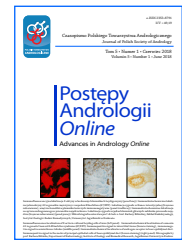




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

SUBSTANCJE CHEMICZNE ZABURZAJĄCE GOSPODARKĘ HORMONALNĄ A ZDROWIE REPRODUKCYJNE MĘŻCZYŹN

ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS AND MALE REPRODUCTIVE HEALTH

Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk, Barbara Wiszniewska

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie,
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

autor do korespondencji/corresponding author:

Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie,
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, tel. +48 91 466 1677, e-mail: agnieszka.kolasa@pum.edu.pl

Otrzymano/received: 06.06.2018 r. • Zaakceptowano/accepted: 29.06.2018 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2018.03](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2018.03)

Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk – dr hab. n. med., absolwentka Uniwersytetu Szczecińskiego, biolog, posiadająca tytuł specjalisty Zdrowia Publicznego. Współwykonawca wielouczelnianego grantu zamawianego Komitetu Badań Naukowych. Pierwszy autor i współautor ponad 60. prac naukowych, publikowanych w renomowanych czasopismach naukowych polskich i zagranicznych. Członek Polskiego Towarzystwa Cytochemików i Histochemików, Towarzystwa Biologii Rozrodu oraz Polskiego Towarzystwa Andrologicznego; w latach 2012–2015 członek Komisji Andrologii Komitetu Biologii Rozrodu Polskiej Akademii Nauk. Główne zainteresowania naukowe obejmują

badania dotyczące morfologii i funkcji jądra oraz najądrza (badania *in vivo* oraz *in vitro*) w warunkach zaburzonej homeostazy androgenowo-estrogenowej (wywołanej farmakologicznie lub dietą) oraz w warunkach niekorzystnego, egzogenego wpływu substancji środowiskowych.

Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk – PhD, Dsc, graduate of the University of Szczecin as biologist, owner of the title of Public Health Specialist. Co-executive of the State Committee for Scientific Research grant. The first author and co-author of over 60 manuscripts published in renowned Polish and foreign scientific journals. Member of: The Polish Society of Cytochemists and Histochemists, The Society of Reproductive Biology and The Polish Society of Andrology, in 2012–2015 member of the Andrology Commission Committee of Reproductive Biology of Polish Academy of Sciences. Her professional and scientific work is associated with morphology and function of the testis and epididymis (*in vivo* and *in vitro* studies) in conditions of impaired androgen-estrogen homeostasis (pharmacologically or dietary induced), and in conditions of adverse, exogenous influence of environmental substances.

Streszczenie

Zrównoważone funkcjonowanie układu hormonalnego jest niezbędne dla zachowania ciągłości gatunku poprzez właściwy wzrost i rozwój zarodkowy oraz płodowy, a następnie, postnatalnie poprzez przeprowadzanie prawidłowo procesów fizjologicznych w tym związanych z rozrodem. W ostatnich dekadach jednym z szerokich obszarów zainteresowań badaczy różnych dyscyplin jest wpływ czynników środowiskowych na człowieka. Poważnymi w tym względzie czynnikami są tzw. związki chemiczne zaburzające gospodarkę

hormonalną (EDC, ang. *endocrine disrupting chemicals*), które poprzez interferencję z układem hormonalnym wykazują niekorzystny wpływ na przebieg procesów fizjologicznych w organizmie. Wśród znanych, antropogenicznych EDC znajdują się substancje syntetyczne stosowane jako preparaty ochrony roślin (pestycydy, fungicydy, insektycydy, itp), plastyfikatory stosowane w przemyśle (np. w produkcji polichloroku winylu), smary i rozpuszczalniki przemysłowe, produkty farmaceutyczne (m.in. cymetydyna) i środki higieny osobistej oraz związki powstałe w trakcie pożarów bądź spalania np. odpadów. Związki naturalnie występujące w środowisku takie, jak fitoestrogeny (np. izoflawony sojowe) oraz metale ciężkie (np. arsen, kadm, ołów, miedź, cynk, chrom) mogą również zmieniać czynność układu endokrynnego. Zaburzenie homeostazy hormonalnej stało się poważnym problemem zdrowia publicznego, a wśród nasilających się zaburzeń związanych z płodnością męską opisuje się spadek liczby komórek gametogenicznych w jądrze, przekładający się na zmniejszenie liczby plemników oraz ich jakości, podwyższenie ryzyka wystąpienia raka jądra, gruczołu krokowego i piersiowego oraz wzrost częstotliwości wad rozwojowych (wnętrostwo, spodziectwo), które prowadzą do obniżenia płodności bądź nawet niepłodności.

Słowa kluczowe: przerywacze endokrynnego, męska płodność, hormony

Abstract

The balanced function of the endocrine system is needed for maintaining the continuity of the species through the proper embryo/fetal growth and development, and then, postnatally, by correctly carrying out physiological processes, including those related to reproduction. In recent decades, one of the broad areas of interest of the researchers of various disciplines is the impact of environmental factors on human beings. The factors that are important in this respect are the endocrine disrupting chemicals (EDCs), which by interfering with the endocrine system have an adverse effect on the organism physiology. Among the known, anthropogenic EDCs are synthetic substances used as plant protection preparations (pesticides, fungicides, insecticides, etc.), plasticizers used in industry (e.g. in the polyvinyl chloride production), industrial lubricants and solvents, pharmaceutical products (including cimetidine) and products of personal hygiene as well as compounds created during fires or burning, e.g. waste. Compounds naturally occurring in the environment, such as phytoestrogens (e.g. soy isoflavones) and heavy metals (e.g. arsenic, cadmium, lead, copper, zinc, chromium) can also affect the physiology of the endocrine system. The disruption of hormone homeostasis has become a serious public health problem. Among the intensifying disorders related to male reproduction, a decrease in the number of gametogenic cells in the testicle is described, that caused a diminished sperm count and their quality, increased risk of testicular, prostate and breast cancer and an increase the frequency of congenital malformations (cryptorchidism, hypospadias) that lead to reduce fertility or even infertility.

Key words: endocrine disrupting chemicals, male fertility, hormones

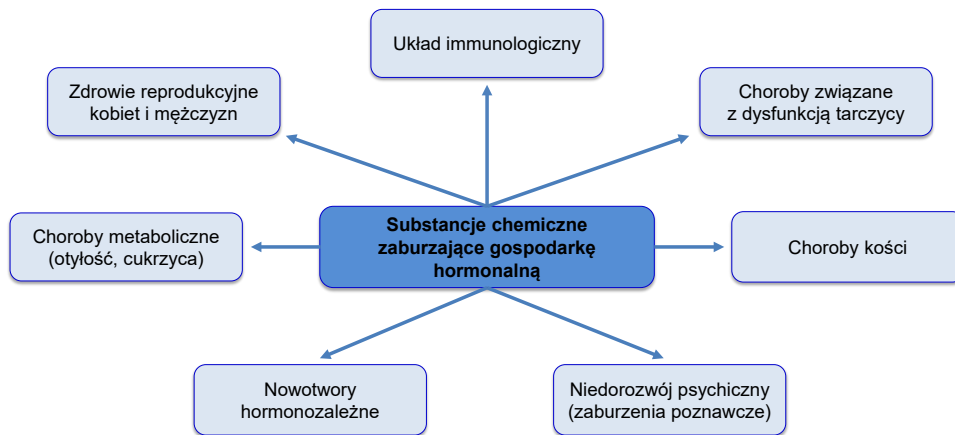
Skróty / Abbreviations

BPA – bisfenol A (ang. *bisphenol A*); CCRIS – System Informacyjny Badań nad Rakotwórczością Substancji Chemicznych (ang. *Chemical Carcinogenesis Research Information System*); CTD – Porównawcza Baza Danych Toksykogenicznych (ang. *Comparative Toxicogenomics Database*); DDE – dichlorodifenylodichloroetylen (ang. *dichlorodiphenyldichloroethylene*); DDT – dichlorodifenylotrichloroetan (ang. *dichlorodiphenyltrichloroethane*); DES – dietylstilbestrol (ang. *diethylstilbestrol*); DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*); EDC – związki chemiczne zaburzające gospodarkę hormonalną (ang. *endocrine disrupting chemicals*); EPA – Agencja Ochrony Środowiska (ang. *Environmental Protection Agency*); GCT – nowotwór jądra typu zarodkowego wywodzący się z płodowych komórek pęciowych (ang. *germ cell tumor*); GENE-TOX – Bank Danych Genetycznych Dotyczący Toksykologii (ang. *Genetic Toxicology Data Bank*); HSDB – Bank Danych o Substancjach Niebezpiecznych (ang. *Hazardous Substances Data Bank*); IRIS – Zintegrowany System Informacji o Ryzyku (ang. *Integrated Risk Information System*); ITER – Międzynarodowe Szacunki Ryzyka Toksyczności (ang. *International Toxicity Estimates for Risk*); MNG – wielojądrowe komórki germinalne (ang. *multinucleated germ cells*); NCI – Narodowy Instytut Raka (ang. *National Cancer Institute*); NIEHS – Narodowy Instytut Zdrowia Środowiskowego (ang. *National Institute of Environmental Health Sciences*); Pb – ołów (ang. *lead*); PCB – polichlorowane bifenylole (ang. *polychlorinated biphenyls*); PCV – polichlorek winylu (ang. *polyvinyl chloride*); PET – politereftalan etylenu (ang. *polyethylene terephthalate*); T – testosteron (ang. *testosterone*); TCDD – tetrachlorodibenzo-p-dioksyna (ang. *tetrachlorodibenzo-p-dioxin*); TDS – zespół dysgenetycznych jąder (ang. *testicular dysgenesis syndrome*); TGCT – nowotwór jądra wywodzący się z komórek pęciowych, nowotwór germinalny (ang. *testicular germ cell tumor*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*); WWA – wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (ang. *polycyclic aromatic hydrocarbons*)

