

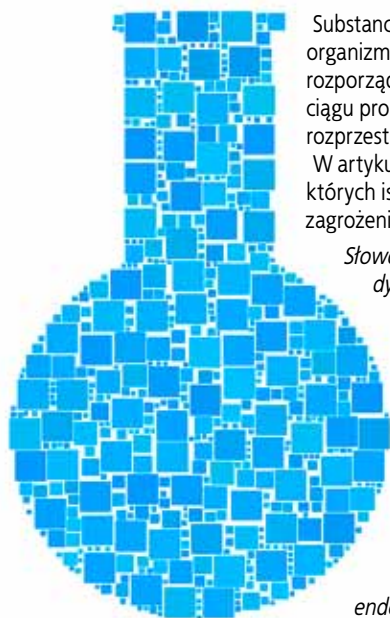
dr KATARZYNA MIRANOWICZ-DZIERŻAWSKA (ORCID: 0000-0003-0013-5047)

Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

Kontakt: kamir@ciop.pl

DOI: 10.5604/01.3001.0014.6641

Działanie łączne substancji chemicznych wpływających szkodliwie na rozrodczość – charakterystyka problemu



Substancje wpływające szkodliwie na rozrodczość (również te, które działają poprzez zaburzenie gospodarki hormonalnej organizmu) są klasyfikowane zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008. W tym rozporządzeniu zostały ustalone zasady, na jakich klasyfikuje się również mieszaniny takich substancji, jednak w dalszym ciągu problemem pozostaje ocena skutków łącznego narażenia na substancje pochodzące z wielu różnych źródeł bądź rozprzestrzeniających się różnymi drogami.

W artykule omówiono zagadnienia związane z oddziaływaniem na organizm mieszanin substancji chemicznych, wśród których istnieje możliwość wzajemnych interakcji, co powoduje, że mieszaniny mogą stwarzać nieoczekiwane duże zagrożenie dla zdrowia narażonego na ich działanie człowieka.

Słowa kluczowe: działanie łączne, „koktajl” chemikaliów, interakcje, substancje działające szkodliwie na rozrodczość, dysruptory endokrynne

Combined exposure to chemical substances toxic to abilities to propagate – characteristics of the problem

Substances toxic to ability to propagate (including those acting by disrupting the endocrine system) are classified in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council. Pursuant to this regulation, the rules on classification mixtures of such substances are also established, however, the assessment of the effects of combined exposure to substances from many different sources or spread through different routes remains a problem. This article discusses the problem of exposure to chemical substances mixtures, among which there is a possibility of mutual interaction, causing that mixtures may pose unexpectedly high hazards to human health.

Keywords: combined chemicals action, “cocktail” of chemicals, interactions, substances toxic to reproduction, endocrine disruptors

Wstęp

Narażenie człowieka w środowisku pracy na działanie kilku różnych substancji chemicznych jednocześnie jest codziennością współczesnych warunków pracy. W takich sytuacjach niezwykle ważne jest, aby możliwość wzajemnego oddziaływania substancji chemicznych, występujących równocześnie na danym stanowisku pracy, była uwzględniana przy ocenie ryzyka zawodowego, gdyż końcowy wynik działania „koktajlu” chemikaliów na organizm pracownika może ulegać istotnym zmianom w zależności od występujących interakcji, co objawiać się może modyfikacją nie tylko siły i czasu, ale również kierunku toksycznego działania ksenobiotyków. Istnieje wiele doniesień, z których wynika, że interakcje pomiędzy składnikami mieszanin dotyczą również „koktajli” substancji wpływających szkodliwie na rozrodczość człowieka.

Opis tego zjawiska i jego skutków jest celem artykułu.

Substancje działające szkodliwie na rozrodczość oraz klasyfikacja ich mieszanin wg CLP

Szkodliwe działanie substancji chemicznych (oraz ich mieszanin) na rozrodczość obejmuje niekorzystny wpływ na funkcje rozrodcze i płodność.

Dotyczy ono dorosłych osobników płci męskiej i żeńskiej, ale obejmuje również toksyczność rozwojową u potomstwa. Omawiane chemikalia są klasyfikowane zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin (rozporządzenie CLP).

W celach klasyfikacyjnych klasa zagrożenia „Działanie szkodliwe na rozrodczość” dzielona jest na:

- niekorzystny wpływ na funkcje rozrodcze i płodność
- niekorzystny wpływ na rozwój potomstwa
- niekorzystny wpływ na laktację lub szkodliwe oddziaływanie na dzieci karmione piersią.

