

Received: 2017.01.19
Accepted: 2017.09.28
Published: 2017.12.31

Wpływ dysruptorów endokrynnych na funkcje organizmu

The effects of endocrine disrupting chemicals on the human organism

Karolina Kulik-Kupka, Justyna Nowak, Ilona Korzonek-Szlacheta,
Barbara Zubelewicz-Szkodzińska

Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Rozwój cywilizacyjny, oprócz poprawy jakości życia ludzi, spowodował także zwiększające się zanieczyszczenie środowiska. Według szacunków w środowisku krąży 80000-100000 wcześniej nieznanymi substancji chemicznych. Do nich zalicza się substancje określane jako dysruptory endokrynnie (EDC – endocrine disrupting chemicals), czyli substancje naturalnie występujące w żywności, a także środowisku lub zaliczane do zanieczyszczeń. EDC powodują zmianę w funkcjonowaniu układu hormonalnego oddziałując na pozostałe funkcje organizmu. Do dysruptorów endokrynnych zalicza się m.in. bisfenol A, ftalany, polichlorowane bifenyle, a także dioksyny. Niektóre związki (bisfenol A, ftalany) są wykorzystywane w produkcji przedmiotów codziennego użytku np. plastikowe pojemniki do przechowywania żywności, butelki, perfumy, szampony, lakiery do paznokci, odzież przeciwdeszczowa, także sprzęt medyczny. Dysruptory endokrynnie są odkładane w tkance tłuszczowej, ich obecność wykryto również w płynach biologicznych: surowicy, moczu, mleku, a także płynie owodniowym. Narażenie na działanie związków zaliczanych do EDC może wywołać wystąpienie wielu negatywnych skutków zdrowotnych. Ekspozycja na bisfenol A może mieć wpływ na występowanie m.in. cukrzycy, otyłości, zespołu metabolicznego, nowotworów, zaburzeń płodności. Ftalany zaliczane do karcinogenów mogą wpływać także na zmniejszenie liczby plemników, obniżenie stężenia testosteronu, uszkodzenie wątroby, nerek, serca. Właściwości rakotwórcze wykazują także dioksyny. Narażenie prenatalne na oddziaływanie polichlorowanych bifenyli (PCB) powiązано natomiast z obniżeniem IQ potomstwa. PCB oddziałują na układ immunologiczny zwiększając podatność na zakażenia.

W artykule, na podstawie przeglądu piśmiennictwa bazy medycznej PubMed-NCBI oraz Polskiej Bibliografii Lekarskiej z lat 2005-2016, omówiono dysruptory endokrynnie oraz ich wpływ na organizm człowieka.

Słowa kluczowe:

dysruptory endokrynnie • bisfenol A • ftalany • polichlorowane bifenyle • dioksyny

Summary

The development of civilization has not only improved the quality of life, but it is also responsible for increasing environmental pollution. Between 80000-100000 previously unknown chemicals have been estimated to circulate in the air. They include substances known as endocrine disrupting chemicals (EDC). These substances can naturally be found in the environment and food, or are classified as pollutants. EDCs are said to change the functionality of the endocrine system and, in this way, exert an influence on other body functions. Substances such as bisphenol A, phthalates, polychlorinated biphenyls and dioxins are part

	of the endocrine disrupting chemicals. Some of these compounds (bisphenol A, phthalates) are used in the production of daily necessities like plastic food storage containers, bottles, perfumes, and shampoos. Endocrine disrupting chemicals accumulate in the adipose tissue and have been detected in biological fluids, namely serum, urine, breast milk and amniotic fluid. Exposure to EDC may cause many negative health effects. Bisphenol A, for example, can lead to diabetes, obesity, metabolic syndrome, cancer, or fertility disorders. Classified as carcinogens, phthalates can cause reduced sperm count and testosterone levels, as well as damage to the liver, kidneys and the heart. Dioxins have also been found to exhibit carcinogenic properties. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) has been linked to decreased IQ of offspring, among other problems. This article is a review of publications available on the medical databases such as Polish Medical Bibliography and PubMed-NCBI from the years 2005-2016, which covered endocrine disrupting chemicals and their influence on human beings.
Key words:	endocrine disruptors • bisphenol A • phthalates • polychlorinated biphenyls • dioxins
GICID:	01.3001.0010.7748
DOI:	10.5604/01.3001.0010.7748
Word count:	3886
Tables:	–
Figures:	–
References:	37

Adres autorki: mgr Karolina Kulik-Kupka, Zakład Profilaktyki Chorób Żywieniowozależnych Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Piekarska 18, 41-902 Bytom; e-mail: karolina_kulik@interia.pl

WSTĘP

Rozwój cywilizacyjny oraz powstanie i rozwój nowych technologii wpływają na poprawę warunków życia ludzi. Potrzeba rozwoju powoduje pojawianie się coraz więcej dóbr konsumpcyjnych, do produkcji których wykorzystywane są materiały tworzone z różnych związków chemicznych. W ostatnich latach skład, rodzaj, a także liczba wykorzystywanych materiałów zmieniała się, tak jak zmieniające się warunki życia. Coraz większy postęp techniczny i technologiczny powodują jednak wzrost skażenia środowiska. Szacuje się, iż w globalnym środowisku krąży 80000-100000 wcześniej nieznanymi, sztucznie zsyntetyzowanych substancji chemicznych [23].

Dysruptory endokrynne (EDC - endocrine disrupting chemicals) to związki chemiczne, które występują naturalnie w żywności i środowisku lub jako zanieczyszczenia. Dostępnych jest kilka definicji tych substancji. Według WHO (World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia) dysruptory endokrynne są substancjami egzogennymi lub mieszaninami substancji, które wpływają na zmianę funkcjonowania układu hormonalnego wywołując niekorzystne skutki w organizmie człowieka, jego potomstwie lub subpopulacji [26].

