



Narażenie zawodowe na substancje endokrynnie aktywne

Materiał szkoleniowy

Materiały przygotowano na podstawie wyników uzyskanych w ramach IV etapu programu wieloletniego pn. „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy-Państwowy Instytut Badawczy. Koordynator programu:

Wykonawca: Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr J. Nofera, Łódź

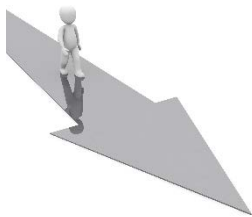
AUTORZY:

*Jolanta Gromadzińska,
Małgorzata Szewczyńska,
Małgorzat Pośniak,
Marta Wiszniewska*

Warszawa 2019

Spis treści

1	Cel materiału szkoleniowego.....	2
2	Wstęp.....	2
3	Charakterystyka substancji endokrynnie aktywnych.....	2
4	Substancje endokrynnie aktywne mające wartości NDS.....	4
5	Narażenie na substancje EDCs	6
6	Foliogramy	10



1 Cel materiału szkoleniowego

Upowszechnienie wiedzy na temat występowania substancji endokrynnie aktywnych w środowisku w tym w środowisku pracy oraz przedstawienie zagrożeń dla zdrowia wynikających z występowania tych substancji. Odbiorcami są pracownicy, producenci substancji zaburzających homeostazę hormonalną (narażeni na pcb, wwa, pestycydy, ftalany, rozpuszczalniki organiczne, parabeny, bisfenol, bromoorganiczne uniepalniacze, metale ciężkie) oraz osoby odpowiedzialne za stan BHP w przedsiębiorstwach przemysłu chemicznego i wydobywczego i hutniczego, przedstawiciele Państwowej Inspekcji Sanitarnej i Państwowej Inspekcji Pracy i lekarze medycyny pracy.

2 Wstęp

Postępująca urbanizacja i uprzemysłowienie powodują zwiększoną emisję substancji chemicznych do środowiska, które niekorzystnie wpływają na organizmy żywe, w tym także na ludzkie zdrowie. Obserwacje kliniczne z ostatnich 30 lat i wyniki badań przeprowadzanych na zwierzętach wskazywały na zagrożenia dla zdrowia publicznego związków chemicznych zaburzających homeostazę hormonalną (ang. *endocrine disrupting chemical*, EDCs). Substancje te mogą działać toksycznie na wszystkie układy hormonalne organizmu, szczególnie na układ rozrodczy oraz na gospodarkę gruczołów tarczycowych. Substancje zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego, tzw. związki endokrynnie aktywne, to związki chemiczne obecne naturalnie lub jako zanieczyszczenia w środowisku.

3 Charakterystyka substancji endokrynnie aktywnych

Zgodnie z definicją zaproponowaną przez Światową Organizację Zdrowia są to „egzogenne substancje lub mieszaniny, które zaburzają funkcję/funkcje układu dokrewnego i w konsekwencji powodują niekorzystne efekty w zdrowym organizmie, lub jego potomstwie oraz subpopulacjach”.

Rozwój przemysłu chemicznego spowodował wytwarzanie nowych związków chemicznych nie występujących w środowisku naturalnym. Substancje te spełniają różnorodne funkcje, takie jak:

- obniżenie palności,
- zwiększenie plastyczności
- poprawienie rozpuszczalności innych substancji.

Produkcja syntetycznych materiałów polimerowych, takich jak polichlorek winylu, polistyren, polimery włóknotwórcze, polietylen, a także kosmetyków nowej generacji, zabawek dla dzieci oraz aparatury medycznej, stwarza konieczność stosowania różnego rodzaju plastyfikatorów. Są to substancje, które nadają wymienionym produktom, takie właściwości jak miękkość i plastyczność. Jako zmiękczacze w tworzywach sztucznych stosowanych jest wiele substancji należących do różnych klas związków organicznych. Najczęściej stosowanymi plastyfikatorami są:

- ftalany będące solami lub estrami kwasu ftalowego,
- bisfenol A lub jego bromowana pochodna tetrabromobisfenol A
- polichlorowane bifenyle.

Pod względem właściwości chemicznych oraz fizycznych EDC stanowią niejednorodną grupę związków i zaliczane są do nich:

- pestycydy,
- plastyfikatory
- półprodukty przemysłowe.

Ze względu na strukturę należą do nich:

- polichlorowane bifenylo,
- dioksyne,
- furany,
- bromoorganiczne uniepalniacze (polibromowane bifenylo i polibromowane etery difenylowe), ftalany,
- bisfenol A,
- pestycydy chloroorganiczne
- niektóre metale (kadm, rtęć, ołów).

W Tabeli 1 przedstawiono zastosowanie i działanie na układy hormonalne niektórych EDC.

Tabela 1. Zastosowanie i działanie na układy hormonalne niektórych EDC.

Związek z grupy EDC	zastosowanie	Produkty, w których substancje są wykrywane	hormony, na które związki wpływają
alkilofenole	środki powierzchniowo czynne, związki zapobiegający wzrostowi drobnoustrojów	środki czyszczące, szampony, detergenty, papier, tekstylia, zabawki	estrogen
ftalany	plastyfikatory	produkty plastikowe, opakowania, kosmetyki, środki ochrony osobistej	estrogeny, hormony tarczycy
Bisfenol A	plastiki i żywice produkowane na bazie związków węgla	plastiki stosowane w wyrobach konsumenckich, butelkach, papier termiczny, sprzęt sportowy	estrogen
Parabeny	konserwanty zapobiegające wzrostowi drobnoustrojów	farmaceutyki, środki ochrony osobistej	estrogen
Polibromowane bifenylo	środki opóźniające palność	artykuły wyposażenia i wykończenia wnętrz, meble, tapety, podłogi, tekstylia	hormony tarczycy
Dioksyne i furany	-	produkty spalania	estrogen
PCB			estrogeny, androgeny, hormony tarczycy
Pestycydy chloroorganiczne	pestycydy	środki ochrony roślin stosowane w rolnictwie i w gospodarstwach domowych	estrogeny, progesteron, testosteron, hormony tarczycy
kadm	papierosy	dym tytoniowy	hormony tarczycy

Ponadto niektóre naturalne składniki naszej diety, np. izoflawony sojowe czy flawonoidy, a także niektóre leki mogą wpływać na funkcjonowanie układu hormonalnego u ludzi.

