

Czynniki antropogeniczne a układ endokryanny

Bogumił Biernacki, Krzysztof Bulenger, Aneta Woźniak, Beata Gawlik, Dorota Krasucka

Zakład Farmacji Weterynaryjnej Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Wskutek dynamicznego rozwoju przemysłu, masowej produkcji i stosowania pestycydów oraz nawozów sztucznych zmienił się obraz skażeń chemicznych środowiska, a postępujące jego zanieczyszczenie ciągle stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt. Jako przestrozę powinno się potraktować fakt, że postęp cywilizacji i działalność człowieka przyczyniły się do wyginięcia wielu gatunków flory i fauny.

Wiadomo, że wiele antropogenów znajdujących się w środowisku wykazuje

działanie karcynogenne, mutagenne, teratogenne lub alergiczne. Od kilku lat szczególną uwagę zwraca nowy rodzaj zagrożenia, jakie stwarzają substancje chemiczne zakłócające równowagę układu hormonalnego, wywołując różnorodne skutki zdrowotne u ludzi i zwierząt (1, 2). Definicja zaproponowana przez amerykańską Agencję Ochrony Środowiska (US EPA 1997) określa substancje zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego (endocrine disruptors) jako czynniki zewnętrzne, które zakłócają produkcję, uwalnianie, transport,

metabolizm, wiązanie lub eliminację naturalnych hormonów w organizmie odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy, procesów rozwojowych oraz behawioru (3). Natomiast Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) definiuje je jako substancje egzogenne powodujące niekorzystne skutki zdrowotne w organizmie bądź u jego potomstwa w efekcie zaburzeń wywołanych w układzie hormonalnym (4).

Związki te najczęściej wykazują aktywność estrogenną, zbliżoną do działania żeńskich hormonów płciowych (np. 17 β -estradiolu) lub anty-estrogenną, a także anty-androgenną, hamując działanie męskich hormonów płciowych (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Szereg substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego wykazuje również niekorzystny wpływ na funkcje tarczycy (15, 16). W okresie prenatalnym od prawidłowego poziomu hormonów tarczycy zależy między innymi właściwy rozwój i czynność obwodowego układu nerwowego oraz mózgu.

Istniejąca obecnie hipoteza zakłada, że narażenie na działanie substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego w najbardziej wrażliwym okresie rozwoju osobniczego w okresie płodowym lub noworodkowym (brak jeszcze ukształtowanych mechanizmów regulujących syntezę, działanie i wydalanie hormonów) wywołuje efekty pojawiające się dopiero u osobników dorosłych (17, 18).

Ocena toksycznego działania czynników zakłócających funkcje endokrynne jest trudna z uwagi na niemożność określenia dawki progowej dla danego efektu toksycznego, a siła działania tych związków ujawnia się już przy ekstremalnie niskich dawkach (19, 20). Sheehan i wsp. (21), badając rozwój płci u żółwi, stwierdzili, że nie można określić progowego stężenia egzogenego estradiolu, poniżej którego nie obserwuje się jego działania. Minimalna dawka tego związku (400 pg/jajo) zmieniała naturalny stosunek płci u żółwi, podczas gdy fizjologiczne stężenie endogenego estradiolu wynosiło 1,7 ng/jajo.

Badania Ulricha i wsp. (22) nad wpływem niskich dawek, o,p'-dichloro-difenylo-trichloroetanu (o,p'-DDT) i heksachlorocykloheksanu (β -HCH) na myszy wykazały również, że stężenia tych substancji zbliżone do stężeń stwierdzanych w surowicy ludzi (18 ng/ml o,p'-DDT i 42 ng/ml β -HCH) wystarczają do wywołania u tych gryzoni niekorzystnych zmian w układzie nerwowym.

Najlepiej dzisiaj poznanymi antropogenicznymi czynnikami wpływającymi negatywnie na układ endokryny są polichlorowane bifenyle (PCB) oraz dioksyny, a także bisfenol A, ftalany, alkilofenole, parabenyl oraz liczne pestycydy.

Jedną z pierwszych rozpoznanych substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego był dietylstilbestrol (DES). Ten syntetyczny związek (nie steroid), działający podobnie do estradiolu, był stosowany w czasie ciąży, między innymi w zapobieganiu poronieniom. Stwierdzono, że u kobiet, które narażone były na DES *in utero*, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia szeregu deformacji układu rozrodczego (23, 24, 25).