Dysruptory endokrynne są grupą niejednorodnych substancji zarówno naturalnych, jak i syntetycznych. Wię-

szość z nich ma grupy fenolowe, dzięki czemu mogą wpływać na syntezę hormonów steroidowych oraz wykazywać powinowactwo do receptorów hormonów. Ich podobieństwo do steroidów wyjaśnia możliwość ich współdziałania z receptorami hormonów steroidowych w tym estrogenów, androgenów i progesteronu. Może to spowodować rozwój wielu zaburzeń metabolicznych oraz chorób nowotworowych. EDC mogą ulegać akumulacji w tkance tłuszczowej. Lipofilne dysruptory endokrynne wydzielają się z adipocytów, następnie wiążą się z receptorami tkankowymi lub komórkowymi przez co blokują lub imitują odpowiedź hormonalną. Oprócz tkanki tłuszczowej ich zawartość wykryto również w płynach biologicznych: surowicy, mleku, moczu oraz płynie owodniowym. Szacując możliwe skutki narażenia na EDC należy uwzględnić wiek osoby narażonej, gdyż młodsze organizmy wykazują większą podatność na ich oddziaływanie, np. narażenie płodu może spowodować występowanie zaburzeń rozwojowych oraz zmian epigenetycznych. Ważne jest również to, iż dysruptory endokrynne wykazują działanie już w niższych dawkach niż dawki toksyczne. Ponadto należy również uwzględnić to, że między czasem narażenia na działanie tych związków a wystąpieniem pierwszych objawów chorobowych może minąć wiele czasu. Człowiek zwykle nie jest narażony na działanie tylko jednej konkretnej substancji, lecz mieszaniny różnych substancji, które mogą działać synergicznie lub antagonistycznie [23,26].

W artykule podano najważniejsze informacje dotyczące wybranych dysruptorów endokrynnych oraz ich oddziaływania na organizm człowieka. Wykorzystano piśmiennictwo bazy medycznej PubMed-NCBI oraz Polskiej Bibliografii Lekarskiej z lat 2005-2016 dotyczącego dysruptorów endokrynnych i ich wpływu na organizm człowieka. Ze względu na szeroki zakres zagadnienia (dużą liczbę substancji zaliczanych do dysruptorów endokrynnych) uwzględniono jedynie najpowszechniej wykorzystywane w przemyśle. Do wyszukiwania piśmiennictwa wykorzystano następujące słowa kluczowe oraz ich kombinacje: dysruptory endokrynnie (endocrine disruptors), bisfenol A (bisphenol A), ftalany (phthalates), polichlorowane bifenyle (polychlorinated biphenyls), dioksyne (dioxins), wpływ (influence), narażenie (risk), skutki zdrowotne (health effects), bezpłodność (infertility), cukrzyca (diabetes), otyłość (obesity), choroby nowotworowe (neoplastic diseases), rak (cancer), dzieci (children), osoby dorosłe (adults). Do przeglądu zakwalifikowano zarówno prace przeglądowe, jak i doświadczalne w języku polskim i angielskim.

Bisfenol A

Bisfenol A (2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan, BPA) to organiczny związek chemiczny należący do grupy fenoli, który powstaje w reakcji fenolu z acetonem w wysokiej temperaturze, niskim PH oraz z udziałem katalizatorów. Po raz pierwszy został zsyntetyzowany w 1891 r. przez rosyjskiego chemika Aleksandra Dianina [13, 22, 31].

BPA jest związkiem szeroko stosowanym w przemyśle, m.in. jako środek zmniejszający palność oraz substancja wyjściowa stosowana do produkcji innych środków opóźniających zapłon. Wykorzystywany jest jako fungicyd, składnik klejów do elementów elektronicznych, stabilizator wykorzystywany do produkcji PCV, składnik płynów hamulcowych, do produkcji żywic poliestrowych, poliakrylowych, polisulfonowych do powlekania wewnętrznej strony puszek metalowych oraz powłok zbiorników wody pitnej. Bisfenol A znajduje się także w przedmiotach codziennego użytku np. plastikowych pojemnikach do przechowywania żywności, butelkach, tworzywach sztucznych (części elektroniczne, płyty DVD oraz CD), perfumach, dezodorantach, szamponach, lekach wykorzystywanych w stomatologii, zabawkach, butelkach, talerzach oraz smoczkach dla dzieci. Na oddziaływanie BPA narażeni jesteśmy również podczas robienia zakupów, gdyż substancja ta znajduje się na powierzchni papieru do drukarek termicznych sporządzających wydruki z bankomatu oraz paragonów [6,14,22,31]. Tak szerokie zastosowanie 2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propanu powoduje jego bardzo dużą emisję do środowiska. Bisfenol A skaża powietrze, środowisko wodne oraz wtórnie świat wodnych zwierząt i roślin [24]. Narażenie na BPA następuje drogą oddechową, pokarmową oraz dermalną [11]. W niewielkich ilościach związek może migrować do żywności (w wyniku uszkodzenia plastiku, powłoki wyprodukowanej z zastosowaniem żywicy epoksydowej oraz w wyniku działania wysokiej temperatury na produkty, w których skład

wchodzi BPA). Prawdopodobieństwo przedostawania się BPA do żywności wzrasta w czasie kontaktu opakowań go zawierających z płynami zasadowymi lub kwaśnymi (soki), mechanicznych obciążeniach np. zginięcie oraz w sytuacjach częstego użytkowania tych produktów, gdyż wielokrotne przemywanie wodą wypłukuje związek [22].

Obecność bisfenolu A stwierdzono w łożysku i krwi pępowinowej, mleku kobiet, moczu, krwi noworodków oraz płynie owodniowym. Związek jest zaliczany do ksenoestrogenów, czyli egzogennych substancji, które wykazują aktywność estrogenów. BPA kwalifikowany jest jednak do stosunkowo słabych ksenoestrogenów, ponieważ w porównaniu z 17 β -estradiolem jego powinowactwo do ER α i ER β jest 1000-10000 razy mniejsze. Jednak w niskich stężeniach BPA również indukuje odpowiedź, podobnie jak w czasie stymulacji estrogenami [12]. Narażenie na bisfenol A może spowodować wystąpienie wielu działań niepożądanych. Wśród kobiet stwierdzono wpływ 2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propanu na rozwój nowotworów macicy, jajnika, cukrzycy, otyłości, zespołu metabolicznego, przedwczesnego dojrzewania, zaburzenia w rozwoju narządów rodnych, a także płodności, trudności zarówno z zająciem w ciążę jak i jej utrzymaniem. Przypuszcza się, iż związek ten może również wpływać na występowanie zespołu policystycznych jajników. Wśród mężczyzn badania potwierdzają jego wpływ na jakość nasienia. Długotrwała ekspozycja może natomiast zwiększać ryzyko wystąpienia raka stercza [17,22,25].