Komisja Europejska pracuje nad ustaleniem kryteriów klasyfikacji EDCs. Jednym z takich kryteriów jest propozycja podziału substancji zaliczanych do EDCs na 3 kategorie, tak aby w kategorii 1. znalazły się substancje zaburzające gospodarkę hormonalną o udowodnionym działaniu, a w kategorii 2. - substancje podejrzewane o właściwości zaburzające gospodarkę hormonalną oraz w kategorii 3. – substancje dla których nie ma potwierdzonych wyników badań naukowych.

W 2007 roku Komisja Europejska podała listę 564 substancji (podzielonych na odpowiednie kategorie), które wykazały działanie zaburzające prawidłowe funkcjonowanie układu hormonalnego, z czego w kategorii 1. znalazły się 194 substancje. Lista dostępna jest na stronach Komisji Europejskiej: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances_en.htm#priority_list). Nie jest to jednak wykaz, który powinien być uważany za ostateczny i niezmienny. Jak podaje Komisja EU lista ta może być korygowana w odpowiedzi na rozwój wiedzy naukowej lub zmiany we wzorcach stosowania chemikaliów.

4 Substancje endokrynnie aktywne mające wartości NDS

EDCs w środowisku pracy mogą występować, jako gazy, krople cieczy lub cząstki stałe. W warunkach zawodowych główną drogą przedostawania się EDCs jest układ oddechowy, a także pokarmowy i skóra. Skutek narażenia inhalacyjnego zależy od miejsca osadzania się w drogach oddechowych, ich średnicy, obecności innych zanieczyszczeń w powietrzu, wilgotności oraz od intensywności oddychania. Największe zagrożenie stwarzają cząstki frakcji respirabilnej, które oddziałują na część układu oddechowego w pęcherzykach płucnych w obrębie wymiany gazowej.

W polskim wykazie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń dla czynników chemicznych i pyłów, ustanowionym Rozporządzenia Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (Dz. U. 2018 poz. 1286), znajduje się 25 substancji sklasyfikowanych do kategorii EDCs, przy czym 8 jest w kategorii 1 (Tabela 2).

Tabela 2. Substancje sklasyfikowane jako EDCs w wykazie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń dla czynników chemicznych i pyłów (Rozporządzenie, Dz. U. 2018 poz. 1286)

Lp.	Nazwa i numer CAS ¹⁾ substancji chemicznej	Najwyższe dopuszczalne stężenie (w mg/m ³) w zależności od czasu narażenia w ciągu zmiany roboczej			Kategoria EDCs
		NDS	NDSch	NDSP	
1	2	3	4	5	6
1	1,2-Dibromoetan [106-93-4]	0,01	-	-	3
2	1-Chloro-2,3-epoksypropan [106-89-8]	1	-	-	3
3	2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan (Bisfenol A) – frakcja wdychalna [80-05-7]	2	-	-	1
4	3,4-Dichloroanilina [95-76-1]	5,6	-	-	1

Lp.	Nazwa i numer CAS ¹⁾ substancji chemicznej	Najwyższe dopuszczalne stężenie (w mg/m ³) w zależności od czasu narażenia w ciągu zmiany roboczej			Kategoria EDCs
		NDS	NDSch	NDSP	
5	4-Nitrotoluen [99-99-0]	11	-	-	1
6	Bromometan [74-83-9]	5	15	-	2
7	Dinitrofenol - mieszanina izomerów [25550-58-7]	0,5	-	-	3
8	Disiarczek węgla [75-15-0]	12,5	-	-	2
9	Fenol [108-95-2]	7,8	16	-	3
10	Ftalan benzylu butylu [85-68-7]	5	-	-	1
11	Ftalan bis(2-etyloheksylu) [117-81-7]	1	5	-	1
12	Ftalan dibutylu – frakcja wdychalna [84-74-2]	5	-	-	1
13	Ftalan dietylu - frakcja wdychalna [84-66-2]	3	-	-	3
14	Heksachlorobenzen - frakcja wdychalna [118-74-1]	0,003	-	-	1
15	Kadm [7440-43-9] i jego związki nieorganiczne- w przeliczeniu na Cd: - frakcja wdychalna - frakcja respirabilna	0,01 0,002	- -	- -	3
16	N,N-Dimetyloformamid [68-12-2]	15	30	-	3
17	Octan winylu [108-05-4]	10	30	-	3
18	Ołów [7439-92-1] i jego związki nieorganiczne, z wyjątkiem arsenianu(V) ołowiu(II) oraz chromianu(VI) ołowiu(II) - w przeliczeniu na Pb - frakcja wdychalna	0,05	-	-	3
19	Pentachlorofenol [87-86-5]	0,5	1,5	-	3
20	Rezorcyrol [108-46-3]	45	90	-	1
21	Rtęć [7439-97-6], pary i jej związki nieorganiczne - w przeliczeniu na Hg	0,02	-	-	3
22	Styren [100-42-5]	50	100	-	1
23	Tetrachloroeten [127-18-4]	85	170	-	2
24	Trichlorobenzen - mieszanina izomerów (1,2,3-, -1,2,4- i 1,3,5-) [87-61-6; 120-82-1; 108-70-3]	15	30	-	3
25	Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA) - jako suma iloczynów stężeń i współczynników rakotwórczości 9 rakotwórczych WWA	0,002	-	-	3

-
1. - substancje zaburzające gospodarkę hormonalną o udowodnionym działaniu,
 2. - substancje podejrzewane o właściwości zaburzające gospodarkę hormonalną
 3. - substancje, dla których nie ma potwierdzonych wyników badań naukowych

5 Narażenie na substancje EDCs

Związki te występują w środowisku naturalnie lub pojawiły się, jako skutek gospodarczej działalności człowieka, charakteryzują się dużą trwałością w środowisku, podlegają kumulacji w glebach i osadach wodnych oraz bioakumulacji w organizmach. Narażenie na substancje zaliczane do EDCs jest powszechne – występują zarówno w środowisku zewnętrznym, w miejscu pracy jak i w pomieszczeniach bytowych. Substancje te spełniają różnorodne funkcje, takie jak obniżenie palności, zwiększenie plastyczności czy poprawienie rozpuszczalności innych substancji. Produkcja syntetycznych materiałów polimerowych, takich jak polichlorek winylu, polistyren, polimery włóknotwórcze, polietylen, a także kosmetyków nowej generacji, zabawek dla dzieci oraz wyrobów stosowanych w procedurach i zabiegach medycznych, stwarza konieczność stosowania różnego rodzaju plastyfikatorów. Są to substancje, które nadają wymienionym produktom, takie właściwości jak miękkość i plastyczność.

