność rozwijającego się mózgu oraz zaburza w komórkach nerwowych szlaki sygnałowe zależne od wapnia [40,79]. Co więcej, efekty te są swoiste dla danego rodzaju cząsteczki PCB. Na przykład kongenery PCB należące do grupy ND (niepodobnych do dioksyn) stymulują wzrost dendrytów, a mechanizm tego działania jest związany z aktywacją receptora RyR regulującego poziom wewnątrzkomórkowego wapnia [71,72]. Z kolei badania prowadzone nad działaniem PCB153 wykazały, że związek ten wpływa na poziom neuroprzekazników w mózgu szczurów, a działanie to zależy nie tylko od dawki, ale i od terminu podania. Jest to związane ze zmieniającą się w czasie rozwoju wrażliwością struktur mózgu [29]. Udowodniono również, że PCB118 wpływa na rozwój i różnicowanie komórek progenitorowych układu nerwowego za pomocą mechanizmu zbliżonego do działania hormonów tarczycy [20]. Zostało to potwierdzone w badaniach *in vitro*, w których komórki progenitorowe mózgu traktowane odpowiednią dawką PCB118 reagowały podobnie do traktowanych triiodotyroniną (T3). Liczne badania jednoznacznie wykazały, że PCB przenikające z organizmu matki przez łożysko do rozwijającego się płodu zaburza funkcjonowanie układu serotonergicznego [5].

Poza neuronami, ważną rolę w funkcjonowaniu mózgu spełniają również komórki gładkie, które modulują transmisję synaptyczną oraz tworzą odpowiednie środowisko do prawidłowego funkcjonowania neuronów. W wielu badaniach potwierdzono, że astrocyty wykazują ekspresję obu typów klasycznych receptorów estrogenowych (ER α jak i ER β) [41]. Do tej pory ukazały się nieliczne prace wskazujące, że PCB mogą zaburzać również funkcjonowanie komórek gładkich, a co za tym idzie prawidłową neuro- i synaptogenezę [46].

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę, że wszystkie z omówionych związków wykazują działanie estrogenne, co udowodniono w badaniach *in vivo* oraz *in vitro*, ich akumulacja w organizmie oraz środowiskowe narażenie zaburza prawidłowe różnicowanie i funkcjonowanie różnych populacji komórek nerwowych. Ponadto związki te wpływając na ge-

nerowanie ROS działają neurotoksycznie, a więc mogą się przyczyniać do powstawania bądź nasilania chorób neurodegeneracyjnych. W świetle cytowanych badań ftalany, BPA, TBBPA jak i PCB stanowią istotne zagrożenie dla zdrowia, prawidłowego rozwoju oraz funkcjonowania