Ftalany

Ftalany to sole i estry kwasu ftalowego, zalicza się do nich: ftalan di-2-etyloheksylowy (DEHP), dioktylowy (DOP), ftalan diizonyloowy (DINP), diizodecylowy (DIDP), diizobutylowy (DIBP), di-n-butylowy (DBP) oraz benzobutylowy (BBP). Ftalany stosuje się jako plastifikatory nadające elastyczność oraz twardość plastikowym materiałom (np. przeciwdeszczowa odzież, wykładziny winylowe, plastiki samochodowe, zmywacze tłuszczów, kosmetyki np. szampony, mydło, lakiery do włosów i paznokci), wchodzi także w skład produktów z poliwinylu (m.in. plastikowe woreczki, pojemniki na krew, cewniki, zabawki). Ponadto związki te stosuje się do produkcji żywic ftalanowo-glicerynowych, klejów (syntetyczna guma Arabska), odświeżaczy powietrza, detergentów i środków czyszczących. Ftalany di-2-etyloheksylowy, di-n-butylowy oraz benzobutylowy są zakazane do produkcji barwników kosmetycznych oraz zabawek i wyrobów przeznaczonych dla dzieci [8,27]. Głównym źródłem narażenia na ftalany jest skażona nimi żywność, gdyż związki te mogą przechodzić do niej z opakowań oraz w procesie technologicznym [27]. Inne możliwości narażenia to kontakt ze skórą (kosmetyki) oraz oddechowo (mogą migrować do powietrza i kurzu). Ftalany podobnie jak inne komponenty plastików, mogą przechodzić przez barierę łożyskową. Działając jako dysruptory endokrynnie mogą spowodować występowanie wielu zaburzeń u mężczyzn i u kobiet. U mężczyzn

narażenie na nie może powodować występowanie m.in. następujących zaburzeń: obniżenie liczby plemników, niezstępowanie jąder, małe (niedorozwinięte) narządy męskie już przy urodzeniu, obniżenie stężenia testosteronu we krwi, występowanie łagodnych guzów jąder. U kobiet natomiast może dojść do przedwczesnego dojrzewania piersi, uszkodzenia wątroby, nerek, serca. Związki są uważane również za alergen (astma) i karcynogeny. Ftalany zaburzają funkcjonowanie tarczycy, przysadki, wpływają na obniżenie zdolności poznawczych np. orientację przestrzenną, pamięć, percepcję, powodują nadmierną aktywność ruchową, zaburzenia zachowania (agresja), zubożenie kontaktów społecznych [23]

Polichlorowane bifenyle

Polichlorowane bifenyle (PCB) to grupa związków organicznych, które powstają w wyniku zastąpienia części atomów wodoru w pierścieniach bifenylu atomami chloru. Są uwalniane w procesach spalania odpadów przemysłowych, mogą występować jako zanieczyszczenie technicznych produktów przemysłowych, komunalnych, szpitalnych, które zawierają tworzywa sztuczne. Polichlorowane bifenyle mogą też zanieczyszczać niektóre środki ochrony roślin. W latach 70 i 80 XX w. były stosowane jako dodatki do olejów w transformatorach energetycznych. Na konferencji, w 2001 r. w Sztokholmie 127 państw podpisało konwencję dotyczącą zaprzestania produkcji PCB i wycofania ich użycia do 2025 r. Jednak powszechne ich stosowanie w ubiegłych latach oraz odporność na biodegradację powodują, iż polichlorowane bifenyle powszechnie zanieczyszczają środowisko. Właściwości PCB, takie jak dobra rozpuszczalność w tłuszczach oraz organicznych rozpuszczalnikach niepolarnych, a także ograniczona rozpuszczalność w wodzie powodują, iż ulegają one bioakumulacji i biomagnifikacji w kolejnych ogniach łańcucha pokarmowego. Znaczne ich ilości znajdują się również w powietrzu oraz kurzu [30]. PCB negatywnie wpływają na organizm człowieka. Przez bezpośrednie oddziaływanie na tarczycę (doprowadzając do hiperplazji lub hipertrofii) mogą wpływać na obniżenie stężenia hormonów tarczycy (tyroksyny oraz trójiodotyroniny). Podobna budowa przestrzenna fragmentu tych hormonów oraz PCB może zaburzać homeostazę hormonów gruczołu tarczowego w wyniku oddziaływania przez polichlorowane bifenyle na ich receptory. Niektóre z polichlorowanych bifenyli (przede wszystkim ich hydroksylowane metabolity) mogą wykazywać większe powinowactwo (4-8-krotnie większe) do białka przenoszącego hormony tarczycy. PCB mogą także wywoływać niedoczynność tarczycy zaburzając wydzielanie hormonów przysadki mózgowej oraz neurohormonów podwzgórza. Narażenie płodu oraz kobiet w ciąży na oddziaływanie polichlorowanych bifenyli również powoduje występowanie negatywnych skutków zdrowotnych. Narażenie kobiet w ciąży powiązane z wystąpieniem u nich zaburzeń czynności tarczycy oraz zaburzeń rozwoju psychomotorycznego dzieci. Narażenie prenatalne wpływa także na obniżenie wartości IQ u potomstwa oraz zwiększa podatność na stres. PCB mogą

także modyfikując wpływ na układ immunologiczny doprowadzając do zwiększenia podatności na zakażenia. Narażenie na polichlorowane bifenyle powiązane także m.in. ze wzrostem ryzyka występowania nowotworów oraz z zaburzeniami czynności śródbłonna naczyń krwionośnych (czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy, nadciśnienia, a także innych chorób układu krążenia) [28].