Jak się wydaje, znajomość efektów działania dietylstilbestrolu może posłużyć do przewidywania ryzyka zagrożenia zdrowia wynikającego z narażenia ludzi i zwierząt na substancje zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego.

Układ endokryny

Układ endokryny jest zespołem gruczołów, który za pośrednictwem hormonów bierze udział wspólnie z układem nerwowym i odpornościowym w regulacji czynności poszczególnych narządów. Hormony

rozprowadzane przez krew docierają do wszystkich komórek organizmu, jednak działają wybiórczo tylko na te komórki, które wyposażone są w specyficzne receptory.

Ze względu na umiejscowienie w komórce rozróżnia się trzy rodzaje receptorów: receptor błonowy, receptor jądrowy oraz receptor cytozolowy. Receptory błonowe są substancjami białkowymi umożliwiającymi przesłanie informacji przez hormony (ligandy), które nie mogą przenikać do wnętrza komórki, np. insulina. Hormony steroidowe (np. płciowe) łatwo przechodzą do wnętrza komórki i tam łączą się ze swoistym receptorem jądrowym. Wreszcie receptory cytozolowe, zanim stworzą kompleks z hormonem, łączą się z białkami szoku termicznego (HSP). Po związaniu receptora z hormonem białka HSP ulegają odłączeniu i kompleks hormon – receptor migruje do jądra komórkowego, gdzie następuje reakcja z obszarem regulatorowym DNA. Kompleks aktywnego receptora z DNA powoduje hamowanie lub pobudzenie transkrypcji, a w konsekwencji syntezę nowego białka.

Od regulacji hormonalnej zależy intensywność pracy narządów oraz homeostaza środowiska wewnętrznego. W okresie prenatalnym hormony wpływają na organogenezę, zaś w okresie postnatalnym na wzrost, rozwój, zachowanie się i inne funkcje życiowe organizmu.

Mechanizm działania czynników zakłócających funkcje endokryny

Z uwagi na złożoność układu endokryny, mechanizm działania substancji antropogenicznych zakłócających jego funkcjonowanie jest bardzo skomplikowany i tylko częściowo poznany (5, 10, 17, 18, 26, 27, 28).

Istnieje szereg mechanizmów uniemożliwiających powstanie aktywnego kompleksu hormon – receptor lub hamujących przejście sygnału do efektorów. Czynniki zewnętrzne tak działające noszą nazwę antagonistów hormonów. Przeciwnie, substancje, które zwiększają aktywność hormonu lub też działają jak hormon (hormone mimicking) mimo jego nieobecności, nazywają się agonistami. Oprócz wyżej wymienionego działania substancje zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego mogą hamować syntezę endogenych hormonów, modyfikować ich metabolizm lub modyfikować poziom receptorów.

W mechanizmie działania czynników zakłócających funkcje endokryny nie można pominąć roli receptora węglowodorów akrylowych (AhR). Wspomniany receptor jest regulatorem indukcji cytochromu P-450, który bierze udział w rozwoju wątroby i systemu immunologicznego. Receptor AhR wykryty został w wątrobie

Antropogenic factors in the environment and animal endocrine system

Biernacki B., Bulenger K., Woźniak A., Gawlik B., Krasucka D., Department of Veterinary Pharmacy, National Veterinary Research Institute, Pulawy

This paper aims at the presentation of certain consequences of environmental pollution on the animals health. Many antropogenic factors, that are introduced into the environment due to the human activity, may adversely affect the balance of physiological hormonal functions in animals. Depending on the activity of these factors, they may be characterized as: estrogenic, anti-estrogenic or anti-androgenic. Antropogenic pollutants identified as the endocrine disrupting chemicals (EDCs) include: synthetic hormones, pesticides, polychlorinated biphenyls, dioxins, alkylphenols, phthalates, and bisphenol A. The EDCs may cause a variety of endocrine and reproductive disorders including: gonadal changes, altered reproductive behavior, malformation of the foetus, abnormal sperm, low sperm counts, thyroid dysfunction and many others, which will ultimately lead to the alteration at animal population level. In addition, EDCs are suspected of contributing to increased evidence of cervical, breast and prostate cancer cases. This group of chemicals has been found to have hormonal effects that disrupt the endocrine system of animals and humans at extremely low level of exposure.