Szereg związków zaliczanych do EDCs znajduje zastosowanie w przemyśle. W 2009 r. Brouwers i wsp. jako pierwsi dokonali klasyfikacji zawodów (Job exposure matrix) pod względem narażenia zawodowego na substancje zaburzające homeostazę hormonalną. Spośród analizowanych 353 zawodów, w których występuje kontakt z EDC, 67% zostało zaklasyfikowanych jak nienarażone na EDCs, zaś w 102 (29%) stwierdzono prawdopodobne lub przypuszczalne narażenie na EDC.

Stężenie EDCs we wszystkich przedziałach środowiska zależy od rodzaju paliw używanych do ogrzewania, gotowania czy poruszania silników pojazdów mechanicznych, systemów wentylacyjnych w pomieszczeniach, stosowanych materiałów budowlanych, stosowanych produktów konsumenckich. EDCs do organizmu dostają się poprzez drogi oddechowe, w wyniku kontaktu ze skórą, a także poprzez układ pokarmowy. Narażenie poprzez układ pokarmowy wynika przede wszystkim ze spożywania żywności zanieczyszczonej EDCs uwalnianymi plastikowych opakowań czy naczyń używanych do przechowywania produktów spożywczych lub przygotowywania posiłków. Związki zaliczane do EDCs, głównie ftalany i bisfenole stosowane są w osłonkach kapsułek leków i w jednorazowych plastikowych produktach stosowanych w procedurach medycznych. Szereg wyrobów odzieżowych pozostających w bezpośrednim kontakcie ze skórą impregnowanych jest ftalanami. Kosmetyki, mydła w płynie i szampony, lakiery do paznokci, pianki i lakiery do włosów, perfumy także zawierają EDCs.

Kosmetyki stosowane jako filtry słoneczne, blokujące działanie promieniowania UV-A (315-400 nm) i UV-B (290-315 nm) na skórę mogą działać jako EDCs zaburzając funkcjonowanie układu estrogennego. Równocześnie wykazano, że substancje zawarte w filtrach słonecznych mogą hamować wchłanianie jodu – pierwiastka niezbędnego do syntezy hormonów tarczycy, tym samym zaburzają syntezę hormonów tarczycy.

EDCs charakteryzują się znaczną lipofilnością, łatwo wnikają do żywych komórek i łatwo są kumulowane w tkankach i narządach. Niesie to za sobą zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt. Szereg zmian zdrowotnych o nieznanym etiologii, pojawiających się w określonych populacjach, potencjalnie może wynikać z narażenia na EDCs. Substancje z grupy EDCs konkurują z syntezą, wydzielaniem, transportem, metabolizmem i usuwaniem naturalnych hormonów odpowiedzialnych za homeostazę organizmu, procesy wzrostu i rozrodu.

Jedną z ważniejszych obserwacji poczynionych w endokrynologii w ostatnich latach było wykazanie interakcji substancji występujących w środowisku jako zanieczyszczenia z receptorami komórkowymi, w tym endokrynnymi i naśladowanie aktywności hormonalnej.

Według Światowej Organizacji Zdrowia nie ma dostatecznych dowodów potwierdzających hipotezę, że narażenie na substancje chemiczne może zaburzać funkcjonowanie układu endokrynnego. Podobnie nie potwierdzono w badaniach klinicznych i epidemiologicznych hipotez o roli zaburzeń równowagi hormonalnej, które można by wiązać z narażeniem na określone substancje chemiczne, w etiologii endometriozy, przedwczesnego dojrzewania płciowego, zaburzeń neurologicznych i immunologicznych, chorób tarczycy czy nowotworów narządów płciowych u ludzi. Jednak publikowanych jest z roku na rok więcej prac, których autorzy w doświadczeniach *in vitro* i na zwierzętach potwierdzają występowanie zaburzeń regulacji hormonalnej, zwłaszcza układu rozrodczego osobników dorosłych i procesów rozwoju w życiu płodowym i młodych organizmów, w wyniku narażenia na substancje egzogenne. Wiadomo, bowiem, że niektóre z tych substancji mogą wiązać się z receptorami hormonów endogennych lub w inny sposób zaburzać regulację hormonalną.

Skutki zdrowotne narażenia na EDCs nie są całkowicie znane, wykazano jednak związek pomiędzy narażeniem na niektóre EDCs, a zaburzeniami funkcjonowania układów hormonalnych, zwiększonym ryzykiem alergii.

Z narażeniem środowiskowym generalnej populacji na EDCs wiązano, między innymi:

- wzrost zaburzeń płodności ludzi, w tym grup zawodowo narażonych na niektóre substancje chemiczne,
- wzrost częstości poronień spontanicznych,
- obniżenie, jakości nasienia mężczyzn (zmniejszenie liczby plemników, obniżenie żywotności plemników, zwiększenie częstości plemników o nieprawidłowej strukturze),
- niektóre zaburzenia neurologiczne
- wzrost ryzyka chorób metabolicznych

Szczególne zainteresowanie budzą EDCs wpływające na regulację metabolizmu poprzez hormony płciowe. EDCs, ze względu na swoją budowę chemiczną, są zdolne do naśladowania endogennych hormonów np. estradiolu, zaburzając działanie hormonów płciowych u kobiet. Substancje te z łatwością pokonują barierę łożyskową oraz barierę krew-mózg. Udowodniono, że związki te wpływają na rozwój i funkcjonowanie układu nerwowego a także przewodnictwo nerwowe, w konsekwencji mogą zaburzać procesy uczenia, pamięci, zachowania. Ponadto narażenie na EDCs może zwiększać ryzyko śmierci komórek nerwowych, co może być przyczyną powstawania chorób neurodegeneracyjnych.

Przypuszcza się, że narażenie na EDCs może być związane z regulacją apetytu u narażanych osób, czyli wpływają na zmiany masy ciała. Związki te prawdopodobnie zaburzają działanie hormonów odpowiedzialnych za bilans energetyczny organizmu, np. insulinę czy leptynę. Prowadzić to może do nadwagi czy otyłości narażanych osób, większego ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 czy schorzeń układu krążenia. Narażenie kobiet ciężarnych na EDCs na wpływ na prawidłowy rozwój płodów. Dzieci matek narażanych na EDCs mają większe predyspozycje do rozwoju otyłości.

