

Związki endokrynnie czynne – prawdopodobieństwo niepożądanego działania środowiskowego

Endocrine disrupting chemicals – probability of adverse environmental effect



Prof. Henryka
Langauer-Lewowicka

Henryka Langauer-Lewowicka^{1 (a, b, d),}
Krystyna Pawlas^{1, 2 (a, c)}

¹ Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego
Dyrektor: dr n. med. P.Z. Brewczyński

² Katedra i Zakład Higieny Uniwersytetu Medycznego
we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Pawlas

(a) koncepcja

(b) opracowanie tekstu

(c) zebranie piśmiennictwa

(d) merytoryczny nadzór nad ostateczną wersją artykułu



Prof. Krystyna Pawlas

STRESZCZENIE

Artykuł przedstawia aktualny stan wiedzy na temat ryzyka zdrowotnego, związanego z narażeniem na substancje endokrynnie czynne (EDCs). Należą do nich związki chemiczne, wywierające działanie na układy hormonalne u ludzi i zwierząt. W eksperymencie na modelach narażenie na EDCs pozytywnie koreluje ze wzrostem przypadków malformacji genitalnych, zmian nowotworowych, otyłości, zaburzeniami reprodukcji, dyshormonozą endokrynologiczną, zmianami behawioralnymi. Wyniki badań modelowych, epidemiologicznych oraz obserwacji klinicznych wskazują na istnienie znacznego ryzyka dla zdrowia publicznego w wyniku działania EDCs.

Słowa kluczowe: substancje endokrynnie czynne – malformacje, rakotwórczość, zaburzenia reprodukcji

SUMMARY

The paper presents some information about current state of knowledge of the risk due to exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs). Endocrine disruptors are defined as chemicals substances with either agonist or antagonist endocrine effects in human and wildlife. Exposure to EDCs in animals models correlate positively with an increased incidence of malformations of genital tract, on neoplasmas, obesity, alternations on male and female reproduction and changes in neuroendocrinology and behavior. Results from animal models, human clinical observations and epidemiological studies converge to implicate EDCs as a significant risk to public health.

Key words: endocrine disruptors, malformations, carcinogenicity, reproduction effect

Dotychczas zsyntetyzowano ponad 100 000 związków chemicznych, a liczba ich stale wzrastała. Prowadzone od prawie 50 lat badania na zwierzętach umożliwiły wysunięcie hipotezy o prawdopodobieństwie wpływu niektórych związków chemicznych na układy hormonalne [1].

Solomon [2], powołując się na dane literaturowe, podaje, że w 1930 r. stwierdzono w eksperymencie

zaburzenia hormonalne wywołane przez bisfenol A, w 1950 r., feminizujące działanie DDT (dichlorodifenylotrichloroetan) na koguta.

Z 1971 r. pochodzi opis raka pochwy u młodej kobiety, która w czasie ciąży przyjmowała syntetyczny estrogen (dietylstilbestrol).

Stwierdzana eksperymentalnie dyshormonoza w wyniku działania ksenobiotyków stała się w ostat-

nich latach tematem nie tylko badań naukowych, ale również przedmiotem zainteresowania mediów, polityków, organizacji pozarządowych [1]. W 1991 r. w USA odbyła się konferencja pt. Wingspread Conference, zorganizowana przez dr Theo Colborn, z udziałem endokrynologów, biologów, ekologów, toksykologów [3]. Na konferencji tej omawiano sprawy związane z niepożądanym działaniem chemikaliów na żywe organizmy z rejonu Wielkich Jezior Ameryki Północnej oraz innych obszarów półkuli północnej. Przyjęto, iż zaburzenia rozwojowe obserwowane zarówno u dziko żyjących organizmów jak i u ludzi, zostały wywołane przez substancje chemiczne, będące dysregulatorami układów hormonalnych. Wysłunięto hipotezę, iż narażenie w okresie płodowym na hormonalnie czynne substancje może stanowić wyjaśnienie trendu, jaki zaznaczył się w drugiej połowie XX wieku w europejskiej oraz północnoamerykańskiej populacji. Przewodzone w tych grupach badania epidemiologiczne ujawniły zaburzenia typu obniżenia jakości spermy, wzrostu występowania malformacji narządowych m.in. spodziectwa (*hypospadi*), niezstąpienia jąder (*cryptorchimus*), a także wzrostu zachorowań na rzadko występujący guz macicy (*leiomyoma*), guzy gruczołu piersiowego, jądra [4, 5].