Niekorzystny wpływ na funkcje rozrodcze i płodność może obejmować m.in. zmiany w układzie rozrodczym osobników płci męskiej i żeńskiej, a także niekorzystny wpływ na: rozpoczęcie okresu dojrzewania, produkcję i transport gamet, prawidłowość cyklu płciowego, zachowania seksualne, płodność, przebieg i wynik ciąży, poród, przedwczesne starzenie się układu płciowego lub zmiany innych funkcji uzależnionych od jego prawidłowego działania [1].

Rozporządzenie CLP wprowadziło zasady, na podstawie których klasyfikuje się również mieszaniny substancji chemicznych (stałych, ciekłych oraz gazów). I tak: mieszaninę klasyfikuje się jako

działającą szkodliwie na rozrodczość określonej kategorii, gdy co najmniej jeden jej składnik zaklasyfikowano jako substancję działającą szkodliwie na rozrodczość odpowiednio kategorii 1A, 1B lub 2 i jest on obecny w mieszaninie na poziomie równym lub wyższym od stężenia granicznego, które w odniesieniu do każdej kategorii wynosi $\geq 0,3\%$ substancji tejże kategorii (wagowo w stosunku do substancji stałych i ciekłych oraz objętościowo w przypadku gazów). Analogicznie klasyfikuje się mieszaninę jako wywierającą wpływ na laktację lub oddziałującą szkodliwie na dzieci karmione piersią.

Według rozporządzenia CLP klasyfikacja mieszanin bazuje na dostępnych danych dotyczących poszczególnych składników mieszaniny przy zastosowaniu wobec nich stężeń granicznych. W indywidualnych przypadkach do klasyfikacji wykorzystuje się dane pochodzące z badań samych mieszanin, jeśli wykazują one skutki, których nie dowiedziono na podstawie oceny poszczególnych składników (w takich przypadkach należy wykazać, że wyniki badań mieszaniny jako całości są ostateczne, biorąc pod uwagę dawkę i pozostałe czynniki, takie jak czas trwania, obserwacje i analiza systemów badań rozrodczości), [1]. Działanie takie jest szczególnie uzasadnione w przypadku występowania interakcji pomiędzy poszczególnymi składnikami mieszaniny.

W przypadku, gdy samej mieszaniny nie prze-

badano w celu określenia jej działania szkodliwego na rozrodczość, ale istnieją wystarczające dane dotyczące poszczególnych składników i podobnych przebadanych mieszanin, rozporządzenie dopuszcza zastosowanie tych danych zgodnie z odpowiednimi zasadami pomostowymi w celu adekwatnego scharakteryzowania zagrożeń stwarzanych przez mieszaninę, co z kolei w pewien sposób ogranicza uwzględnienie możliwości wystąpienia interakcji pomiędzy tymi konkretnymi jej składnikami [1].

Wiele substancji chemicznych może działać szkodliwie na rozrodczość poprzez swoją aktywność hormonalną lub hormonopodobną. Są to tzw. związki endokrynnie czynne (ang. endocrine disrupting chemicals; EDC). Związki należące do tej grupy są powszechnie stosowane w rolnictwie jako pestycydy, a także w przemyśle jako plastyfikatory i półprodukty. Znanymi i niebezpiecznymi dla organizmu dysruptorami endokrynnymi są bisfenol A i ftalany, a także np. polichlorowane bifenyle i polichlorowane węglowodory aromatyczne, a w szczególności izomery 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorofenyl)etanu i heksachlorocykloheksanu oraz metoksychlor [2]. Narażenie na te związki może występować też w życiu codziennym, zarówno podczas spożywania posiłków, picia skażonej wody (czy to wodociągowej, czy butelkowanej), jak i oddychania skażonym powietrzem [3].

EDC są definiowane wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jako „substancje egzogenne lub mieszaniny substancji, które wpływają na zmianę funkcjonowania układu hormonalnego, wywołując niekorzystne skutki w organizmie człowieka, jego potomstwie lub subpopulacji” [4].

