

Zagrożenia wynikające z narażenia na dioksyny i dioksynopodobne polichlorowane bifenyle

Risks from exposure to dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls

MAŁGORZATA STEC, EWA KURZEJA, ANETA KOŚCIOŁEK, KATARZYNA PAWŁOWSKA-GÓRAL

Katedra i Zakład Żywności i Żywienia, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Sosnowiec

Dioksyny i dioksynopodobne polichlorowane bifenyle (dl-PCB) są związkami powszechnie uważanymi za jedne z najbardziej niebezpiecznych dla organizmu ludzkiego ze względu na ich właściwości chemiczne, trwałość oraz oporność na degradację. Dostarczane są głównie drogą pokarmową, a w mniejszym stopniu absorbowane przez drogi oddechowe i skórę. W organizmie są częściowo metabolizowane i wydalane. Jednak część wchłoniętych zanieczyszczeń jest deponowana w tkance tłuszczowej. Wyniki licznych badań epidemiologicznych dowodzą, że środowiskowe narażenie na dioksyny i dl-PCB negatywnie wpływa na wiele procesów zachodzących w wyniku oddziaływania na receptor węglowodorów arylowych (AhR). Krótkotrwała ekspozycja na dioksyny objawia się zmianami na skórze i trądzikiem chlorowym. Z kolei długotrwałe narażenie na dioksyny i PCB powoduje zaburzenia funkcjonowania układu hormonalnego, immunologicznego, nerwowego oraz rozrodczego. Ponadto negatywnie wpływa na przebieg ciąży oraz rozwój płodu. W 1997 roku dioksyny zostały uznane przez Międzynarodową Agencję Badań nad Nowotworami (IARC) za kancerogen grupy A. W badaniach na zwierzętach wykazano, że przewlekłe narażenie na dioksyny powoduje występowanie różnego typu nowotworów.

Słowa kluczowe: polichlorowane bifenyle, dioksyny, narażenie, toksyczność dioksyn

Dioxins and dioxin like polychlorinated biphenyls (dl-PCB) are commonly considered as bearing substantial risk for human body due to their chemical properties, persistency and resistance to degradation. They are getting at an organism mainly by alimentary tract but also in small amounts are absorbed both by respiratory tract and by the skin. In the body, these xenobiotics are in part metabolised and eliminated, and the rest is stored in body fat. The results of epidemiological studies suggest that environmental exposure to these compounds may affect multiple physiological body processes. Their mechanisms of action are mediated usually through the aryl hydrocarbon receptor (AhR). The short-term exposure to high concentrations causes skin lesions and chloracne. Long-term exposures to dioxins cause disruption of the endocrine, immune, nervous and reproductive systems and, in addition, they have a negative impact on pregnancy and fetal development. In 1997 dioxins were recognized as a group A carcinogen by the International Agency for Research on Cancer (IARC). Tests on animals showed that chronic exposure to dioxins resulted in manifestation of several types of cancer.

Key words: polychlorinated biphenyls, dioxins, exposure, dioxin toxicity

© Probl Hig Epidemiol 2012, 93(4): 639-646

www.phie.pl

Nadesłano: 17.05.2012

Zakwalifikowano do druku: 28.09.2012

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Mgr Aneta Kościółek

Katedra i Zakład Żywności i Żywienia, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Jedności 8, 41-200 Sosnowiec, kosciolek.aneta@gmail.com

Wykaz skrótów: AhR – receptor węglowodorów arylowych, dl-PCB – dioksynopodobne polichlorowane bifenyle, IARC – Międzynarodowa Agencja do Badań nad Rakiem, PCB – polichlorowane bifenyle, PCDD – polichlorowane dibenzo-p-dioksyny, PCDF – polichlorowane dibenzofurany, PTMI – tymczasowe tolerowane pobranie miesięczne, TCDD – 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna, TDI – tolerowane dzienne pobranie, TWI – tolerowane pobranie tygodniowe, WHO-TEQ – równoważnik toksyczności opracowany na podstawie zatwierdzonych przez WHO równoważników toksyczności

Wstęp

Dioksyny oraz polichlorowane bifenyle należą do grupy związków chemicznych, zwanych Trwałymi Zanieczyszczeniami Organicznymi (*Persistent Organic Pollutants* – POP), charakteryzujących się toksycznością, zdolnością do biokumulacji oraz trwałością w środowisku [1].

W skład grupy dioksyn wchodzi 75 toksycznych kongenerów polichlorowanych dibenzo-p-dioksyn (PCDD) i 135 kongenerów polichlorowanych dibenzofuranów (PCDF). Szczególne zagrożenie dla zdrowia człowieka stanowi 17 kongenerów zawierających