Późniejsze badania zarówno laboratoryjne jak i epidemiologiczne potwierdzały tę hipotezę [3]. Na konferencji sformułowano anglojęzyczne określenie dla substancji czynnych hormonalnie, zarówno tych zsyntetyzowanych jak i występujących w naturze – nadano im nazwę: *endocrine disrupting chemicals* (EDCs). W nazewnictwie polskim nie ma ujednoczonej terminologii. Używa się różnych określeń m.in. endokrynnie aktywne modulatory hormonalne, związki zakłócające działanie endokrynnie, związki endokrynnie aktywne, związki hormonalnie czynne [6]. Wg definicji Environmental Protection Agency (EPA), EDC jest to egzogenny czynnik, który ingeruje w syntezę, wydzielanie, transport, metabolizm, a także eliminację obecnych w organizmie hormonów odpowiedzialnych za homeostazę, reprodukcję i procesy rozwojowe [7].

Szacuje się, że liczba zidentyfikowanych związków, zaliczanych do EDCs waha się od kilkudziesięciu do kilkuset. Substancje te zachowują się podobnie do naturalnych estrogenów. Zalicza się do nich fitoestrogeny, metaloestrogeny, niektóre pestycydy i detergeny oraz inne związki syntetyczne (m.in. bisfenol A, kamforę) [6]. Najlepiej poznaną grupą EDCs są fitoestrogeny, polifenolowe związki o budowie przypominającej strukturę 17 β -estradiolu. Należą do nich izoflawony (genisteina, daidzeina), kumestany (kumestrol), stilbeny (resweratrol).

Fitoestrogeny zawarte są w wielu produktach spożywczych m.in. w nasionach soi, orzeszkach, czerwonym winie, liściach zielonej herbaty, w większości owoców i warzyw [8].

Sporo ksenoestrogenów znajduje zastosowanie w przemyśle. Należą do nich związki o słabym działaniu estrogenowym. Zalicza się do nich organochloryny (m.in. fenole, nonylofenol, bisfenol A, oktylofenol oraz ich pochodne) [9]. Służą do otrzymywania związków wchodzących w skład farb, lakierów, substancji pokrywających wnętrza puszek z żywnością. Wykorzystywane są również przy produkcji kosmetyków. Organochloryny długo utrzymują się w tkance tłuszczowej [9].

Ksenoestrogeny wykorzystuje również rolnictwo. W większości są to pestycydy. Od lat 40. ub. wieku bardzo szerokie zastosowanie w rolnictwie i leśnictwie miał preparat DDT (1,1,1,-trichloro-2,2 bis (p-chlorofenilo)etan) oraz jego metabolit DDE. W latach 70. zakazano jego stosowania ze względu na niepożądane działania (m.in. feminizację zwierząt laboratoryjnych i dziko żyjących, zaburzenia rozwojowe piskląt ptasich). Na terenach, w których uprzednio stosowano DDT, pestycyd ten nadal krąży w łańcuchach pokarmowych [10].

Ksenoestrogenami są niektóre leki m.in. diethylstilbestrol (DES), stosowany w terapii hormonalnej i antykoncepcji, a w hodowli bydła jako stymulator wzrostu. Potencjalnym zagrożeniem środowiskowym mogą być ścieki komunalne zawierające metabolity przyjmowanych doustnie leków antykoncepcyjnych z uwagi na łatwość przedostania się tych substancji do wód gruntowych i pitnych [11]. Konsumpcja tych wód powodowała zanik śledziony i grasicy u zwierząt doświadczalnych, natomiast u ludzi w wieku późniejszym można oczekiwać wzrostu zachorowań na choroby z kręgu autoimmunologicznych [12].

Mechanizm działania związków endokrynnie czynnych nie jest jednorodny. Dotychczasowe informacje, oparte są wyłącznie na badaniach doświadczalnych. Natomiast w środowisku komunalnym działają dodatkowo inne szkodliwości, dlatego nieodzowne jest prowadzenie badań epidemiologicznych [7]. Początkowo przyjmowano, iż mechanizm działania EDCs polega głównie na powinowactwie do receptorów estrogenowych, androgenowych, progesteronowych, tyroidowych oraz innych. Mechanizm ten okazał się bardziej złożony z tego względu, że EDCs mogą ulegać w organizmie przemianom, a ich metabolity wykazują właściwości odmienne [13]. Metabolity charakteryzują się powinowactwem do receptorów membranowych oraz do neurotransmiterów (serotoniny, dopaminy, norepinefryny).

