

## **Streszczenie**

### **Wpływ narażenia na powszechnie występujące związki środowiskowe zaburzające funkcję endokrynną na rezerwę jajnikową.**

#### **Wstęp**

Na początku XXI wieku niepłodność w krajach rozwiniętych dotyczyła 15% par (Fritz i Speroff, 2011), podczas gdy w latach 60 XX wieku było to 7–8% par. Światowa Organizacja Zdrowia określa niepłodność, jako chorobę społeczną. Powszechnie przyjęto definicję niepłodności, jako brak ciąży pomimo regularnych stosunków płciowych (minimum 3 w tygodniu), utrzymywanych powyżej 12 miesięcy bez stosowania jakichkolwiek metod antykoncepcyjnych. Na ten stan rzeczy ma wpływ wiele czynników, takich jak coraz późniejszy wiek kobiet, w którym podejmują decyzję o prokreacji, wpływ czynników stylu życia jak i coraz powszechniej postulowany wpływ czynników środowiskowych, zwłaszcza związków chemicznych zaburzających funkcję endokrynną. Dramatyczny wzrost liczby małżeństw leczących się z powodu niepłodności spowodował, że zdrowie reprodukcyjne zwłaszcza wpływ na nie czynników środowiskowych stał się ważną kwestią zdrowia publicznego. Liczne badania wskazują, że narażenie na szeroko rozpowszechnione w środowisku substancje, zwane egzogennymi związkami endokrynnymi inaczej substancjami zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego, określanych po angielsku, jako „endocrine disruptors” lub „endocrine disrupting chemicals” (EDCs) negatywnie wpływa na zdrowie reprodukcyjne zwierząt i ludzi oraz jest powiązane z niektórymi chorobami, w tym również z niepłodnością (Colborn i wsp., 1993).

Wzrost światowej aktywności przemysłowej doprowadził do zwiększenia ekspozycji ludzi na szeroką gamę nowoczesnych substancji chemicznych, takich jak ftalany, parabeny, bisfenol A, triklosan i wiele innych. Związki te wobec masowej produkcji użytkowej znalazły

się powszechnie w środowisku. Narażenie następuje poprzez kontakt z tymi związkami w pożywieniu, wodzie, powietrzu, poprzez kontakt z plastikami czy kosmetykami. Związki te występują w produktach codziennego użytku takich jak: plastikowe butelki, puszki z żywnością, detergenty, kosmetyki, zabawki, czy pestycydy. Są to związki, które wykazują zdolność interakcji z układem hormonalnym zakłócając jego prawidłowe działanie, prowadząc do zaburzenia syntezy, funkcji, przechowywania i / lub metabolizmu hormonów i mogą mieć niekorzystny wpływ na płodność kobiet i mężczyzn (Colborn i wsp., 1993) oraz odgrywać rolę w patogenezie niepłodności (Crain i wsp., 2008).

Mechanizm potencjalnego wpływu czynników środowiskowych z grupy zaburzających funkcję endokrynną (EDCs) na płodność kobiet wiąże się z ich podobieństwem do naturalnych ligandów mających zdolność do wiązania receptorów: węglowodorów arylowych (AHR) i receptorów estrogenowych (ER), które biorą udział w modulacji rezerwy jajnikowej. Związki te, mają wpływ zarówno na początkową rezerwę jajnikową ustalaną w czasie życia płodowego, jak i modulują rezerwę jajnikową w dorosłym życiu (Richardson i wsp., 2014).

## **Cel**

Celem badania była ocena wpływu ekspozycji środowiskowej na powszechnie występujące związki chemiczne zaburzające funkcję endokrynną (ang. Endocrine Disrupting Chemicals) (parabeny, bisfenol A, triklosan, syntetyczne pyretroidy) na rezerwę jajnikową.