w swojej cząsteczce od 4 do 6 atomów chloru. Bardzo toksyczne wśród PCDD i PCDF są związki, w których atomy chloru występują w pozycjach 2, 3, 7 i 8, np. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna (TCDD) [2]. Dioksyny są związkami trudno rozpuszczalnymi w wodzie, ale dobrze rozpuszczalnymi w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych. Ich rozpuszczalność w tłuszczach zwiększa się wraz z liczbą atomów chloru w cząsteczce [3]. Do grupy związków o właściwościach podobnych do dioksyn, zwanych też dioksynopodobnymi (*dioxin like* – dl-PCB), zalicza się 12 kongenerów polichlorowanych bifenyli, zawierających co najmniej 4 atomy chloru w cząsteczce oraz wykazujących podobną budowę strukturalną do TCDD [4]. Polichlorowane bifenyle są związkami stabilnymi, odpornymi na degradację fizyczną, chemiczną i biologiczną. Szacuje się, że ich okres połowicznego rozkładu w środowisku wynosi 10 do 15 lat. Dioksyny i dl-PCB występują w środowisku w postaci mieszanin związków o różnym stopniu toksyczności. Sumaryczna ilość dioksyn i dl-PCB jest wyrażana za pomocą równoważnika toksyczności TEQ (*Toxic Equivalent*), który jest sumą iloczynów stężeń poszczególnych kongenerów i odpowiadających im współczynników toksyczności TEF (*Toxicity Equivalency Factors*). Wartość TEQ wskazuje ile razy toksyczność danego związku jest mniejsza od najbardziej toksycznego dla człowieka kongeneru, którym jest 2,3,7,8-TCDD o współczynniku TEF równym jedności. W 2005 roku Światowa Organizacja Zdrowia ustaliła wartości współczynników toksyczności TEF, na podstawie których obliczany jest równoważnik toksyczności WHO-TEQ. W 1997 roku dioksyny zostały uznane przez Międzynarodową Agencję Badań nad Nowotworami (IRAC) za kancerogeny grupy A.

W 2001 roku Komitet Naukowy ds. Żywności Komisji Europejskiej (SCF) ustalił tolerowane pobranie tygodniowe (*Tolerable Weekly Intake* – TWI) dla dioksyn i dioksynopodobnych PCB, które nie powinno przekraczać 14 pg WHO-TEQ/kg masy ciała. Natomiast Wspólny Komitet Ekspertów FAO/WHO ds. Dodatków do Żywności (JECFA) w 2002 roku ustanowił tymczasowe tolerowane pobranie miesięczne (*Provisional Tolerable Monthly Intake* – PTMI) w wysokości 70 pg WHO-TEQ/kg masy ciała, co odpowiada dobowej dawce narażenia na dioksyny i polichlorowane bifenyle w wysokości 2,33 pg TEQ/kg masy ciała [5]. Z kolei tolerowane dzienne pobranie (*Tolerable Daily Intake* – TDI), ustalone w 2001 roku przez UK Committee on Toxicity Światowej Organizacji Zdrowia wynosi 2 pg WHO-TEQ/kg masy ciała.

Dioksyny nigdy nie były celowo produkowane i nie posiadają żadnego praktycznego zastosowania. Bezpośrednim, znaczącym źródłem tych związków są procesy spalania substancji organicznych, w tym tworzyw sztucznych, zawierających w swoim składzie

chlor. Najwięcej dioksyn jest uwalnianych do środowiska w procesach spalania odpadów przemysłowych, komunalnych i medycznych. Dioksyny są też produktami ubocznymi wielu procesów chemicznych, np. podczas wybielania pulpy celulozowej, produkcji niektórych pestycydów [6, 7, 8, 9]. Publikacje naukowe wskazują, że znacznym źródłem emisji tych substancji do środowiska są również pożary. Duże stężenie dioksyn zostało oznaczone w powietrzu po ataku terrorystycznym na *World Trade Center*, zarówno w „strefie zero”, jak i w znacznej od niej odległości [10]. Dioksyny z miejsc emisji przenoszone są na duże odległości za pośrednictwem powietrza i wody. Ze względu na swoją lipofilność i dużą odporność na degradację ulegają biokumulacji w środowisku i w żywych organizmach [11].

Obecność polichlorowanych bifenyli w środowisku jest związana z działalnością człowieka. Substancje te były powszechnie stosowane w przemyśle jako dielektryki i ciecze hydrauliczne w kondensatorach oraz w transformatorach ze względu na swoje właściwości elektroizolacyjne, stabilność i niepalność. Używane były również jako oleje smarne, plastyfikatory do farb, tuszów, papieru oraz klejów i uszczelniaczy. Głównymi źródłami przedostawania się polichlorowanych bifenyli do środowiska są wycieki z kondensatorów oraz transformatorów, nieodpowiednie przechowywanie zużytych olejów przemysłowych, ich niewłaściwa regeneracja oraz niewłaściwe procesy utylizacyjne [12]. Polichlorowane bifenyle (PCB) z powodu niskiego współczynnika parowania, właściwości lipofilnych, oporności na degradację oraz stosowania na dużą skalę przez ponad 60 lat, występują prawie w każdym elemencie środowiska (tab. I) [12].

Tabela I. Występowanie polichlorowanych bifenyli (PCB) w środowisku [12]
Table I. Occurrence of polichlorinated biphenyls (PCB) in the environment [12]

Środowisko/Environment	Stężenie/Concentration [ng/m ³]
Powietrze/Air	0,1-20
Woda/Water	0,001-30000
Osad/Sediment	1,0-1000
Organizm/Organism	Stężenie/Concentration [mg/kg]
Plankton/Plankton	0,01-20
Bezkręgowce/Invertebrate	0,01-10
Ryby/Fish	0,01-25
Jaja ptasie/Bird's eggs	0,1-500
Organizm człowieka/Human body	0,1-10

Źródła narażenia na dioksyny i polichlorowane bifenyle

Narażenie człowieka na działanie dioksyn oraz polichlorowanych bifenyli odbywa się przez wdychane powietrze (8%), przez skórę (2%) a przede wszystkim przez spożywanie skażonej wody i żywności (około 90% całkowitego narażenia) [cyt. za 13].