ludzkiego mózgu, a także przyczyniać się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Należy jednak zaznaczyć, że mechanizm toksycznego działania tych związków wciąż nie został w pełni wyjaśniony i dlatego konieczne jest kontynuowanie badań w tej dziedzinie.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ahlborg U.G., Brouwer A., Fingerhut M.A., Jacobson J.L., Jacobson S.W., Kennedy S.W., Kettrup A.A., Koeman J.H., Poiger H., Rappe C., Safe S.H., Seegal R.F., Tuomisto J., van den Berg M.: Impact of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls on human and environmental health, with special emphasis on application of the toxic equivalency factor concept. *Eur. J. Pharmacol.*, 1992; 228: 179-199
- [2] Al-Mousa F., Michelangeli F.: Some commonly used brominated flame retardants cause Ca²⁺-ATPase inhibition, beta-amyloid peptide release and apoptosis in SH-SY5Y neuronal cells. *PLoS One*, 2012; 7: e33059
- [3] Bai Y., Chang F., Zhou R., Jin P.P., Matsumoto H., Sokabe M., Chen L.: Increase of anteroventral periventricular kisspeptin neurons and generation of E2-induced LH-surge system in male rats exposed perinatally to environmental dose of bisphenol-A. *Endocrinology*, 2011; 152: 1562-1571
- [4] Bateman H.L., Patisaul H.B.: Disrupted female reproductive physiology following neonatal exposure to phytoestrogens or estrogen specific ligands is associated with decreased GnRH activation and kisspeptin fiber density in the hypothalamus. *Neurotoxicology*, 2008; 29: 988-997
- [5] Boix J., Cauli O.: Alteration of serotonin system by polychlorinated biphenyls exposure. *Neurochem. Int.*, 2012; 60: 809-816
- [6] Braathen M., Derocher A.E., Wiig Ø., Sørmo E.G., Lie E., Skaare J.U., Jenssen B.M.: Relationships between PCBs and thyroid hormones and retinol in female and male polar bears. *Environ. Health Perspect.*, 2004; 112: 826-833
- [7] Brown M.M., Schneider U.A., Petrulis J.R., Bunce N.J.: Additive binding of polychlorinated biphenyls and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin to the murine hepatic Ah receptor. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1994; 129: 243-251
- [8] Brunelli L., Llansola M., Felipe V., Campagna R., Airoidi L., De Paola M., Fanelli R., Mariani A., Mazzeletti M., Pastorelli R.: Insight into the neuroproteomics effects of the food-contaminant non-dioxin like polychlorinated biphenyls. *J. Proteomics*, 2012; 75: 2417-2430
- [9] Carpenter D.O.: Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health. *Rev. Environ. Health*, 2006; 21: 1-23
- [10] Chen T., Yang W., Li Y., Chen X., Xu S.: Mono-(2-ethylhexyl) phthalate impairs neurodevelopment: inhibition of proliferation and promotion of differentiation in PC12 cells. *Toxicol. Lett.*, 2011; 201: 34-41
- [11] Dickerson S.M., Cunningham S.L., Patisaul H.B., Woller M.J., Gore A.C.: Endocrine disruption of brain sexual differentiation by developmental PCB exposure. *Endocrinology*, 2011; 152: 581-594
- [12] Dodson R.E., Nishioka M., Standley L.J., Perovich L.J., Brody J.G., Rudel R.A.: Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environ. Health Perspect.*, 2012; 120: 935-943
- [13] Dong S., Terasaka S., Kiyama R.: Bisphenol A induces a rapid activation of Erk1/2 through GPR30 in human breast cancer cells. *Environ. Pollut.*, 2011; 159: 212-218