Publikowane w ostatnich latach badania wskazują, że wzrost zachorowalności na choroby tarczycy w Polsce jak i na świecie pozostaje w ścisłym związku z narażeniem zawodowym czy środowiskowym na substancje chemiczne oraz ze stylem życia, a więc ze sposobem odżywiania,

paleniem tytoniu czy konsumpcją alkoholu. Tarczyca jest gruczołem wydzielania wewnętrznego syntetyzującym i wydzielającym tyroksynę (tetrajodotyroninę - T4) i trijodotyroninę (T3). Obydwa hormony pobudzają przemianę materii, są niezbędne do prawidłowego wzrostu, dojrzewania i różnicowania komórek. Znacząco wpływają na układ nerwowy, kostny i mięśniowy. Hormon tyreotropowy (TSH) produkowany przez przysadkę mózgową kontroluje wydzielanie T3 i T4 przez tarczycę. Nieprawidłowe stężenia hormonów tarczycy prowadzić mogą do szeregu schorzeń.

W latach 2004-2013 w Polsce zachorowalność na choroby tarczycy wzrosła 3-krotnie: niedoczynność tarczycy dotyczy ok. 2% społeczeństwa i wzrasta z wiekiem, nadczynność - ok. 1,0 - 1,5% społeczeństwa, nowotwory tarczycy w Polsce stanowią 0,5% ogólnej liczby nowotworów u mężczyzn i aż 2,6% nowotworów u kobiet. Choroby tarczycy mogą być przyczyną wielu powikłań, dlatego też niezwykle istotne jest wczesne zdiagnozowanie chorób tarczycy.

Powszechne występowanie EDCs w środowisku, nawet w bardzo niskich stężeniach, i szerokie spektrum mechanizmów ich oddziaływania z tarczycą może tłumaczyć rosnącą z roku na liczbę ludzi z zaburzeniami funkcjonowania tarczycy: obniżone stężenie T4 w osoczu, wysokie stężenie



TSH i związaną z tymi parametrami rosnącą ilość chorób autoimmunizacyjnych tarczycy.

Zaburzenia funkcjonowania tarczycy na skutek narażenia na substancje chemiczne często ma nieliniowy przebieg (U-kształt lub odwrócony U-kształt). Stąd paradoksalnie narażenie na bardzo niskie stężenia jest bardziej niebezpieczne w skutkach niż narażenie na stężenia wysokie.

Czynnikiem dodatkowo sprzyjającym zaburzeniom w funkcjonowaniu tarczycy jest niedobór jodu i selenu w organizmie – dwóch mikroelementów bezpośrednio włączonych w metabolizm i funkcjonowanie tarczycy. Działanie EDCs na tarczycę może być związane z obniżaniem biodostępności tych mikroelementów i tym samym zakłócaniem procesów syntezy hormonów tarczycy. Metale ciężkie (Pb, Cd, Hg) mogą obniżać biodostępność selenu poprzez tworzenie z nim trwałych nieaktywnych połączeń. Oszacowano, że narażenie na dym papierosowy, zawierający znaczne ilości Cd, a także narażenie na ołów powoduje wzrost ryzyka (3-5 krotny) wystąpienia dysfunkcji tarczycy: niedoczynności, nadczynności bądź zapalenia o charakterze autoimmunologicznym. Z kolei EDCs zawarte w niektórych kosmetykach mogą obniżać przyswajanie jodu.

Markerem narażenia na substancje chemiczne mogą też być zmiany w strukturze DNA. Występujące w jądrach komórkowych chromosomy – struktury zbudowane z DNA na swoich zakończeniach zawierają charakterystyczne struktury zwane telomerami. Telomery to powtarzające się sekwencje nukleotydowe (TTAGGG)_n, które wraz z towarzyszącymi im białkami mają zapobiegać uszkodzeniom chromosomów. Błędy w procesie replikacji materiału genetycznego, związane z wiekiem, a także z narażeniem m.in. na substancje chemiczne powodują, że telomery w komórkach ssaków (w tym człowieka), skracają się z każdym podziałem komórki. Stąd wielu badaczy uważa, że skracanie się telomerów jest związane z wiekiem i uznawane za biomarker starzenia się komórki, określane czasem „zegarem molekularnym”. Wykazano, że ekspozycja na ksenobiotyki, które przyspieszają skracanie się telomerów jest niekorzystna dla organizmu. W badaniach przekrojowych wykazano, m.in. że narażenie na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, N-nitrozoaminy, pestycydy, kadm związane było z występowaniem krótszych telomerów niż w grupie kontrolnej. Ponadto w wielu przewlekłych schorzeniach, w patogenezę których może być włączone narażenie na EDC.

Monitoring biologiczny

Ocena narażenia pracowników jak i populacji generalnej na EDCs polegać powinna na monitoringu biologicznym, czyli pomiarze wybranych biomarkerów w próbach biologicznych. Monitoring biologiczny umożliwia ilościową ocenę substancji chemicznych, ich metabolitów lub związków powstających w wyniku reakcji ksenobiotyków z cząsteczkami docelowymi w komórkach, w płynach ustrojowych, czy w tkankach. Wybór materiału biologicznego (krew i jej elementy składowe, mocz, rzadziej włosy) zależy od możliwości analitycznych i istniejących danych umożliwiających interpretację wyniku. Pomiar markerów w próbach biologicznych pozwala z dużą dokładnością określić wielkość rzeczywistej pobranej dawki EDCs (dawki wchłoniętej) przez organizm i ocenić ryzyko wynikające z wchłonięcia tej dawki.

Pomiar wybranych biomarkerów w próbach biologicznych umożliwia ocenę łącznego pobrania ksenobiotyków drogą oddechową, pokarmową i poprzez skórę. Uwzględnia także indywidualną zmienność osobniczą, zależną od polimorfizmu genetycznego, wieku, stanu fizjologicznego organizmu, wykonywanego wysiłku fizycznego, a także ewolucyjnego przystosowania do życia w określonych warunkach geograficznych. Analiza biomarkerów łącznie z danymi dotyczącymi stopnia zanieczyszczenia środowiska może być pomocnym narzędziem w ocenie i prognozowaniu skutków zdrowotnych narażenia środowiskowego na substancje chemiczne.