Cele szczegółowe dotyczyły:

- 1). Oceny rezerwy jajnikowej kobiet poprzez badanie:
  - a) liczby pęcherzyków antralnych (ACF-antral follicle count)
  - b) stężenia AMH (Anti-Müllerian Hormon)
  - c) stężenia hormonów: FSH (hormon folikulotropowy) i estradiolu mierzone pomiędzy 2-4 dniami cyklu

2). Oceny narażenia na nietrwałe czynniki środowiskowe- ocena stężenia w moczu (dwukrotne oznaczenie)

a) parabenów - (metylowego, etylowego, propylowego, butylowego, izobutyłowego);

b) pyretroidów - wybranych metabolitów pyretroidów (cis-DCCA (kwas cis-(2,2-dichlorowinylo)-2,2-dimetylocyklopropano-1-karboksyłowego)

(CDCCA), trans-DCCA (kwas trans-(2,2-dichlorowinylo)-2,2-dimetylocyklopropano-1-karboksyłowego) (TDCCA), cis-DBCA (kwas cis-(2,2-dibromowinylo)-2,2-dimetylocyklopropano-1-karboksyłowego), 3-PBA (kwas 3-fenoksybenzoesowego));

c) bisfenolu A;

d) triklosanu.

3). Oceny czynników związanych ze stylem życia (palenie, spożywanie alkoholu, otyłość, aktywność fizyczna, dieta, stres) i narażeń w pracy zawodowej, które zostaną uwzględnione w analizie, jako potencjalne czynniki zakłócające.

## **Metodyka**

### *Badana populacja*

Aby zrealizować przyjęte cele badawcze badaniem objęto 511 kobiet w wieku od 24-39 lat. Badaniem zostały objęte kobiety zgłaszające się do kliniki leczenia niepłodności w celu diagnostyki i leczenia niepłodności partnerskiej, czyli braku ciąży pomimo regularnych stosunków płciowych (minimum 3 w tygodniu), utrzymywanych powyżej 12 miesięcy bez stosowania jakichkolwiek metod antykoncepcyjnych) w okresie od grudnia 2014 do czerwca 2016 roku. Do badania kwalifikowano wyłącznie kobiety regularnie miesiączkujące, u których potwierdzono cykle owulacyjne, nieposiadające współistniejących chorób przewlekłych



o znaczeniu klinicznym mogące obniżać rezerwę jajnikową (np. niewydolność kory nadnerczy, nieprawidłowy kariotyp, zespół łamliwego chromosomu X). Kryterium wykluczające stanowiły: trzy poronienia w wywiadzie, powyżej trzech przeprowadzonych procedur zapłodnienia pozaustrojowego, samoistna przedwczesna niewydolność jajników, przebyte leczenie chirurgiczne w obrębie jajników, chemioterapii lub radioterapii miednicy mniejszej, (czyli stany mogące prowadzić do jatrogennego obniżenia rezerwy jajnikowej), obecność torbieli w jajnikach, w tym endometrianych (w wyłączeniu torbieli funkcjonalnych) oraz stany przebiegające z brakiem cykli owulacyjnych takie jak zespół policystycznych jajników, przedwczesna niewydolność jajników, hipogonadyzm hipogonadotropowy, hiperprolactynemia. Kobiety, które zgodziły się na udział w badaniu, po zapoznaniu się z protokołem badania i podpisaniu zgody na udział w badaniu, zostały poproszone o wypełnienie kwestionariusza.

Informacje uzyskane na podstawie wywiadu zostały uwzględnione w analizie, jako potencjalne czynniki zakłócające.

Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej działającej przy Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi- Uchwała nr 23/2014 z dnia 04.11.2014.

#### *Dane uzyskane na podstawie kwestionariusza*

Wywiad obejmował dane dotyczące cech społeczno-demograficznych, stylu życia: palenia, spożywania alkoholu, diety (na podstawie kwestionariusza na temat częstości spożywania wybranych produktów- Food Frequency Questionnaire), aktywności fizycznej (na podstawie kwestionariusza Seven Day Physical Activity Recall dotyczącego aktywności fizycznej w ostatnich 7 dniach pozwalającego wyliczyć wydatek energetyczny (Metabolic Equivalent Task-MET)), stresu (kwestionariusz Cohena-stres życiowy, kwestionariusz do Subiektywnej Oceny Pracy-stres zawodowy)), chorób występujących

w przeszłości i innych narażeń występujących w środowisku zamieszkania lub pracy (kwestionariusz narażeń i pracy zawodowej przygotowany w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi).