I tak, na przykład, niektóre estrogeny obecne w środowisku mogą współzawodniczyć w organizmie z estradiolem o miejsce na receptorach estrogenowych (ER) i przez to wpływać na odpowiedź komórkową. Jest to związane z ich strukturalnym podobieństwem do endogennych estrogenów, chociaż powinowactwo najsilniej działających fitoestrogenów¹ do ER jest około 100 razy słabsze niż estradiolu. Fitoestrogeny mogą działać jako agoniści (substancje łączące się z receptorem i powodujące reakcję w komórce) lub antagoniści (substancje łączące się z receptorem i blokujące go bez wywoływania reakcji) receptorów estrogenowych, przy czym wydaje się, że w niższych stężeniach działają jako agoniści, a w wyższych – jako antagoniści tych receptorów. Kierunek działania fitoestrogenów jest również zależny m.in. od rodzaju samego receptora (fitoestrogeny wykazują wyższe powinowactwo do ER β niż do ER α), środowiska hormonalnego (przy niedoborze endogennych estrogenów mogą one wykazywać działanie proestrogenowe, a przy ich nadmiarze – antyestrogenowe), a także od właściwości konkretnego fitoestrogenu (różne fitoestrogeny wykazują różną siłę działania estrogenowego). Ponadto istotny wydaje się również rodzaj tkanki (różne tkanki wykazują zróżnicowany stopień ekspresji receptorów estrogenowych i różne są proporcje ER α i ER β w poszczególnych tkankach) czy

¹ Powinowactwo do receptora ER wykazują wszystkie estrogeny, również pochodzenia roślinnego (fitoestrogeny).

wreszcie gatunek, na który działają (ze względu na różne nasilenie ekspresji receptorów estrogenowych), [5].

Narażenie na substancje, które zaburzają funkcjonowanie układu hormonalnego, ma wpływ nie tylko na funkcjonowanie układu rozrodczego i procesy rozmnażania, ale może być także przyczyną zaburzeń działania innych narządów i wywoływać schorzenia niezwiązane ze zdrowiem reprodukcyjnym. Mogą one być przyczyną m.in. zaburzeń metabolizmu, otyłości, cukrzycy, a także zachorowań na raka hormonozależnego (sutka, gruczołu krokowego, jajnika czy jąder), jak opisano to np. w przypadku ftalanów i alkilofenoli [6].

Interakcje substancji chemicznych

Jak wspomniano, na mocy przepisów UE mieszaniny chemiczne podlegają ocenie i regulacji, jednak dotyczy to głównie produktów chemicznych o znanym składzie. Kontroli poddawane są również niektóre złożone mieszaniny uwalniane/emittowane do środowiska z pojedynczego źródła. Istnieje też kilka przykładów ocen i kontroli substancji pochodzących z różnych źródeł i rozprzestrzeniających się różnymi drogami, ale mają one ograniczony zakres i zwykle dotyczą mieszanin zamierzonych, których skład jest znany i ściśle określony, albo mieszanin substancji chemicznych pochodzących z jednego źródła [7].

W dalszym ciągu problemem pozostaje ocena skutków narażenia na substancje pochodzące z wielu różnych źródeł, rozprzestrzeniające się różnymi drogami, wśród których istnieje możliwość wzajemnych oddziaływań i których kombinacje mogą w rezultacie stwarzać nieoczekiwane duże zagrożenie dla zdrowia człowieka.

Wzajemne oddziaływanie kilku substancji chemicznych w obrębie dowolnego układu określa się mianem interakcji. Teoretyczna możliwość zajścia takich interakcji jest nieograniczona i nieprzewidywalna, dlatego ocena łącznego toksycznego działania jest niezmiernie bardzo istotnym zadaniem, leżącym u podstaw toksykologii o znaczeniu praktycznym.

Interakcje toksykologiczne mogą wystąpić w trzech fazach [8]:

– interakcje w fazie toksykokinetycznej – obejmują współzależność w organizmie dwóch lub więcej związków chemicznych w zakresie modyfikacji ich procesów wchłaniania, rozmieszczenia, wiązania, biotransformacji i wydalania z organizmu

– interakcje w fazie toksykodynamicznej – obejmują wpływ jednego związku na możliwość bądź zdolność drugiego związku do wiązania się z makrocząsteczkami w miejscu działania, a także procesy wstępnego pobudzenia, zmiany działania aż do wystąpienia objawów zatrucia (konkurencyjny wpływ składników mieszaniny na receptor komórkowy, docelowy narząd lub tkankę)

– interakcje w fazie dostępności toksykologicznej – obejmują procesy wzajemnego działania i transformacji pozaustrojowej ksenobiotyków w środowisku.

Niebezpieczeństwo wynikające z występowania interakcji pomiędzy substancjami chemicznymi jest zwykle związane ze skumulowaniem ich toksyczne-

go działania, którego efekt może być addytywny lub synergiczny [9].