Fluoropolimery

Fluoropolimery (PFC) to grupa kilkuset związków, wśród których najczęściej są używanymi PFOS (perfluorooctan sulfonate), PFOA (kwas perfluorooctanowy) oraz polytetrafluorethylen (PTFE), znany jako teflon. PTFE służy jako specjalna, nieprzyczepna powłoka naczyń kuchennych, a także jako GoreTex w odzieży perspirabilnej. Wykorzystywany jest również w medycynie (dreny), kosmetologii oraz technice samochodowej, budowlanej, a także elektrotechnice. Fluoropolimery są odporne na wysokie temperatury, wodę i tłuszcz (buty, materiały przeciwdeszczowe, wnętrza patelni, opakowania na pożywienie). Związki te migrują do żywności, wody, kurzu przez co dostają się do łańcucha pokarmowego. Wpływ ich toksycznego oddziaływania na organizm ludzki jest wciąż tematem dyskusyjnym [23].

Dioksyny

Dioksyny są związkami chemicznymi zaliczanymi do trwałych zanieczyszczeń organicznych, obejmują grupę 75 kongenerów polichlorowanych dibenzo-p-dioksyn (PCDD) oraz 135 kongenerów polichlorowanych dibenzofuranów (PCDF). Do środowiska substancje te dostają się w czasie spalania oraz spopielenia np. odpadów, szlamów z oczyszczalni ścieków, wytopienia rudy, produkcji stali, chemiczne wytwarzanie oraz przetwarzanie np. chloru, herbicydy na bazie kwasu polichlorofenoksyoctowego. Zmniejszenie emisji dioksyn nastąpiło po zaprzestaniu bielenia papieru chlorem oraz zakończeniu produkcji chloroorganicznych środków ochrony roślin. Związki te są także produktami naturalnych reakcji czy zjawisk np. wybuchy wulkanów, rozpalanie ognisk czy pożary lasów. Do organizmu dostają się z pokarmem, przez skórę oraz drogi oddechowe [37]. Toksyczny mechanizm oddziaływania dioksyn nie został dokładnie poznany. Tworzą kompleks z cytosolowym receptorem Ah, indukują ekspresję genów, które kierują układem monoooksygenaz mitochondrialnych. Do produktów ekspresji należą różne postaci cytochromu P-450. W sytuacji narażenia na dioksyny ich wzmożone wytwarzanie zaburza funkcjonowanie wątroby. Dioksyny kumulują się w tkance tłuszczowej i wątrobie. Toksycznie oddziałują na organizm człowieka m.in. przez działanie hormonalne (zmiany w stężeniu hormonów tarczycy, co upośledza rozwój sprawności psychomotorycznej, podwyższa stężenia TSH) oraz rakotwórcze (zwiększone ryzyko zgonów z powodu nowotworów przewodu pokarmowego, płuc oraz chłoniaków). Narażenie na ich działanie powoduje także powstawanie tzw. trądzika chlorowego [3].

WPŁYW DYSRUPTORÓW ENDOKRYNNYCH NA ORGANIZM LUDZKI W ŚWIETLE AKTUALNYCH BADAŃ

Wpływ oddziaływania dysruptorów endokrynnych na organizm człowieka jest przedmiotem coraz większej liczby badań. Opisywane wyniki nie są jednoznaczne, trudno więc ustalić ich wpływ na poszczególne układy organizmu. Bulus i wsp. badali ich wpływ na występowanie przedwczesnego dojrzewania u dziewcząt. Grupą badaną były 42 pacjentki z nowo rozpoznanym idiopatycznym centralnym przedwczesnym dojrzewaniem (CPP) oraz 42 ze zdiagnozowanym obwodowym przedwczesnym dojrzewaniem (PPP). Grupę kontrolną tworzyło 50 zdrowych dziewczynek. Od wszystkich osób biorących udział w badaniu gromadzono informacje dotyczące możliwego narażenia na ftalany i BPA w codziennym życiu (status społeczno-ekonomiczny, stan odżywienia, styl życia, wiek, urodzeniowa masa ciała, wiek matki, informacje dotyczące karmienia piersią, czas stosowania smoczka w okresie niemowlęctwa, zabawa plastikowymi zabawkami, stosowanie kremów oraz balsamów). Stężenie bisfenolu A oznaczano w moczu. Stężenie ftalanów (di (2-etyloheksyl)ftalan [DEHP] i jego głównego metabolitu mono (2-etyloheksyl)ftalan [MEHP]) oznaczano we krwi. Na podstawie przeprowadzonych analiz nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach BPA między CPP, PPP i grupą kontrolną. Stężenie ftalanów (zarówno DEHP, jak i MEHP) było istotnie wyższe w grupie CPP niż w grupie PPP i kontrolnej, co może sugerować, że narażenie na ftalany odgrywa większą rolę w etiologii CPP niż narażenie na bisfenol A. Badacze podkreślają jednak, iż są potrzebne dalsze badania dotyczące tego zagadnienia, które obejmowałyby większą grupę badaną [5]. Odmienne wyniki uzyskali Jefferson i wsp., którzy badali wpływ ftalanów na przedwczesne centralne dojrzewanie u dziewcząt (CPP). Badali 28 pacjentek z CPP, kontrolną grupą było natomiast 28 dziewczynek odpowiednich pod względem rasy oraz wieku. Oceniano stężenie dziewięciu metabolitów ftalanów w moczu. Nie stwierdzono różnic dotyczących poziomów ftalanów w moczu między badanymi grupami. Autorzy podkreślają jednak, podobnie jak Bulus i wsp., że potrzebne są dalsze badania [18]. Wpływem dysruptorów endokrynnych na proces dojrzewania zajmowali się także Durmaz i wsp., którzy badali wpływ bisfenolu A na występowanie idiopatycznego centralnego przedwczesnego dojrzewania. Do grupy badanej zakwalifikowali dziewczynki z nowo rozpoznanym CPP (n=28, wiek 4-8 lat), grupą kontrolną było natomiast 25 zdrowych dziewczynek. U wszystkich pacjentek zakwalifikowanych do badania zmierzono stężenie BPA w moczu, stwierdzając znacząco wyższe stężenie bisfenolu A w moczu dziewczynek z CPP w porównaniu do stężenia BPA w moczu grupy kontrolnej [9]. Otrzymane przez różne grupy badaczy sprzeczne wyniki dotyczące wpływu dysruptorów endokrynnych na występowanie procesu przedwczesnego dojrzewania potwierdza, iż niezbędne są dalsze wieloosrodkowe badania, w których będą uwzględniane zarówno różne metabolity badanych substancji, jak i różne sposoby pomiaru ich stężenia w organizmie. Xie i wsp. prowadzili natomiast badania dotyczące związku

między stężeniem ftalanów a występowaniem konstytucjonalnego opóźnienia wzrastania i dojrzewania (CDGP). Grupą badaną było 57 chłopców ze zdiagnozowanym CDGP, grupą kontrolną natomiast 110 chłopców. Stężenie ftalanów (jego 6 metabolitów) mierzono w moczu, u pacjentów z CDGP było znacząco wyższe niż w grupie kontrolnej. Całkowite stężenie ftalanów było negatywnie skorelowane ze stężeniem testosteronu w surowicy [36].