Na podstawie pomiarów antropometrycznych został obliczony wskaźnik masy ciała BMI (ang. Body Mass Index) oraz stosunek obwodu talii do obwodu bioder WHR (z ang. Waist to Hip Ratio).

### *Pomiary antropometryczne*

W celu oceny występowania otyłości u badanych kobiet wykonane zostały następujące pomiary: 1) waga ciała z dokładnością do 0,1 kg – przy wykorzystaniu elektronicznej wagi osobowej SECA (model 8801321009, SECA UK Ltd; Birmingham, UK); 2) wzrost, z dokładnością do 1 mm – przy wykorzystaniu stadiometru (Leicester Height Measure, SECA UK Ltd), 3) obwód pasa i bioder, z dokładnością do 1 mm – przy wykorzystaniu taśmy mierniczej.

Od badanych osób został pobrany materiał biologiczny: krew i mocz. Mocz został pobrany dwukrotnie (w odstępie 3 do 6 miesięcy) w celu weryfikacji narażenia na nietrwałe związki środowiskowe.

### *Ocena rezerwy jajnikowej*

Rezerwa jajnikowa została oceniona za pomocą badania:

- 1). liczby pęcherzyków antralnych (ACF - antral follicle count),
- 2). stężenia hormonów:
  - a). AMH (anti-Müllerian hormon)
  - b). FSH (hormon folikulotropowy) (oznaczony pomiędzy 2 a 4 dniem cyklu)
  - c). Estradiol (oznaczony pomiędzy 2 a 4 dniem cyklu)

Badanie ilości pęcherzyków antralnych było przeprowadzone zgodnie z rekomendacjami (Broekmans i wsp., 2010). Badania były przeprowadzone wyłącznie przez certyfikowanych lekarzy w zakresie badań USG w ginekologii, przeszkolonych w zakresie oceny AFC. Wszystkie badania były przeprowadzone na początku fazy folikularnej, najczęściej pomiędzy 2-4 dniem cyklu, w którym miesiączka wystąpiła spontanicznie lub uzyskano krwawienie z odstawienia dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej. Wykonywanie oceny liczby pęcherzyków antralnych we wczesnej fazie folikularnej jest rekomendowane celem zmniejszenia fluktuacji AFC w cyklu wynikającej z obecności torbieli czy też ciała żółtego. Do oceny uwzględniane były pęcherzyki o wymiarach od 2 do 10 mm.

Koncentracja AMH w surowicy krwi była oznaczana metodą mikroimmunoenzymatyczną (ELISA) z wykorzystaniem komercyjnych zestawów wg. instrukcji producenta (The AMH Gen II ELISA kit i The Inhibin B Gen II ELISA kit; Beckman Coulter, Inc., USA).

Stężenie FSH, estadiolu w surowicy krwi były oznaczone metodą chemiluminescencyjną z wykorzystaniem komercyjnych zestawów dla systemu VITROS Eci wg. instrukcji producenta (Ortho-Clinical Diagnostics Johnson & Johnson, UK).

Ocena rezerwy jajnikowej oraz stężenia hormonów u kobiet, czyli część kliniczna badań oraz ocena stanu klinicznego zrekrutowanych pacjentek została przeprowadzona w klinice leczenia niepłodności.