Niepożądane skutki działania EDCs na zwierzęta doświadczalne są wielorakie i zależą od rasy, wieku i płci. U wielu gatunków obserwowano endometriozę, spadek płodności, obniżenie jakości oraz ilości spermy, zmiany w układzie rozrodczym samic, działania rakotwórcze oraz niekorzystny wpływ na układ odpornościowy [14]. W odniesieniu do ludzkiej populacji istnieją przesłanki przemawiające za podobnym działaniem m.in. dotyczy to spadku ilości spermy oraz wzrostu liczby anomalii genitalnych.

Działanie estrogenne posiadają izoflawony, polifenolowe związki izolowane z roślin. Główne 3 typy – izoflawony, kumestany i lignany nie ulegają biokumulacji a ich potencjał hormonalny jest niezbyt wysoki i różnicowany. Mimo to uważa się, że nie można lekceważyć wpływu na zdrowie, stałej bądź długotrwałej ekspozycji na te związki. Zdaniem niektórych autorów narażenie na fitoestrogeny płodów płci męskiej w okresie prenatalnym może być powodem nieprawidłowości rozwojowych narządów płciowych [4, 15]. Konsumpcja fitoestrogenów w codziennej diecie jest bezpieczna, natomiast wysokie dawki stanowią ryzyko dla zdrowia [16]. Okazało się, że podawanie przez miesiąc 60 g protein sojowych spowodowało zakłócenia cyklu menstruacyjnego.

Potomstwo szczurów narażonych na wysokie dawki kumestrolu (ziarna słonecznika, lucerna) miało problemy z reprodukcją po osiągnięciu dojrzałości płciowej [16].

Metale mogą również stanowić czynnik zakłócający czynność hormonalną. Do metaloestrogenów zalicza się Zn, Cu, Cd, Co, Ni, Pb, Hg, Sn, Cr oraz anion wanadowy i arseniany [17–20]. Arsen to pierwszy czynnik o stwierdzonym działaniu dyshormonalnym [21]. Kadm wpływa modyfikująco na wydzielanie prolaktyny u wielu gatunków, w tym u ludzi [22]. U szczurów gromadzi się w przysadce uszkadzając aktywność komórek laktotropowych. Wysokie dawki Cd hamują wydzielanie prolaktyny zarówno *in vivo* jak *in vitro* [23].

Nikiel, w zależności od drogi podawania, u szczurów obniżał pobór jodu przez tarczycę, u myszy wywoływał hamowanie rozwoju płodu, u psów powodował hiperinsulinemię [21]. Pod wpływem cynku, ołowiu i rtęci w badaniach eksperymentalnych dochodziło do dyshormonozy manifestującej się uszkodzeniem zdolności reprodukcyjnej i zaburzeniami zróżnicowania płciowego.

Na prawdopodobieństwo dyshormonozy wywołanej przez metaloestrogeny mogłyby wskazywać również badania epidemiologiczne przeprowadzone u kobiet narażonych długotrwale na ołów oraz rtęć,

u których stwierdzono większą częstość poronień, przedwczesnych porodów, zaburzeń miesiączkowania [13].

