Marek Zieliński

Narażenie środowiskowe na trwałe zanieczyszczenia organiczne a markery stresu oksydacyjnego u kobiet w okresie ciąży i laktacji oraz wskaźniki antropometryczne noworodka

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Praca wykonana
w Zakładzie Monitoringu Biologicznego i Środowiska IMP
pod kierunkiem prof. dr hab. Jolanty Gromadzińskiej

STRESZCZENIE

Polichlorowane dibenzo-*p*-dioksyny (PCDD) i polichlorowane dibenzo-furany (PCDF) oraz dioksynopodobne polichlorowane bifenyle (dl-PCB) to grupy zanieczyszczeń środowiskowych należących do tzw. Trwałych Zanieczyszczeń Organicznych (TZO, ang.: POPs – Persistent Organic Pollutants). Są one wykrywane w śladowych ilościach w prawie wszystkich przedziałach środowiska globalnego ekosystemu. Blisko 90% narażenia człowieka na dioksyny zachodzi właśnie poprzez żywność. Związki z grupy TZO gromadzą się w tkance tłuszczowej, są wolno metabolizowane, są szkodliwe nawet po długim czasie od początkowego narażenia.

Dioksyny czy dl-PCB wraz z pożywieniem dostają się do organizmu człowieka i kumulują się w tkankach bogatych w tłuszcz, dlatego również mleko matki należy rozpatrywać jako istotną drogę pobrania tych związków przez nowo narodzone dzieci i jako podstawowy szlak narażenia noworodków i niemowląt na TZO. Niemowlęta narażone są na nie w fazie szybkiego wzrostu i rozwoju, przy czym narażenie to może skutkować nieodwracalnymi zmianami dla zdrowia i rozwoju dziecka, np. zahamowanie prawidłowego rozwoju układu nerwowego.

Wydzielanie dioksyn i dl-PCB z mlekiem przez kobietę sprawia, że noworodek pobiera znaczącą dawkę tych szkodliwych związków, na które matka była narażona przez cały okres swojego życia.

Dioksyny są związkami, które sukcesywnie i powoli kumulują się w organizmie. Wpływają na wiele reakcji immunologicznych, które przebiegają pod postacią przewlekłych alergii skórnych. Głównym miejscem działania dioksyn są interakcje z gruczołami wydzielania wewnętrznego: tarczycą, gonadami żeńskimi i męskimi, endometrium macicy oraz z nadnerczami, w których są wytwarzane hormony steroidowe. Dioksyny mogą powodować zaburzenia gospodarki hormonalnej organizmu poprzez indukcję receptora węglowodorów aromatycznych (AhR). Mechanizm patogennego oddziaływania PCDD, PCDF oraz dl-PCB z tkankami i komórkami często nie jest w pełni poznany, jednak na pewno

w te mechanizmy włączony jest stres oksydacyjny, jakościowe i ilościowe modyfikacje receptorów komórkowych lub białek docelowych czy immunomodulacja. Istnieje wiele prac wskazujących, że narażenie na 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksyny i inne związki z grupy TZO mogą indukować stres oksydacyjny obserwowany jako wzrost stężenia produktów peroksydacji lipidów, uszkodzonych nukleozydów, pęknięć w nici DNA, modulowanej aktywności enzymów antyoksydacyjnych.—Ponieważ potencjalny mechanizm działania dioksyn na organizm człowieka polega na zaburzaniu funkcjonowania układów hormonalnych, stąd narażenie w okresie płodowym czy wczesnym dzieciństwie, może skutkować patologiami w późniejszych okresach życia (otyłość, zaburzenia płodności i rozrodu, cukrzyca typu 2, choroby układu krążenia i inne).

Celem niniejszej pracy było poszukiwanie zależności między stężeniem polichlorowanych dioksyn, furanów oraz PCB w mleku kobiet karmiących a markerami stresu oksydacyjnego, wskaźnikami antropometrycznymi noworodka oraz innymi parametrami oznaczanymi w krwi pępowinowej i żylnej matek. Cele te realizowano w oparciu o analizę stężeń dioksyn i furanów oraz dioksynopodobnych polichlorowanych bifenyli (łącznie 29 związków) w próbach mleka kobiet karmiących pobieranych w 3–8 tygodniu laktacji oraz ocenę markerów stresu oksydacyjnego w krwi żylnej matek i krwi pępowinowej noworodków. W oparciu o wykonane analizy poszukiwano zależności między stężeniem polichlorowanych dioksyn, furanów oraz PCB w mleku kobiet karmiących a markerami stresu oksydacyjnego w krwi żylnej matek i krwi pępowinowej oraz pomiędzy narażeniem matki w okresie ciąży i laktacji na polichlorowane dioksyny, furany i PCB a wskaźnikami antropometrycznymi noworodka.