Przedmiotem zainteresowania jest także możliwy wpływ substancji chemicznych na proces spermatogenezy i steroidogenezy. Vitku i wsp. prowadzili badania dotyczące oddziaływania bisfenolu A na spermatogenezę. W doświadczeniu brało udział 174 mężczyzn z różnymi stopniami niepłodności, u których zmierzono stężenia BPA oraz 3 estrogenów (estronu, estriolu i 17 β -estradiolu) w osoczu krwi i nasieniu. Mężczyzn, na podstawie spermiogramu, podzielono na 4 grupy: 1- zdrowych mężczyzn, 2 - lekka niepłodność, 3 - umiarkowana niepłodność, 4 - bezpłodność. Badania wykazały, iż u pacjentów z lekką niepłodnością występowały wyższe stężenia BPA zarówno w osoczu krwi, jak i spermie w porównaniu do mężczyzn zdrowych. Zawartość BPA w spermie była negatywnie skorelowana z koncentracją plemników oraz ich całkowitą liczbą. Zależności tej nie stwierdzono w odniesieniu do zawartości bisfenolu A w osoczu krwi [35]. Podobne wyniki uzyskali Vitku i wsp., którzy badali grupę 191 mężczyzn z różnymi stopniami płodności, podzielonych na podstawie spermiogramu na 4 grupy identyczne jak we wcześniejszych badaniach. Analizowano stężenie BPA i 11 steroidów w osoczu krwi oraz spermie. Badano także zawartość sześciu kongenerów polichlorowanych bifenili w osoczu. Podwyższone stężenie BPA w nasieniu było związane ze znaczącym zmniejszeniem liczby plemników. Stężenie PCB negatywnie korelowano ze stężeniem testosteronu, wolnego testosteronu oraz indeksem wolnych androgenów i stężeniem dihydrotestosteronu w osoczu [34]. Den Hond i wsp. także poddali analizie związek między ekspozycją na dysruptory endokrynnie a występowaniem zaburzeń płodności u mężczyzn. W badaniu wzięło udział 123 mężczyzn (40 pacjentów to grupa badana – obydwie badane próbki nasienia miały TMC [total motility count] <20 milionów; 80 pacjentów to grupa kontrolna – obydwie badane próbki nasienia miały TMC $\geq$ 20 milionów). Od wszystkich osób biorących udział w badaniu pobrano próbki krwi i moczu, pacjentów poproszono o wypełnienie ankiety dotyczącej stylu życia (odżywianie, aktywność fizyczna, palenie papierosów), statusu społeczno-ekonomicznego, stanu zdrowia oraz warunków życia. Na podstawie przeprowadzonych analiz autorzy wyciągnęli wnioski, iż narażenie na dysruptory endokrynnie może wpływać na zaburzenia płodności u mężczyzn [7].

Otyłość jest schorzeniem, które dotyczy coraz większej liczby osób. Skala rozpowszechnienia otyłości w świecie sprawia, że zainteresowanie naukowców na temat możliwych powiązań między otyłością a endokrynnymi dysruptorami wzrasta. Vafeiadi i wsp. poddali analizie

wpływ narażenia na bisfenol A na występowanie otyłości i ryzyka kardiometabolicznego u dzieci. Do badań zakwalifikowano 500 par matka-dziecko. Poziom BPA mierzony był w moczu matki w 1 trymestrze oraz u dzieci w wieku 2,5 oraz 4 lat. Specjalnie ułożony arkusz oraz dokumentacja medyczna zostały wykorzystane do określenia czynników psychosocjalnych, dietetycznych oraz środowiskowej ekspozycji, wykonane zostały także pomiary antropometryczne. Wykazano, iż wyższe stężenie BPA w moczu dzieci w wieku 4 lat było związane ze wzrostem BMI, obwodu tali oraz grubości fałdu skórno-tłuszczowego. Przeciwnie wyniki uzyskano w stężeniu BPA na początku ciąży, gdyż jego wyższe stężenie było związane z niższym BMI u dziewczynek. Autorzy sugerują, że wpływ bisfenolu A na wzrost dzieci zależy od czasu ekspozycji [33]. Wpływ BPA na rozwój otyłości wykazali także Li i wsp., którzy analizowali zależność między bisfenolem A a występowaniem otyłości u 1326 dzieci w wieku szkolnym mieszkających w Szanghaju, stężenie BPA mierzono w moczu. U dzieci wykonano również pomiary antropometryczne (obwód tali, bioder, masa ciała wzrost, pomiar grubości fałdu skórno-tłuszczowego), u wszystkich badanych wypełniony został także arkusz częstości spożycia, który pozwolił na określenie zachowań żywieniowych dzieci biorących udział w badaniu. Stężenie BPA w moczu wiązało się z występowaniem nadwagi u dziewczynek wchodzących w okres dojrzewania (9-12 lat), nie wykazano natomiast zależności u starszych dziewcząt (powyżej 12 lat) oraz u uczniów. Autorzy podkreślili jednak, że bardzo ważne jest przeprowadzenie długoterminowych obserwacji dotyczących związku między narażeniem na bisfenol A a występowaniem otyłości. [16]. Odmienne wyniki uzyskali Braun i wsp., którzy badali 297 par matka-dziecko. Stężenie BPA (w moczu) zmierzono u kobiet w 1 i 3 trymestrze ciąży oraz u ich dzieci w 1 i 2 roku życia. Następnie corocznie u dzieci w wieku 2-5 lat obliczano BMI. Według autorów narażenie na BPA w okresie prenatalnym oraz wczesnego dzieciństwa nie wiązało się ze zwiększeniem wartości wskaźnika BMI u dzieci w wieku 2-5 lat, natomiast ekspozycję na ten związek w okresie wczesnego dzieciństwa powiązano ze zwiększonym wzrostem u dzieci [2]. Związkiem między narażeniem na dysruptory endokrynne a występowaniem otyłości zajmowali się także Agay-Shay i wsp. Do analizy zakwalifikowali kobiety w ciąży biorące udział w badaniu kohorty urodzeń w Hiszpanii w latach 2004-2006. Mierzono stężenie 10 metabolitów ftalanów, bisfenolu A, kadmu, arsenu, ołowiu w 2 próbkach moczu matki (w ciąży), 6 związków chloroorganicznych w surowicy matki (w ciąży), rtęci w krwi pępowinowej oraz 6 polibromowanych difenyloeterów w sianie. Specjalny arkusz oceniający m.in. stan zdrowia dziecka oraz charakterystykę socjodemograficzną wypełniano w 1 i 3 trymestrze ciąży, a także 14 miesięcy, 4 i 7 lat po narodzinach dziecka. U dzieci w wieku 7 lat (n=470) zmierzono masę ciała oraz wzrost. Wykazano, iż narażenie na związki chloroorganiczne w okresie prenatalnym wiązało się z występowaniem otyłości u dzieci w wieku 7 lat. Nie stwierdzono zależności z narażeniem na inne badane związki [1]. Buckley i wsp. także badali