W przypadku narażenia organizmu na działanie kilku substancji jednocześnie może mieć miejsce kilka sytuacji [10]:

1. każda z substancji chemicznych występuje w dawce lub stężeniu, które nie powodują możliwego do wykrycia działania niepożądanego w przypadku ekspozycji na daną substancję chemiczną pojedynczo, a ich mieszanina również nie powoduje działań niepożądanych (brak możliwości do zaobserwowania efektu);

2. każda z substancji chemicznych występuje w dawce lub stężeniu, które w przypadku ekspozycji na daną substancję pojedynczo wywołuje działanie niepożądane albo go nie wywołuje, natomiast mieszanina tych substancji wykazuje działanie, które można przewidzieć na podstawie zależności dawka–odpowiedź każdej z substancji chemicznych tworzących mieszaninę. Efekt działania takiej mieszaniny może być równoważny sumie odpowiedzi indukowanych przez każdą z substancji chemicznych osobno, w dawce, w której dana substancja jest obecna w mieszaninie (tak dzieje się w przypadku działania niezależnego, określanego również jako „sumowanie odpowiedzi”), lub efektowi jednego z chemikaliów w dawce odpowiadającej sumie dawek wszystkich chemikaliów (tak dzieje się w przypadku efektu addytywnego, określanego też jako „sumowanie dawki”);

3. każda z substancji chemicznych występuje w dawce lub stężeniu, które w przypadku ekspozycji na daną substancję chemiczną pojedynczo wywołuje działanie niepożądane albo go nie wywołuje, a mieszanina wykazuje działanie, którego nie można przewidzieć na podstawie zależności dawka–odpowiedź każdej z substancji chemicznych – efekt mieszaniny może być silniejszy (określony mianem synergizmu) lub słabszy (antagonizm) niż suma efektów każdej substancji chemicznej osobno.

Wspomniane w pkt 2. działanie niezależne ma miejsce wówczas, gdy mechanizm bądź charakter działania toksycznego składników mieszaniny jest różny i współwystępujące składniki nie wpływają na toksyczność innych składników mieszaniny. Skutek narażenia na tego typu mieszaninę będzie kombinacją efektów (skutków) toksycznych, które mogą być wywoływane przez każdy składnik mieszaniny działający samodzielnie [11].

Działanie addytywne można uwzględnić w przypadku, gdy wszystkie składniki mieszaniny charakteryzują się tym samym mechanizmem/charakterem działania. Efekt toksyczny jest wówczas sumą działań pojedynczych substancji i jest zależny od stężeń tych składników [11].

Synergizm określa interakcje dwóch lub kilku związków, prowadzące do jednokierunkowego zwiększenia działania biologicznego, zarówno farmakologicznego, jak i toksycznego.

Łączne działanie substancji chemicznych może także charakteryzować się antagonizmem, czyli przeciwnym działaniem dwóch lub kilku zwią-

ków chemicznych, osłabiających lub znoszących, jedno- lub dwustronne, działanie [12].

Modyfikacja działania toksycznego wynikająca z interakcji między poszczególnymi składnikami mieszaniny może występować również przy ekspozycji pracowników na substancje chemiczne działające szkodliwie na rozrodczość, jak i zaburzające gospodarkę hormonalną (EDC), jednak dla większości z tych substancji nie ma danych o możliwych interakcjach między nimi w przypadku łącznego narażenia. W dalszym ciągu aktualne są obserwacje Yanga z 1994 r., że ponad 95% badań toksykologicznych jest poświęconych oddziaływaniu pojedynczych związków chemicznych, z niemal całkowitym zaniedbaniem badań mieszanin [13].

Co niezwykle istotne, modyfikacji działania przy narażeniu łącznym na związki zaburzające gospodarkę hormonalną można spodziewać się nawet w dawkach znacznie poniżej poziomu NOAEL (z ang. no observable adverse effect level – poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków), [14].

Substancje takie mogą działać jako ligandy receptorów steroidowych, modyfikować enzymy metabolizujące hormony steroidowe lub zakłócać uwalnianie hormonów regulujących wydzielanie innych hormonów [15].

Poszczególne EDC mogą być same w sobie nieszkodliwe, ale ich łączne działanie z innymi substancjami może powodować niebezpieczne skutki (tzw. efekt koktajlu) dla zdrowia. Gdy weźmie się pod uwagę możliwość występowania interakcji pomiędzy poszczególnymi składnikami mieszaniny, ocena ryzyka staje się niezwykle złożona. W odniesieniu do każdego dysruptora endokrynnego celem może być każda oś hormonalna, ich działanie nie ogranicza się zwykle do pojedynczej osi lub narządu.