Wprowadzenie

Badania ostatnich dekad dowodzą, iż niektóre związki chemiczne zaburzają gospodarkę hormonalną (EDC, ang. *endocrine disrupting chemicals*) i poprzez „rozregulowanie” układu dokrewnego mogą negatywnie wpływać na organogenezę/rozwój oraz następnie rozród eksponowanych na nie ludzi i zwierząt dziko żyjących (Baskin i wsp., 2001; Colborn i wsp., 1993; Coster i Larebeke, 2012; Safe, 2000) (rycina 1). Związki chemiczne zaburzające gospodarkę

hormonalną zostały zdefiniowane jako „substancje egzogenne, które zmieniają funkcje układu hormonalnego i w konsekwencji powodują szkodliwe skutki zdrowotne w nienaruszonym organizmie lub u jego potomstwa pierwszej i kolejnych generacji” (Heindel i wsp., 2013). Związki te mogą zakłócać działanie hormonów endogennych poprzez: zmianę ich fizjologicznych poziomów (zahamowanie/stymulowanie syntezy), ograniczenie biodostępności oraz ingerencję w proces łączenia się ich do receptorów; naśladując naturalny hormon, mogą



Ryc. 1. Schemat przedstawiający wpływ związków chemicznych zaburzających gospodarkę hormonalną o udokumentowanym wpływie na zdrowie człowieka (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2013; Gore i wsp., 2015)

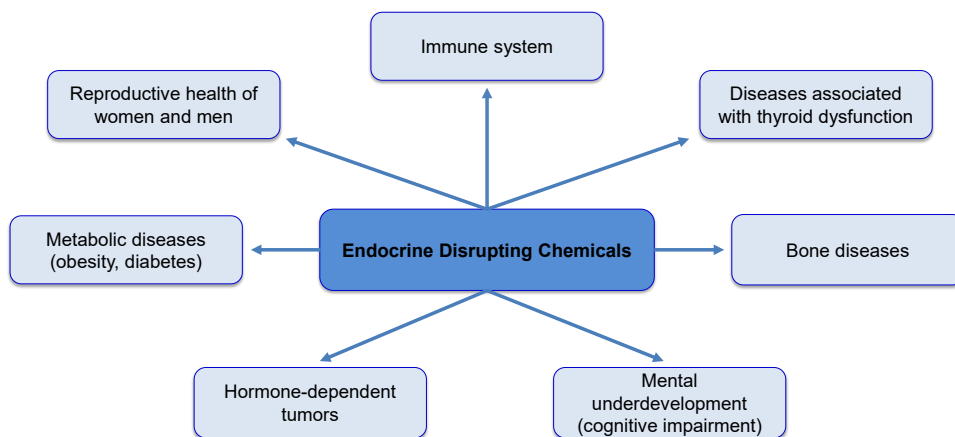
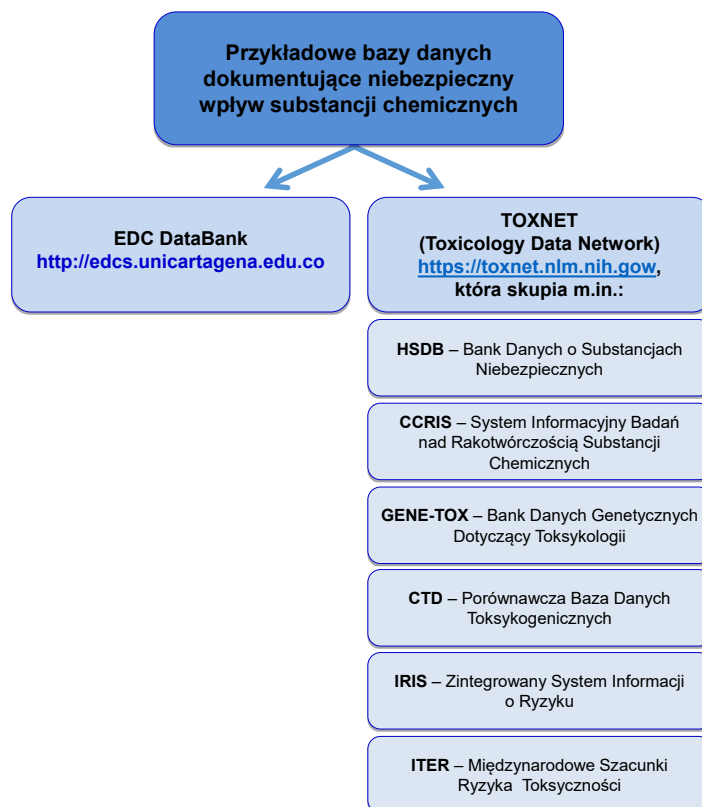


Fig. 1. The diagram shows the influence of endocrine disrupting chemicals with a documented impact on human health (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2013; Gore et al., 2015)

zatem zaburzać funkcje organizmu kontrolowane przez własne hormony (Schug i wsp., 2011). Substancje, o których mowa, są wyjątkowo niejednorodne i obejmują różne grupy związków chemicznych (rycina 2), takich jak: steroidy (DES – dietylstilbestrol, ang. *diethylstilbestrol*, etynyloestradiol, 17 β -estradiol, estron, mestranol), alkilofenole (nonylofenol, oktylofenol i ich etoksylaty), związki poliaromatyczne (PCB – polichlorowane bifenyle, ang. *polychlorinated biphenyl*), wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA, ang. *polycyclic aromatic hydrocarbons*), organiczne związki tlenowe (BPA – bisfenol A, ang. *bisphenol A*, ftalany), pestycydy (atrazyna, endosulfan, heksachlorobenzen, lindan, pentachlorofenol, symazyna, trifluralina) i inne, np. dioksyny, furany, a także niektóre metale ciężkie (arsen, kadm, ołów i rtęć) (Al-Saleh i wsp., 2008; Villeneuve i wsp., 2010). Niektóre EDC wykazują wysoki stopień lipofilności, a tym samym zdolność do bioakumulacji w organizmie (Birkett, 2003). Ekspozycja na EDC może wynikać z konsumpcji skażonej żywności i wody, wdychania zanieczyszczonego powietrza i przezskórnej ich wchłaniania ze środków

higieny osobistej (kremy, szampony, kosmetyki do makiżażu, perfumy, zasyпки dla niemowląt). Niektóre artykuły medyczne (wenflony, kroplówki, pojemniki do dializy), osłonki długo uwalniających się leków czy materiały dentystyczne także wykonane są z materiałów zawierających EDC (Halden, 2010; Schug i wsp., 2011).

Do najczęściej występujących w skażonej żywności substancji zaburzających równowagę hormonalną należą BPA, nonylofenol, ftalany, pestycydy oraz metale ciężkie. Bisfenol A wykorzystywany jest jako składnik do produkcji żywic epoksydowych, poliakrylanów, poliesterów i poliwęglanów. Żywice te stosowane są jako wewnętrzne powłoki puszek i opakowań do przechowywania żywności, kleje oraz powłoki ochronne np. rur z polichloru winylu (PCV; ang. *polyvinyl chloride*). Poliwęglanowe tworzywa sztuczne wykorzystuje się do produkcji m.in. plastikowych butelek i opakowań na żywność (Fasano i wsp., 2012; Muncke, 2011), które zawierają również nonylofenol (McNeal i wsp., 1999), a znaczne jego poziomy stwierdza się w butelkach z politereftalanu etylenu (PET, ang. *polyethylene*



Ryc. 2. Bazy danych przedstawiające informacje o szkodliwym wpływie substancji toksycznych na zdrowie człowieka i zwierząt

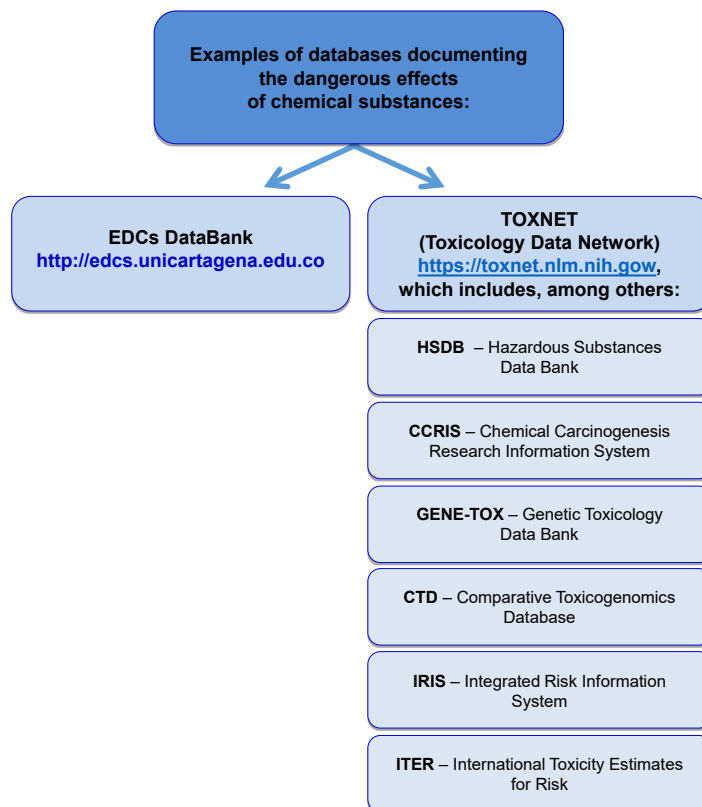


Fig. 2. Databases presenting information about the harmful effects of toxic substances on human and animal health

terephthalate) oraz w folii z PCV (Fernandes i wsp., 2008). Związek ten zanieczyszcza produkty spożywcze (woda, mleko, żywność) przechowywane w tych pojemnikach (Casajuana i Lacorte, 2004; Toyo'Oka i Oshige, 2000). Obecność cyklicznych i niecyklicznych ftalanów (metylu, etylu, butylu) wykazano w owocach i warzywach, napojach izotonicznych, sztucznych napojach owocowych, produktach mięso-pochodnych i rybnych, mleku i przetworach mlecznych oraz nutraceutykach (Fierens i wsp., 2012; Self i Wu, 2012).