- [14] Eriksson P., Jakobsson E., Fredriksson A.: Brominated flame retardants: a novel class of developmental neurotoxicants in our environment? *Environ. Health Perspect.*, 2001; 109: 903-908
- [15] Ertl H., Butte W.: Bioaccessibility of pesticides and polychlorinated biphenyls from house dust: in-vitro methods and human exposure assessment. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 2012; 22: 574-583
- [16] Everett C.J., Mainous A.G.3rd, Frithsen I.L., Player M.S., Matheson E.M.: Association of polychlorinated biphenyls with hypertension in the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ. Res.*, 2008; 108: 94-97
- [17] Faa G., Ekstrom J., Castagnola M., Gibo Y., Ottonello G., Fanos V.: A developmental approach to drug-induced liver injury in newborns and children. *Curr. Med. Chem.*, 2012; 19: 4581-4594
- [18] Formisano L., Guida N., Cocco S., Secondo A., Sirabella R., Ulianic L., Paturzo F., Di Renzo G., Canzoniero L.M.: The repressor element 1-silencing transcription factor is a novel molecular target for the neurotoxic effect of the polychlorinated biphenyl mixture aroclor 1254 in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2011; 338: 997-1003
- [19] Freyschuss B., Eriksson H.: Evidence for a direct effect of thyroid hormones on the hepatic synthesis of estrogen receptors in the rat. *J. Steroid Biochem.*, 1988; 31: 247-249
- [20] Fritsche E., Cline J.E., Nguyen N.H., Scanlan T.S., Abel J.: Polychlorinated biphenyls disturb differentiation of normal human neural progenitor cells: clue for involvement of thyroid hormone receptors. *Environ. Health Perspect.*, 2005; 113: 871-876
- [21] Fujimoto T., Kubo K., Aou S.: Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats. *Brain Res.*, 2006; 1068: 49-55
- [22] Giesy J.P., Kannan K., Blankenship A.L., Jones P.D., Hilscherova K.: Dioxin-like and non-dioxin-like toxic effects of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for risk assessment. *Cent. Eur. J. Public Health*, 2000; 8 (Suppl. 1): 43-45
- [23] Glauert H.P., Tharappel J.C., Lu Z., Stemm D., Banerjee S., Chan L.S., Lee E.Y., Lehmler H.J., Robertson L.W., Spear B.T.: Role of oxidative stress in the promoting activities of pcbs. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2008; 25: 247-250
- [24] Hassan Z.K., Elobeid M.A., Virk P., Omer S.A., ElAmin M., Daghastani M.H., AlOlayan E.M.: Bisphenol A induces hepatotoxicity through oxidative stress in rat model. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2012; 2012: 194829
- [25] Helyar S.G., Patel B., Headington K., El Assal M., Chatterjee P.K., Pacher P., Mabley J.G.: PCB-induced endothelial cell dysfunction: role of poly(ADP-ribose) polymerase. *Biochem. Pharmacol.*, 2009; 78: 959-965
- [26] Hendriks H.S., van Kleef R.G., van den Berg M., Westerink R.H.: Multiple novel modes of action involved in the in vitro neurotoxic effects of tetrabromobisphenol-A. *Toxicol. Sci.*, 2012; 128: 235-246
- [27] Heudorf U., Mersch-Sundermann V., Angerer J.: Phthalates: toxicology and exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2007; 210: 623-634
- [28] Hong E.J., Ji Y.K., Choi K.C., Manabe N., Jeung E.B.: Conflict of estrogenic activity by various phthalates between in vitro and in vivo models related to the expression of Calbindin-D9k. *J. Reprod. Dev.*, 2005; 51: 253-263
- [29] Honma T., Suda M., Miyagawa M., Wang R.S., Kobayashi K., Segiguchi S.: Alteration of brain neurotransmitters in female rat of