Trzeba pamiętać, że związki takie, zdolne do łączenia się z receptorami estrogenowymi, mogą kumulować się w tkance tłuszczowej organizmu. Związki te mają tendencję do kumulacji również w tkance tłuszczowej zwierząt, skąd mogą dostawać się do organizmu człowieka będącego ostatnim ogniwem łańcucha pokarmowego. U ludzi obecność dysruptorów endokrynnych wykryto i w tkance tłuszczowej, i w płynach ustrojowych: surowicy, moczu, mleku, a nawet płynie owodniowym [3].

Biorąc pod uwagę, że substancje działające szkodliwie na rozrodczość/ EDC są szeroko stosowane w przemyśle, narażenie ludzi na te chemikalia jest wszechobecne, organizmy są stale narażone na złożone mieszaniny tych związków, które jednocześnie wpływają na różne układy i narządy (nie tylko układ endokrynnny), przez co trudno jest badać zakłócenia wywołane przez poszczególne czynniki łączne.

Doświadczalna ocena interakcji substancji reprotoksycznych/dysruptorów endokrynnych

Dostępne w literaturze przedmiotu wyniki badań nad możliwymi interakcjami między substancjami reprotoksycznymi/ dysruptorami endokrynnymi wskazują na niejednoznaczny kierunek zmian ich działania w mieszaninach.

Dongmei Li i wsp. przeanalizowali działanie łączne nonylofenolu (NP) i ftalanu di-n-butylowego (DBP) w badaniach in vitro na komórkach Sertolego (komórki występujące w obrębie nabłonka plemnikotwórczego kanalika krętego jądra, które wydzielają płyn stanowiący środowisko dla plemników i wytwarzają inhibinę B, uczestniczącą w zwrotnym niesteroidowym hamowaniu wydzielania FSH przez przysadkę mózgową) i stwierdzili addytywność działania cytotoksycznego badanych związków w mieszaninie, a także indukcję procesu apoptozy przez mieszaninę, której sam DBP nie wywoływał [16].

Podobnie, działanie addytywne mieszaniny związków fenolowych zaburzających gospodarkę hormonalną: 4-tert-oktylofenolu, bisfenolu A, 4-nonylofenolu i 2,4-dichlorofenolu, stwierdzili u ryb *Carassius auratus* Li i wsp. [17].

Couleau i wsp. wykazali, że narażenie zróżnicowanych komórek linii monocytarno-makrofagowej THP-1 na działanie samego bisfenolu A (BPA) lub ftalanu dibutyli (DBP) indukowało zmniejszenie nasilenia fagocytozy (dla BPA w sposób zależny od stężenia), natomiast łączne narażenie na BPA i DBP wywołało, również zależne od stężenia, hamowanie tego parametru, ale bez żadnych interakcji (w porównaniu z samym BPA lub DBP), [18]. W przeciwieństwie do ekspozycji na ftalan dietyloheksylo (DEHP) lub sam 4-tert-oktylofenol (4-OP) oraz kombinację BPA + DEHP, które zmieniły zdolność do fagocytozy, równoczesna ekspozycja na DEHP i 4-OP indukowała zależne od stężenia zmniejszenie zdolności do fagocytozy, przy czym efekt addytywny zaobserwowano w odniesieniu do tej mieszaniny tylko w najwyższym stężeniu.

Co ciekawe, wyniki badań Christen i wsp. wskazują na możliwość występowania zróżnicowanych interakcji między tymi samymi związkami chemicznymi w zależności od ich stężeń w mieszaninie [19]. Badacze ci w dwuskładnikowych mieszaninach ftalanów i bisfenolu A obserwowali synergizm działania w zakresie aktywności antyandrogenicznej, który występował przy wysokich stężeniach² badanych związków w mieszaninie, natomiast związki zawarte w binarnych mieszaninach w niskich stężeniach³ wykazywały tendencję do działań antagonistycznych.

Większe niż w stosunku do każdej substancji osobno nasilenie niekorzystnego działania bisfenolu A upośledzającego syntezę progesteronu obserwowano także w badaniach opisanych przez Bujnakową-Mlynarcikową i Scsukową w jego mieszaninie z flawonoidem – fisetyną [20].