Metale ciężkie zakumulowane w glebie, występujące w zbiornikach wodnych oraz wodach gruntowych, krążą w piramidzie żywieniowej i łatwo akumulują się w tkankach (Alam i wsp., 2003; Sirot i wsp., 2009). Ołów (Pb, ang. *lead*) w żywności pochodzi głównie z osadzania atmosferycznego i przylegania cząstek gleb bogatych w Pb do owoców i warzyw (Nasreddine i Parent-Massin, 2002). Intoksykacja arsenem wynika głównie ze spożycia skażonej wody, ryb/owoców morza, ryżu, warzyw/owoców i jest ona uważana za jedno z największych zagrożeń (Ahamed i wsp., 2006; Alam i wsp., 2003; Mukherjee i wsp., 2006; Sirot i wsp., 2009). Ogólna populacja ludzka jest narażona na działanie związków rtęci (zazwyczaj nieorganicznych, przy bardzo niskich stężeniach), głównie poprzez dietę bogatą w ryby, skażoną wodę oraz amalgamaty dentystyczne (Clarkson, 2002). Poziom metali w żywności odzwierciedla stan zanieczyszczenia środowiska lokalnego (Nasreddine i Parent-Massin, 2002).

Wpływ EDC na męski układ płciowy

Dane epidemiologiczne ujawniły, że w ciągu ostatnich 50 lat u mężczyzn nasiliły się różne zaburzenia funkcji rozrodczych, które coraz częściej łączy się z ekspozycją na wzrastające w środowisku stężenia substancji chemicznych zaburzających układ endokryny (Villeneuve i wsp., 2010). Badania na zwierzętach oraz obserwacje retrospektywne przypadków klinicznych dowodzą powiązania EDC z takimi zaburzeniami reprodukcyjnymi, jak obniżona jakość nasienia, obniżona płodność lub niepłodność, nieprawidłowości rozwojowe układu moczowo-płciowego (spodziectwo, wnetrostwo), nowotwory jądra, prostaty i gruczołu piersiowego (Campion i wsp., 2012; Coster i Larebeke, 2012; Swan i wsp., 2003). Bez wątpliwości problemem utrudniającym określenie charakteru wpływu EDC jest potencjalne opóźnienie między czasem ekspozycji a ujawnieniem się zaburzenia. W populacji ludzkiej okres ten może rozkładać się na lata/dziesięciolecia po ekspozycji, ponieważ problemy reprodukcyjne mogą być oceniane dopiero po osiągnięciu dojrzałości płciowej/prokreacyjnej (Diamanti-Kandarakis i wsp., 2009). Już we wczesnych latach 90. ubiegłego wieku (Sharpe i Skakkebaek, 1993) stwierdzono, że narażenie płodu na działanie estrogenów środowiskowych (fitoestrogenów), syntetycznych estrogenów zawartych

w mleku (jak np. DES) oraz związków chemicznych o działaniu estrogenym, np. chlorowcopochodnych związków organicznych, jest powszechnym czynnikiem etiologicznym wzrostu częstotliwości występowania raka jądra, wnetrostwa i obniżenia jakości nasienia (Sharpe i Skakkebaek, 1993). Co więcej, wysunięto, a następnie udowodniono koncepcję, wg której słaba jakość nasienia, nowotwory jądra typu zarodkowego wywodzącego się z płodowych komórek płciowych (ang. GCT, *germ cell tumor*), wnetrostwo czy spodziectwo są objawami nazwanego dziś zespołu dysgenetycznych jąder (ang. TDS, *testicular dysgenesis syndrome*), który może być coraz bardziej powszechny z powodu niekorzystnych wpływów środowiskowych (Skakkebaek i wsp., 2001; Słowikowska-Hilczler i wsp., 2013). Zespół dysgenetycznych jąder jest wynikiem niedoboru androgenów w okresie rozwojowym płodu, prowadzącym do zaburzonej organogenezy, a co za tym idzie – niewłaściwego funkcjonowania gonadalnych komórek Sertolego i Leydiga (Skakkebaek i wsp., 2001; Słowikowska-Hilczler i wsp., 2013). Istnieją coraz silniejsze dowody na to, iż TDS, wynikający z zaburzonej homeostazy hormonalnej, może być wynikiem działania substancji środowiskowych o właściwościach anty-androgennych bądź antyestrogennych (ftalanów, PCB, dioksyn, pestycydów) (Schug i wsp., 2011). Większość dowodów naukowych łączących EDC z TDS pochodzi z doświadczeń na zwierzętach. W modelach zwierzęcych zaburzenia występujące w zespole TDS (z wyjątkiem GCT) indukuje się poprzez ekspozycję ciężarnych samic szczurów na ftalany (np. ftalan di-2-etyloheksylu, di-n-butylu, butylo-benzylu), mające właściwości antyandrogenne (Foster, 2005). Model ten określany jest jako „syndrom ftalanowy”, który obejmuje wnetrostwo, spodziectwo, słabą jakość nasienia i wady innych narządów płciowych (Foster, 2006). Niektóre pestycydy (DDT – dichlorodifenylo-trichloroetan ang. *dichlorodiphenyltrichloroethane*, alachlor, atrazyna, diazinon), które blokują receptor androgenowy lub zakłócają konwersję testosteronu (T, ang. *testosterone*) do dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), dają efekty podobne jak te obserwowane w syndromie ftalanowym. EDC, które podczas rozwoju płodowego zaburzają aktywności endogennych androgenów, powodować mogą obniżenie płodności w okresie dojrzałości (Sharpe, 2010), mimetyki te bowiem upośledzając funkcje komórek Sertolego, interferują w proces spermatogenezy. Badania przeprowadzone pod koniec lat 70. ubiegłego wieku we Włoszech wśród mężczyzn eksponowanych na wysoki poziom tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD, ang. *tetrachlorodibenzo-p-dioxin*) wykazały, że wiek, w którym podlegali ekspozycji na tę dioksynę, ma istotne znaczenie (Mocarelli i wsp., 2008): młodzi chłopcy (1–9-letni) eksponowani na tę „fertylotoksynę” jako dorośli mężczyźni charakteryzowali się słabą jakością nasienia, natomiast późniejsza ekspozycja (pomiędzy 10.–17. i 18.–27. r.ż.) wywołała tylko nieznaczne różnice lub brak różnic w jakości nasienia (Schug i wsp., 2011).

■ Wnętrostwo i spodziectwo

Analiza danych literaturowych dostarcza nie zawsze jednoznacznych dowodów na wzrastającą tendencję do występowania takich wad rozwojowych układu moczowo-płciowego jak wnętrostwo i spodziectwo (*Diamanti-Kandarakis i wsp., 2009*). Niewątpliwie częstość występowania wnętrostwa jest zmienna i specyficzna dla danego obszaru geograficznego (*Boisen i wsp., 2004*), a tendencje wzrostowe odnotowano w niektórych krajach Europy (w latach 60. ubiegłego wieku w Szwecji, 70. w Norwegii, Danii, Anglii, na Węgrzech) i w USA (*Paulozzi, 1999; Toppari i wsp., 2001*). Dane dotyczące częstości występowania wnętrostwa są trudne do interpretacji ze względu na pewne ograniczenia (niedostępność danych rejestrowych bądź różny sposób ich uzyskania, zmiany w praktyce klinicznej) czy obecność tzw. czynników zakłócających (niska masa urodzeniowa, wcześniactwo) lub niedokładną diagnostykę związaną ze zmianami pozycji jąder (spontaniczne zejście, wtórne „wznoszenie”) (*Barthold i Gonzalez, 2003*). Podobnie trudno jest zinterpretować dane dotyczące występowania spodziectwa, szczególnie bowiem w łagodniejszych jego formach stawiana może być fałszywie ujemna bądź fałszywie dodatnia diagnoza. Niemniej jednak, w niektórych rejonach obserwuje się tendencję wzrostową w częstotliwości występowania tej anomalii rozwojowej (*Aho i wsp., 2000; Dolk i wsp., 2004; Martinez-Frias i wsp., 2004; Paulozzi, 1999*).