Największe stężenie dioksyn i PCB stwierdzono w produktach pochodzenia zwierzęcego, zwłaszcza w rybach. W 2006 roku Usydus i wsp. [14] zbadali zawartość dioksyn oraz PCB w produktach rybnych, obecnych na polskim rynku. Przekroczoną dopuszczalną zawartość sumy dioksyn i PCB (8 pg TEQ/g produktu) odnotowano w wędzonym łosiosiu bałtyckim i wędzonym szprocie. Schlinder-Richter i wsp. [15], którzy w latach 2002-2006 przeprowadzili ocenę zawartości PCDD/F oraz PCB w świeżych rybach z Morza Bałtyckiego wykazali, iż w 80% próbek łosiosa, 16% szprota oraz 3% śledzi zostały przekroczone dopuszczalne do spożycia zawartości tych substancji.

Badania obecności dioksyn i polichlorowanych bifenyli w mięsie zwierząt rzeźnych, drobiu oraz w innych produktach pochodzenia zwierzęcego, przeprowadzone w Holandii, wykazały największą zawartość oznaczanych substancji w maśle (1,5 pg TEQ/g), w żółtym serze (0,29 pg TEQ/g) i w mięsie (od 0,05 do 0,18 pg TEQ/g), a najmniejszą w mleku krowim (0,01 pg TEQ/g) [16]. Ze względu na właściwości lipofilne dioksyn i PCB, ich stężenie w produktach roślinnych jest małe. Jednakże duże spożycie produktów pochodzenia roślinnego może stanowić istotne źródło substancji toksycznych. Spożycie warzyw i owoców we Francji dostarcza około 12% dioksyn, we Włoszech około 14%, a w Hiszpanii około 20% [4]. De Mul i wsp. [16] oznaczali ilość dioksyn i PCB w warzywach holenderskich. Wyniki ich badań wykazały, iż oznaczone wartości TEQ wynosiły od 0,00002 pg dla białej kapusty do 0,09 pg dla jarmużu. Wyższą zawartość dioksyn (>0,01 pg TEQ/g produktu) stwierdzono w ziołach, owocach i warzywach (sałata, kapusta, kalafior), pochodzących z rejonów przemysłowych północnych Włoch. Wśród zbadanych ziół najwyższą zawartość PCB oznaczono w ziele rozmarynu (0,6 pg TEQ/g produktu) i była ona 2-3 razy wyższa niż w ziele szałwii i liściach laurowych [17]. Natomiast badania tłuszczu roślinnych przeprowadzone przez Grochowalskiego [18] wykazały, że stężenie dioksyn, w przypadku oleju słonecznikowego wynosiło od 0,01 do 0,1 ng TEQ/kg produktu.

Dane piśmiennictwa wskazują, że w populacji polskiej codzienne narażenie na dioksyny z pożywienia wynosi około 116,93 pg WHO-TEQ/osobę w miesiącach lipiec-wrzesień, a w pozostałych miesiącach około 80,37 pg WHO-TEQ/osobę. W innych państwach europejskich narażenie jest podobne – w Niemczech wynosi około 85 pg WHO-TEQ/osobę, a w Anglii i Holandii około 70,30 pg WHO-TEQ/osobę [19].

Podstawową drogą narażenia niemowląt na dioksyny i dl-PCB jest mleko matki. Ksenobiotyki te, obecne we krwi matki, przenikają do wydzieliny gruczołu mlekowego osiągając wysokie stężenie. Ilość dioksyn oraz PCB w organizmie matki zwiększa się wraz z jej

wiekem. W Polsce w latach 1999-2000 przeprowadzono badania zawartości PCB w mleku kobiecym. Najwyższe ich stężenie stwierdzono w mleku kobiet w wieku 34-43 lat. Średnio stężenie wynosiło 0,293 mg/kg tłuszczu mlecznego. Dla porównania w mleku pobranym od kobiet w wieku 17-24 lat stężenie PCB wynosiło około 0,174 mg/kg tłuszczu mlecznego [20]. Wyniki badań koordynowanych przez WHO European Centre for Environment and Health, dotyczące stężenia dioksyn w mleku kobiecym, wskazują na duże zróżnicowanie w zależności od miejsca zamieszkania badanych kobiet. Wśród próbek pochodzących z 39 państw, największe stężenia PCDD/PCDF oznaczono w mleku kobiet z Belgii, Kanady, Finlandii, Hiszpanii oraz Holandii (20-30 pg TEQ/g tłuszczu). Najmniejszą zawartością PCDD/PCDF charakteryzowały się próbki mleka kobiet mieszkających w Albanii, na Węgrzech i w Pakistanie (4-10 pg TEQ/g tłuszczu) [21].

Skutki narażenia na dioksyny i polichlorowane bifenylo

U ludzi dioksyny i polichlorowane bifenylo są transportowane przez lipidy krwi do wątroby oraz tkanki tłuszczowej, gdzie ulegają kumulacji [13]. W komórkach dioksyny i dl-PCB łączą się z receptorem cytozolowym węglowodorów aromatycznych. Aktywny kompleks dioksyna-receptor w jądrze komórkowym łączy się z fragmentem DNA i następuje stymulacja transkrypcji genu cytochromu P-450 oraz cytochromu P-448, co skutkuje zwiększonym wytwarzaniem hydroksylaz węglowodorów aromatycznych. Enzymy te uczestniczą w procesie metabolizmu dioksyn. Jego pierwszym etapem jest hydroksylacja, a drugim reakcja sprzęgania z kwasem glukuronowym lub glutationem, bądź reakcja acetylacji. Powstające metabolity są rozpuszczalne w wodzie i wydalane są z moczem [22].