Keywords: environment, antropogenic factors, endocrine system, animals, human.

gryzoni, jest obecny również w komórkach i tkankach innych ssaków, kręgowców zmiennościelnych oraz bezkręgowców. Jakkolwiek receptor ten nie jest receptorem dla hormonów, to niektóre związki zaliczane do zaburzających układ hormonalny (np. PCB i dioksyny) mogą wiązać ten receptor (29). W konsekwencji uruchamianych jest wiele reakcji biologicznych na poziomie całego organizmu, które mogą wpływać niekorzystnie na układ hormonalny (np. zmieniać poziom hormonów tarczycy).

Wreszcie, czynniki antropogenne zaliczane do substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego mogą zakłócać szlaki: podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowy i mózgowo-przysadkowo-tarczycowy lub przekaźniki nerwowe (neurotransmitery) w ośrodkowym układzie nerwowym.

Niektóre czynniki chemiczne zaburzające funkcje endokryny

Spośród 80 tys. związków chemicznych, które są obecnie produkowane i używane na świecie, około 60, jak się wydaje,

może zakłócać prawidłowe funkcjonowanie układu hormonalnego. Są to między innymi:

Polichlorowane bifenyle (PCB)

To związki chemiczne, które zostały zsyntezowane w drugiej połowie XIX w., a od 1929 r. masowo produkowane przez wiele zakładów chemicznych. Z chemicznego punktu widzenia są mieszaniną kilkudziesięciu kongenerów, z 209 możliwych teoretycznie, jakie powstają w wyniku chlorowania bifenylu. Charakteryzują się małą reaktywnością chemiczną, są trudno palne i mało podatne na biodegradację. Właściwości te zadecydowały o szerokim zastosowaniu PCB w wielu gałęziach przemysłu. Polichlorowane bifenyle stosowane były jako oleje elektroizolacyjne, sprzęarkowe, hydrauliczne (do dzisiaj tkwią w tych instalacjach) jako dodatki uszlachetniające do farb, środki impregnujące i przeciwpyłowe, plastyfikatory do tworzyw sztucznych, zmiękczacze gumy i nośniki ciepła w instalacjach grzewczych. Napływające w miarę upływu czasu ich użytkowania informacje o szkodliwym oddziaływaniu PCB na organizm żywe (kumulują się w tkance tłuszczowej, powodują uszkodzenie układu nerwowego, wątroby, nerek, śledziony, uszkodzenie płodu oraz działają rakotwórczo) spowodowały zaprzestanie ich produkcji i stosowania w urządzeniach technicznych oraz gospodarce. Wykazano również, iż narażenie na PCB w krytycznych okresach rozwoju osobniczego (embrion, płód, noworodek) może doprowadzić do zaburzeń procesów endokrynych i w konsekwencji do zmian kształtujących się narządów i układów, które ujawniają się w późniejszym okresie życia (11, 30, 31, 32).

Dioksyny

To grupa aromatycznych związków chloroorganicznych, która wykazuje wyjątkowo dużą stabilność termiczną i odporność chemiczną na utlenianie oraz procesy degradacji biologicznej. Pełna nazwa tych związków to polichlorowane dibenzoparadioksyny. W skrócie oznaczane jako PCDDs.

Jest to grupa 75 kongenerów, włącznie z najbardziej znanym przedstawicielem 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyną (w skrócie 2,3,7,8-TCDD albo po prostu TCDD).

Zbliżoną budowę chemiczną i właściwości toksyczne do TCDD posiadają pewne polichlorowane dibenzofurany (PCDF), etery bifenylowe, naftaleny i wielopierścieniowe związki aromatyczne. Często nazywa się te związki dioksynopodobnymi (dioxinlike).

Bardzo szerokie spektrum efektów działania toksycznego dioksyn obejmuje choroby skórne, obniżenie masy ciała noworodków, obniżenie ilorazu inteligencji, zmniejszenie żywotności, wady wrodzone, wrzeczcie różnego typu nowotwory. Wykazano również, że dioksyny poprzez zaburzenie procesów endokrynych wpływają na poziom hormonów, które regulują rozwój gonad, czas dojrzałości płciowej oraz prawidłowy rozwój drugorzędnych cech płciowych (11, 33, 34, 35, 36). Obecność dioksyn i furanów w środowisku jest prawie wyłącznie wynikiem działalności człowieka. Za podstawowe źródła emisji dioksyn do środowiska uważa się składowane odpady przemysłowe, takie jak wycofane ze stosowania herbicydy i insektycydy chloroorganiczne, niewłaściwe składowanie, przepracowane oleje elektroizolacyjne oraz wszelkie niekontrolowane procesy spalania odpadów (komunalnych, szpitalnych,

benzyny w samochodach etc.) zawierających w swoim składzie chlor związany w jakiegokolwiek formie organicznej lub nieorganicznej. Naturalne źródła emisji dioksyn do środowiska to pożary biomasy oraz erupcje wulkanów.