zależność między prenatalnym narażeniem na ftalany a występowaniem otyłości u dzieci w wieku 4-7 lat. W badaniu wzięło udział 707 dzieci z 3 badań kohortowych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych między 1998 a 2006 r. U wszystkich matek dzieci biorących udział w analizie w czasie ciąży mierzono stężenia metabolitów ftalanów w moczu, u dzieci wykonano natomiast pomiary masy ciała i wzrostu w wieku 4-7 lat. Stężenie w moczu matki ftalanu mono(3-karboksypopylu) powiązane zostało z występowaniem w dzieciństwie nadwagi/otyłości [4].

Szerokie zastosowanie substancji będącymi dysruptorami endokrynnymi w produkcji przedmiotów codziennego użytku skłoniło badaczy do oceny możliwych zależności między tymi związkami a występowaniem innych powszechnie diagnozowanych u ludzi schorzeń, takich jak np. cukrzyca. Tai i Chen przeanalizowali zależność między stężeniem bisfenolu A a występowaniem cukrzycy. Grupę badaną wyodrębniono spośród osób biorących udział w Canadian Health Survey (CHMS) w latach 2009-2011. Zakwalifikowanych pacjentów (w wieku 3-79 lat) podzielono na 2 grupy: pierwsza 1915 osób z pomiarem HbA_{1c} oraz pomiarem stężenia BPA w moczu i druga – 2405 osób z pomiarem glukozy i jednocześnie pomiarem HbA_{1c} oraz stężenia BPA w moczu. Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono pozytywną korelację między stężeniem bisfenolu A w moczu mężczyzn a stężeniem HbA_{1c}. Podobnych wniosków nie wyciągnięto w badanej grupie kobiet i dzieci [32]. Związek między narażeniem na BPA oraz ftalany a występowaniem cukrzycy u kobiet stwierdzono natomiast w badaniu Sun i wsp. Do analizy zakwalifikowano 971 par kliniczno-kontrolnych biorących udział w Nurses' Health Study (NHS) oraz NHSII. Wśród uczestników NHS przeprowadzona została ankieta, w której pytano m.in. o wiek, wzrost, styl życia, historię medyczną. W badaniu wykorzystano kwestionariusz częstości spożycia. Stwierdzono, iż narażenie na bisfenol A oraz ftalany może być związane z występowaniem cukrzycy typu 2 u kobiet w średnim wieku. Takiego związku nie zaobserwowano u kobiet w starszym wieku [29]. W badaniach wykazano również związek między narażeniem na dysruptory endokrynne a występowaniem cukrzycy ciężarnych. Elsami i wsp. badali 70 ciężarnych kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych i tyle samo zdrowych kobiet ciężarnych stanowiących grupę kontrolną. Analizowano stężenie w osoczu 10 kongenerów polichlorowanych bifenyli oraz 8 kongenerów polibromowanych eterów difenylowych. Autorzy stwierdzili pozytywną zależność między całością trwałych zanieczyszczeń organicznych (suma polichlorowanych bifenyli oraz polibromowanych eterów difenylowych) oraz występowaniem cukrzycy ciężarnych. Podobną zależność stwierdzono także między stężeniem samych polichlorowanych bifenyli, stężeniem polibromowanych eterów difenylowych a cukrzycą ciężarnych [10].

Choroby nowotworowe to druga przyczyna zgonów zarówno w Polsce jak i na świecie, wzrasta także zach-

rowalność. Dlatego ważne jest odkrycie wszystkich, potencjalnych czynników ryzyka zachorowania na te schorzenia. Badania dotyczące zależności między narażeniem na działanie dysruptorów endokrynnych a zachorowaniem na nowotwór piersi prowadzili Morgan i wsp. W badaniu posłużono się danymi pacjentek (powyżej 20 roku życia) zgromadzonymi przez NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) w ramach badań przeprowadzonych w latach 1999 i 2004. Analizie poddanych zostało 6 kongenerów polichlorowanych bifenyli, 7 metabolitów ftalanów oraz stężenie BPA. Wśród uczestniczek badań NHANES przeprowadzona została ankieta, która zawierała pytania o rozpoznanie choroby nowotworowej. Tylko kobiety, które odpowiedziały twierdząco na to pytanie włączono do grupy badanej Morgan i wsp. Przeprowadzone analizy skłoniły autorów do wyciągnięcia wniosków, iż narażenie na jeden z kongenerów PCB (PCB 138) może się przyczyniać do zachorowania na nowotwór piersi. Nie stwierdzono zależności między narażeniem na BPA i ftalany a zachorowaniem na nowotwór piersi. Autorzy podkreślają jednak, iż interpretując wyniki należy również uwzględnić, że dane medyczne dotyczące zachorowalności opierały się na samych danych otrzymanych od pacjentów [19]. Oddziaływanie bisfenolu A na powstawanie nowotworu stwierdzono natomiast w badaniu Ptak i wsp., w którym wykazano, że BPA indukuje migrację komórek raka jajnika OVCAR-3 [20]. Wpływ dysruptorów endokrynnych na zachorowanie na nowotwory wykazano także u mężczyzn. Ritchie i wsp. prowadzili badania obejmujące analizę zależności między zawartością w surowicy krwi 30 polichlorowanych bifenyli a ryzykiem zachorowania na raka stercza. Do analizy zakwalifikowano 58 pacjentów z nowo zdiagnozowanym, potwierdzonym rakiem stercza oraz 99 osób w grupie kontrolnej. Wśród badanych wypełniano także kwestionariusz ankiety zawierający m.in. pytania dotyczące sytuacji demograficznej (np. wiek, płeć, stan cywilny), stosowania używek, hor-