Układ kostny i zęby

Narażenie na dioksyny może być czynnikiem ryzyka rozwoju schorzeń kości. Jamsa i wsp. [23] stwierdzili, iż TCDD niekorzystnie wpływała na skład oraz funkcjonowanie tkanki kostnej u szczurów. W wyniku ekspozycji na dioksyny zaobserwowano obniżenie wytrzymałości kości, a także zwiększenie gęstości warstwy korowej kości. Analiza wpływu narażenia szczurów na dioksyny w okresie prenatalnym oraz w trakcie spożywania mleka matki wykazała ich niekorzystny wpływ na rozmiar, wytrzymałość oraz mineralizację kości [24]. Z kolei Carpi i wsp. [25] w badaniach przeprowadzonych in vitro zaobserwowali, że zaburzenia różnicowania osteoblastów oraz ich zdolności do migracji wynikające z obecności TCDD w pożywce hodowlanej. Ponadto zaobserwowano spadek syntezy białek biorących udział w organizacji

cytoskieletu osteoblastów. Alaluusua i wsp. [26] przeprowadzili badania stanu uzębienia mieszkańców Saveso (Włochy). Region ten był w przeszłości zanieczyszczony przez dioksyny (głównie TCDD), uwolnione podczas eksplozji reaktora z trichlorofenolem, który jest surowcem do wytwarzania kwasu 2,4,5-trichlorofenoksy-octowego (2,4,5-T), będącego prekursorem 2,3,7,8-TCDD. Badania jamy ustnej, które przeprowadzono 25 lat po katastrofie, wykazały występowanie wielu schorzeń, takich jak: hipodoncja, uszkodzenie rozwoju koron i korzeni zębów, występowanie zębów noworodkowych, a także liczne defekty szkliwa zębów stałych. Również badania przeprowadzone *in vivo* na szczurach, potwierdziły niekorzystny wpływ TCDD na ich uzębienie. Zaobserwowano różnorodne zmiany w morfologii i struktury zębów szczurów, w tym perforacje komory miazgi, występujące w okolicach brzegów siecznych oraz zmniejszenie gęstości zębów, spowodowane powiększeniem komory miazgi. Ponadto szkliwo zębów było słabo zmineralizowane [27].

Układ immunologiczny

Dioksyny oraz polichlorowane bifenyle są związkami, które wykazują modyfikujący wpływ na układ immunologiczny człowieka, powodując zwiększenie podatności na zakażenia oraz wzrost ryzyka rozwoju nowotworów. W populacji osób dorosłych po wielu latach ekspozycji na dużą dawkę dioksyn w surowicy krwi wykazano odwrotną zależność pomiędzy stężeniem TCDD i immunoglobuliny G (IgG) [28]. Stwierdzono również wzrost miana przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych, odkładanie się kompleksów immunologicznych w tkankach, a także zmniejszenie liczby komórek NK [29]. Z kolei Van Den Heuvel i wsp. [30] w badaniach populacji flamandzkiej wykazali, iż wzrost stężenia PCB w surowicy korelował z niższym poziomem immunoglobulin IgA i IgE we krwi. Badania Weisglas-Kuperus i wsp. [31,32] wykazały, iż dzieci narażone na polichlorowane bifenyle oraz dioksyny miały mniejszą ilość monocytów i granulocytów w surowicy krwi, 3-krotnie częściej chorowały na nawracające zapalenie ucha środkowego oraz 7-krotnie częściej zapadały na ospę wietrzną w porównaniu do grupy kontrolnej. Praca Heilmann i wsp. [33] opisuje, iż dzieci narażone w okresie prenatalnym na PCB miały osłabioną odpowiedź układu odpornościowego na szczepienia przeciwko błonicy tężcowi. Im większe narażenie na PCB występowało w okresie płodowym, tym mniejsza liczba przeciwciał znajdowała się we krwi po szczepieniu dzieci w wieku 18 miesięcy i 7 lat.

Układ hormonalny

Dioksyny oraz polichlorowane bifenyle negatywnie wpływają na regulację hormonalną organizmu

poprzez oddziaływanie na syntezę, wydzielanie, transport, eliminację, a także upośledzają wiązanie hormonów z odpowiednim receptorem. Podobna budowa dioksyn do hormonów steroidowych sprawia, iż głównymi miejscami ich negatywnego działania są gonady męskie i żeńskie, tarczycza oraz inne narządy, w których są wytwarzane hormony steroidowe [34, 35].

Polichlorowane bifenyle mogą zmniejszać stężenie hormonów tarczycy (trójjodotyroniny i tyroksyny) w wyniku bezpośredniego wpływu na gruczoł tarczycy, powodując jego hiperplazję oraz hipertrofię. PCB mogą również zwiększać metabolizm hormonów tarczycy. Zaburzenie homeostazy hormonów tarczycy wynika również ze zbliżonej budowy przestrzennej fragmentu hormonów do struktury PCB, przez co mogą oddziaływać na receptory hormonów tarczycy. Ponadto niektóre PCB, a zwłaszcza ich hydroksylowane metabolity, wykazują 4- do 8-krotnie większe powinowactwo do białka przenoszącego hormony tarczycy. Poza tym PCB mogą również zaburzać wydzielanie hormonów podwzgórza i przysadki mózgowej powodując niedoczynność tarczycy [36, 37].

Narażenie kobiet w okresie ciąży na PCB powodowało u nich zaburzenia w wydzielaniu hormonów tarczycy i negatywnie wpływało na rozwój narządów płodu oraz powodowało zaburzenia w rozwoju psychomotorycznym u dzieci [38]. Narażenie prenatalne na polichlorowane bifenyle również niekorzystnie wpływało na zdolności intelektualne dzieci i młodzieży. Negatywnymi skutkami ekspozycji na te związki było obniżenie wartości IQ oraz zwiększenie podatności na stres [39, 40]. Schantz i wsp. [41] zaobserwowali, iż osoby dorosłe, które spożywały ryby skażone polichlorowanymi bifenylami, miały zaburzenia pamięci i spowolnione procesy uczenia.