W chwili obecnej szereg wyspecjalizowanych laboratoriów ma możliwości przede wszystkim aparaturowe do prowadzenia monitoringu biologicznego narażenia na EDCs.

Piśmiennictwo

- Brouwers M.M., van Tongeren M., Hirst A.A., Bretveld R.W., Roeleveld N. Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. *Occup. Environ. Med.* 2009; 66: 607-614
- Duntas L.H. Chemical contamination of thyroid. *Endocrine* 2015; 48:53-64
- Juberg D.R. An evaluation of endocrine modulators: implications for human health. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 2000; 45: 93-105. Review
- Kabir E.R., Rahman M.S., Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2015; 40: 241-258
- Kiałka M., Doroszewska K., Mrozińska S., Milewicz T., Etsochmal E., Krzysiek J. The disturbances of the thyroid hormone homeostasis caused by chemical substances occurring in natural environment. *Przegl. Lek.* 2014; 14: 403-406
- Kohrle J. Environment and endocrinology: the case of thyroidology. *Ann Endocrinol. (Paris)* 2008; 69:116-122
- Murk A.J., Rijntjes E., Blaauboer B.J., Clewell R., Crofton K.M., Dingemans M.M., Furlow J.D., Kavlock R., Köhrle J., Opitz R., Traas T., Visser T.J., Xia M., Gutleb A.C. Mechanism-based testing strategy using in vitro approaches for identification of thyroid hormone disrupting chemicals. *Toxicol In Vitro.* 2013; 27: 1320-46
- Rutkowska A., Rachon D., Milewicz A., Ruchala M., Bolanowski M., Jędrzejuk D., Bednarczuk T., Gorska M., Hubalewska-Dedejczyk A., Kos-Kudła B., Lewiński A., Zgliczynski W. Polish Society of Endocrinology - Position statement on endocrine disrupting chemicals (EDCs). *Endokrynol. Pol.* 2015; 66: 276-285
- vomSaal F.S., Welshons W.V. Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. *Environ Res.* 2006; 100: 50-76.
- Long M., Krüger T., Ghisari M., Bonefeld-Jørgensen E.C. Effects of selected phytoestrogens and their mixtures on the function of the thyroid hormone and the aryl hydrocarbon receptor. *Nutr Cancer* 2012; 64: 1008-19.

Narażenie zawodowe na substancje endokrynnie aktywne

Definicje EDCs

Wg Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego

• "Egzogenna substancja chemiczna lub mieszanina substancji chemicznych, która ingeruje w każdy mechanizm działania hormonów".

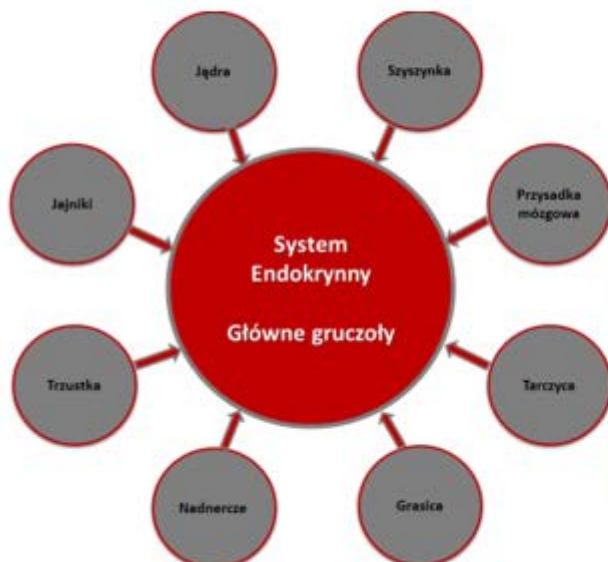
Wg Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization-WHO)

• „Egzogenna substancja lub mieszanina, która zaburza funkcję(e) układu dokrewnego i w konsekwencji powoduje niekorzystne efekty w zdrowym organizmie, lub jego potomstwie oraz (sub)populacji.”

Wg Unii Europejskiej (UE)

• „Związek egzogeny, który powoduje niekorzystne efekty zdrowotne w organizmie lub u jego potomstwa, wtórne do zaburzeń w układzie dokrewnym. Potencjalny EDC to substancja o właściwościach, które mogą prowadzić do zaburzeń endokrynnych w zdrowym organizmie.”

System endokrynnny



<https://industryjournalpro.com/2019/07/24/endocrine-function-diagnostics/>

Klasyfikacja EDCs

□ W 2007 roku Komisja Europejska **podała listę 564 substancji** (podzielonych na odpowiednie kategorie), które wykazały działanie zaburzające prawidłowe funkcjonowanie układu hormonalnego.

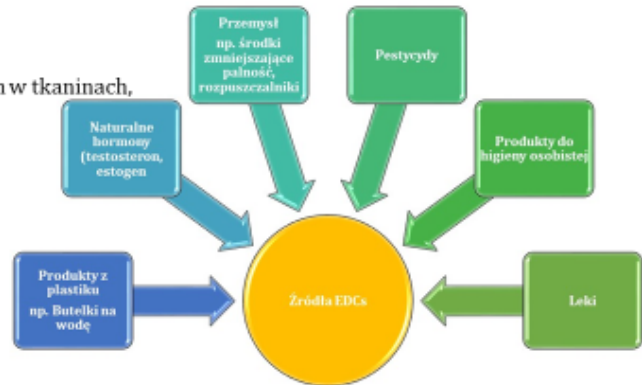
□ **W kategorii 1. znalazły się 194 substancje.**



Występowanie i narażenie na substancje EDCs

Substancje zaburzające gospodarkę hormonalną można znaleźć w wielu produktach codziennego użytku - w tym w:

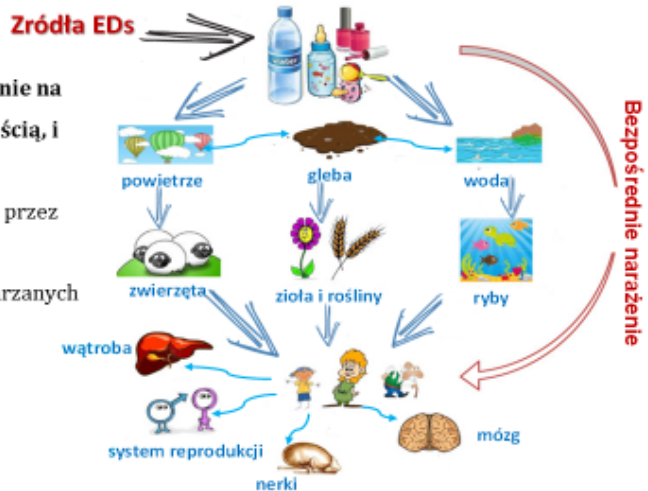
- ❑ plastikowych naczyniach,
- ❑ metalowych puszkach do żywności,
- ❑ detergentach,
- ❑ środkach zmniejszających palność obecnych w tkaninach,
- ❑ materiałach stosowanych w budownictwie:
 - ❑ wykładzinach, tapetach, farbach
- ❑ żywności,
- ❑ zabawkach,
- ❑ kosmetykach
- ❑ pestycydach.