W 2009 r. Towarzystwo Endokrynologiczne opublikowało oświadczenie (Scientific Statement) dotyczące prawdopodobnej roli, jaką odgrywają EDCs w patologii ludzkiej. W oświadczeniu tym sporo uwagi poświęcono ich działaniu rakotwórczemu w okresie organogenezy na narządy rodne i gruczoł piersiowy. Dotyczyło to w szczególności dietylstilbestrolu, bisfenolu A oraz dioksyn. Już w latach 1947–1971 w eksperymencie na gryzoniach potwierdzone zostało zwiększone ryzyko raka piersi w wyniku działania bisfenolu A. Dowodem rakotwórczości dioksyn były skutki katastrofy ekologicznej we Włoszech w 1976 r., kiedy to doszło do potężnej emisji środowiskowej tej toksyny [3]. Bisfenol A (BPA) jest wszechobecny. W USA wykryto go w moczu u 92 % populacji generalnej [3]. Znajduje się m.in. w butelkach dla niemowląt, kontenerach żywnościowych, gumach epoksydowych. Kontakt płodu z BPA odbywa się za pośrednictwem matki, noworodka z mlekiem matki i żywnością puszkowaną [24]. Z badań doświadczalnych na zwierzętach wynika, iż niepożądane skutki prenatalnego kontaktu z BPA oraz dietylstilbestrolem ujawniają się dopiero po zakończeniu dojrzewania płciowego. Prowadzone dotąd badania epidemiologiczne, dotyczące związku między narażeniem na poszczególne chemikalia a rakiem gruczołu piersiowego u ludzi, nie dostarczyły dotąd jednoznacznych informacji [25]. Skakkeback et al. sugeruje, że EDCs przyczyniają się nie tylko do gorszej jakości nasienia, ale również do częstego występowania malformacji narządów płciowych u mężczyzn oraz do raka jądra. Mogłyby wskazywać na to badania epidemiologiczne, które ujawniły częstsze występowanie tego typu zaburzeń u mieszkańców stref rolniczych [26, 27]. U szczurów EDCs wywoływały hiperplazję komórek przedniego płata przysadki mózgowej, co może stanowić czynnik inicjujący rozwój procesu nowotworowego w tym gruczole. Dane eksperymentalne wskazują również na rakotwórcze działanie EDCs w odniesieniu do tarczycy [28].

W ostatnich dekadach nastąpił dramatyczny wzrost liczby otyłych w populacjach wielu krajów świata. W USA, w 2008 r. wg Center for Disease Control, ponad 60% dorosłych było otyłych lub miało nadwagę [29, 30]. Otyłość dotyczy każdego przedziału wieku nie wyłączając dzieci. Rozważane są różnorakie przyczyny tego stanu m.in. bierze się pod uwagę dietę, genetyczne uwarunkowania, wzrost wieku matek rodzących, farmaceutyki, sposób życia [29]. Ostatnio zwrócono również uwagę

na EDCs jako czynnik sprawczy. W 2007 r. grupa autorów nazwała EDCs czynnikami „otyłogennymi” (*obesogenes*). W szczególności odnosi się to do wieku rozwojowego. Wg wysuniętej hipotezy działanie EDCs w okresie rozwojowym organizmu sprzyja pojawieniu się otyłości u dorosłego [29]. Na taką możliwość wskazują również dane doświadczalne, które wykazały naruszenie homeostatycznej kontroli adipozogenezy w wyniku działania EDCs. Otyłogenne działanie EDCs wykorzystuje się w hodowli zwierząt w celu przyspieszenia wzrostu i zwiększenia masy ciała [31, 32]. Istniejące prognozy wskazują na prawdopodobieństwo pojawienia się nowych związków typu EDCs o działaniu otyłogennym. Autorzy podkreślają, iż niepożądany wpływ EDCs na organizmy został mocniej udokumentowany badaniami *in vivo* oraz *in vitro* aniżeli prowadzonymi na populacjach ludzkich [33].

Grupie fitoestrogenów przypisuje się nie tylko działania niepożądane. Szereg publikacji ukazuje ich korzystny wpływ na organizm ludzki dzięki posiadanym właściwościom antyoksydacyjnym, obniżaniu poziomu cholesterolu, przeciwdziałaniu tworzenia się zakrzepów, a także zwiększaniu elastyczności naczyń. Zdolność hamowania angiogenezy jest wykorzystywana w leczeniu nowotworów [34, 35, 36]. Izoflawony zmniejszają ryzyko raka piersi, rozwoju osteoporozy, miażdżycy tętnic, demencji [37]. Zastosowane w hormonalnej terapii zastępczej łagodzą nasilenie niekorzystnych objawów menopauzy [38].

Skąpe dane literaturowe omawiają skutki zdrowotne narażenia zawodowego na EDCs. Badania epidemiologiczne potwierdziły wzrost zachorowań na nowotwory wątroby i woreczka żółciowego u produkujących niektóre pestycydy (aldryna, dieldryna), wzrost śmiertelności z powodów chorób naczyniowych mózgu u narażonych na DDT. Zagrożenia zdrowotne mogą wystąpić w zakładach produkujących detergenty, plastyfikatory, żywice. Upośledzenie wartości spermy oraz zaburzenia sfery seksualnej odnotowano u kontaktujących się zawodowo z pestycydami [2, 16, 39].