monów płciowych, stylu życia, sytuacji zdrowotnej, obciążeń rodzinnych, sytuacji zawodowej. Wyciągnięto wnioski, iż środowiskowa ekspozycja na PCB może być czynnikiem ryzyka rozwoju raka stercza [21]. Podobne wyniki uzyskali Xu i wsp., którzy badali wpływ polichlorowanych bifenyli oraz chloroorganicznych insektycydów (OC) na zachorowalność na raka stercza. Do badania włączono 150 osób chorujących na nowotwór stercza, których surowica krwi została pobrana i zdeponowana co najmniej 2 lata przed diagnozą w ramach „The Janus Serum Bank” przeznaczonego specjalnie do badań nad rakiem oraz 314 osób w grupie kontrolnej, odpowiednio dobranych do grupy badanej pod względem daty pobrania krwi, wieku, regionu. Analizowano stężenie 34 kongenerów PCB oraz 11 OC w osoczu. Uznano, iż możliwy jest udział insektycydów OC oraz PCB w powstawaniu nowotworu stercza [15].

PODSUMOWANIE

Dysruptory endokrynnie są substancjami wykazującymi różnorodne oddziaływanie na organizm człowieka. Coraz większa liczba badań dowodzi ich negatywnego wpływu na zdrowie. Powszechne wykorzystanie EDC powoduje, iż człowiek jest narażony na oddziaływanie tych substancji w życiu codziennym. Należy pamiętać, że między czasem narażenia a pojawieniem się objawów danej choroby może minąć dużo czasu, na organizm ludzki może w danym czasie oddziaływać kilka związków, wykazujących antagonistyczne lub synergistyczne działanie. Może to utrudniać interpretację wyników badań dotyczących powiązań między narażeniem na EDC a zachorowalnością na różne choroby. Niezbędne wydaje się jednak prowadzenie kampanii uświadamiających w jakich przedmiotach codziennego użytku znajdują się te związki oraz jak można ograniczyć ich wpływ na zdrowie (np. wybierając produkty z oznaczeniem „BPA free”).

PIŚMIENICTWO

- [1] Agay-Shay K., Martinez D., Valvi D., Garcia-Esteban R., Basagaña X., Robinson O., Casas M., Sunyer J., Vrijheid M.: Exposure to endocrine-disrupting chemicals during pregnancy and weight at 7 years of age: a multi-pollutant approach. *Environ. Health. Perspect.*, 2015; 123: 1030-1037
- [2] Braun J.M., Lanphear B.P., Calafat A.M., Deria S., Khoury J., Howe C.J., Venners S.A.: Early-life bisphenol A exposure and child body mass index: a prospective cohort study. *Environ. Health. Perspect.*, 2014; 122: 1239-1245
- [3] Brzeski Z.: Dioksyny i furany w środowisku i ich wpływ na organizm. *Med. Og. Nauki. Zdr.*, 2011; 17: 161-164
- [4] Buckley J.P., Engel S.M., Braun J.M., Whyatt R.M., Daniels J.L., Mendez M.A., Richardson D.B., Xu Y., Calafat A.M., Wolff M.S., Lanphear B.P., Herring A.H., Rundle A.G.: Prenatal phthalate exposures and Body Mass Index among 4- to 7-year-old children: a pooled analysis. *Epidemiology*, 2016; 27: 449-458
- [5] Buluş A.D., Aşçı A., Erkekoglu P., Balci A., Andiran N., Koçer-Gümüşel B.: The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicol. Mech. Methods*, 2016; 26: 493-500
- [6] Calafat A.M., Ye X., Wong L.Y., Reidy J.A., Needham L.L.: Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ. Health. Perspect.*, 2008; 116: 39-44
- [7] Den Hond E., Tournaye H., De Sutter P., Ombelet W., Baeyens W., Covaci A., Cox B., Nawrot T.S., Van Larebeke N., D'Hooghe T.: Human exposure to endocrine disrupting chemicals and fertility: a case-control study in male subfertility patients. *Environ. Int.*, 2015; 84: 154-160
- [8] Dobrzyńska M.M.: Phthalates - widespread occurrence and the effect on male gametes. Part 1. General characteristics, sources and human exposure. *Rocz. Panstw. Zakł. Hig.*, 2016; 67: 97-103
- [9] Durmaz E., Aşçı A., Erkekoğlu P., Akçurin S., Gümüşel B.K., Bircan I.: Urinary bisphenol A levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2014; 6: 16-21
- [10] Eslami B., Naddafi K., Rastkari N., Rashidi B.H., Djazayeri A., Ma-

lekafzali H.: Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and gestational diabetes mellitus in primiparous women. *Environ. Res.*, 2016; 151: 706-712

[11] European Food Safety Authority: Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Part I – Exposure assessment. *EFSA J.*, 2015; 13: 6-14

[12] Forma E., Szymczyk A., Krześlak A.: Wybrane ksenoestrogeny i ich wpływ na zdrowie człowieka. *Folia. Med. Lodz.*, 2013; 40: 79-97