Ponadto niektóre naturalne składniki diety, np. izoflawony sojowe czy flawonoidy, niektóre leki mogą wpływać na funkcjonowanie układu hormonalnego u ludzi. Substancje te łatwo wnikają do żywych komórek i kumulują się w tkankach i narządach.

Występowanie i narażenie na substancje EDCs

- ❑ EDC pochodzą z wielu różnych źródeł, więc narażenie na te substancje związane jest z powietrzem, żywnością, i wodą.
- ❑ EDC mogą również przedostawać się do organizmu przez skórę.
- ❑ Wiele substancji, zarówno naturalnych, jak i wytwarzanych przez człowieka, może powodować zaburzenia endokrynologiczne.



Niektóre znane EDCs to:

- Dioksyiny i związki dioksynopodobne,
- Polichlorowane bifenyle,
- Dichlorodifenylotrichloroetan (DDT) i inne pestycydy
- Ftalany i inne plastyfikatory,
- Alkilofenole: Bisfenol A (BPA), nonylofenolu, oktylofenol
- Metale ciężkie (kadm, rtęć, ołów)
- Środki konserwujące, w tym parabeny,



W polskim wykazie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń dla czynników chemicznych i pyłów znajduje się 25 substancji sklasyfikowanych do kategorii EDCs, przy czym 8 jest w kategorii 1.

(Rozporządzenia Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (Dz. U. 2018 poz. 1286),

Substancje sklasyfikowane jako EDCs w wykazie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń dla czynników chemicznych i pyłów (Rozporządzenie, Dz. U. 2018 poz. 1286)

Lp.	Nazwa i numer CAS [®] substancji chemicznej	Najwyższe dopuszczalne stężenie (w mg/m ³) w zależności od czasu narażenia w ciągu zmiany roboczej		Kategoria EDCs	Oznakowani e substancji	Metoda oznaczenia
		NDS	NDSCh			
1	1,2-Dibromoetan [106-93-4]	0,01	-	3	Carc. 1B Et. i skóra ⁽¹⁾	PN-Z-04409:2009 PMOSP 2011, nr 1(67)
2	1-Chloro-2,3-epoksypropan [106-89-8]	1	-	3	Carc. 1B A, C, Ft. skóra ⁽¹⁾	PN-Z-04409:2009 PMOSP 2011, nr 1(67)
3	2,2-Bis(4-hydroksyfenyl)propan (Bisfenol A) - frakcja wyciekająca [80-05-7]	2	-	1	LA	PN-Z-04492:2018-09 PMOSP 2014, nr 1(79)
4	3,4-Dichloroanilina [95-76-1]	5,6	-	1	A. skóra ⁽¹⁾	PN-Z-04492:2018-09 PMOSP 2014, nr 1(79)
5	4-Nitrotoluen [99-99-0]	11	-	1	skóra ⁽¹⁾	PN-Z-04118:6:2002
6	Bromoetan [74-83-9]	5	15	2	Et. i skóra ⁽¹⁾	PN-Z-04164:02:1987 ⁽²⁾
7	Dioctolenoł - mieszanina izomerów [25550-58-7]	0,5	-	3	skóra ⁽¹⁾	PN-Z-04275:1:2000 PMOSP 1997, z. 16
8	Dioctanoł [75-13-0]	12,5	-	2	Et. i skóra ⁽¹⁾	PN-Z-04015:14:1999 PN-Z-04015:15:1999 PMOSP 1997, z. 16
9	Fenol [108-95-2]	7,8	16	3	C. skóra ⁽¹⁾	PMOSP 1999, z. 22
10	Etanol, benzylu butylu [85-60-7]	5	-	1	Et.	PN-Z-04409:2009 PMOSP 2008, nr 1(51)
11	Etanol, bis(2-etyloheksylu) [117-81-7]	1	5	1	Et.	PN-Z-04308:05:1988 ⁽²⁾
12	Etanol, dibutylu - frakcja wyciekająca [84-76-2]	5	-	1	Et.	PN-Z-04498:2019 PMOSP 2017, nr 1(91)
13	Etanol, dietylu - frakcja wyciekająca [84-66-2]	3	-	3	Et.	PN-Z-04498:2019 PMOSP 2017, nr 1(91)
14	Heksachlorobenzen - frakcja wyciekająca [118-74-1]	0,003	-	1	Carc. 1B. skóra ⁽¹⁾	PMOSP nr 1(90) 2019
15	Kadm [7440-43-9] i jego związki nieorganiczne - w przeliczeniu na Cd: - frakcja wyciekająca - frakcja respirabilna	0,01 0,002	-	3	Carc., Muta.* C(r)-r, Ft.	PN-Z-04102:3:2013 PMOSP 2003, nr 4(38) PMOSP 2011, nr 1(67)
16	N,N-Dimetyloformamid [68-12-2]	15	30	3	Et. i skóra ⁽¹⁾	PN-Z-04309:02:1988 ⁽²⁾
17	Octan winylu [108-05-4]	10	30	3	Et.	PN-Z-04178:02:1987 ⁽²⁾

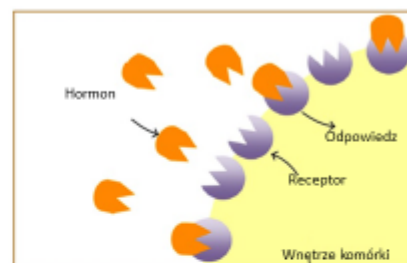
Substancje sklasyfikowane jako EDCs w wykazie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń dla czynników chemicznych i pyłów (Rozporządzenie, Dz. U. 2018 poz. 1286)