Dla ilościowych pomiarów związków EDCs można stosować tradycyjne metody analityczne m.in. wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC), chromatografię cieczową połączoną ze spektrometrią mas (LC-MS) [40]. Są one jednak niewystarczające, gdyż nie określają potencjału zakłócenia równowagi hormonalnej badanej próbki, a tym samym nie pozwalają na ocenę wielkości wpływu danej substancji na środowisko [6]. Na lepszy wgląd w dyshormonalne działanie próbki danej substancji pozwalają testy biologiczne komórkowe i bezko-

mórkowe. Do tych pierwszych wykorzystuje się drożdże i komórki ludzkie, do drugich m.in. test immunoenzymatyczny (ELISA). Można również stosować testy oceniające wpływ EDCs na całe organizmy. Stwierdzone zaburzenia hormonalne u ryb, płazów czy żab stanowią miarodajny wskaźnik zanieczyszczeń związanych z obecnością EDCs w środowisku wodnym [41, 42].

W przyszłości pojawiać się będą nowe substancje o właściwościach dyshormonalnych, co stanowić będzie narastające zagrożenie w skali globalnej. W związku z tym koniecznością stanie się intensyfikacja badań epidemiologicznych, umożliwiających ocenę zagrożeń.

PIŚMIENICTWO

1. Karlock R.J.: Research needs for risk assessment of health an environmental effects of endocrine disruptors: A review of the Us-EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 715-740.
2. Solomon G.M., Schelton T.: Environment and health: Endocrine disruption and potential human health implications. *CMAJ* Nov 2000; 163(11): 1471-1476.
3. Soto A., Sonnenschein C.: Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Endocrinology* 2010; Macmillan Publishers 1-8.
4. Sharpe R.M., Skakkebaek N.E.: Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-1395.
5. Markey C.M., Rubin B.S., Soto A.M., Sonnenschein C.: Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. *J Steroid Biochem* 2002; 83: 235-244.
6. Matejczyk M., Zalewski P.: Związki endokrynnie aktywne i ich aktywność biologiczna. *Kosmos Problemy Nauk Biologicznych*. 2011; 1-2: 17-32.
7. Diamanti-Kandaraki E., Bourguignon J.P., Giudice L. et al: Endocrine – Disrupting Chemicals: An Endocrine Scientific Statement. *Endocr Rev* 2009; 30(4): 242-293.
8. Limer J., Speirs V.: Phyto-estrogens and breast cancer chemoprevention. *Breast Can Res* 2004; 6: 119-127.
9. Anas M.K., Guillemette C., Ayotte P. et al.: In utero and lactational exposure to an environmentally relevant organochlorine mixture disrupts reproductive developmental function in male rats. *Biol Reprod* 2005; 73: 414-426.
10. Aravindakshan J., Gregory M., Marcogliesi D., Fournier M. et al.: Consumption of xenoestrogen – contaminated fish during lactation alters adult male reproductive function. *Toxicol Sci* 2004; 81: 179-189.
11. Brian J.V., Harris C.A., Scholze M. et al.: Accurate prediction of response of freshwater – fish to a mixture of estrogenic chemicals. *Environ Health Perspec* 2005; 113: 721-728.
12. Giusti R.M., Iwamoto K., Hath E.E.: Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Inter Med* 1995; 122: 778-788.
13. Woźniak M., Murias M.: Ksenoestrogeny: substancje zakłócające funkcjonowanie układu hormonalnego. *Gin Pol* 2008; 79: 785-789.
14. Piskorska-Pliszczyńska J.: Toksyczność i mechanizm molekularny działania polichlorowanych dibenzo-p-dioksyn i di-