#### *Ocena ekspozycji na czynniki środowiskowe*

W próbkach moczu dwukrotnie oznaczane były nietrwałe zanieczyszczenia organiczne takie jak:

- 1). metabolity syntetycznych pyretroidów (cis-DCCA (kwas cis-(2,2-dichlorowinylo)-2,2-dimetylocyklopropano-1-karboksyłowego) (CDCCA), trans-DCCA (kwasu trans-(2,2-dichlorowinylo)-2,2-dimetylocyklopropano-1-karboksyłowego) (TDCCA), cis-DBCA (kwas cis-(2,2-dibromowinylo)-2,2-dimetylocyklopropano-1-karboksyłowego) (DBCA), 3-PBA (kwas 3-fenoksybenzoesowego));
- 2). całkowite stężenie parabenów (suma stężeń wolnych metabolitów oraz połączeń z kwasem glukuronowym parabenów: metylowego (MP), etylowego (EP), propylowego (PP), butylowego (BP) i izobutylowego (iBuP);
- 3). bisfenolu A (BPA);
- 4). triklosan (TCL).

Izolacja analitów z matrycy przeprowadzona została z zastosowaniem półautomatycznej mikroekstrakcji do fazy stałej (Micro-Extraction by Packed Syringe - MEPS), ekstrakty zostały poddane derywatyzacji i analizie z użyciem chromatografii gazowej z tandemową spektrometrią mas (GC-MS/MS).

Metody analityczne zostały poddane wewnętrznej kontroli, jakości (zastosowanie materiałów odniesienia) oraz kontroli zewnątrz laboratoryjnej poprzez udział w międzynarodowych programach kontroli jakości (G-EQUAS -The German External Quality Assessment Scheme For Analyses in Biological Materials).

Czynniki środowiskowe zostały oznaczone w Katedrze Toksykologii, Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku.

#### *Czynniki zakłócające i analiza statystyczna*

W analizach wpływu badanych czynników środowiskowych na parametry rezerwy jajnikowej kobiet zgodnie z przyjętymi celami badawczymi uwzględniono szereg czynników zakłócających. Czynniki te zostały wyłonione na podstawie piśmiennictwa oraz analiz na



podstawie badania. Analiza statystyczna została wykonana przy użyciu pakietu statystycznego R. Pierwszym etapem analizy była identyfikacja czynników zakłócających. Kolejny etap obejmował regresję liniową lub logistyczną. Ostateczny model wieloczynnikowy uwzględniał czynniki zakłócające oraz wszystkie istotne czynniki w modelu jednoczynnikowym na poziomie istotności 0,1. Narażenie przedstawione zostało, jako zmienna ciągła jak również w odpowiednich podgrupach, charakteryzujących kwartyle narażenia.

## **Wyniki:**

### *Badana populacja*

Badaniem objęto 511 pacjentek kliniki leczenia niepłodności, które wyraziły zgodę na udział w badaniu. Większość z badanych kobiet miało wykształcenie wyższe (75%) i średnie (21%). Osoby z wykształceniem zawodowym stanowiły około 4% badanych. Średnia wieku badanych osób wynosiła 33 lata. 93% badanych kobiet stanowiły mężatki. Aktywnych zawodowo było 92% badanych kobiet bez pracy pozostawało tylko 8% osób. Analizując okres niepłodności badanych par zgłaszających się do kliniki, stwierdzono, że czas trwania niepłodności w większości przypadków wynosił 3–5 lat (29,55%) i >5 lat (35,23%). Przebyte w przeszłości choroby dotyczyły niewielkiej liczby badanych kobiet i nie miały związku z niepłodnością partnerską. Tylko 15% badanych deklarowało jedną z chorób wymienionych w kwestionariuszu (cukrzyca, nadciśnienie, wady serca, padaczka). Większość z badanych kobiet miało prawidłową wagę ciała (59%; BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) i nie paliło papierosów (92,17%). Badane kobiety były aktywne fizycznie. Uprawianie jakiegokolwiek formy aktywności fizycznej deklarowało 68% badanych. 81% badanych kobiet spożywało kawę, najczęściej codziennie (70,67%). 30% badanych miało nadwagę (BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>). Suma punktów z Kwestionariusza do Subiektywnej Oceny Pracy wynosiła średnio 94,4±25,0



co odpowiada średniemu poziomowi stresu zawodowego (Dudek i wsp., 2004). Natomiast suma punktów z Kwestionariusza Cohena wynosiła  $22,1 \pm 5,8$  i był to średni poziom stresu wynikającego z codziennego życia.