Lp.	Nazwa i numer CAS ⁽¹⁾ substancji chemicznej	Najwyższe dopuszczalne stężenie (w mg/m ³) w zależności od czasu narażenia w ciągu zmiany roboczej		Kategoria EDCs	Oznakowani e substancji	Metoda oznaczenia
		NDS	NDSCL			
18	Ołów [7439-92-1] i jego związki nieorganiczne, z wyjątkiem arsenianu(V) ołowiu(II) oraz chromianu(VI) ołowiu(II) - w przeliczeniu na Pb - frakcja wodociekowa	0,05	-	3	Ł	PN-Z-04487:2017-10 PN-ISO 8518:1994
19	Pentachlorobenzol [87-86-5]	0,5	1,5	3	A, E, I, skóra ⁽²⁾	PN-Z-04052-03:1980 ⁽³⁾ , BIMOSP 2019, xx
20	Bezocznol [108-46-3]	45	90	1	I, skóra ⁽²⁾	BIMOSP 1997, z. 17
21	Rtęć [7439-97-6], pary i jej związki nieorganiczne - w przeliczeniu na Hg	0,02	-	3	A, Ft, skóra ⁽¹⁾	PN-Z-04332:2006 BIMOSP 2000, nr 3(25)
22	Styren [100-42-5]	50	100	1	I	PN-Z-04152-02:1986 ⁽³⁾
23	Tetrachloroeten [127-18-4]	85	170	2	E, skóra ⁽¹⁾	PN-Z-04325:2006 PN-Z-04118-01:1978 ⁽³⁾ , PN-Z-04118-02:1983 ⁽³⁾ , BIMOSP 2000, nr 3(25)
24	Tocchlorobenzol - mieszanina izomerów (1,2,3,4,5,6,1,3,5-) [87-61-6; 120-82-1; 108-70-3]	15	30	3	E, I, skóra ⁽²⁾	PN-Z-04168-02:1986 ⁽³⁾
25	Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA) - jako suma iloczynów stężeń i współczynników rakotwórczości 9 rakotwórczych WWA	0,002	-	3	Carc.* skóra ⁽¹⁾	PN-Z-04240-5:2006 BIMOSP 2000, nr 3(25)

Działanie substancji EDCs

- ❑ EDCs to substancje chemiczne lub mieszaniny, które mogą interferować z działaniem hormonów w organizmie.
- ❑ Niektóre EDCs naśladując działanie hormonów **modyfikują metabolizm komórek docelowych**, inne EDCs **blokują naturalne hormony** w ich aktywności biologicznej.
- ❑ EDCs mogą **zwiększać lub zmniejszać poziom hormonów we krwi**, wpływając na sposób ich wytwarzania, rozkładu lub przechowywania w naszym organizmie.
- ❑ Ponadto EDCs mogą **zmienić wrażliwość organizmu na działanie hormonów**.

Prawidłowe wiązanie hormonu



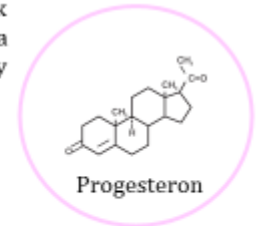
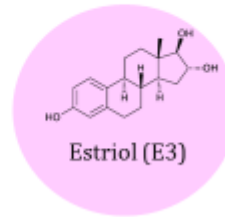
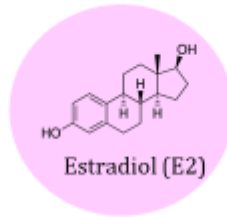
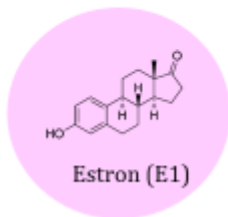
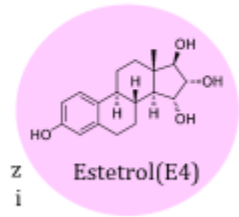
Zaburzenie działania hormonu związane z obecnością związku naśladującego jego działanie



Z. Sosa-Ferrera, C. Mahugo-Santana, J.J. Santana-Rodríguez, *Biomed Res Int.* 2013(2013) 1-23.

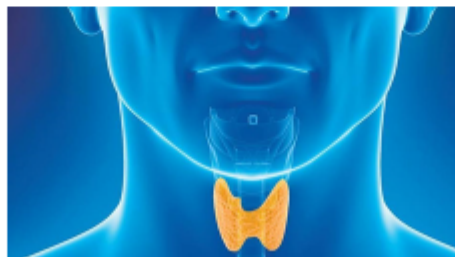
Działanie substancji EDCs

- ❑ Większość EDCs ma grupy fenolowe, dzięki czemu mogą wpływać na syntezę hormonów steroidowych oraz wykazywać powinowactwo do receptorów hormonów.
- ❑ Ich podobieństwo do steroidów wyjaśnia możliwość ich współdziałania z receptorami hormonów steroidowych w tym estrogenów, androgenów i progesteronu.
- ❑ Skutki zdrowotne narażenia na EDCs nie są całkowicie znane, wykazano jednak związek pomiędzy narażeniem na niektóre EDCs, a zaburzeniami funkcjonowania układów hormonalnych, zwiększonym ryzykiem alergii, chorób metabolicznych czy niektórych typów nowotworów.



Działanie substancji EDCs

- ❑ Szczególne zainteresowanie budzą EDCs wpływające na metabolizm, w tym na wydzielanie hormonów tarczycy regulujących wiele procesów w organizmie.
- ❑ Dysponujemy coraz większą liczbą dowodów wskazujących niekorzystne oddziaływanie różnorodnych zanieczyszczeń chemicznych występujących w środowisku na gospodarkę hormonalną tarczycy. Poparciem tej tezy jest gwałtownie rosnąca ilość zaburzeń w funkcjonowaniu tarczycy.
- ❑ W latach 2004-2013 w Polsce zachorowalność na choroby tarczycy wzrosła 3-krotnie: niedoczynność tarczycy dotyczy ok. 2% społeczeństwa i wzrasta z wiekiem:
 - ❑ nadczynność - ok. 1,0 - 1,5% społeczeństwa,
 - ❑ nowotwory tarczycy w Polsce stanowią 0,5% ogólnej liczby nowotworów u mężczyzn i aż 2,6% nowotworów u kobiet.