Szeroko udokumentowany jest wpływ DES na ryzyko powstania wad rozwojowych. DES jest syntetycznym, niesteroidowym lekiem o właściwościach estrogennych. W latach 50. ubiegłego wieku preparat ten był szeroko przepisywany przez lekarzy kobietom w celu podtrzymania i donoszenia ciąży. Pod koniec lat 70. ubiegłego wieku udowodniono związek tego hormonu z zachorowaniami na raka macicy oraz zaburzeniami płodności, dlatego finalnie został on wycofany. Farmaceutyk ten był także przyczyną poważnych wad wrodzonych układu rozrodczego (nieprawidłowa anatomia szyjki macicy, macicy, jajowodu) oraz wyższej zachorowalności na raka/gruczolaka pochwy i częstszych problemów z płodnością (*Herbst i wsp., 1971; Kaufman, 1982; Newbold, 1995*). Dowiedziano również negatywnego wpływu DES na chłopców eksponowanych prenatalnie. U tzw. synów DES częściej występowało wnętrostwo lub nieprawidłowe usytuowanie ujścia cewki moczowej (*Stillman, 1982*). Udowodniono także korelację między wystąpieniem spodziectwa a ekspozycją ojców na dioksyny (*Baskin i wsp., 2001*) oraz matek na pestycydy (*Weidner i wsp., 1998*). Najlepiej udokumentowane dane epidemiologiczne, które łączą ekspozycję na EDC z powyższymi anomaliami rozwojowymi, dotyczą ludności z rejonów rolniczych, w których stosowano środki ochrony roślin. Generalnie, związek między ekspozycją pokolenia rodzicielskiego na pestycydy a wnętrostwem/spodziectwem w pokoleniu potomnym jest dość dyskusyjny, gdyż jedne badania wykazują taki związek (*Garcia-Rodriguez i wsp.,*

1996; Garry i wsp., 1996; Kristensen i wsp., 1997; Pierik i wsp., 2004; Weidner i wsp., 1998), a inne nie (*Carbone i wsp., 2006*). Przykładowo, stężenia PCB, DDT i jego metabolitu – dichlorodifenylodichloroetyleny (DDE, ang. *dichlorodiphenyldichloroethylene*) oznaczane w surowicy matki były słabo powiązane lub nie wiązały się z występowaniem wnętrostwa lub spodziectwa u potomstwa (*Bhatia i wsp., 2005; Hosie i wsp., 2000; Longnecar i wsp., 2002; Mol i wsp., 2002*). Z powyższych względów istnieje potrzeba dalszych badań, ich upowszechniania w mediach oraz uświadamiania, że należy zredukować obecność czynników środowiskowych, które mogą pogłębiać ryzyko występowania wad rozwojowych układu moczowo-płciowego u męskiego potomstwa.

■ Obniżenie ilości i jakości plemników

We wczesnych latach 90. ubiegłego wieku na podstawie metaanalizy ponad 60 prac naukowych, opublikowanych w latach 1938–1991, analizujących ilość plemników i objętość ejakulatu u prawie 15 tys. mężczyzn, stwierdzono obniżanie się jakości nasienia na przestrzeni 50 lat (*Carlsen i wsp., 1992*). Koresponduje to z jakością środowiska, w którym żyjemy. Globalne wykorzystanie środków ochrony roślin celem uzyskania wyższych plonów w ciągu ostatnich 50 lat także gwałtownie wzrosło (*Sengupta i Banerjee, 2014*). Przykładowo, pestycydy indukując stres oksydacyjny, prowadzą do powstawania wolnych rodników tlenowych i zmian w systemach enzymów antyoksydacyjnych. Pestycydy uważane są za jedne z najbardziej potencjalnie szkodliwych substancji chemicznych uwalnianych do środowiska, trwale zanieczyszczających ekosystem i włączających się do łańcucha pokarmowego (*Sengupta i Banerjee, 2014*). Badania przeprowadzone w USA w latach 70. ubiegłego wieku, wśród pracowników jednej z niewielkich fabryk, dokumentują, iż u 25% pracowników skażonych chlordekonem (keponem) odnotowano oligo- i astenozoospermie; liczba plemników tych mężczyzn wzrosła w ciągu następnych 5 lat, od momentu zaprzestania ekspozycji na keponem (*Guzelian, 1982*). Ten tzw. *Keponem Episode* stał się klasycznym paradygmatem przedłożonym społecznościom politycznym, regulacyjnym, prawnym i naukowym w dobie globalnego zanieczyszczenia środowiska (*Guzelian, 1982*). Pracownicy zakładów chemicznych produkujących insektycydy w wyniku zawodowej ekspozycji na karbaryl (trzeci co do częstości stosowania środek ochrony roślin używany w ogrodnictwie, rolnictwie i leśnictwie) także charakteryzowali się niską liczbą plemników, dodatkowo o obniżonej jakości (*Wyrobek i wsp., 1981; Xia i wsp., 2005*). Badania eksperymentalne na zwierzętach udowodniły negatywny wpływ karbarylu na morfologię kanalików nasiennych (znieskształcenie kształtu kanalików, przedwczesne złuszczenie niedojrzałych nekrotycznych komórek gametogenicznych do światła kanalików, obrzęki przestrzeni

śródmiażdżowej z degeneracją komórek Leydiga) (*Hamid i wsp.*, 2012; *Rani i wsp.*, 2007), m.in. dlatego związek ten został sklasyfikowany przez Agencję Ochrony Środowiska (ang. EPA, *Environmental Protection Agency*) jako prawdopodobny karcynogen dla ludzi. Wykazano także związek między zależną od dawki ekspozycją na ftalan monobutyli i monobenzylu a obniżeniem się jednego/dwóch parametrów nasienia (ruchliwość/morfologia) poniżej wartości rekomendowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) (*Duty i wsp.*, 2003; *Hauser i wsp.*, 2006). Podobne badania nie potwierdziły jednak takiej zależności (*Jönsson i wsp.*, 2005). Potencjalnie było to spowodowane różnicami w wieku i płodności badanych populacji: szwedzka składała się z młodych mężczyzn (18–21 lat), podczas gdy amerykańska z 22–54-latków. Prawdopodobnie, pacjenci będący już z różnych względów pod opieką andrologów, mogli być bardziej podatni na działanie EDC niż zdrowi, płodni mężczyźni z ogólnej populacji skandynawskiej. Co więcej, nie jest również jasne, czy mężczyźni w średnim wieku w porównaniu z młodymi nie są bardziej podatni na działanie czynników szkodliwych (*Diamanti-Kandarakis i wsp.*, 2009). Zatem odpowiedź organizmu na czynniki środowiskowe może być różna. Przykładowo, ekspozycja młodych mężczyzn (10–17- i 18–26-letnich) na TCDD pozytywnie korelowała z obniżoną jakością nasienia bądź w ogóle nie miała wpływu na parametry seminologiczne (*Mocarelli i wsp.*, 2008). Wyniki te sugerują, że czas narażenia, tj. etap życia, może mieć bardzo duże znaczenie (*Diamanti-Kandarakis i wsp.*, 2009).

Nie tylko postnatalna ekspozycja mężczyzn, ale również prenatalny wpływ zanieczyszczeń środowiskowych może być przyczyną późniejszej słabej jakości nasienia. Takim klasycznym dowodem tzw. *the fetal basis of adult disease* są „synowie DES”, stanowiący grupę ryzyka, w której wystąpiła obniżona płodność z powodu niższej koncentracji plemników (*Coster i Larebeke*, 2012; *Stillman*, 1982). Należy zauważyć, że koncentracja plemników nie może być i nie jest jedynym parametrem seminologicznym jakości nasienia. Przykładowo, chociaż obecne w surowicy krwi i plazmie nasienia metabolity PCB nie korelowały negatywnie z liczbą plemników, to jednak miały związek z zaburzoną ich morfologią oraz ruchliwością (*Dallinga i wsp.*, 2002; *Guo i wsp.*, 2000).

Nowotwory

Obserwuje się globalny wzrost zachorowalności na różnego typu nowotwory (*Curado i wsp.*, 2007). Z jednej strony wynikać to może z lepszej i bardziej precyzyjnej oraz częstszej diagnostyki, z drugiej – może to być konsekwencją większego negatywnego oddziaływania zanieczyszczonego środowiska. Badania retrospektywne, dotyczące ostatnich 50 lat, wskazują na dwukrotny wzrost występowania raka prostaty (USA, Wielka Brytania,

Dania), trójrotny raka jądra w USA i Wielkiej Brytanii, a nawet czterokrotny w Danii (*Hileman*, 1994; *Yu i wsp.*, 2011). W Polsce liczba zachorowań na raka jądra w ciągu ostatnich 3 dekad wzrosła 3-krotnie (<http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jadra-c62/>). Krajowy Rejestr Nowotworów szacuje, iż ogółem u Polaków nowotwory jądra stanowią 1,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe, przy czym u młodych (20–40-letnich) mężczyzn ten parametr stanowi już 25%. Ryzyko zachorowania na raka jądra gwałtownie wzrasta po 15. r.ż., osiągając szczyt około 30. r.ż. (70% przypadków występuje między 20.–39. r.ż.). Na tle innych krajów Unii Europejskiej w Polsce średnia częstość przypadków wystąpienia raka jądra jest niższa ($5,1/10^5$ vs $6,0/10^5$) (<http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jadra-c62/>). Uważa się, że głównym czynnikiem ryzyka raka jąder jest wnetrostwo, a następnie spodziectwo (*Aitken i wsp.*, 2006). Na podstawie obserwacji przypadków klinicznych oraz badań (*in vivo* i *in vitro*) na zwierzętach wzrostu zapadalności na nowotwory upatruje się właśnie w ekspozycji na „*endocrine disrupting chemicals*” (*Jeng*, 2014; *Marques-Pinto i Carvalho*, 2013).