Bisfenol A

Wchodzi w skład żywic epoksydowych, którymi powlekane są wnętrza puszek do napojów i żywności. Również stosowany jest jako zewnętrzna warstwa papierów używanych do drukarek termicznych. Wykazuje właściwości estrogenne (37, 38, 39).

Alkilofenole

Służą do produkcji detergentów i innych produktów powszechnie używanych w gospodarstwach domowych, a produkty ich rozpadu nonylfenol i oktylfenol wykazują właściwości estrogenne (40, 41, 42).

Ftalan

Używane jako plastyfikatory tworzyw sztucznych głównie PCV (ftalan di-2-etyloheksyłu), a także w przemyśle tworzyw sztucznych do produkcji m.in. woreczków na krew i zestawów do infuzji (ftalan dietylu i dibutyłu). Powodują uszkodzenie nabłonka plemnikotwórczego, co może prowadzić do całkowitego zaniku spermatogenezy. Posiadają właściwości estrogenne (43, 44, 45).

Pestycydy

Należą do chemicznych czynników ryzyka zagrożenia zdrowia, posiadają one dużą aktywność biologiczną i charakteryzują się szerokim zakresem potencjalnego

Tabela 1. Pestycydy zaburzające funkcjonowanie układu endokrynnego

| Nazwa zwyczajowa | Zastosowanie | Skutki zdrowotne | Piśmiennictwo |
|-------------------------|--------------|---|----------------|
| DDT, DDE | Insektycyd | Blokuje działanie męskich hormonów płciowych | 58, 59 |
| Chloropiryfos | Insektycyd | Uszkadza narządy płciowe żeńskie i męskie, mózg, tarczycę, obniża poziom tyroksyny we krwi | 51, 60, 61, 62 |
| Deltametryna | Insektycyd | Uszkadza plemniki i łożysko | 62, 63 |
| Dimetoat | Insektycyd | Uszkadza jądra, zaburza produkcję plemników, obniża stężenie testosteronu we krwi. U owiec obniża stężenie tyroksyny we krwi. U myszy powoduje zaburzenie metabolizmu | 16, 60, 62, 64 |
| Karbofuran | Insektycyd | Zakłóca produkcję plemników, zaburza funkcję tarczycy, obniża stężenie tyroksyny we krwi | 62, 65, 66 |
| Amitraza | Insektycyd | Zaburza ruje, wiąże receptor noradrenergiczny i blokuje działanie norepinefryny | 26, 62 |
| Trichlorfon | Insektycyd | Nowotwory piersi oraz zaburzenia spermatogenezy. U drobiu zaburzenia nieśności | 62 |
| Dichlorfos | Insektycyd | Uszkadza funkcje immunologiczne u człowieka i karpia | 67 |
| Lindan (γ -HCH) | Insektycyd | Uszkadza plemniki u mężczyzn | 6, 60, 68, 69 |
| Penkonazol | Fungicyd | Wpływa na masę tarczycy, prostaty i jąder | 62 |
| Winklozolina | Fungicyd | Antyandrogen. Zmiany w narządach płciowych, zmniejsza liczbę plemników w ejakulacie | 10, 28, 62 |
| Karbendazym | Fungicyd | Wykazano niekorzystny wpływ na produkcję plemników oraz jego właściwości teratogenne | 62, 70, 71, 72 |
| Prochloraz | Fungicyd | Wpływa na masę przysadki | 62 |
| Tridemorf | Fungicyd | Podjezwany jest o wywoływanie torbielowości jajników | 62 |

szkodliwego oddziaływania na człowieka i inne formy życia. Wiele ze środków ochrony roślin jest identyfikowane jako podejrzone lub zdefiniowane substancje zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego (tab. 1).

Jak wynika z powyższego zestawienia, większość przedstawionych związków chemicznych zakłóca funkcjonowanie hormonów płciowych oraz tarczycy.