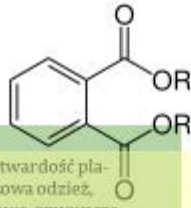
<https://www.hindustantimes.com/health/thyroid-problem-in-women-everything-you-need-to-know-about-thyroid-symptoms-and-its-cure>

Bisfenol A - ograniczenia

- ❑ Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. **dotyczące produktów kosmetycznych**
- ❑ Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) nr 321/2011 z dnia 1 kwietnia 2011 r. zmieniające rozporządzenie (UE) nr 10/2011 w odniesieniu do ograniczenia stosowania bisfenolu A w **butelkach z tworzyw sztucznych do karmienia niemowląt** –zakaz stosowania bisfenolu A w **butelkach z poliwęglanu do karmienia niemowląt**
- ❑ Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1935/2004 z dnia 27 października 2004 r. **w sprawie materiałów i wyrobów przeznaczonych do kontaktu z żywnością** oraz uchylające dyrektywy 80/590/EWG i 89/109/EWG - ustanawia ogólne zasady i wymóg, zgodnie z prawodawstwem dotyczącym żywności, w odniesieniu do materiałów i wyrobów przeznaczonych do kontaktu z żywnością.



Ftalany



Zastosowanie

- ❑ plastyfikatory nadające elastyczność oraz twardość plastikowym materiałom (np. przedwieszczowa odzież, wykładziny winylowe, plastiki samochodowe, zmywacze tłuszczów, kosmetyki np. szampony, mydło, lakiery do włosów i paznokci),
- ❑ wchodzi także w skład produktów z poliwinylu (m.in. plastikowe workeczki, pojemniki na krew, cewniki, zabawki), stosuje się je do produkcji żywic ftalanowo-glicerynowych, klejów (syntetyczna guma arabska),
- ❑ odświeżaczy powietrza,
- ❑ detergentów
- ❑ środków czyszczących.

Ftalany di-2-etyloheksylowy, di-n-butyłowy oraz benzobutyłowy są **zakazane** do produkcji barwników kosmetycznych oraz zabawek i wyrobów przeznaczonych dla dzieci

Głównym źródłem narażenia na ftalany jest

- ❑ skażona nimi żywność, gdyż związki te mogą przechodzić do niej z opakowań oraz w procesie technologicznym
- ❑ kontakt ze skórą (kosmetyki)
- ❑ oraz oddechowo (mogą migrować do powietrza i kurzu).

Ftalany podobnie jak inne komponenty plastików, mogą przechodzić przez barierę łożyskową.

Działając jako dysruptory endokryne mogą spowodować występowanie wielu zaburzeń u mężczyzn i u kobiet.

U mężczyzn narażenie na nie może powodować występowanie m.in.

- obniżenie liczby plemników, niezstępowanie jąder,
- niedorozwinięte narządy męskie już przy urodzeniu,
- obniżenie stężenia testosteronu we krwi,
- występowanie łagodnych guzów jąder.

U kobiet natomiast może dojść do:

- przedwczesnego dojrzewania piersi,
- uszkodzenia wątroby, nerek, serca.

❑ Związki są uważane również za **alergeny (astma) i karcynogeny.**

❑ Ftalany zaburzają:

- funkcjonowanie tarczycy, przysadki,
- wpływają na obniżenie zdolności poznawczych np. orientację przestrzenną, pamięć, percepcję,
- powodują nadmierną aktywność ruchową,
- zaburzenia zachowania (agresja),
- zubożenie kontaktów społecznych

DEHP - ograniczenia

- Dyrektywa 2005/84/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 14 grudnia 2005 r. zmieniająca po raz dwudziesty drugi dyrektywę Rady 76/769/EWG w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich odnoszących się do **ograniczeń we wprowadzaniu do obrotu i stosowaniu niektórych substancji i preparatów niebezpiecznych (ftalany w zabawkach i artykułach pielęgnacyjnych dla dzieci)** Dyrektywa ta została następnie uchylona i zastąpiona załącznikiem XVII do rozporządzenia REACH.
- Rozporządzenie Komisji (WE) nr 552/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r. zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) w odniesieniu do załącznika XVII - **zabawki i artykuły pielęgnacyjne dla dzieci zawierające DEHP w stężeniu większym niż 0,1 % masy z dodatkiem plastyfikatorów nie mogą być wprowadzane do obrotu.** Mając na uwadze, że "artykuły pielęgnacyjne dla dzieci" oznaczają wszelkie produkty przeznaczone do ułatwienia snu, odpoczynku, higieny, karmienia dzieci lub ssania przez dzieci.
- Rozporządzenie Komisji (UE) nr 143/2011 z dnia 17 lutego 2011 r. zmieniające załącznik XIV do rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) - **DEHP znajduje się w wykazie substancji potencjalnie niebezpiecznych podlegających procedurze udzielania zezwoleń.**
- Rozporządzenie (WE) nr 1935/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 października 2004 r. w sprawie materiałów i wyrobów przeznaczonych do kontaktu z żywnością oraz uchylające dyrektywy 80/590/EWG i 89/109/EWG - ustanawia ogólne zasady i wymóg, zgodnie z prawodawstwem dotyczącym żywności, w odniesieniu do materiałów i wyrobów przeznaczonych do kontaktu z żywnością.
- Rozporządzenie Komisji (UE) nr 10/2011 z dnia 14 stycznia 2011 r. w sprawie materiałów i wyrobów z tworzyw sztucznych przeznaczonych do kontaktu z żywnością - **DEHP może być stosowany wyłącznie w materiałach i wyrobach wielokrotnego użytku mających kontakt z żywnością niezawierająca tłuszczu.**



Fluoropolimery (PFC)

To grupa kilkuset związków, wśród których najczęściej są:

- kwas perfluorooctanowy (PFOA)
- polytetrafluoretylen (PTFE), znany jako teflon.

PTFE służy jako :

- specjalna, nieprzyczepna powłoka naczyń kuchennych,
- GoreTex w odzieży perspirabilnej.

Wykorzystywany jest również w

- medycynie (dreny),
- kosmetologii
- technice samochodowej,
- budowlanej,
- elektrotechnice

Fluoropolimery są odporne na wysokie temperatury, wodę i tłuszcz.

Związki te migrują do żywności, wody, kurzu przez co dostają się do łańcucha pokarmowego. Wpływ ich toksycznego oddziaływania na organizm ludzki jest wciąż tematem dyskusyjnym