Nowotwory jądra

W ryzyku zachorowania na raka jądra istnieją wyraźne różnice rasowe i geograficzne: w Europie najwyższą częstość notuje się u białych mężczyzn w północnej części kontynentu (*Dearnaley*, 2001). Globalnie znormalizowana pod względem wieku częstość występowania raka jądra jest najwyższa w Nowej Zelandii (7,8), Wielkiej Brytanii (6,3), Australii (6,1), Szwecji (5,6), USA (5,2), Polsce (4,9) i Hiszpanii (3,8) na 100 tys. mężczyzn, a najniższa w Indiach, Chinach i Kolumbii (0,5, 1,3, 2,2, odpowiednio) (*Shanmugalingam i wsp.*, 2013). Taki rozkład występowania nowotworów jądra może sugerować współdziałanie w patogenezie zarówno czynników genetycznych, jak i środowiskowych. Badania na poziomie molekularnym wykazały, że podłoże genetyczne odpowiada za 20–25% przypadków nowotworu jądra wywodzącego się z komórek płciowych (TGCT, ang. *testicular germ cell tumor*) (*Czene i wsp.*, 2002; *Kanetsky i wsp.*, 2009), co przy tak niskim ich odsetku sugerować może także udział innych czynników etiologicznych. Wielu badaczy etiologii nowotworów upatruje w ekspozycji na EDC *in utero* i podczas wczesnego życia postnatalnego, która może zaburzyć równowagę hormonalną podczas rozwoju, a to z kolei przyczynić się może do wystąpienia raka jądra w późniejszym okresie życia (*Lacerda i wsp.*, 2009; *Virtanen i wsp.*, 2005). Stwierdzono, że u mężczyzn z dysgenезją gonad bardziej prawdopodobne jest wystąpienie raka jądra w połączeniu z innymi zaburzeniami, takimi jak spodziectwo i wnetrostwo (*Skakkebaek i wsp.*, 2001; *Rajpert-De Meyts*, 2006). Mechanizmy leżące u podłoża patogenezy raka jądra wciąż nie do końca są poznane, ale nakładać się tu mogą zarówno czynniki środowiskowe, jak i styl życia. Chociaż ta zależność jest niejasna, to zidentyfikowano EDC, które mogą odgrywać rolę

w transformacji nowotworowej komórek gonady męskiej, w tym pestycydy chloroorganiczne (*Skakkebaek i wsp., 2001*) oraz syntetyczne hormony (estrogeny, gestageny, anaboliczne androgeny) (*Rajpert-De Meyts, 2006*). Badania na zwierzętach są pomocne w ocenie wpływu egzogennych estrogenów lub związków o aktywności antyandrogennej podczas ekspozycji w trakcie ciąży lub we wczesnym etapie życia. Pośród badanych związków były substancje estrogenne (DES, etynyloestradiol, BPA) oraz antyandrogenne (flutamid, winklozolina) (*Skakkebaek i wsp., 2001*). Powyższe substancje, kiedy działają neonatalnie, mogą powodować (oprócz wspomnianych: spóźnienia, wnetrostwa, osłabienia parametrów nasienia) w niektórych przypadkach również nowotwory komórek Leydiga (*Skakkebaek i wsp., 2001*). Prenatalna ekspozycja na ftalany indukuje powstawanie w nabłonku plemnikotwórczym wielojądrzastych komórek germinalnych (ang. MNG, ang. *multinucleated germ cells*) (*Mylchreest i wsp., 2002*), będące wynikiem nieprawidłowych ich podziałów i różnicowania. Nie wydaje się jednak, aby obecność MNG prowadziła do rozwoju raka jąder u gryzoni (*Mylchreest i wsp., 2002; Ferrara i wsp., 2006; Olesen i wsp., 2007*). Pierwsze dane epidemiologiczne sugerujące związek prenatalnej ekspozycji na estrogeny ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia TGCT pochodzą z 1979 roku (*Henderson i wsp., 1979*), ale nie zostały one potwierdzone późniejszymi analizami (*Weir i wsp., 2000*). Co ciekawe, *Hardell i wsp. (2003, 2006a)* nie stwierdzili zależności między stężeniami chlorowanych związków aromatycznych (PCB, DDE, heksachlorobenzen) w surowicy krwi mężczyzn z rakiem jądra a ryzykiem wystąpienia TGCT. Stwierdzili natomiast, że podwyższone poziomy tych chloroorganicznych związków we krwi matek (ocenianych średnio 30 lat po porodzie) korelowały z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka jądra u ich synów. W myśl powyższych należałoby się zastanowić nad możliwością stworzenia markerów diagnostycznych służących do oceny wpływu EDC na rozwój raka, opierając się na ich stężeniu/aktywności we krwi i biorąc pod uwagę długi okres półtrwania niektórych z nich.

Nowotwory gruczołu krokowego

Rak prostaty pozostaje ważnym problemem zdrowia publicznego w krajach ekspansywnie rozwijających się (USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Szwecja, Norwegia, Austria, Islandia, Szwajcaria) (*Haas i wsp., 2008*). Z Krajowego Rejestru Nowotworów wynika, iż w Polsce zachorowalność na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego zwiększała się gwałtownie w ciągu ostatnich trzech dekad, a w połowie lat 90. ubiegłego wieku tempo wzrostu wyraźnie nasiliło się (<http://onkologia.org.pl/nowodwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/>). W Stanach Zjednoczonych rak prostaty wykazuje największą częstość występowania wśród nowotworów i jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka wśród mężczyzn (<https://nccd.cdc.gov/uscs/topcancers.aspx#>). W Polsce nowotwory gruczołu krokowego

są drugą co do częstości przyczyną choroby nowotworowej u mężczyzn, stanowiąc ponad 13% zachorowań (87% zachorowań po 60. r.ż., ponad 50% po 70. r.ż.) i powodują około 8% zgonów u mężczyzn. Zachorowalność na nowotwory prostaty w Polsce jest niższa o około 45% w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej (<http://onkologia.org.pl/nowodwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/>). Ponadto łagodny rozrost prostaty jest najczęstszym łagodnym nowotworem występującym u około 50% mężczyzn w wieku 60 lat (*Diamanti-Kandarakis i wsp., 2009*). Mimo tak częstego występowania nowotworów prostaty etiologia schorzenia pozostaje w dużej mierze dalej nieznaną. Niemniej jednak przyjmuje się, że steroidy odgrywają podstawową rolę w inicjacji i progresji raka gruczołu krokowego, co stanowi podstawę strategii leczenia hormonalnego. Zostało dowiedzione, że mężczyźni, u których z różnych powodów przeprowadzono zabieg sterylizacji, nie zachorowali na raka gruczołu krokowego w późniejszych latach życia (*Moore, 1947*). Ponadto regresję tego raka można osiągnąć poprzez kastrację i blokowanie syntezy/aktywności androgenów (*Huggins i Hodges, 1972*). Oprócz androgenów w etiologię łagodnego rozrostu oraz raka gruczołu krokowego zaproponowano również włączenie estrogenów (*Modugno i wsp., 2001*). Uznano także, że stosowanie antyestrogenów ma terapeutyczną rolę w leczeniu raka gruczołu krokowego (*Steiner i Pound, 2003*).

Ustalonymi czynnikami ryzyka dla raka prostaty są wiek oraz rasa. Afroamerykanów cechuje najwyższa zapadalność na raka prostaty (2-krotnie wyższa niż mężczyzn ras kaukaskich). Na wystąpienie raka prostaty mają wpływ czynniki genetyczne, środowiskowe oraz styl życia (np. dieta). Z uwagi na hormonalne podłoże tej choroby można przypuszczać, że dieta bogata w fitoestrogeny (np. genisteinę) interferować może w karcynogenezę gruczołu krokowego. Niestety wiarygodnych badań na ludziach potwierdzających tę tezę wciąż brak. Najbardziej przekonujące dane dotyczące związku raka gruczołu krokowego z czynnikami środowiskowymi, wykraczającymi poza dietę u ludzi, pochodzą z badań dotyczących ryzyka zawodowego wśród rolników (*Morrison i wsp., 1993; van Maele-Fabry i wsp., 2006; Alavanja i wsp., 2003*). Przeprowadzone przez amerykańskie agendy rządowe – Narodowy Instytut Raka (NCI, ang. *National Cancer Institute*), Narodowy Instytut Zdrowia Środowiskowego (NIEHS, ang. *National Institute of Environmental Health Sciences*) oraz EPA w 1993 roku badania na terenach rolnych w USA (Płn. Karolinia, Iowa) wśród ponad 55 tys. badanych wykazały bezpośredni związek między zwiększonymi wskaźnikami zapadalności na raka prostaty a ekspozycją na bromek metylu (fungicyd) (*Alavanja i wsp., 2003*). Ponadto ekspozycja na niektóre pestycydy (chloropiryfos, fonofos, kumafos, permetryna, butylan) także istotnie koreluje ze zwiększonym odsetkiem zachorowalności na raka gruczołu krokowego u mężczyzn, z rodzinną historią tej choroby, co sugeruje z kolei interakcje gen–środowisko (*Alavanja*