Układ rozrodczy, ciąża i rozwój

Liczne badania wykazały iż polichlorowane bifenyle oraz dioksyny negatywnie wpływają na procesy rozrodcze, przebieg ciąży jak również rozwój płodu. Zarówno polichlorowane bifenyle, jak i dioksyny, są potencjalnymi inhibitorami syntezy testosteronu, hormonu odpowiedzialnego za męskie pierwszorzędowe i drugorzędowe cechy płciowe. Portigal i wsp. [42] wykazali, iż zwierzęta narażone na dioksyny miały zmniejszone stężenie testosteronu w surowicy krwi. Z kolei Rylander i wsp. [43] oraz Bush i wsp. [44] zaobserwowali, iż wysokie stężenie PCB w surowicy mężczyzn korelowało ze zmniejszoną ruchliwością plemników. Hsu i wsp. [45] wykazali, iż plemniki mężczyzn narażonych na PCB miały zmniejszoną zdolność wnikania do komórki jajowej. Całkosiński i wsp. [46] w badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazali, iż pojedyncza dawka TCDD zmniejszała

stężenie estradiolu we krwi oraz powodowała zaburzenia płodności. Inne badania, przeprowadzone na szczurach przez Całkońskiego i wsp. [47], wykazały niekorzystny wpływ jednorazowej dawki (5 µg/kg masy ciała) TCDD na zdolności rozrodcze potomstwa (pokolenie F1). Po osiągnięciu dojrzałości płciowej, zarówno samice, jak i samce pokolenia F1 były nieplodne. Przyczyną obserwowanej nieplodności potomstwa płci żeńskiej były znaczące zmiany histopatologiczne w jajnikach, charakteryzujące się znikomą liczbą lub wręcz brakiem oocytów oraz obecnością przetrwałych ciałek żółtych. Ponadto u samic obserwowano zaburzenia hormonalne ze znacznie podwyższonym stężeniem estradiolu w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast wpływ dioksyn na jądra samców pokolenia F1 był związany ze znacznym zaburzeniem spermatogenezy oraz występowaniem zmian w kanalikach nasiennych, a także znacznym zmniejszeniem stężenia testosteronu w porównaniu do grupy kontrolnej. Inne badania na zwierzętach wykazały, że podawanie wysokich dawek dioksyn samicom szczurów hamowało funkcje ich jajników, zaburzało cykl rozrodczy oraz owulację, a tym samym zmniejszało płodność. Z kolei narażenie małą na TCDD obniżało stężenie estradiolu i progesteronu w surowicy krwi, a w niektórych było przyczyną braku owulacji [48]. Bois i wsp. [49] wykazali, że dioksyny mogą też być jedną z przyczyn występowania endometriozy u kobiet.

Gregoraszcuk i wsp. [50] wykazali, iż dioksyny i polichlorowane bifenyle negatywnie wpływają na przebieg ciąży. Zaobserwowano bowiem korelację pomiędzy zawartością tych ksenobiotyków w surowicy krwi a ryzykiem wystąpienia samoistnych poronień. Stężenie PCB we krwi kobiet, u których występowały chroniczne poronienia było statystycznie większe w porównaniu do grupy kontrolnej. Łożyisko nie zabezpiecza przed przenikaniem dioksyn i PCB do krążenia płodu, dlatego prenatalne narażenie na polichlorowane bifenyle wywiera także negatywny wpływ na rozwój płodu. U noworodków stwierdzono niską masę urodzeniową, zmniejszenie obwodu głowy i długości ciała [51], a także obniżenie napięcia mięśniowego [52]. W populacji kobiet Yusho oraz Yucheng w wyniku spożycia oleju ryżowego skażonego dioksynami i polichlorowanymi bifenylami doszło do masowego zatrucia. Skutkiem zatrucia było skrócenie czasu trwania ciąży, a u noworodków mniejsza masa urodzeniowa (średnio o 500 g) w porównaniu z grupą kontrolną. Występowała również wysoka śmiertelność niemowląt zwłaszcza tych, u których wystąpiła hiperpigmentacja skóry – jedna z oznak toksycznego działania dioksyn. U dzieci z Yusho, występowały wady wrodzone w postaci: wodonercza, rozszczepu podniebienia. Ponadto zaobserwowano szybszą involucję grasicy. U dzieci z Yusho, jak i z Yucheng

wystąpiły łagodne zmiany behawioralne i ograniczenie funkcji poznawczych. Zaburzeniom towarzyszyło również opóźnione dojrzewanie płciowe [53, 54]. Z kolei w Wietnamie, na obszarach skażonych herbicydem Agent Orange, zawierającym w swoim składzie dioksyny, zaobserwowano liczne samoistne poronienia oraz zwiększoną częstotliwość występowania wad wrodzonych u noworodków (wady cewy nerwowej, rozszczep podniebienia, wodogłowie) [55].

Skóra

Jednym z objawów narażenia na dioksyny jest występowanie trądziku chlorowego. Schorzenie to charakteryzuje się zaburzeniami w budowie i czynności gruczołów łojowych, a ich skutkiem jest powstawanie zaskórników i torbieli na skórze twarzy, klatki piersiowej i pleców [56]. Ju i wsp. [57] wykazali, iż toksyczny wpływ dioksyn na skórę powoduje hiperplazję oraz hiperkeratozę komórek naskórka i mieszków włosowych. Dodatkowo zmianom skórnym mogą towarzyszyć zapalenie spojówek, brązowe zabarwienie paznokci oraz nadmierne owłosienie ciała [56, 57].