W krwi żylnej kobiet (n=67) z prawidłowo przebiegającą ciążą, mieszkających w Łodzi przez minimum 5 lat, pobieranej bezpośrednio przed porodem i w krwi pępowinowej oznaczano markery stresu oksydacyjnego: TBARS, enzymy antyoksydacyjne SOD, GSH-Px1, GSH-Px3, witaminy A i E, pierwiastki śladowe: Se, Zn, Cu, oraz uszkodzenia DNA. Od tych kobiet w okresie laktacji, pomiędzy 3–8 tygodniem laktacji, pobierano próby mleka. W próbach tych oznaczono 7 polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn, 10 polichlorowanych dibenzofuranów i 12 dioksynopodobnych polichlorowanych bifenyli techniką wysokorozdzielczej chromatografii gazowej sprzężonej z wysokorozdzielczą spektrometrią mas (High Resolution Gas Chromatography/High Resolution Mass Spektrometry – HRGC/HRMS).

Sumaryczny równoważnik toksyczności WHO-TEQ_{2005} w badanych próbach mleka mieścił się w granicach od 0,17 do 15,10 pg/g tłuszczu przy wartości średniej 6,87±3,99 pg/g tłuszczu, podczas gdy WHO-TEQ_{2005} dla dioksyn i furanów mieścił się w zakresie 0,15–11,92 pg/g tłuszczu, natomiast dla dl-PCB od 0,01 do 5,56 pg/g tłuszczu, przy średniej wynoszącej odpowiednio 4,98±3,19 pg/g tłuszczu i 1,89±1,49 pg/g tłuszczu. Średnie stężenie sumy 10 PCDF wynosiło18,54±15,99 pg/g tłuszczu, średnie stężenie sumy 7 PCDD wynosiło 47,20±29,52 pg/g tłuszczu, natomiast średnie stężenie sumy 12 dl-PCB wynosiło 5949,03±5194,68 pg/g tłuszczu, podczas gdy maksymalne oznaczone wartości wynosiły odpowiednio 95,52; 128,26 i 28768,24 pg/g tłuszczu. Wyniki te okazały się jednymi z najniższych w porównaniu z badaniami prowadzonymi w innych krajach europejskich prezentowanych w raporcie czwartej rundy Programu WHO dotyczącego narażenia/skażenia mleka związkami z grupy TZO.

Analiza statystyczna wykazała istotne zależności między stężeniem dioksyn i polichlorowanych bifenyli a niektórymi markerami stresu oksydacyjnego oraz pierwiastkami i witaminami oznaczanymi w krwi żylnej, jak również we krwi pępowinowej. Wykazano istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem cynku i miedzi oznaczanymi w krwi matek a sumą dioksyn (p=0,0347), oraz całkowitą toksycznością wyrażoną za pomocą WHO-TEQ (p=0,0124) oraz pomiędzy stężeniem cynku w krwi pępowinowej a sumą WHO-TEQ (p=0,0004), a także pomiędzy stężeniem witaminy A w krwi żylnej a WHO-TEQ PCB (p=0,0263) i β-karotenu w krwi pępowinowej a 2,3,7,8-TCDD (p=0,0188). Znaleziono również zależności między narażeniem na 2,3,7,8-TCDD a stężeniem TBARS w krwi żylnej (p=0,0466), oraz między WHO-TEQ (dioksyny) w krwi pępowinowej a aktywnością SOD (p=0,0177), między sumą PCDF w krwi pępowinowej a aktywnością GSH-Px erytrocytów krwi pępowinowej (p=0,0291) oraz między sumą PCDD i stężeniem TBARS w osoczu krwi pępowinowej (p=0,0432). Uzyskane wyniki sugerują także możliwość bardzo ciekawych powiązań związanych z uszkodzeniami DNA. Przedstawione w niniejszej pracy wyniki badań mogą stać się wstępem do dalszych badań nad narażeniem na związki z grupy TZO, zwłaszcza dioksyny, furany oraz dioksynopodobne bifenyle a mechanizmami ich działania.

Marek Zielński