i wsp., 2003; Mahajan i wsp., 2006). Co ciekawe, niektóre z tych pestycydów to tiofosforany, które są inhibitorami esterazy acetylocholinowej i chociaż nie wykazują działania estrogenowego ani antyandrogenowego, mają zdolność hamowania aktywności enzymatycznej cytochromów P450 (CYP1A2, CYP3A4¹), metabolizujących estradiol, estron i testosteron w wątrobie (Usmani i wsp., 2003; Usmani i wsp., 2006). Podobny mechanizm leżący u podłoża zaburzeń homeostazy hormonalnej został zidentyfikowany dla polichlorowanych bifenyli i polihalogenowanych węglowodorów aromatycznych (dioksyny, BPA, dibenzofurany), polegający na hamowaniu sulfotransferazy estrogenowej, co z kolei prowadziło do zwiększenia biodostępności estrogenów w narządach docelowych (Kester i wsp., 2000). Polichlorowane bifenyly są trwałymi zanieczyszczeniami organicznymi, o aktywności estrogenowej lub antyandrogenowej, rozpuszczalnymi w tłuszczach i ulegającymi bioakumulacji. Analiza szwedzkiej populacji mężczyzn z rakiem prostaty, dotycząca stężeń niektórych PCB w tkance tłuszczowej, ujawniła znaczący związek między poziomami *trans*-chlordanu a odsetkiem występowania raka prostaty (Hardell, 2006b). Badania epidemiologiczne mężczyzn z grupy ryzyka (pracownicy zakładów elektroenergetycznych, zakładów produkujących kondensatory) udowodniły także, że narażenie na wysokie poziomy PCB koresponduje z wysokim ryzykiem wystąpienia raka prostaty (Ritchie i wsp., 2003) o dużej śmiertelności (Charles i wsp., 2003; Prince, 2006). Kolejnym faktem negatywnego wpływu EDC jest podwyższony poziom β - i γ -heksachloroheksanu oraz metabolitu DDT (DDE) we krwi pacjentów z rakiem prostaty w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami (Kumar i wsp., 2010). Z ostatnich badań wynika również, że niektóre substancje zawarte w kosmetykach z filtrami UV wpływają na rozwój prostaty u gryzoni oraz ekspresję genów docelowych dla estrogenów (Hofkamp i wsp., 2008), jak bowiem wykazano, kamfora 4-metylobenzylidenu i 3-benzylidenu są ligandami dla ER β (Schlumpfi i wsp., 2008; Hofkamp i wsp., 2008). Innym znanym ligandem receptora estrogenowego jest kadm (Fechner i wsp., 2011), który w warunkach hodowli stymuluje proliferację ludzkich komórek prostaty, a u szczurów *in vivo* (doustna bądź podskórna aplikacja) indukuje nowotwory prostaty (Benbrahim-Tallaa i wsp., 2007; Waalkes, 2000; Prins i wsp., 2008). Arsen może natomiast indukować w warunkach *in vitro* złośliwą transformację ludzkich komórek nabłonka prostaty, a także wpływać na niezależną od androgenów progresję tego raka (Benbrahim-Tallaa i Waalkes, 2007).

Prenatalny wpływ ekspozycji niektórych EDC (egzogeny estradiol, DES, BPA, PCB, kadm, arsen, kosmetyki z filtrami przeciw promieniowaniu ultrafioletowemu) na rozwój oraz progresję raka prostaty został dowiedziony w badaniach na zwierzętach (Maffini i wsp., 2006; Prins i wsp., 2008; Schlumpfi i wsp., 2008). Co więcej,

wykazano, że wrażliwość komórek gruczołu krokowego była podwyższona podczas tzw. krytycznych okien rozwojowych (*in utero*, okres neonatalny oraz dojrzewania). Prenatalna ekspozycja myszy na BPA indukowała zmiany we wzorcach proliferacji i różnicowania komórek, prowadząc do rozrostu gruczołu krokowego, więc mogła przyczynić się do podwyższenia prawdopodobieństwa zachorowania na raka (Maffini i wsp., 2006). W populacji ludzkiej narażenie na BPA, szczególnie prenatalne i we wczesnym okresie życia, wiązało się z wystąpieniem raka płaskonabłonkowego prostaty (Prins i wsp., 2008). Podobnie, częstsze przypadki występowania tego typu raka gruczołu krokowego udokumentowano u tzw. synów DES (Driscoll i Taylor, 1980; Giusti i wsp., 1995). Dlatego uznaje się, że niemowlęta oraz dzieci stanowią grupę wiekową wysoce podatną na działanie EDC, a następnie grupę o podwyższonym ryzyku zachorowań na raka stercza w późniejszym wieku (Prins i wsp., 2008).

Nowotwory gruczołu piersiowego

Rak piersi u mężczyzn jest rzadką chorobą, wykazującą tendencję wzrostową w zachorowalności, podobnie jak ma to miejsce u kobiet. W Polsce rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych piersi i mniej niż 1% nowotworów złośliwych u mężczyzn. Ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta wraz z wiekiem. Wśród mężczyzn przed 35. r.ż. ryzyko zachorowania wynosi 0,1 na 100 tys., po 85. r.ż. przekroczyć może 6,5/100 tys. (<http://onkologia.org.pl/rak-piersi-mezczyzn>). W Polsce od około 40 lat liczba nowych zachorowań wśród mężczyzn utrzymuje się na stałym poziomie. Głównym czynnikiem ryzyka jest dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka piersi, który wskazuje na istotny czynnik genetyczny (Coster i Larebeke, 2012). Najpewniejszym kryterium dziedzicznego raka piersi jest stwierdzenie mutacji w genie *BRCA2*² oraz znacznie rzadziej w *BRCA1*. Mutacja w *BRCA2* u mężczyzn ma znacznie mniejsze znaczenie niż u kobiet i ryzyko zachorowania w jej wyniku wynosi zaledwie 6%. Innymi genami, których mutacja może zwiększać ryzyko zachorowania u mężczyzn na nowotwór, są geny *TP53*³, *CHEK2*⁴ i *PTEN*⁵. Genetycznym podłożem

2 Geny supresorowe (*BRCA1* i *2*, ang. *breast cancer 1 and 2*) kodujące białka zlokalizowane w jądrze komórkowym, odpowiedzialne za naprawę DNA. Mutacja tych genów prowadzi do niestabilności genomu, co wiąże się ze wzrostem ryzyka nowotworu np. sutka i jajnika (przyp. red.)

3 Gen supresorowy (*TP53*, ang. *tumor protein p53*) kodujący białko P53 – czynnik transkrypcyjny zaangażowany w zatrzymanie cyklu komórkowego w celu naprawy uszkodzonego DNA. Mutacja genu związana jest ze zwiększeniem ryzyka powstania nowotworu (przyp. red.)

4 Gen supresorowy (*CHEK2*, ang. *checkpoint kinase 2*) kodujący białko zaangażowane w zatrzymanie cyklu komórkowego w celu naprawy uszkodzonego DNA. Mutacja genu związana jest ze zwiększeniem ryzyka powstania nowotworu (przyp. red.)

5 Gen supresorowy (*PTEN*, ang. *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*) kodujący fosfatazę defosforylującą fosfofosfatydyloinozylitol-3,4,5-trifosforan. Białko to zaangażowane jest w negatywną regulację szlaku sygnałowego prowadzącą do zatrzymania cyklu komórkowego i promocji apoptozy. Mutacja genu związana jest ze zwiększeniem ryzyka powstania nowotworu (przyp. red.)

1 Odpowiednio izoenzymy 1A2 i 3A4 cytochromu P450 (przyp. red.)

podwyższonego ryzyka zachorowania na raka piersi jest także zespół Klinefeltera). Zaburzenia hormonalne (podwyższone stężenie estrogenów, obniżone stężenie T, zaburzenie funkcji wątroby i fizjologii jąder, przyjmowanie leków hormonalnych, otyłość) także korelują z karcynogenezą gruczołu piersiowego (*Deb i wsp., 2014; Fentiman i wsp., 2006*).

Już we wczesnych latach 90. XX wieku postawiono hipotezę, że znaczący wzrost zapadalności na raka piersi w obszarach szczególnie uprzemysłowionych, obserwowany w ciągu ostatnich 50 lat, wynikać może z narażenia na hormonalnie aktywne związki chemiczne, w szczególności ksenoestrogeny (*Davis i wsp., 1993*). Biologiczne efekty sprzyjające transformacji nowotworowej obserwowano w ludzkich komórkach piersi w warunkach hodowli z heksachlorobenzenem (*García i wsp., 2010*), pestycydami chloroorganicznymi (*Valerón i wsp., 2009*) i fosforoorganicznymi, malationem i parationem (*Calaf i Roy, 2008*), PCB (*Ptak i wsp., 2010*), BPA (*Weng i wsp., 2010*), ftalanem butylobenzylu (*Fernandez i Russo, 2009*), salicylanem oraz benzoesanem benzylu (*Charles i Darbre, 2009*), a także kadmem (*Siewit i wsp., 2010*). Ze wskazanych danych literaturowych trudno jednak dociec, czy użyte do badań *in vitro* komórki pochodziły z nowotworów gruczołu piersiowego żeńskiego czy męskiego. Również badania prowadzone na zwierzętach opierają się na żeńskim pokoleniu potomnym, ekspozycją prenatalnie na różne EDC, w tym TCDD i BPA. Prenatalna ekspozycja zaburza organogenezę (np. hiperplazja nabłonka przewodów wyprowadzających) gruczołu piersiowego i zwiększa podatność na rozwój raka (*Durando i wsp., 2006; Jenkins i wsp., 2007, 2009; Murray i wsp., 2007; Vandenberg i wsp., 2008*), natomiast okołoporodowa ekspozycja na BPA indukowała w gruczole wzrost rozgałęzień końcowych odcinków sekrecyjnych (pączków końcowych) (*Markey i wsp., 2001*). Trudno ustalić wpływ czynników środowiskowych na rozwój raka gruczołu piersiowego u samców, ponieważ badania eksperymentalne dotyczące tego zagadnienia nie są prowadzone w szerokim zasięgu.