Z kolei badania działania łącznego parabenu butylowego i triklosanu (5-chloro-2-(2,4-dichlorofenoksy)fenol) i ich toksyczności w odniesieniu do gonad samców szczurów Wistar prowadzonych przez Riad i wsp. pozwoliły stwierdzić, że łączne narażenie na badane związki ujawniło toksycz-

² Odpowiadających ich wartościom EC50 (equi-effective concentrations).

³ Odpowiadających ich wartościom EC10 lub EC25 (EC10 w przypadku mieszanin BBP+DBP, BBP+DEP i DBP+DEP, a EC25 w stosunku do mieszaniny DBP+BPA).

ność reprodukcyjną mniejszą niż addytywna [21]. Paraben butyloowy i triklosan podawane pojedynczo powodowały znaczny wzrost poziomu estradiolu we krwi, podczas gdy aplikacja związków w mieszaninie nie zmieniała jego poziomu. Aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (enzym neutralizujący stresowi oksydacyjnemu w komórkach) była znacząco obniżona w grupie zwierząt traktowanych parabenem butylo, zwiększona w grupie narażanej na triklosan, natomiast pozostawała jedynie nieistotnie statystycznie zmieniona w grupie otrzymującej mieszaninę parabenu z triklosanem.

wW odniesieniu do substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego wykazano, że bisfenol A zmienia przepuszczalność jelit, co może sugerować, że będzie wpływał na działanie innych niebezpiecznych substancji wchłaniających się z przewodu pokarmowego [23].

i wsp., w wyniku których ocenili oni udział poszczególnych substancji chemicznych w całkowitej aktywności hormonalnej mieszanin, stwierdzono, że w porównaniu z 17β-estradiolem jako standardem, estron, estriol, etynyloestradiol, bisfenol A i genisteina wykazywały działanie estrogenowe, podczas gdy ftalan dibutyli, ftalan n-butylobenzylu, ftalan bis(2-etylo)heksylo, nonylofenol i 4-tert-oktylofenol wykazywały działanie antyestrogenowe [25]. Mieszanina 11 EDC również wykazywała aktywność estrogenową; tylko w przypadku mieszanin z 6 związkami estrogenowymi zaobserwowano efekty addytywne. Ponadto w mieszaninie 11 EDC obecność etynyloestradiolu w stężeniu występującym w środowisku nie zwiększyła aktywności estrogenowej w porównaniu z mieszaniną 10 EDC bez etynyloestradiolu.

Podsumowanie

Wyniki opisanych w artykule badań wskazują na możliwość występowania interakcji pomiędzy substancjami działającymi szkodliwie na rozrodczość i płodność.

Biorąc pod uwagę, że rozmnażanie jest procesem wieloetapowym, obejmującym produkcję komórek rozrodczych, zapłodnienie, wszczęcie zapłodnionego jaja, rozwój zarodka i płodu, poród oraz rozwój po urodzeniu do okresu dojrzewania, proces ten może zostać zakłócony na każdym z etapów przez różnorodne czynniki. Mogą one powodować bezpośrednie uszkodzenie męskich i żeńskich komórek rozrodczych będące powodem bezpłodności lub obniżonej płodności; zaburzenia metaboliczne w organizmie matki wpływające na wewnątrzustrojową homeostazę i upośledzenie dojrzewania zarodka, a także nieprawidłową embriogenezę bądź organogenezę. Może dochodzić także do bezpośredniego działania toksycznego na płód, wpływu na postępowanie i przebieg porodu, wpływu na wczesne stadia rozwoju pourodzeniowego potomstwa czy wpływu na potomstwo w późniejszych etapach rozwoju. Mogą one prowadzić do uszkodzenia lub śmierci komórek rozrodczych, śmierci wewnątrzmacicznej zarodka lub płodu, bądź nieprawidłowości rozwojowych, takich jak

np. nieprawidłowe kostnienie, upośledzony rozwój fizyczny, upośledzenie funkcjonalne układów i narządów lub niedobory enzymatyczne.

Na każdym z tych etapów może dochodzić do działania „koktajlu chemiczaliów” i wystąpienia interakcji pomiędzy poszczególnymi składnikami takiego „koktajlu”, znajdujących odzwierciedlenie we wpływie na rozrodczość.