#### *Ocena rezerwy jajnikowej*

Liczba pęcherzyków antralnych u badanych kobiet wynosiła  $12,73 \pm 8,94$  i była w granicach normy, gdyż  $<4$  pęcherzyków jest związane ze znacznym zmniejszeniem szansy na ciążę oraz z tym, że odpowiedź jajników na stymulację owulacji będzie nieprawidłowa (Radwan i Wołczyński, 2011). Stężenie AMH wynosiło  $1,17 \pm 1,46$  ng/ml i było nieznacznie wyższe niż norma. W przypadku FSH i estradiolu średnie stężenie wynosiło  $6,38 \pm 2,18$  mIU/ml i  $93,74 \pm 16,63$  odpowiednio i mieściło się w granicach norm dla tych hormonów.

#### *Stężenie wybranych czynników środowiskowych*

Wyniki przeprowadzonego badania wykazały, że osoby uczestniczące w badaniu były środowiskowo ekspozowane na badane czynniki środowiskowe zaburzające funkcję endokrynną: parabeny, syntetyczne pyretroidy, bisfenol A i triklosan. Średnie stężenie parabenów w moczu badanych osób w pierwszej próbie wynosiło: butylowego  $4,70 \pm 2,96$  ng/ml, etylowego  $11,2 \pm 7,0$  ng/ml, metylowego  $92,68 \pm 4,28$  ng/ml, propylowego  $16,20 \pm 6,33$  ng/ml a izobutylowego  $3,16 \pm 2,55$  ng/ml i było podobne do poziomu parabenów w innych badaniach przeprowadzonych wśród kobiet zarówno uczęszczających do kliniki leczenia niepłodności w celach diagnostycznych jak i u kobiet z populacji generalnej. W przypadku metabolitów syntetycznych pyretroidów średnia geometryczna  $\pm$  SD wynosiły: CDCCA  $0,22 \pm 2,40$  ng/ml TDCCA  $0,50 \pm 2,62$  ng/ml, DBCA  $0,26 \pm 2,42$  ng/ml, 3-PBA  $0,31 \pm 2,60$  ng/ml.

Średnie stężenie triklosanu i bisfenolu A wynosiło odpowiednio:  $2,78 \pm 7,17$  ng/ml,  $1,38 \pm 2,34$  ng/ml.

W drugiej próbce moczu stężenia badanych związków (średnia geometryczna  $\pm$  SD) wynosiły w przypadku metabolitów syntetycznych pyretroidów: CDCCA  $0,23 \pm 0,30$  ng/ml, TDCCA  $0,27 \pm 0,33$  ng/ml, DBCA  $0,30 \pm 0,90$  ng/ml, 3-PBA  $0,25 \pm 0,33$  ng/ml. Stężenie parabenów (średnia geometryczna  $\pm$  SD) wynosiło: butylowego  $3,99 \pm 9,90$  ng/ml, etylowego  $5,71 \pm 44,97$  ng/ml, metylowego  $49,13 \pm 105,39$  ng/ml, propylowego  $9,14 \pm 38,58$  ng/ml. Paraben iBuP nie został wykryty w drugiej próbce moczu. Stężenie triklosanu i bisfenolu A w drugiej próbce moczu wynosiło odpowiednio  $1,67 \pm 30,34$  ng/ml i  $1,27 \pm 1,71$  ng/ml.

#### *Korelacje pomiędzy badanymi czynnikami środowiskowymi*

W pierwszej próbce moczu badane związki silnie ze sobą korelowały. Istotnie statystyczną korelację zaobserwowano między metabolitami syntetycznych pyretroidów: CDCCA, TDCCA, DBCA, 3-PBA ( $p < 0,001$ ). Bisfenol A (BPA) i butyl-paraben (BP) istotnie statystycznie korelowały ze wszystkimi badanymi związkami. Triklosan korelował istotnie statystycznie korelował ze wszystkimi badanymi związkami, oprócz propyl-parabenu (PP) ( $p = 0,28$ ). Etyl-paraben (EP), metyl-paraben (MP), propyl-paraben (PP), izobutyl-paraben (iBuP) korelowały ze wszystkimi badanymi związkami oprócz niektórych z badanych metabolitów syntetycznych pyretroidów.