■ EDC a efekt międzypokoleniowy

Coraz częściej wskazuje się na epigenetyczny efekt egzogennych substancji zaburzających gospodarkę hormonalną (*Heijmans i wsp., 2009*). Międzypokoleniowe negatywne skutki ekspozycji na EDC (metoksychlor – chloroorganiczny pestycyd) zostały dowiedzione dla zdrowia reprodukcyjnego kobiet i płodności samic gryzoni (*Uzumcu i wsp., 2012*). Wewnątrzmaciczna ekspozycja samców szczurów na winklozolinę (fungicyd o antyandrogennych właściwościach) powodowała natomiast atrofię i związane z wiekiem zapalenie gruczołu krokowego w kolejnych czterech pokoleniach potomstwa (*Anway i Skinner, 2008*). W ostatnich badaniach eksperymentalnych wykazano również, iż podawanie

leku hamującego redukcję T do DHT pokoleniu ojcowskiemu szczurów skutkowało zmianami równowagi androgenowej oraz zaburzeniami w komunikacji międzykomórkowej w nabłonku plemnikotwórczym i zmianą aktywności antyoksydacyjnej komórek nabłonkowych przewodu najądrza u potomstwa pokolenia F1 (*Kolasa-Wołoskiuk i wsp., 2015; 2016; 2017*). Efekt międzypokoleniowy u ludzi został dowiedziony dla dietylstilbestrolu, gdyż u tzw. wnuków DES (*Kalfa i wsp., 2011*), a nawet prawnuków DES (<https://diethylstilbestrol.co.uk/third-generation-hypospadias/>) częściej niż u mężczyzn z populacji ogólnej notowano spodziectwo. Oprócz wspomnianych *the fetal basis of adult disease* prenatalna ekspozycja szczurów na winklozolinę prowadziła do obniżenia liczby samców w miotach kolejnych pokoleń (od F1 do F4) (*Anway i wsp., 2006*). Również postnatalne narażenie samców myszy na TCDD skutkowało zmianami w rozkładzie płci w miotach (*Ishihara i wsp., 2007*), a podawanie finasterydu (inhibitor 5 α -reduktazy) ojcowskiemu pokoleniu szczurów prowadziło do narodzin większej liczby samic niż samców (*Kolasa-Wołoskiuk i wsp., 2015*). Z badań prowadzonych na populacji ludzkiej wiadomo, że ekspozycja młodych mężczyzn na dioksyny nagromadzone w środowisku zwiększała prawdopodobieństwo posiadania córek (*Mocarelli i wsp., 2000*). Co więcej, wg *Ryan i wsp.* (2002) ten zmieniony rozkład płci silnie korelował właśnie z ekspozycją ojcowską, a nie matczyną na dioksyny. Dlatego zgodnie z badaniem *Trasler i Doerksena* (1999) należy częściej podkreślać, że nie tylko narażenie matki na szkodliwe chemikalia, ale także ojców pociągać może za sobą zmiany rozwojowe/zdrowotne potomstwa.

■ Podsumowanie

Ekspozycja człowieka na środowiskowe EDC, które potencjalnie stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia, jest jednym z najbardziej naglących problemów polityki zdrowotnej. Pomimo negatywnego wpływu EDC na zwierzęta, wykazanego w licznych badaniach eksperymentalnych, nie zostało jeszcze w pełni udokumentowane, w jakim stopniu wpływają one na zdrowie ludzi. Łączenie czynników środowiskowych z uwarunkowaniami zdrowotnymi ma ogromne znaczenie dla identyfikacji przyczyn pogarszającego się zdrowia reprodukcyjnego. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy ekspozycją na określone substancje toksyczne a zaburzeniami rozrodczymi nie został jeszcze ustalony ze względu na złożoność stosowanych protokołów klinicznych, stopień narażenia zawodowego/środowiskowego, określenie mierzonych zmiennych i wielkość próby badanych osób (*Sifakis i wsp., 2017*). Przyszłe badania powinny koncentrować się na jednolitym protokole postępowania, a identyfikacja powiązań między narażeniem na określone EDC a szkodliwym działaniem na płodność powinna doprowadzić do strategii prewencyjnych i polityki mającej na celu ograniczenie produkcji tych substancji, a także sprzyjając

usuwaniu ich ze środowiska. Według analizy przeprowadzonej w 2015 roku (*Hauser i wsp., 2015*) substancje zaburzające funkcję układu endokrynnego w znacznym stopniu przyczyniać się mogą do zaburzeń i chorób związanych z męską płodnością, których leczenie kosztuje Unię Europejską 15 miliardów Euro rocznie. Szacunki te dotyczą tylko kilku substancji zaliczanych do EDC, dla których istnieją udokumentowane badania epidemiologiczne, oraz tych, dla których istnieje największe prawdopodobieństwo związku przyczynowego-skutkowego. Dlatego środowisko w sposób ciągły powinno być monitorowane pod kątem stężenia różnych EDC, a także powinny być stworzone procedury pozwalające na zdecydowane ograniczenie uwalniania EDC do środowiska.

Podziękowania

Badanie zostało sfinansowane z Funduszu Stymulacji Nauki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (nr projektu: FSN-167-03/15).