Jednym z wielu w świecie dzięki przyrody wyczerpująco udokumentowanych między innymi przez Guilletea (46, 47, 48, 49), skutków zdrowotnych działania substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego są zaburzenia funkcjonowania hormonów płciowych stwierdzone u aligatorów pochodzących z jeziora Aopka na Florydzie (USA). W 1980 r. obszar jeziora w wyniku awarii jednego z zakładów chemicznych został skażony chloroorganicznym akarycydem o nazwie dikofol, a także DDT i jego metabolitami. Badania populacji aligatorów wykonane 10 lat później wykazały jej uszczuplenie. U aligatorów żyjących w wodach tego jeziora stwierdzono także wady rozwojowe narządów płciowych oraz obniżenie poziomu hormonów płciowych we krwi.

W świetle dostępnych danych epidemiologicznych i klinicznych dotyczących populacji człowieka wśród skutków zdrowotnych łączonych z narażeniem na związki chemiczne zaliczane do czynników zakłócających funkcje endokryjne wymienia się: zwiększającą się w ostatnim czasie liczbę przypadków wnetrostwa i spodziewanego spadku ilości i jakości nasienia u mężczyzn, wzrost liczby nowotworów piersi, jąder i prostaty, problemy z bezpłodnością (34, 46, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56).

Rozważając wpływ środowiskowych czynników antropogenicznych na układ hormonalny zwierząt laboratoryjnych, zwierząt dziko żyjących i ludzi w konsekwencji wywołujących różnorodne skutki zdrowotne, nie można zapominać o ich wpływie na zwierzęta gospodarskie. Antropogeny zaliczane do tej grupy mogą, jak sugeruje Picton (57), niekorzystnie wpływać na proces oogenezy i folikulogenezy lub zakłócać równowagę obu procesów, a w konsekwencji w późniejszym okresie (u osobników dojrzałych płciowo) zaburzać zdolności reprodukcyjne.

Przedstawione przykłady obserwacji i wyniki badań eksperymentalnych wskazują na nowy rodzaj zagrożenia zdrowia ludzi i zwierząt, jakie mogą stwarzać nawet w ekstremalnie niskich stężeniach antropogeniczne związki chemiczne występujące w środowisku. Szczególnie niepokojące jest to, że narażenie na te związki rozpoczyna się już w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego i trwa przez okres wczesno-pourodzeniowy, kiedy mechanizmy

detoksykacyjne nie są jeszcze całkowicie ukształtowane.

Dostrzegając skalę problemu w świecie, wiele zespołów badawczych prowadzi wielokierunkowe prace mające na celu wyjaśnienie etiopatogenezy różnych zaburzeń zdrowotnych związanych z działaniem na organizmy żywe substancji chemicznych zakłócających funkcjonowanie układu wewnątrzwydzielniczego.