- fspring induced by prenatal administration of 16 and 64 mg/kg of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB153). *Ind. Health*, 2009; 47: 11-21
- [30] Jacobson J.L., Jacobson S.W., Humphrey H.E.: Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotoxicol. Teratol.*, 1990; 12: 319-326
- [31] Jakobsson K., Thuresson K., Rylander L., Sjödin A., Hagmar L., Bergman Å.: Exposure to polibrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A among computer technicians. *Chemosphere*, 2002; 46: 709-716
- [32] Jang Y.J., Park H.R., Kim T.H., Yang W.J., Lee J.J., Choi S.Y., Oh S.B., Lee E., Park J.H., Kim H.P., Kim H.S., Lee J.: High dose bisphenol A impairs hippocampal neurogenesis in female mice across generations. *Toxicology*, 2012; 296: 73-82
- [33] Jansen H.T., Cooke P.S., Porcelli J., Liu T.C., Hansen L.G.: Estrogenic and antiestrogenic actions of PCBs in the female rat: in vitro and in vivo studies. *Reprod. Toxicol.*, 1993; 7: 237-248
- [34] Kim K., Son T.G., Kim S.J., Kim H.S., Kim T.S., Han S.Y., Lee J.: Suppressive effects of bisphenol A on the proliferation of neural progenitor cells. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 2007; 70: 1288-1295
- [35] Knobeloch L., Turyk M., Imm P., Anderson H.: Polychlorinated biphenyls in vacuum dust and blood of residents in 20 Wisconsin households. *Chemosphere*, 2012; 86: 735-740
- [36] Koch H.M., Rossbach B., Drexler H., Angerer J.: Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates – determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environ. Res.*, 2003; 93: 177-185
- [37] Komada M., Asai Y., Morii M., Matsuki M., Sato M., Nagao T.: Maternal bisphenol A oral dosing relates to the acceleration of neurogenesis in the developing neocortex of mouse fetuses. *Toxicology*, 2012; 295: 31-38
- [38] Kubo K., Arai O., Omura M., Watanabe R., Ogata R., Aou S.: Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci. Res.*, 2003; 45: 345-356
- [39] Latini G., De Felice C., Verrotti A.: Plasticizers, infant nutrition and reproductive health. *Reprod. Toxicol.*, 2004; 19: 27-33
- [40] Lein P.J., Yang D., Bachstetter A.D., Tilson H.A., Harry G.J., Mervis R.F., Kodavanti P.R.: Ontogenetic alterations in molecular and structural correlates of dendritic growth after developmental exposure to polychlorinated biphenyls. *Environ. Health Perspect.*, 2007; 115: 556-563
- [41] Lin C.H., Chen T.J., Chen S.S., Hsiao P.C., Yang R.C.: Activation of Trim17 by PPAR γ is involved in di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)-induced apoptosis on Neuro-2a cells. *Toxicol. Lett.*, 2011; 206: 245-251
- [42] Liu Y., Smart J.T., Song Y., Lehmler H.J., Robertson L.W., Duffel M.W.: Structure-activity relationships for hydroxylated polychlorinated biphenyls as substrates and inhibitors of rat sulfotransferases and modification of these relationships by changes in thiol status. *Drug Metab. Dispos.*, 2009; 37: 1065-1072
- [43] Lyng G.D., Seegal R.F.: Polychlorinated biphenyl-induced oxidative stress in organotypic co-cultures: experimental dopamine depletion prevents reductions in GABA. *Neurotoxicology*, 2008; 29: 301-308
- [44] Mariussen E., Fonnum F.: The effect of brominated flame retardants on neurotransmitter uptake into rat brain synaptosomes and vesicles. *Neurochem. Int.*, 2003; 43: 533-542
- [45] Nakajima A., Saigusa D., Tetsu N., Yamakuni T., Tomioka Y., Hishinuma T.: Neurobehavioral effects of tetrabromobisphenol A, a brominated flame retardant, in mice. *Toxicol. Lett.*, 2009; 189: 78-83
- [46] Parent A.S., Naveau E., Gerard A., Bourguignon J.P., Westbrook G.L.: Early developmental actions of endocrine disruptors on the hypothalamus, hippocampus, and cerebral cortex. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.*, 2011; 14: 328-345