[13] Gajowik A., Radzikowska J., Dobrzyńska M.: Wpływ bisfenolu A i skojarzonego działania bisfenolu A i promieniowania X na komórki somatyczne szpiku kostnego i wątroby myszy. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.*, 2011; 62: 439-444

[14] Konieczna A., Rutkowska A., Rachoń D.: Health risk of exposure to bisphenol A (BPA). *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.*, 2015; 66: 5-11

[15] Koutros S., Langseth H., Grimsrud T.K., Barr D.B., Vermeulen R., Portengen L., Wacholder S., Freeman L.E., Blair A., Hayes R.B., Rothman N., Engel L.S.: Prediagnostic serum organochlorine concentrations and metastatic prostate cancer: a Nested Case-Control Study in the Norwegian Janus Serum Bank Cohort. *Environ. Health. Perspect.*, 2015; 123: 867-872

[16] Li D.K., Miao M., Zhou Z., Wu C., Shi H., Liu X., Wang S., Yuan W.: Urine bisphenol-A level in relation to obesity and overweight in school-age children. *PLoS One*, 2013; 8: e65399

[17] Li D.K., Zhou Z., Miao M., He Y., Qing D., Wu T., Wang J., Weng X., Ferber J., Herrinton L.J., Zhu Q., Gao E., Yuan W.: Relationship between urine bisphenol-A level and declining male sexual function. *J. Androl.*, 2010; 31: 500-506

[18] Lomenick J.P., Calafat A.M., Melguizo Castro M.S., Mier R., Stenger P., Foster M.B., Wintergerst K.A.: Phthalate exposure and precocious puberty in females. *J. Pediatr.*, 2010; 156: 221-225

[19] Morgan M., Deoraj A., Felty Q., Roy D.: Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2017; 5: 457-489

[20] Ptak A., Hoffmann M., Gruca I., Barć J.: Bisphenol A induce ovarian cancer cell migration via the MAPK and PI3K/Akt signalling pathways. *Toxicol. Lett.*, 2014; 229: 357-365

[21] Ritchie J.M., Vial S.L., Fuortes L.J., Robertson L.W., Guo H., Reedy V.E., Smith E.M.: Comparison of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl congener data applied to a case-control pilot study of prostate cancer. *Environ. Res.*, 2005; 98: 104-113

[22] Rogala D., Kulik-Kupka K., Spychała A., Śnieżek E., Janicka A., Moskalenko O.: Bisfenol A – niebezpieczny związek ukryty w tworzywach sztucznych. *Probl. Hig. Epidemiol.*, 2016; 97: 213-219

[23] Rudkowski Z.: Narażenie środowiskowe i wpływ na zdrowie dzieci chemikaliów zawartych w materiałach plastikowych – wyzwania także dla pediatrów. *Med. Środowiskowa*, 2013; 16: 7-15

[24] Rudkowski Z.: Chemizacja środowiska a zdrowie dzieci – życie w plastikowym świecie. *Fam. Med. Prim. Care. Rev.*, 2012; 3: 497-500

[25] Rutkowska A., Rachoń D.: Bisphenol A (BPA) and its potential role in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol. Endocrinol.*, 2014; 30: 260-265

[26] Rutkowska A., Rachoń D., Milewicz A., Ruchała M., Bolanowski M., Jędrzejuk D., Bednarczyk T., Górka M., Hubalewska-Dydejczyk A., Kos-Kudła B., Lewiński A., Zgliczyński W.: Polish Society of Endocrinology Position statement on endocrine disrupting chemicals (EDCs). *Endokrynol. Pol.*, 2015; 66: 276-285

[27] Sobczak A.: Czynniki chemiczne w środowisku zagrażające zdrowiu ludzi. *Med. Środowiskowa*, 2012; 15: 7-17

[28] Stec M., Kurzeja E., Kościółek A., Pawłowska-Góra K.: Zagrożenia wynikające z narażenia na dioksyny i dioksynopodobne polichlorowane bifenyle. *Probl. Hig. Epidemiol.*, 2012; 93: 639-646

[29] Sun Q., Cornelis M.C., Townsend M.K., Tobias D.K., Eliassen A.H., Franke A.A., Hauser R., Hu F.B.: Association of urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes: a prospective investigation in the Nurses' Health Study (NHS) and NHSII cohorts. *Environ. Health. Perspect.*, 2014; 122: 616-623

[30] Szychowski K.A., Wójtowicz A.K.: Składniki tworzyw sztucznych zaburzające funkcje układu nerwowego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 499-506

[31] Szymańska J.A., Frydrych B.: 2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan – pyły. *PIMOŚP*, 2006; 3: 101-117

[32] Tai X., Chen Y.: Urinary bisphenol A concentrations positively associated with glycated hemoglobin and other indicators of diabetes in Canadian men. *Environ. Res.*, 2016; 147: 172-178

[33] Vafeiadi M., Roumeliotaki T., Myridakis A., Chalkiadaki G., Fthenou E., Dermizaki E., Karachaliou M., Sarri K., Vassilaki M., Stephanou E.G., Kogevinas M., Chatzi L.: Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environ. Res.*, 2016; 146: 379-387

[34] Vitku J., Heracek J., Sosvorova L., Hampl R., Chlupacova T., Hill M., Sobotka V., Bicikova M., Starka L.: Associations of bisphenol A and polychlorinated biphenyls with spermatogenesis and steroidogenesis in two biological fluids from men attending an infertility clinic. *Environ. Int.*, 2016; 89-90: 166-173

[35] Vitku J., Sosvorova L., Chlupacova T., Hampl R., Hill M., Sobotka V., Heracek J., Bicikova M., Starka L.: Differences in bisphenol A and estrogen levels in the plasma and seminal plasma of men with different degrees of infertility. *Physiol. Res.*, 2015; 64: 303-311

[36] Xie C., Zhao Y., Gao L., Chen J., Cai D., Zhang Y.: Elevated phthalates' exposure in children with constitutional delay of growth and puberty. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2015; 407: 67-73

[37] Żukiewicz-Sobczak W., Chmielewska-Badora J., Krasowska E., Wojtyła A., Piątek J.: Wpływ dioksyn na środowisko i organizm człowieka. *Med. Og. Nauki Zdr.*, 2012; 18: 59-63

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.