Piśmiennictwo

- Colborn T., vom Saal F.S., Soto A.M.: Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Perspect.* 1993, **101**, 378–384.
- Struciński P., Ludwicki J.K., Góralczyk K., Czaja K.: Wybrane aspekty działania ksenoestrogenów z grupy perystentnych związków chloroorganicznych. *Roczn. PZH.* 2000, **51**, 211–228.
- Ulrich E.M., Caperton-Grant A., Jung S.H., Hites R.A., Bigsby R.M.: Environmentally relevant xenoestrogen tissue concentration correlated to biological responses in mice. *Environ. Health Perspect.* 2000, **108**, 973–977.
- OECD: *European Workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife.* EUR 1996, **17549**, 1–127.
- Arnold S.F., Klotz D.M., Collins B.M., Vonier P.M., Guilletea L.J., McLachlan J.A.: Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals. *Science* 1996, **272**, 1489–1492.
- Arukwe A., Celius T., Walther B.T., Goksoyr A.: Effects of xenoestrogen treatment on zona radiata protein and vitellogenin expression in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Aquatic Toxicol.* 2000, **49**, 159–170.
- Celius T., Haugen T.B., Grotmol T., Walther B.T.: A sensitive zonenagenic assay for rapid in vitro assessment of estrogenic potency of xenobiotics and mycotoxins. *Environ. Health Perspect.* 1999, **107**, 63–68.
- Gray L.E.Jr., Wolf C., Lambright C., Mann P., Price M., Cooper R.L., Ostby J.: Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procyimodone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *J. Toxicol. Ind. Health* 1999, **15**, 94–118.
- Gray L.E. Jr.: Xenoendocrine disruptors: laboratory studies on male reproductive effects. *Toxicol. Lett.* 1998, **102–103**, 331–335.
- Gray L.E., Ostby J., Furr J., Wolf C.J., Lambright C., Parks L., Veeramachaneni D.N., Wilson V., Price M., Hotchkiss A., Orlando E., Guilletea L.: Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum. Reprod. Update* 2001, **7**, 248–264.
- Krishnan V., Safe S.: Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), and dibenzofurans (PCDFs) as antiestrogens in MCF-7 human breast cancer cells: quantitative structure-activity relationships. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1993, **120**, 55–61.
- Laessig S.A., McCarthy M.M., Silbergeld E.K.: Neurotoxic effects of endocrine disruptors. *Curr. Opin. Neurol.* 1999, **12**, 745–751.
- Soto A.M., Justicia H., Wray J.W., Sonnenschein C.: p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from „modified” polystyrene. *Environ. Health Perspect.* 1991, **92**, 167–173.
- Sikka S.C., Wang R.: Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. *Asian J. Androl.* 2008, **10**, 134–145.
- Beard A.P., Bartlewski P.M., Chandolia R.K., Honaramooz A., Rawlings N.C.: Reproductive and endocrine function in rams exposed to the organochlorine pesticides lindane and pentachlorophenol from conception. *J. Reprod. Fertil.* 1999, **115**, 303–314.
- Maiti P.K., Kar A.: Dimethoate inhibits extrathyroidal 5'-monodeiodination of thyroxine to 3,3',5-triiodothyronine in mice: the possible involvement of the lipid peroxidative process. *Toxicol. Lett.* 1997, **91**, 1–6.
- Bigsby R., Chapin R.E., Daston G.P., Davis B.J., Gorski J., Gray L.E., Howdeshell K.L., Zoeller R.T., vom Saal F.S.: Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. *Environ. Health Perspect.* 1999, **107**, 613–618.
- Danzo B.J.: the effects of environmental hormones on reproduction. *Cell Mol. Life Sci.* 1998, **54**, 1249–1264.
- Voccia L., Blakley B., Brousseau P., Fournier M.: Immunotoxicity of pesticides: a review. *Toxicol. Ind. Health.* 1999, **15**, 119–132.
- Wolf C.J., Ostby J.S., Gray L.E. Jr.: Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) severely alters reproductive function of female hamster offspring. *Toxicol. Sci.* 1999, **51**, 259–264.