- [47] Park H.Y., Hertz-Picciotto I., Petrik J., Palkovicova L., Kocan A., Trnovec T.: Prenatal PCB exposure and thymus size at birth in neonates in Eastern Slovakia. *Environ. Health Perspect.*, 2008; 116: 104-109
- [48] Park J.S., Bergman A., Linderholm L., Athanasiadou M., Kocan A., Petrik J., Drobna B., Trnovec T., Charles M.J., Hertz-Picciotto I.: Placental transfer of polychlorinated biphenyls, their hydroxylated metabolites and pentachlorophenol in pregnant women from eastern Slovakia. *Chemosphere*, 2008; 70: 1676-1684
- [49] Ran D., Cai S., Wu H., Gu H.: Di (2-ethylhexyl) phthalate modulates cholinergic mini-presynaptic transmission of projection neurons in *Drosophila* antennal lobe. *Food Chem. Toxicol.*, 2012; 50: 3291-3297
- [50] Reistad T., Mariussen E., Ring A., Fonnum F.: In vitro toxicity of tetrabromobisphenol-A on cerebellar granule cells: cell death, free radical formation, calcium influx and extracellular glutamate. *Toxicol. Sci.*, 2007; 96: 268-278
- [51] Roegge C.S., Schantz S.L.: Motor function following developmental exposure to PCBs and/or MEHG. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2006; 28: 260-277
- [52] Rogan W.J., Ragan N.B.: Some evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2007; 210: 659-667
- [53] Saegusa Y., Fujimoto H., Woo G.H., Ohishi T., Wang L., Mitsumori K., Nishikawa A., Shibutani M.: Transient aberration of neuronal development in the hippocampal dentate gyrus after developmental exposure to brominated flame retardants in rats. *Arch. Toxicol.*, 2012; 86: 1431-1442
- [54] Schettler T.: Human exposure to phthalates via consumer products. *Int. J. Androl.*, 2006; 29: 134-139
- [55] Selgrade M.K.: Immunotoxicity: the risk is real. *Toxicol. Sci.*, 2007; 100: 328-332
- [56] Singh S., Li S.S.: Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol a and phthalates. *Int. J. Mol. Sci.*, 2012; 13: 10143-10153
- [57] Sjödin A., Carlsson H., Thuresson K., Sjölin S., Bergman Å., Ostman C.: Flame retardants in indoor air at an electronics recycling plant and at other work environments. *Environ. Sci. Technol.*, 2001; 35: 448-454
- [58] Sjödin A., Patterson D.G., Bergman A.: A review on human exposure to brominated flame retardants - particularly polybrominated diphenyl ethers. *Environ. Int.*, 2003; 29: 829-839
- [59] Smith C.A., Macdonald A., Holahan M.R.: Acute postnatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate adversely impacts hippocampal development in the male rat. *Neuroscience*, 2011; 193: 100-108
- [60] Spencer E.M., Chandler K.E., Haddley K., Howard M.R., Hughes D., Belyaev N.D., Coulson J.M., Stewart J.P., Buckley N.J., Kipar A., Walker M.C., Quinn J.P.: Regulation and role of REST and REST4 variants in modulation of gene expression in vivo and in vitro in epilepsy models. *Neurobiol. Dis.*, 2006; 24: 41-52
- [61] Stenberg M., Andersson P.L.: Selection of non-dioxin-like PCBs for in vitro testing on the basis of environmental abundance and molecular structure. *Chemosphere*, 2008; 71: 1909-1915
- [62] Stewart P.W., Lonky E., Reihman J., Pagano J., Gump B.B., Darvill T.: The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children. *Environ. Health Perspect.*, 2008; 116: 1416-1422
- [63] Struciński P., Góralczyk K., Ludwicki J. K., Czaja K., Hernik A., Korcz W.: Poziom wybranych insektycydów chloroorganicznych, polichlorowanych bifenyli, ftalanów i per fluorowanych związków alifatycznych we krwi – badanie WWF Polska. *Roczn. PZH*, 2006; 57: 99-112
- [64] Swan S.H., Main K.M., Liu F., Stewart S.L., Kruse R.L., Calafat A.M., Mao C.S., Redmon J.B., Ternand C.L., Sullivan S., Teague J.L., Study for Future Families Research Team: Decrease in anogenital distan-