Ze względu na to, że drugie badanie moczu przeprowadzono wśród mniejsza liczby kobiet ( $N = 120$ ) korelacje między badanymi związkami wyglądały inaczej niż w badaniu I. W mniejszej liczbie przypadków badane związki były ze sobą skorelowane. Trzy z metabolitów syntetycznych pyretroidów (CDCCA, TDCCA i 3-PBA) korelowały ze sobą na poziomie istotności  $p < 0,001$ . Metabolit DBCA nie korelował w sposób istotny

z CDCCA i TDCCA, natomiast korelował z 3PBA. Wynikało to z faktu, że był on wykryty jedynie w 30% badanych próbek.

3-PBA istotnie korelował z MP, PP, BP, TCL i BPA. Badane parabeny (EP, PP, MP, BP) również korelowały ze sobą, a nie odnotowano istotnie statystycznej korelacji między EP i BP oraz PP i BP. Nie zaobserwowano również korelacji pomiędzy MP i EP a bisfenolem A i pomiędzy wszystkimi badanymi parabenami a triklosanem.

Stężenia parabenów (MP, EP, PP) i triklosanu korelowały ze sobą w dwóch próbkach moczu. Natomiast w przypadku bisfenolu A, metabolitów syntetycznych pyretroidów i butyl parabenu stężenia w I i II próbie różniły się.

#### *Ocena zależności między narażeniem na wybrane czynniki środowiskowe, a rezerwą jajnikową badanych kobiet*

Gdy analizowano zmienne narażenia, jako zmienne ciągłe wykazano, że stężenie parabenu propylowego i butylowego wpływało na obniżenie liczby pęcherzyków antralnych ( $p=0,028$  i  $p=0,04$  odpowiednio). Również narażenie na bisfenol A wpływało negatywnie na liczbę pęcherzyków antralnych ( $p=0,03$ ). Nie wykazano związku między narażeniem na inne badane parabeny (etylowy, metylowy, izbutylowy), triklosan i syntetyczne pyretroidy a liczbą pęcherzyków antralnych. Stężenie bisfenolu A w moczu obniżało stężenie hormonu AMH ( $p=0,02$ ). Narażenie na propyl-paraben wpływało pozytywnie na stężenie hormonu FSH ( $p=0,03$ ) i negatywnie na stężenie estradiolu ( $p=0,048$ ). Również etyl paraben obniżał stężenie estradiolu ( $p=0,01$ ).

Stężenie badanych metabolitów syntetycznych pyretroidów (CDCCA, TDCCA, DBCA, 3-PBA) nie wpływało w sposób istotny statystycznie na stężenie żadnego z badanych hormonów (AMH, FSH, estradiol). Również narażenie na metyl, butyl, izobutyl-paraben i triklosan nie wiązało się istotnie ze stężeniem badanych hormonów.



Przy kontroli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, BMI i palenie) narażenie na propyl-paraben i bisfenol A zmniejszało liczbę pęcherzyków antralnych ( $p=0,04$  i  $p=0,03$  odpowiednio). Analizując stężenie badanych hormonów to ekspozycja na bisfenol A wpływała negatywnie na stężenie AMH ( $p=0,02$ ), ekspozycja na propyl-paraben zwiększała stężenie FSH ( $p=0,028$ ) i wpływała na obniżenie stężenia estradiolu ( $p=0,04$ ). Nie wykazano związku między narażeniem na inne badane parabeny (metylowy, etylowy, butylowy i izbutylowy), triklosan i syntetyczne pyretroidy a liczbą pęcherzyków antralnych i stężeniem badanych hormonów.