- Sheehan D.M., Willingham E., Gaylor D., Bergeron J.M., Crews D.: No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: how little is too much? *Environ. Health Perspect.* 1999, **107**, 155–159.
- U.S.EPA Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. 1997. EPA-630/R-96/012, 1–111.
- Gunning J.E.: The DES story. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1976, **31**, 827–833.
- Kaufman R.H., Korhonen M.O., Strama T., Adam E., Kaplan A.: Development of clear cell adenocarcinoma in DES-exposed offspring under observation. *Obstet. Gynecol.* 1982, **59**, 68–72.
- Newbold R.: Cellular and molecular effects of developmental exposure to diethylstilbestrol: implications for other environmental estrogens. *Environ Health Perspect.* 1995, **103**, 83–87.
- Cooper R.L., Goldman J.M., Stoker T.E.: Neuroendocrine and reproductive effects of contemporary-use pesticides. *Toxicol. Ind. Health* 1999, **15**, 26–36.
- Lambright C., Ostby J., Bobseine K., Wilson V., Hotchkiss A.K., Mann P.C., Gray L.E. Jr.: Cellular and molecular mechanism of action of linuron: an antiandrogenic herbicide that produces reproductive malformations in male rats. *Toxicol. Sci.* 2000, **56**, 389–399.
- Monosson E., Kelce W.R., Lambright C., Ostby J., Gray L.E. Jr.: Peripubertal exposure to the antiandrogenic fungicide, vinclozolin, delays puberty, inhibits the development of androgen-dependent tissue, and alters androgen receptor function in the male rat. *Toxicol. Ind. Health* 1999, **15**, 65–79.
- Piskorska-Pliszczynska J.: *Funkcja receptora Ah w mechanizmie działania dioksyn i związków pokrewnych.* Praca habilitacyjna. Państwowy Instytut Weterynaryjny, Puławy 1998.
- Carpenter D.O.: Polychlorinated biphenyls and human health. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health Perspect.* 1999, **11**, 291–303.
- Starek A.: Polichlorowane bifenole – toksykologia – ryzyko zdrowotne. *Roczn. PZH* 2001, **52**, 187–201.
- Lignell S., Aune M., Darnerud P.A., Hanberg A., Larsson S.C., Glynn A.: Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) may influence birth weight among infants in a Swedish cohort with background exposure: a cross-sectional study. *Environ. Health* 2013, **12**:44 (open access).
- Kogevinas M.: human health effects of dioxin: cancer, reproductive and endocrine system effects. *Human Reprod.* 2001, **7**, 331–339.
- Safe S., Connor K., Ramamoorthy K., Gaido K., Maness S.: Human exposure to endocrine-active chemicals: hazard assessment problems. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1997, **26**, 52–58.
- Welshons W.V., Nagel S.C., Thayer K.A., Judy B.M., vom Saal F.S.: Low-dose bioactivity of xenoestrogens increases adult prostate size in mice. *Toxicol. Ind. Health.* 1999, **15**, 12–25.
- Ikedaa M., Mitsui T., Setania K., Tamuraa M., Kakeyama M., Soneb H., Tohyamab C., Tomitaa T.: In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats disrupts brain sexual differentiation. *Toxicol. and App. Pharm.* 2005, **1**, 98–105.
- Markey C.M., Luque E.H., Munoz De Toro M., Sonnenschein C., Soto A.M.: In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol. Reprod.* 2001, **65**, 1215–1223.
- Paloma A.M., Ropero A.B., Soriano S., Arevalo M.G., Ripoll C., Fuentes E., Quesada I., Nadal A.: Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol. Cell. Endo.* 2012, **2**, 201–207.
- Mendum T., Stoler E., Van Benschoten H., Warner J.C.: Concentration of bisphenol A in thermal paper. *Green Chem. Lett. And Rev.* 2011, **4**, 81–86.
- Soto A.M., Chung K.L., Sonnenschein C.: The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ. Health Perspect.* 1994, **102**, 380–383.
- Vom Saal F.S., Timms B.G., Montano M.M., Palanza P., Thayer K.A., Nagel S.C., Dhar M.D., Ganjam V.K., Parmigiani S., Welshons W.V.: Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or

- diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997, **94**, 2056–2061.
42. Krupinski M., Długonski J.: Biodegradacja nonylofenoli przez wybrane drobnoustroje. *Post. Mikrobiol.* 2011, **50**, 313–319.
 43. Harris C.A., Henttu P., Parker M.G., Sumpter J.P.: The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ. Health Perspect.* 1997, **105**, 171–175.
 44. Parks L.G., Ostby J.S., Lambright C.R., Abbott B.D., Klinefelter G.R., Barlow N.J., Gray L.E. Jr.: The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol. Sci.* 2000, **58**, 339–349.
 45. Panta N., Shuklab M., Patel K.D., Shuklad Y., Mathure N., Gupta Y.K., Saxena D.K.: Correlation of phthalate exposure with semen quality. *Toxicol. Appl. Pharm.* 2008, **1**, 112–116.
 46. Guillette L.J. Jr.: Endocrine disrupting contaminants and alligator embryos: a lesson from wildlife. W: *Hormonally Active Agents in Food*. W. Koehl, Ed. German Science Foundation. 1998, 72–88.
 47. Guillette L.J. Jr., Arnold S.F., McLachlan J.A.: Ecoestrogens and embryos is there a scientific basis for concern? *Anim. Reprod. Sci.* 1996, **42**, 13–24.
 48. Guillette L.J. Jr.: Contaminant-induced endocrine disruption in wildlife. *Growth Horm. IGF Res.* 2000, **10**, 45–50.
 49. Semenza J.C., Tolbert P.E., Rubin C.H., Guillette L.J. Jr., Jackson R.J.: Reproductive toxins and alligator abnormalities at Lake Apopka, Florida. *Environ. Health Perspect.* 1997, **105**, 1030–1032.
 50. Guillette L.J. Jr., Guillette E.A.: Environmental contaminations and reproductive abnormalities in wildlife implications for public health. *Toxicol. Ind. Health* 1996, **12**, 537–550.
 51. Jensen T.K., Toppari J., Keiding N., Skakkebaek N.E.: Do environmental estrogens contribute to the decline in male reproductive health? *Clin. Chem.* 1995, **41**, 1896–1901.
 52. Kaleva M., Virtanen H., Haavisto A.M., Main K., Skakkebaek N.E., Toppari J.: Incidence of cryptorchidism in Finnish boys. *Horm. Res.* 2001, **55**, 54.
 53. Safe S.H.: Endocrine disruptors and human health – Is there a problem? An update. *Environ. Health Perspect.* 2000, **108**, 487–493.
 54. Sharpe R.M., Skakkebaek N.E.: Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993, **341**, 1392–1395.
 55. Toppari J., Larsen J.C., Christiansen P., Giwercman A., Grandjean P., Guillette L.J. Jr., Jegou B., Jensen T.K., Joannan P., Keiding N., Leffers H., McLachlan J.A., Meyer O., Muller J., Rajpert-De Meyts E., Scheike T., Sharpe R., Sumpter J., Skakkebaek N.E.: Male reproductive health and environmental zenoestrogens. *Environ. Health Perspect.* 1996, **104**, 741–803.
 56. Brisen C.: Endocrine disruptors and breast cancer. *Intern. J. Chem.* 2008, **62**, 406–409.
 57. Picton H.: *Euroconference. The effects of endocrine disrupting compounds in animal feed on reproductive health in farm animals*. Wageningen, The Netherlands, 1998.
 58. Kelce W.R., Stone C.R., Laws S.C., Gray L.E., Kemma J.A., Wilson E.M.: Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995, **375**, 581–585.
 59. Krause W.: influence of DDT, DDPV and malathion on FSH, LH and testosterone serum levels and testosterone concentration in testis. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1977, **18**, 231–242.
 60. Rawlings N.C., Cook S.J., Waldbillig D.J.: Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *Toxicol. Environ. Health* 1998, **54**, 21–36.
 61. Roy T.S., Andrews J.E., Seidler F.J., Slotkin T.A.: Chlorpyrifos elicits mitotic abnormalities and apoptosis in neuroepithelium of cultured rat embryos. *Tetralogy* 1998, **58**, 62–68.
 62. *The ENDS Report: Industry glimpses new challenges as endocrine advances*, 1999, 290.
 63. El-Gohary M., Awara W.M., Nassar S., Hawas.: Deltamethrin-induced testicular apoptosis in rats: the protective effects of nitric oxide synthase inhibitor. *Toxicology* 1999, **132**, 1–8.
 64. Afifi N.A., Ramadan A., el-Aziz M.I., Saki E.E.: Influence of didimethoate on testicular and epididymal organs, testosterone plasma level and their tissue residues in rats. *Dt. Tierarztl. Wchhr.* 1991, **98**, 419–423.
 65. Pant N., Shankar R., Srivastava S.P.: In utero and lactational exposure of carbofuran to rats effect on testes and sperm. *Hum. Exp. Toxicol.* 1997, **16**, 267–272.
 66. Pant N., Srivastava S.C., Prasad A.K., Shankar R., Srivastava S.P.: Effects of carbaryl on the rat's male reproductive system. *Vet. Hum. Toxicol.* 1995, **37**, 421–425.
 67. White R., Jobling S., Hoare S.A., Sumpter J.P., Parker M.G.: Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology* 1994, **135**, 175–182.
 68. Beard A.P., Rawlings N.C.: Thyroid function and effects on reproduction in ewes exposed to the organochlorine pesticides lindane or pentachlorophenol (PCP) form conception. *J. Toxicol. Environ. Health A* 1999, **58**, 509–530.
 69. Silvestroni L., Palleschi S.: Effects of organochlorine xenobiotics on human spermatozoa. *Chemosphere* 1999, **39**, 1249–1252.
 70. Lim J., Miller M.G.: Role of testis exposure levels in the insensitivity of prepubertal rats to carbendazim-induced testicular toxicity. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1997, **37**, 158–167.
 71. Lim J., Miller M.G.: The role of the benomyl metabolite carbendazim in benomyl-induced testicular toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997, **142**, 401–410.
 72. Nakai M., Toshimori K., Yoshinaga K., Nasu T., Hess R.A.: Spermatis of prepubertal male rats are susceptible to carbendazim during early spermiogenesis. *Arch. Histol. Cytol.* 1998, **61**, 433–437.

Bogumił Biernacki, Zakład Farmacji Weterynaryjnej, Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy, al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy, e-mail: bierbog@piwet.pulawy.pl