Układ krążenia

Wyniki badań epidemiologicznych, przeprowadzonych przez Humblet i wsp. [58] wykazały, iż narażenie ludzi na dioksyny zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Dioksyny i polichlorowane bifenyle powodują m.in. zaburzenia funkcjonowania komórek śródbłonna naczyń krwionośnych [59,60], które stanowią czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy i nadciśnienia tętniczego, jak również innych chorób układu krążenia [61].

Jokinen i wsp. [62] w badaniach na szczurach zaobserwowali, iż przewlekła ich ekspozycja na TCDD i PCB (w zależności od dawki) powodowała u nich kardiomiopatię i przewlekłe zapalenie tętnic. Z kolei Lind i wsp. [62] wykazali, iż PCB 126 (najbardziej toksyczny kongener wśród polichlorowanych bifenyli) powodował powiększenie mięśnia sercowego oraz zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy krwi. Natomiast Lind i wsp. [63] oraz Kopf i wsp. [64] wykazali, że narażenie na PCB i dioksyny powodowało wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Choroby nowotworowe

W dniu 1 czerwca 1997 roku 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna została uznana kancerogenem grupy 1 według klasyfikacji IARC. Oznacza to, że istniały wystarczające dowody, aby uznać TCDD za związek powodujący nowotwory u ludzi. Badania toksykologiczne przeprowadzone na gryzoniach wykazały, iż podanie im TCDD powodowało wzrost liczby przypadków zarówno guzów łagodnych, jak

i złośliwych w różnych tkankach oraz narządach. U szczurów zaobserwowano wzrost zachorowalności na raka wątrobowokomórkowego, a także na złośliwe nowotwory języka, podniebienia twardego, małżowin nosowych oraz płuc, a także występowanie gruczolaków tarczycy. Podanie TCDD samicom myszy na skórę powodowało zwiększenie zachorowalności na włókniakomięsaki skóry. Natomiast podanie TCDD chomikom dootrzewnowo lub podskórnio powodowało wzrost zachorowalności na nowotwory płaskokomórkowe skóry [65].

W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano związek pomiędzy narażeniem na TCDD a ryzykiem zachorowania na nowotwór sutka. Wyniki sugerowały, że ryzyko zachorowania na nowotwór sutka zależy od etapu rozwoju, w którym nastąpiła ekspozycja. Postnatalne narażenie na TCDD szczurów płci żeńskiej powodowało osłabienie rozwoju ich sutków. Jednak narażenie na TCDD w okresie prenatalnym i poprzez spożywanie pokarmu matki zwiększało śmiertelność zarodków i skłonności do powstawania nowotworów u potomstwa [cyt. za 66].

Pesatori i wsp. [67] przeprowadzili analizę częstości występowania nowotworów w populacji z Saveso po 25 latach od ekspozycji na dioksyny. Wśród mieszkańców występowała zwiększona zapadalność na nowotwory układu krwiotwórczego i limfatycznego. Zaobserwowano także większą częstość występowania raka sutka u kobiet. Z kolei Irigaray i wsp. [68] zaobserwowali zwiększone ryzyko wystąpienia mięsaków

oraz chłoniaków u osób mieszkających w pobliżu spalarni odpadów, emitujących do atmosfery dioksyny.

Podsumowanie

Badania wpływu narażenia na dioksyny i dioksynopodobne polichlorowane bifenyle wykazały, że związki te stanowią obecnie jedno z najpoważniejszych zagrożeń środowiskowych dla zdrowia. Mogą bowiem powodować zaburzenia w budowie oraz w funkcjonowaniu wielu tkanek i narządów. Skutki ekspozycji organizmów na dioksyny i PCB mogą ujawniać się w długim okresie czasu. Pomimo restrykcyjnych przepisów, dotyczących ograniczenia i eliminacji tzw. Trwałych Zanieczyszczeń Organicznych, ich emisja do środowiska jest nadal duża. Związane jest to głównie z działalnością przemysłu, powszechnym używaniem materiałów syntetycznych oraz nieprzewidywanymi zdarzeniami takimi, jak pożary, czy katastrofy ekologiczne. Z powodu dużej szkodliwości dioksyn i polichlorowanych bifenyli ich stężenie w produktach żywnościowych powinno być monitorowane.

W pracy za zgodą Pani dr hab. n. przyr. E. Marchwińskiej-Wyrwał zostały wykorzystane również informacje zawarte w pracy magisterskiej zrealizowanej w Zakładzie Zdrowia Środowiskowego Wydziału Zdrowia Publicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, za co serdecznie Pani dr hab. n. przyr. E. Marchwińskiej-Wyrwał dziękujemy.