Są one trudne do przewidzenia, gdyż działanie reprotoksyne może wywierać wiele substancji chemicznych. Dla przykładu, na rozwój prenatalny człowieka działają m.in. ołów, tlenek etylenu, tlenek węgla, toluen, rtęć organiczna, jodki, etanol, bękit metylenowy, lit, a także polichlorowane bifenyle, polichlorowane dibenzofurany, czy polichlorowane dibenzodioxyny, które działają ponadto gonadotoksycznie u dorosłych mężczyzn; płodność mężczyzn upośledzają np. kadm, ołów, karbaryl, disiarczek węgla, toluenodiamina czy zaburzające proces spermatogenezy niektóre ftalany lub etery glikolowe, a zaburzenia miesiączkowania obserwowano u kobiet narażonych np. na działanie benzenu i jego homologów, styrenu, trichloroetyleny, par rtęci i jej związków nieorganicznych oraz dymy ołowiu lub manganu.

Interakcje mogą zachodzić także pomiędzy substancjami chemicznymi, które działają szkodliwie na rozrodczość poprzez swoją aktywność hormonalną lub hormonopodobną. Związki należące do tej grupy są powszechnie stosowane w rolnictwie jako pestycydy, a także w przemyśle jako plastyfikatory i półprodukty. Znany i niebezpieczny dla organizmu dysruptorami endokrynnymi są bisfenol A i ftalany, a także np. polichlorowane bifenyle i polichlorowane węglowodory aromatyczne. Nie należy też zapominać, że narażenie na substancje, które zaburzają funkcjonowanie układu hormonalnego, ma wpływ nie tylko na funkcjonowanie układu rozrodczego i procesy rozmnażania, ale może być także przyczyną zaburzeń działania innych narządów i wywoływać schorzenia niezwiązane ze zdrowiem reprodukcyjnym.

Chemikalia działające szkodliwie na rozrodczość mogą znajdować się w składzie powszechnie stosowanych produktów przemysłu, trudnych do wskazania bez badań empirycznych i mogą modyfikować w sposób znaczący nie tylko obraz łącznego narażenia na nie komórek in vitro, ale także i skutki dla organizmu narażonego na ich mieszaninę pracownika przemysłu, zatrudnionego przy produkcji, a także użytkownika produktu, w którego skład wchodzi mieszanina wchodzi.