Wykazano, że stężenie parabenu propylowego w moczu w drugim i trzecim percentylu ((25-50] i (50-75] percentyl) wpływało na zmniejszenie liczby pęcherzyków antralnych ( $p=0,03$  i  $p=0,03$  odpowiednio). Również stężenie bisfenolu A i parabenu butylowego w trzecim i czwartym kwartylu ((50-75] i >75 percentyl) zmniejszało liczbę pęcherzyków antralnych ( $p=0,04$ ,  $p=0,04$  i  $p=0,028$ ,  $p=0,03$  odpowiednio). Stężenie bisfenolu A w czwartym kwartylu wpływało negatywnie na stężenie AMH ( $p=0,04$ ), a stężenie propyl-parabenu w drugim i trzecim percentylu zwiększało stężenie FSH ( $p=0,03$  i  $p=0,04$  odpowiednio). W przypadku estradiolu zaobserwowano obniżenie stężenia tego hormonu w drugim i trzecim percentylu narażenia w przypadku parabenu etylowego ( $p=0,031$  i  $p=0,026$ ) oraz w drugim kwartylu narażenia w przypadku parabenu propylowego ( $p=0,049$ ). Nie wykazano związku między narażeniem na inne badane parabeny (metylowy, butylowy i izbutylowy), triklosan i syntetyczne pyretroidy w drugim, trzecim i czwartym kwartylu narażenia a liczbą pęcherzyków antralnych i stężeniem badanych hormonów.

Kiedy kontrolowano model o potencjalne czynniki zakłócające: wiek, palenie, BMI narażenie na paraben propylowy w trzecim kwartylu ((50-75] percentyl) wpływał na zmniejszenie liczby pęcherzyków antralnych ( $p=0,048$ ) i obniżenie stężenia estradiolu ( $p=0,03$ ) oraz zwiększał stężenie FSH ( $p=0,026$ ). Również ekspozycja na bisfenol A



w czwartym kwartylu (>75 percentyl) zmniejszała liczbę pęcherzyków antralnych ( $p=0,028$ ) i zmniejszała stężenie AMH ( $p=0,03$ ).

Nie wykazano istotnie statystycznej zależności pomiędzy narażeniem na parabeny (metylowy, etylowy, butylowy, izobutyłowy), triklosan i badane metabolity syntetycznych pyretroidów (CDCCA, TDCCA, DBCA i 3-PBA) a badanymi parametrami rezerwy jajnikowej: liczbą pęcherzyków antralnych, stężeniami hormonów: AMH, FSH, estradiol.

## **Wnioski**

1. Wyniki przeprowadzonego badania wykazały, że osoby uczestniczące w badaniu były środowiskowo ekspozowane na badane czynniki środowiskowe zaburzające funkcję endokrynną: parabeny, syntetyczne pyretroidy, bisfenol A i triklosan na co wskazują pomiary narażenia za pomocą metod monitoringu biologicznego.
2. Narażenie na parabeny i bisfenol A wpływało negatywnie na parametry rezerwy jajnikowej. Narażenie na propyl-paraben i bisfenol A zmniejszało liczbę pęcherzyków antralnych. Analizując stężenie badanych hormonów to ekspozycja na bisfenol A wpływała negatywnie na stężenie AMH, ekspozycja na propyl-paraben zwiększała stężenie FSH i obniżała stężenia estradiolu.
3. Nie wykazano związku między narażeniem na inne parabeny (metylowy, etylowy, butylowy i izobutyłowy), triklosan i syntetyczne pyretroidy a liczbą pęcherzyków antralnych i stężeniem badanych hormonów.
4. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być wszechstronnie informowane za pomocą przekazów medialnych o wpływie powszechnie występujących czynników środowiskowych zwłaszcza zaburzających funkcję endokrynną na rezerwę jajnikową zwłaszcza bisfenolu A i propyl-parabenu.

5. Kobiety planujące ciążę oraz ciężarne powinny otrzymać informacje od prowadzących ich lekarzy o zasadności ograniczenia kontaktu z tymi substancjami oraz wykaz produktów, w jakich mogą się one zawierać.

*Anette Kowalek*