Piśmiennictwo / References

- Li QQ, Loganath A, Chong YS, et al. Persistent organic pollutants and adverse health effects in humans. *J Toxicol Environ Health A* 2006, 69(21): 1987-2005.
- Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* 2006, 93(2): 223-241.
- Uehara R, Nakamura Y, Matsuura N, et al. Dioxins in human milk and smoking of mothers. *Chemosphere* 2007, 68(5): 915-920.
- Struciński P, Piskorska-Pliszczynska J, Góralczyk K i wsp. Dioksyny a bezpieczeństwo żywności. *Rocz PZH* 2011, 62(1): 3-17.
- European Commission To The Council, The European Parliament, The European Economic And Social Committee Commission. Commission Adopts Strategy to Reduce Dioxins and PCBs in Environment, Feed and Food. Brussels, October. 25, 2001. IP/01/1492.
- Anderson DR, Fisher R. Sources of dioxins in the United Kingdom: the steel industry and other sources. *Chemosphere* 2002, 46: 371-381.
- Hewitt LM, Parrott JL, McMaster ME. A decade of research on the environmental impacts of pulp and paper mill effluents in Canada: sources and characteristics of bioactive substances. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2006, 9: 341-356.
- Thornton J, McCally M, Orris P, Weinberg J. Hospitals and plastics. Dioxin prevention and medical waste incinerators. *Public Health Rep* 1996, 111:298-313.
- Shibamoto T, Yasuhara A, Katami T. Dioxin formation from waste incineration. *Rev Environ Contam Toxicol* 2007, 190: 1-41.
- Rayne S, Ikonomou MG, Butt CM, et al. Polychlorinated dioxins and furans from the World Trade Center attacks in exterior window films from lower Manhattan in New York City. *Environ Sci Technol* 2005, 39: 1995-2003.
- Marinković N, Pašalić D, Ferencak G, et al. Dioxins and human toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol* 2010, 61: 445-453.
- Grabowska I. Polichlorinated biphenyls (PCBs) in Poland: occurrence, determination and degradation. *Pol J Environ Stud* 2010, 19(1): 7-13.
- Całkosiński I, Rosińczuk-Tonderys J, Szopa M i wsp. Zastosowanie wysokich dawek tokoferolu w prewencji i potencjalizacji działania dioksyn w doświadczalnym zapaleniu. *Postepy Hig Med Dosw* 2011, 65: 143-157.
- Usydus Z, Szlinder-Richert J, Polak-Juszczak L, et al. Fish products available in Polish market-assessment of the nutritive value and human exposure to dioxins and other contaminants. *Chemosphere* 2009, 74(11): 1420-1428.

15. Szlinder-Richert J, Barska I, Usyduś Z, et al. Investigation of PCDD/Fs and dl-PCBs in fish from the southern Baltic Sea during the 2002-2006 period *Chemosphere* 2009, 74(11): 1509-1515.
16. De Mul A, Bakker MI, Zeilmaier MJ. Dietary exposure to dioxin-like PCBs in The Netherlands anno 2004. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008, 51: 278-287.
17. Grassi P, Fattore E, Generoso C. Polychlorobiphenyls (PCBs), polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) in fruit and vegetables from an industrial area in northern Italy. *Chemosphere* 2010, 79(3): 292-298.
18. Grochowalski A. Badania nad oznaczaniem polichlorowanych dibenzodioksyn, dibenzofuranów i bifenyli. Zeszyty Nauk Politechniki Krakowskiej. Monografia 272. Kraków 2000.
19. Zając J, Potocki A, Helbin J. Ocena dziennego pobrania drogą pokarmową dioksyn i związków pokrewnych na podstawie ankiety częstości spożycia produktów zawierających dioksyny i związki pokrewne. *Probl Hig Epidemiol* 2011, 92(4): 987-990.
20. Pietrzak-Fiećko R, Smoczyński S, Borejszo Z. Poziom polichlorowanych bifenyli w mleku kobiecym w zależności od wybranych czynników. *Rocz PZH* 2004, 55(4): 297-305.
21. Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in Breast Milk: Results of WHO-Coordinated Interlaboratory Quality Control Studies and Analytical Field Studies. *Environmental Health Series* 34. WHO, Copenhagen, 1989.
22. Mimura J, Fujii-Kuriyama Y. Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochim Biophys Acta* 2003, 1619(3): 263-268.
23. Jamsa T, Viluksela M, Tuomisto J, et al. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on bone in two rat strains with different aryl hydrocarbon receptor structures. *J Bone Miner Res* 2001, 16: 1812-820.
24. Finnilä MA, Zioupos P, Herlin M, et al. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on bone material properties. *J Biomech* 2010, 43(6): 1097-1103.
25. Carpi D, Korkalainen M, Airolidi L. Dioxin-sensitive proteins in differentiating osteoblasts: effects on bone formation in vitro. *Toxicol Sci* 2009, 108(2): 330-343.
26. Alaluusua S, Calderara P, Gertrhoux PM, et al. Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environ Health Perspect* 2004, 112: 1313-1318.
27. Alaluusua S, Lukinmaa PI, Pohjanvirta R, et al. Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin leads to defective dentin formation and pulpal perforation in rat incisor tooth. *Toxicology* 1993, 81: 1-13.
28. Baccarelli A, Mocarelli P, Patterson DGJ, et al. Immunologic effects of dioxin: new results from Seveso and comparison with other studies. *Environ Health Perspect* 2002, 110: 1169-1173.
29. Sweeney MH, Mocarelli P. Human health effects after exposure to 2,3,7,8-TCDD. *Food Add Contam* 2000, 17(4): 303-316.
30. Van Den Heuvel RL, Koppen G, Staessen JA, et al. Immunologic biomarkers in relation to exposure markers of PCBs and dioxins in Flemish adolescents (Belgium). *Environ Health Perspect* 2002, 110: 595-600.
31. Weisglas-Kuperus N, Sas TC, Koopman-Esseboom C, et al. Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants. *Pediatr Res* 1995, 38: 404-410.
32. Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, et al. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect* 2000, 108: 1203-1207.
33. Heilmann C, Grandjean P, Weihe P, et al. Reduced antibody responses to vaccinations in children exposed to polychlorinated biphenyls. *Plos Med* 2006, 3(8): 1352-1359.
34. Lindén J, Lensu S, Tuomisto J, et al. Dioxins, the aryl hydrocarbon receptor and the central regulation of energy balance. *Front Neuroendocrinol* 2010, 31(4): 452-478.
35. Turyk ME, Anderson HA, Persky VW. Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, and DDE in adults. *Environ Health Perspect* 2007, 115(8): 1197-1203.
36. Hagmar L. Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid* 2003, 13(11): 1021-1028.
37. Langer P. Persistent organochlorinated pollutants (PCB, DDE, HCB, Dioxins, Furans) and the thyroid – review. *Endocr Regul* 2008, 42(2-3): 79-104.
38. Osius N, Karmaus W, Kruse H, et al. Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. *Environ Health Perspect* 1999, 107: 848-849.
39. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996, 335: 783-789.
40. Lonky E, Reihman J, Darvill T, et al. Neonatal behavioral assessment scale performance in humans influenced by maternal consumption of environmentally contaminated Lake Ontario fish. *J Great Lakes Res* 1996, 22: 198-212.
41. Schantz SL, Gasior DM, Polverejan E, et al. Impairments of memory and learning in older adults exposed to polychlorinated biphenyls via consumption of Great Lakes fish. *Environ Health Perspect* 2001, 109: 605-611.
42. Portugal CL, Cowello SP, Feboruk MN, et al. Polychlorinated biphenyls interfere with androgen-induced transcriptional activation and hormone binding. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002, 179: 185-194.
43. Rylander L, Jonsson BA, Akesson H, et al. Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect* 2003, 111: 409-413.
44. Bush B, Bennett AH, Snow JT. Polychlorobiphenyl congeners, p,p'-DDE, and sperm function in humans. *Arch Environ Contam Toxicol* 1986, 15: 333-341.
45. Hsu PC, Huang W, Yao WJ, et al. Sperm changes in men exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *JAMA* 2003, 289: 2943-2944.
46. Całkosiński I, Stańda M, Borodulin-Nadzieja L i wsp. Wpływ 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD) na strukturę narządów mięsnych oraz na stężenie cholesterolu i estradiolu u szczurów. *Adv Clin Exp Med* 2005, 14(2): 211-215.
47. Całkosiński I, Borodulin-Nadzieja L, Wasilewska U i wsp. Wpływ dioksyn na procesy rozrodcze u szczurów w badaniach in vivo. *Adv Clin Exp Med* 2004, 13(6): 885-890.
48. Eskinazi B, Warner M, Marks A, et al. Serum dioxin concentrations and age at menopause. *Environ Health Perspect* 2005, 113(7): 858-862.