- benzofuranów. Mat. Konf. „Dioksyny w przemyśle” Instytut Chemii i Technologii Nieorganicznej Politechniki Krakowskiej, Kraków 1999; 59-68.
15. Toppari J., Kaleva M., Virtanen H.E.: Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Human Reprod Update* 2001; 7: 282-286.
 16. Bityk A., Nowacka-Piechota G.: Zanieczyszczenia środowiska substancjami powodującymi zakłócenie funkcji endokryologicznych organizmu. *Ochrona Środowiska* 2004; 26: 29-35.
 17. Martin M., Retler R., Pham T.: Estrogen-like activity of metals in cancer cells. *Endocrinology* 2003; 144: 2425-2436.
 18. Ortega V.J., Barquilla P.C., Mateos P.F. et al.: Cadmium as an endocrine disruptor: Correlation with anterior pituitary redox and circadian clock mechanisms and prevention by melatonin. *Free Radical Biology and Medicine* 2012; 53: 2287-2297.
 19. Navas-Acien A., Silbergeld E.K., Pastor-Barruioso R. et al.: Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults. *JAMA* 2008; 300: 814-822.
 20. Coronado-Gonzales J.A., Del Razo L.M., Garcia-Vargas G. et al.: Inorganic arsenic exposure and type 2 diabetes mellitus in Mexico. *Environ Res* 2007; 104: 383-389.
 21. Georgescu B., Georgescu C., Daraban S. et al.: Heavy Metals Acting as Endocrine Disruptors. *Animal Science and Biotechnologies* 2011; 44(2): 89-93.
 22. Ferradino J., Favorito R., Grimaldi M.C.: Cadmium induces changes on ACTH and PRL cells in *Podarcis sicula* lizard pituitary gland. *Eur J Histochem* 2010; 54: 45.
 23. Calderoni A.M., Oliveros L. et al.: Alterations in the lipid content of pituitary gland and serum prolactin and growth hormone in cadmium treated rats. *Biometals* 2005; 18: 213-220.
 24. Rudkowski Z.: Narażenie środowiskowe i wpływ na zdrowie dzieci chemikaliów zawartych w materiałach plastikowych – wyzwania także dla pediatrów. *Med Środ* 2013; 16(1): 7-15.
 25. Davis D.L. et al.: Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 372-377.
 26. Skakkeback N.E., Rajpert De Meyts E., Main K.M.: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16: 972-978.
 27. Sharpe R.M., Skakkeback N.E.: Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-1395.
 28. Fuimoto N.: Effects of Endocrine Disruptors on the Pituitary Gland. *J Toxicol Pathol* 2001; 14: 65-69.
 29. Newbold R.R.: Impact of endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones* 2010; 9(13): 206-217.
 30. Caballero B.: The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 1-5.
 31. Heindel J.J., vom Saal F.S.: Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009; 304: 90-96.
 32. Baillie-Hamilton P.F.: Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complem Med* 2002; 8: 185-192.
 33. Elobeid M.A., Allison D.B.: Putative Environmental-Endocrine Disruptors and Obesity: A Review. *Curr Opin Endocrinol Diabets Obes* – 2008; 15(5):403-408.
 34. Weber K.S., Setchell K.D., Stocco D.M., Liphard E.D.: Dietary soy phytoestrogens decrease testosterone levels and prostate weight without altering LH, prostate reductase or testicular steroidogenic acute regulatory peptide levels in adult male Sprague-Downey rats. *J.Endocrinol* 2001; 170: 591-599.
 35. Greim H.A.: The endocrine and reproductive system; adverse effects of hormonally active substances? *Pediatrics* 2004; 113: 1070-1075.
 36. Davis D.L., Bradlow H.L., Wolf M. et al.: Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 372-377. [PMCID:PMC 1519 851].
 37. Murkies A.L., Wilcox G., Davis S.R.: Clinical review 92 Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 297-303.
 38. Cassidy A.: Potential risks and benefits of phytoestrogen-rich diets. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73: 120-126.
 39. Steenland K., Cedillo L., Tucker J. et al.: Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis (dithiocarbamate) (EBCD) fungicides in Mexico. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 1126-1130.
 40. Petrovic M., Barcello D.: Determination on Anionic and Nonionic Surfactants. Their degradation Products and Endocrine – Disrupting Compounds in Sewage Sludge by Liquid Chromatography / Mass Spectrometry. *Anal Chem* 200; 72: 4560-4567.
 41. Yamada K.M.: Whole Organism and Tissue Analysis. *Current Protocols in Cell Biology Wiley Online Library* 2008; 41: 19.0.1-9.0.2.
 42. Wester P.W., Vander Ven L.T.M., Van Den Brandhof E.S., Vos J.H.: Identification of endocrine disruptive effects in aquatic environment. A partial life cyclic study in Zebrafish. Report 640920 (RJVM, the Netherlands) 2003, 112.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Henryka Langauer-Lewowicka
Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego
41-200 Sosnowiec, Kościelna 13, tel. 32 634 12 00
e-mail: sekretariat@imp.sosnowiec.pl