Badacze zajmujący się kwestią interakcji chemiczaliów wyraźnie podkreślają, że ocena ryzyka związana z oddziaływaniem mieszanin związków chemicznych oparta na danych dotyczących pojedynczych substancji może prowadzić do niedoszacowania zagrożenia, zatem skutki ich oddziaływania powinny być zawsze szacowane na podstawie badań narażenia łącznego.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353/2 z 31.12.2008 ze zm.).
- [2] STAREK, A. Toksykologia narządowa. PZWL, Warszawa 2007.
- [3] RUTKOWSKA, A., RACHOŃ, D., MILEWICZ, A. i wsp. Polish Society of Endocrinology Position statement on endocrine disrupting chemicals (EDCs). Stanowisko Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego dotyczące związków endokrynnie czynnych (EDC). Endokrynol Pol 2015,66(3): 276-285. DOI: 10.5603/EP.2015.0035.
- [4] PAŁCZYŃSKI, C. Związki hormonalnie czynne: źródła narażenia i skutki zdrowotne. Alergia 2018,3: 47-50.
- [5] MACURA, B., ŚLIWA, L. Interakcje pomiędzy endogennymi estrogenami a środowiskowymi fitoestrogenami w regulacji działania układu rozrodczego męskiego. Medycyna Rodzinna 2006,4: 86-91.
- [6] SZEWCZYŃSKA, M., DOBRZYŃSKA, E. 2018. Substancje endokrynnie aktywne. Występowanie, zagrożenia i metody ich oznaczania. Przemysł Chemiczny 2018, 97(2): 230-237. DOI: 10.15199/62.2018.2.9.
- [7] Komunikat Komisji do Rady. Połączone oddziaływanie chemiczaliów. Mieszaniny chemiczne. Bruksela, 31.05.2012 r.
- [8] BŁASZCZAK, J. Farmakokinetyka, metabolizm i hepatotoksyczność paracetamolu po narażeniu pojedynczym i łącznym z trichloroetylenem i N-acetylocysteiną. Rozprawa doktorska, Katedra i Zakład Toksykologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2011.
- [9] LAURETTA, R., SANSONE, A., SANSONE, M. i in. Endocrine disrupting chemicals: effects on endocrine glands. Front Endocrinol 2019,10(178): 1-7. DOI: 10.3389/fendo.2019.00178.
- [10] DEMENEIX, B., SLAMA, R. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. Policy Department for Citizens' Rights and Constitutional Affairs. Directorate General for Internal Policies of the Union. PE 608.866, European Union, 2019. [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU\(2019\)608866_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU(2019)608866_EN.pdf) (dostęp: 25.09.2020).
- [11] KOSTKA, G., URBANEK-OLEJNIK, K., LISZEWSKA, M. Szacowanie ryzyka dla łącznego narażenia na pozostałości pestycydów w żywności. Rocz. PZH. 2011,62, 2: 127-136.
- [12] SEŃCZUK, W. Toksykologia współczesna. PZWL, Warszawa 2012.
- [13] YANG, R.S.H. Introduction to the toxicology of chemical mixtures. [in:] R.S.H. Yang (Ed), Toxicology of Chemical Mixtures: Case Studies, Mechanisms and Novel Approaches, Academic Press, New York 1994.
- [14] KORTENKAMP, A. Low dose mixture effects of endocrine disruptors: implications for risk assessment and epidemiology. Int J Androl. 2008, Apr; 31(2): 233-40. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00862.x. Epub 2008 Jan 29. PMID: 18248400.
- [15] KLAASSEN, C.D., WATKINS, J.D.III Podstawy toksykologii, MedPharm Polska, 2014.
- [16] DONGMEI, L., YANG, H., XIAHONG S., XINJUE, D., XIAODONG, H.N. Combined effects of two environmental endocrine disruptors nonyl phenol and di-n-butyl phthalate on rat Sertoli cells in vitro. Reproductive Toxicology 2010,30: 438-445. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.06.003>.
- [17] LI, Z., ZHANG, H., GIBSON, M., LIU, P. An evaluation of the combined effects of phenolic endocrine disruptors on vitellogenin induction in goldfish Carassius auratus. Ecotoxicology 2012,21,7: 1919-1927. <https://doi.org/10.1007/s10646-012-0925-0>.
- [18] COULEAU, N., FALLA, J., BEILLEROT, A., BATTAGLIA, E., D'INNOCENZO, M., PLANÇON, S. et al. Effects of Endocrine Disruptor Compounds, Alone or in Combination, on Human Macrophage-Like THP-1 Cell Response. PLoS ONE 2015, 10,7: e0131428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131428>.
- [19] CHRISTEN, V., CRETZAZ, P., OBERLI-SCHRÄMMLI, A., FENT, K. Antiandrogenic activity of phthalate mixtures: Validity of concentration addition. Toxicology and Applied Pharmacology 2012,259: 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.12.021>.
- [20] BUJNAKOVA-MLYNARCIKOVA, A., SCSUKOVA, S. Simultaneous effects of endocrine disruptor bisphenol A and flavonoid fisetin on progesterone production by granulosa cells. Environmental Toxicology and Pharmacology 2018,59: 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.03.001>.
- [21] RIAD, M.A., ABD-RABO, M.M., ABD EL AZIZ, S.A., EL BEHAIRY, A.M., BADAWY, M.M. Reproductive toxic impact of subchronic treatment with combined butylparaben and triclosan in weanling male rats. J Biochem Mol Toxicol. 2018,e22037. <https://doi.org/10.1002/jbt.22037>.
- [22] VINGSKES, A.K., SPANN, N. The toxicity of a mixture of two antiseptics, triclosan and triclocarban, on reproduction and growth of the nematode Caenorhabditis elegans. Ecotoxicology 2018,27: 420-429. <https://doi.org/10.1007/s10646-018-1905-9>.
- [23] REDDIVARI, L., VEERAMACHANENI, D.N.R., WALTERS, W.A. et al. Perinatal Bisphenol A Exposure Induces Chronic Inflammation in Rabbit Offspring via Modulation of Gut Bacteria and Their Metabolites. mSystems. 2017;2(5):e00093-17. 2017, Oct 10. doi:10.1128/mSystems.00093-17.
- [24] CHRISTIANSEN, S., SCHOLZE, M., DALGAARD, M., VINGGAARD, A.M. i in. Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens. Environ. Health Perspect. 2009,117: 1839-1846.
- [25] YU, H., CALDWELL, D.J., SURI, R.P. In vitro estrogenic activity of representative endocrine disrupting chemicals mixtures at environmentally relevant concentrations. Chemosphere, 2019,215: 396-403. DOI:10.1016/j.chemosphere.2018.10.067.

Publikacja opracowana na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2020-2022 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego /Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.