49. Bois F, Eskenazi B. Possible risk of endometriosis for Seveso, Italy, residents: an assessment of exposure to dioxin. *Environ Health Perspect* 1994, 102(5): 476-477.
50. Gregoraszczyk E, Augustowska K, Ptak A. Ksenoestrogeny środowiskowe jako jedna z przyczyn zaburzeń endokrynych będących powodem poronień i przedwczesnych porodów. *Endocrinol Pol* 2004, 6(55): 819-824.
51. Tan J, Loganath A, Chong YS, Obbard JP. Exposure to persistent organic pollutants in utero and related maternal characteristics on birth outcomes: a multivariate data analysis approach. *Chemosphere* 2009, 74(3): 428-433.
52. Rogan WJ, Ragan NB. Evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. *Pediatrics* 2003, 112: 247-252.
53. Yoshimura T. Yusho in Japan. *Industrial Health* 2003, 41: 139-148.
54. Ikeda M. Comparison of clinical picture between Yusho/Yucheng cases and occupational PCB poisoning cases. *Chemosphere* 1996, 32(3): 559-566.
55. Lawson CC, Schnorr TM, Whelan EA, et al. Paternal occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and birth outcomes of offspring: birth weight, preterm delivery and birth defects. *Environ Health Perspect* 2004, 112(14): 1403-1408.
56. Passarini B, Domenico S, Kasapi E. Chloracne: still cause for concern. *Dermatology* 2010, 221: 63-70.
57. Ju Q, Zouboulis CC, Xia L. Environmental pollution and acne: chloracne. *Dermatoendocrinol* 2009, 1(3): 125-128.
58. Humblet O, Birnbaum L, Rimm E, et al. Dioxins and cardiovascular disease mortality. *Environ Health Perspect* 2008, 116(11): 1443-1448.
59. Hennig B, Hammock BD, Slim R, et al. PCB-induced oxidative stress in endothelial cells: modulation by nutrients. *Int J Hyg Environ Health* 2002, 205: 95-102.
60. Hennig B, Meerarani P, Slim R, et al. Proinflammatory properties of coplanar PCBs: in vitro and in vivo evidence. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002, 181: 174-183.
61. Meyers MR, Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity* 2007, 14: 365-369.
62. Jokinen MP, Walker NJ, Brix AE, et al. Increase in cardiovascular pathology in female Sprague-Dawley rats following chronic treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl. *Cardiovasc Toxicol* 2003, 3(4): 299-310.
63. Lind PM, Orberg J, Edlund UB. The dioxin-like pollutant PCB 126 (3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl) affects risk factors for cardiovascular disease in female rats. *Toxicol Lett* 2004, 150(3): 293-299.
64. Kopf PG, Huwe JK, Walker MK. Hypertension, cardiac hypertrophy, and impaired vascular relaxation induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin are associated with increased superoxide. *Cardiovasc Toxicol* 2008, 8(4): 181-193.
65. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 69: Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. IARC, Lyon 1997.
66. Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, et al. Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso women's health study. *Environ Health Perspect* 2002, 110(7): 625-628.
67. Pesatori AC, Consonni D, Rubagott M, et al. Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the „Seveso accident” twenty years of follow-up. *Environ Health* 2009, 8: 39-49.
68. Irigaray P, Newby JA, Clapp R, et al. Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview. *Biomed Pharmacother* 2007, 61(10): 640-658.