ce among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ. Health Perspect.*, 2005; 113: 1056-1061

[65] Tanabe N., Yoshino H., Kimoto T., Hojo Y., Ogiue-Ikeda M., Shimohigashi Y., Kawato S.: Nanomolar dose of bisphenol A rapidly modulates spinogenesis in adult hippocampal neurons. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2012; 351: 317-325

[66] Testa C., Nuti F., Hayek J., De Felice C., Chelli M., Rovero P., Latini G., Papini A.M.: Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders. *ASN Neuro*, 2012; 4: 223-229

[67] Uchida H., Ma L., Ueda H.: Epigenetic gene silencing underlies C-fiber dysfunctions in neuropathic pain. *J. Neurosci.*, 2010; 30: 4806-4814

[68] Vandenberg L.N., Hauser R., Marcus M., Olea N., Welshons W.V.: Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod. Toxicol.*, 2007; 24: 139-177

[69] Vandenberg L.N., Maffini M.V., Wadia P.R., Sonnenschein C., Rubin B.S., Soto A.M.: Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology*, 2007; 148: 116-127

[70] Wang Y.C., Chen H.S., Long C.Y., Tsai C.F., Hsieh T.H., Hsu C.Y., Tsai E.M.: Possible mechanism of phthalates-induced tumorigenesis. *Kaohsiung J. Med. Sci.*, 2012; 28 (Suppl. 7): S22-S27

[71] Wayman G.A., Bose D.D., Yang D., Lesiak A., Bruun D., Impey S., Ledoux V., Pessah I.N., Lein P.J.: PCB-95 modulates the calcium-dependent signaling pathway responsible for activity-dependent dendritic growth. *Environ. Health Perspect.*, 2012; 120: 1003-1009

[72] Wayman G.A., Yang D., Bose D.D., Lesiak A., Ledoux V., Bruun D., Pessah I.N., Lein P.J.: PCB-95 promotes dendritic growth via ryanodine receptor-dependent mechanisms. *Environ. Health Perspect.*, 2012; 120: 997-1002

[73] Welshons W.V., Nagel S.C., vom Saal F.S., Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, 2006; 147 (Suppl. 6): S56-S69

[74] Wetherill Y.B., Akingbemi B.T., Kanno J., McLachlan J.A., Nadal A., Sonnenschein C., Watson C.S., Zoeller R.T., Belcher S.M.: In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod. Toxicol.*, 2007; 24: 178-198

[75] Wójtowicz A., Ropstad E., Gregoraszczyk E.: Estrous cycle dependent changes in steroid secretion by pig ovarian cells in vitro to polychlorinated biphenyl (PCB 153). *Endocr. Regul.*, 2001; 35: 223-228

[76] Wójtowicz A.K., Goch M., Gregoraszczyk E.L.: Polychlorinated biphenyls (PCB 153 and PCB 126) action on conversion of 20-hydroxylated cholesterol to progesterone, androstenedione to testosterone, and testosterone to estradiol 17beta. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2005; 113: 464-470

[77] Wójtowicz A.K., Gregoraszczyk E.L., Lyche J.L., Ropstad E.: Time dependent and cell-specific action of polychlorinated biphenyls (PCB 153 and PCB 126) on steroid secretion by porcine theca and granulosa cells in mono- and co-culture. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2000; 51: 555-568

[78] Xue Y., Gu X., Wang X., Sun C., Xu X., Sun J., Zhang B.: The hydroxyl radical generation and oxidative stress for the earthworm *Eisenia fetida* exposed to tetrabromobisphenol A. *Ecotoxicology*, 2009; 18: 693-699

[79] Yang D., Kim K.H., Phimister A., Bachstetter A.D., Ward T.R., Stackman R.W., Mervis R.F., Wisniewski A.B., Klein S.L., Kodavanti P.R., Anderson K.A., Wayman G., Pessah I.N., Lein P.J.: Developmental exposure to polychlorinated biphenyls interferes with experience-dependent dendritic plasticity and ryanodine receptor expression in weanling rats. *Environ. Health Perspect.*, 2009; 117: 426-435

[80] Yu M., Cai L., Liang M., Huang Y., Gao H., Lu S., Fei J., Huang F.: Alteration of NRSF expression exacerbating 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced cell death of SH-SY5Y cells. *Neurosci. Res.*, 2009; 65: 236-244

[81] Zuccato C., Tartari M., Crotti A., Goffredo D., Valenza M., Conti L., Cataudella T., Leavitt B.R., Hayden M.R., Timmusk T., Rigamonti D., Cattaneo E.: Huntingtin interacts with REST/NRSF to modulate the transcription of NRSE-controlled neuronal genes. *Nat. Genet.*, 2003; 35: 76-83

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.