Piśmiennictwo

- Ahamed S., Kumar Sengupta M., Mukherjee A., Amir Hossain M., Das B., Nayak B. *i wsp.*: Arsenic groundwater contamination and its health effects in the state of Uttar Pradesh (UP) in upper and middle Ganga plain, India: a severe danger. *Sci Total Environ.* 2006, 370 (2-3), 310–322. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2006.06.015. PMID: 16899281.
- Aho M., Koivisto A.M., Tammela T.L., Auvinen A.: Is the incidence of hypospadias increasing? Analysis of Finnish hospital discharge data 1970–1994. *Environ Health Perspect.* 2000, 108 (5), 463–465. PMID: 10811575.
- Aitken R.J., Skakkebaek N.E., Roman S.D.: Male reproductive health and the environment. *Med J Aust.* 2006, 185 (8), 414–415. PMID: 17137426.
- Alam M.G.M., Snow E.T., Tanaka A.: Arsenic and heavy metal contamination of vegetables grown in Samta village, Bangladesh. *Sci Total Environ.* 2003, 308 (1-3), 83–96. DOI: 10.1016/S0048-9697(02)00651-4. PMID: 12738203.
- Alavanja M.C., Samanic C., Dosemeci M., Lubin J., Tarone R., Lynch C.F. *i wsp.*: Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *AM J Epidemiol.* 2003, 157, 800–814. PMID: 12727674.
- Al-Saleh I., Coskun S., Mashhour A., Shinwari N., El-Doush I., Billedo G. *i wsp.*: Exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) and its effect on the outcome of *in-vitro* fertilization treatment. *Int J Hyg Environ Health.* 2008, 211 (5-6), 560–579. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.09.005. PMID: 18160343.
- Anway M.D., Memon M.A., Uzumcu M., Skinner M.K.: Transgenerational effect of the endocrine disruptor vinclozolin on male spermatogenesis. *J Androl.* 2006, 27 (6), 868–879. DOI: 10.2164/jandrol.106.000349. PMID: 16837734.
- Anway M.D., Skinner M.K.: Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the prostate transcriptome and adult onset disease. *Prostate.* 2008, 68 (5), 517–529. DOI: 10.1002/pros.20724. PMID: 18220299.
- Barthold J.S., Gonzalez R.: The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol.* 2003, 170, 2396–2401. DOI: 10.1097/01.ju.0000095793.04232.d8. PMID: 14634436.
- Baskin L.S., Himes K., Colborn T.: Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect.* 2001, 109 (11), 1175–1183. PMID: 11713004.
- Benbrahim-Tallaa L., Waalkes M.P.: Inorganic arsenic and human prostate cancer. *Environ Health Perspect.* 2007, 116 (2), 158–164. DOI: 10.1289/ehp.10423. PMID: 18288312.
- Benbrahim-Tallaa L., Waterland R.A., Dill A.L., Webber M.M., Waalkes M.P.: Tumor suppressor gene inactivation during cadmium-induced malignant transformation of human prostate cells correlates with overexpression of *de novo* DNA methyltransferase. *Environ Health Perspect.* 2007, 115 (10), 1454–1459. DOI: 10.1289/ehp.10207. PMID: 17938735.
- Bhatia R., Shiau R., Petreas M., Weintraub J.M., Farhang L., Eskenazi B.: Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ Health Perspect.* 2005, 113 (2), 220–224. PMID: 15687061.
- Birkett J.W.: Scope of the Problem. W: *Endocrine Disruptors Wastewater and Sludge Treatment Processes*. Red. J.W. Birkett, J.N. Lester. Wyd. Lewis Publishers, London 2003.
- Boisen K.A., Kaleva M., Main K.M., Virtanen H.E., Haavisto A.M., Schmidt I.M. *i wsp.*: Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet.* 2004, 363, 1264–1269. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15998-9. PMID: 15094270.
- Calaf G., Roy D.: Cancer genes induced by malathion and parathion in the presence of estrogen in breast cells. *Int J Mol Med.* 2008, 21 (2), 261–268. PMID: 18204794.
- Campion S., Catlin N., Heger N., McDonnell E.V., Pacheco S.E., Saffarini C. *i wsp.*: Male reprotoxicity and endocrine disruption. *EXS* 2012, 315–360. DOI: 10.1007/978-3-7643-8340-4_11. PMID: 22945574.
- Carbone P., Giordano F., Nori F., Mantovani A., Taruscio D., Lauria L. *i wsp.*: Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reprod Toxicol.* 2006, 22 (1), 8–12. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.01.006. PMID: 16530380.
- Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E.: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992, 305, 609–613. PMID: 1393072.
- Casajuana N., Lacorte S.: New methodology for the determination of phthalate esters, bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and nonylphenol in commercial whole milk samples. *J Agric Food Chem.* 2004, 52 (12), 3702–3707. DOI: 10.1021/jf040027s. PMID: 15186085.
- Center for Disease Control and Prevention <https://nccd.cdc.gov/uscs/topten-cancers.aspx#>, data wejścia 18.05.2018.
- Charles A.K., Darbre P.D.: Oestrogenic activity of benzyl salicylate, benzyl benzoate and butylphenylmethylpropional (Lilial) in MCF7 human breast cancer cells in vitro. *J Appl Toxicol.* 2009, 29 (5), 422–434. DOI: 10.1002/jat.1429. PMID: 19338011.
- Charles L.E., Loomis D., Shy C.M., Newman B., Millikan R., Nylander-French L.A. *i wsp.*: Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls, and prostate cancer mortality in electric utility workers. *Am J Epidemiol.* 2003, 157 (8), 683–691. PMID: 12697572.
- Clarkson T.W.: The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect.* 2002, 110, 11–23. PMID: 11834460.
- Colborn T., vom Saal F.S., Soto A.M.: Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993, 101 (5), 378–384. PMID: 8080506.
- Coster S., Larebeke N.: Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health.* 2012, 2012:713696. DOI: 10.1155/2012/713696. PMID: 22991565.
- Curado M-P., Edwards B., Shin H.R., Storm H., Ferlay J., Heanue M., Boyle P. (red.): *Cancer incidence in five continents*, Volume IX: IARC Press, IARC Scientific Publications No. 160. Lyon 2007.
- Czene K., Lichtenstein P., Hemminki K.: Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer.* 2002, 99 (2), 260–266. DOI: 10.1002/ijc.10332. PMID: 11979442.
- Dallinga J.W., Moonen E.J., Dumoulin J.C., Evers J.L., Geraedts J.P., Kleijnans J.C.: Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum Reprod.* 2002, 17 (8), 1973–1979. PMID: 12151423.
- Davis D.L., Bradlow H.L., Wolff M., Woodruff T., Hoel D.G., Anton-Culver H.: Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect.* 1993, 101 (5), 372–377. PMID: 8119245.
- Deamaley D.: Regular review: Managing testicular cancer. *BMJ.* 2001, 322, 1583–1588. PMID: 11431302.

- Deb S., Wong S.Q., Li J., Do H., Weiss J., Byrne D. *i wsp.*: Mutational profiling of familial male breast cancers reveals similarities with luminal A female breast cancer with rare TP53 mutations. *Br J Cancer*. 2014, 111(12), 2351–2360. DOI: 10.1038/bjc.2014.511. PMID: 25490678.
- Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J-P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M. *i wsp.*: Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009, 30 (4), 293–342. DOI: 10.1210/er.2009-0002. PMID: 19502515.
- Dolk H., Vrijheid M., Scott J.E., Addor M.C., Botting B., de Vigan C. *i wsp.*: Toward the effective surveillance of hypospadias. *Environ Health Perspect*. 2004, 112 (3), 398–402. PMID: 14998760.
- Driscoll S.G., Taylor S.H.: Effects of prenatal maternal estrogen on the male urogenital system. *Obstet Gynecol*. 1980, 56 (5), 537–542. PMID: 7432722.
- Durando M., Kass L., Piva J., Sonnenschein C., Soto A.M., Luque E.H. *i wsp.*: Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ Health Perspect*. 2006, 115 (1), 80–86. PMID: 17366824.
- Duty S.M., Silva M.J., Barr B.D., Brock J.W., Ryan L., Chen Z. *i wsp.*: Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*. 2003, 14 (3), 269–277. PMID: 12859026.
- Fasano E., Bono-Blay F., Cirillo T., Montuori P., Lacorte S.: Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. *Food Control*. 2012, 27 (1), 132–138. doi:10.1016/j.foodcont.2012.03.005.
- Fechner P., Damdimopoulou P., Gauglitz G.: Biosensors paving the way to understanding the interaction between cadmium and the estrogen receptor alpha. *PLoS One*. 2011, 6 (8), e23048. PMID: 21829690. DOI: 10.1371/journal.pone.0023048.
- Fentiman I.S., Fourquet A., Hortobagyi G.N.: Male breast cancer. *Lancet*. 2006, 367(9510), 595–604. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)8226-3. PMID: 16488803.
- Fernandes A.R., Rose M., Charlton C.: 4-Nonylphenol (NP) in food-contact materials: Analytical methodology and occurrence. *Food Addit Contam Part A Anal Control Expo Risk Assess*. 2008, 25 (3), 364–372. DOI: 10.1080/02652030701564548. PMID: 18311627.
- Fernandez S.V., Russo J.: Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicol Pathol*. 2009, 38 (1), 110–122. DOI: 10.1177/0192623309354108. PMID: 19933552.
- Ferrara D., Hallmark N., Scott H., Brown R., McKinnell C., Mahood I.K. *i wsp.*: Acute and long-term effects of in utero exposure of rats to di(n-butyl) phthalate on testicular germ cell development and proliferation. *Endocrinology*. 2006, 147 (11), 5352–5362. DOI: 10.1210/en.2006-0527. PMID: 16916955.
- Fierens T., Servaes K., Van Holderbeke M., Geerts L., De Henauw S., Sioen I. *i wsp.*: Analysis of phthalates in food products and packaging materials sold on the Belgian market. *Food Chem Toxicol*. 2012, 50 (7), 2575–2583. DOI: 10.1016/j.fct.2012.04.029. PMID: 22554646.
- Foster P.M.: Disruption of reproductive development in male rat offspring following *in utero* exposure to phthalate esters. *Int J Androl*. 2006, 29 (1), 140–147. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00563.x. PMID: 16102138.
- Foster P.M.: Mode of action: impaired fetal Leydig cell function – effects on male reproductive development produced by certain phthalate esters. *Crit Rev Toxicol*. 2005, 35 (8-9), 713–719. PMID: 16417038.
- García M.A., Peña D., Álvarez L., Cocca C., Pontillo C., Bergoc R. *i wsp.*: Hexachlorobenzene induces cell proliferation and IGF-I signaling pathway in an estrogen receptor α -dependent manner in MCF-7 breast cancer cell line. *Toxicol Lett*. 2010, 192 (2), 195–205. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.10.026. PMID: 19879930.
- García-Rodríguez J., García-Martin M., Noguera-Ocana M., de Dios Luna-del-Castillo J., Espigares García M., Olea N. *i wsp.*: Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect*. 1996, 104 (10), 1090–1095. PMID: 8930551.
- Garry V.F., Schreinemachers D., Harkins M.E., Griffith J.: Pesticide applicers, biocides, and birth defects in rural Minnesota. *Environ Health Perspect*. 1996, 104, 394–399. PMID: 8732949.
- Giusti R.M., Iwamoto K., Hatch E.E.: Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med*. 1995, 122 (10), 778–788. PMID: 7717601.
- Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., Flaws J.A., Nadal A., Prins G.S. *i wsp.*: EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015, 36, E1–E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010. PMID: 26544531.
- Guo Y.L., Hsu P-C., Hsu C-C., Lambert G.H.: Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet*. 2000, 356, 1240–1241. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02792-6. PMID: 11072947.
- Guzelian P.S.: Comparative toxicology of chlordecone (Kepone) in humans and experimental animals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1982, 22, 89–113. DOI: 10.1146/annurev.pa.22.040182.000513. PMID: 6177278.
- Haas G.P., Delongchamps N., Brawley O.W., Wang C.Y., de la Roza G.: The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008, 15, 3866–3871. PMID: 18304396.
- Halden R.U.: Plastics and health risks. *Annu Rev Public Health*. 2010, 31, 179–194. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.012809.103714. PMID: 20070188.
- Hamid S., Sharm S., Razdan S.: Carbaryl, a pesticide causes "Reproductive Toxicity" in albino rats. *J Cilt Exp Pathol*. 2012, 2, 126–135. DOI: 10.4172/2161-0681.1000126.
- Hardell L., Andersson S.O., Carlberg M., Bohr L., van Bavel B., Lindström G. *i wsp.*: Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med*. 2006b, 48 (7), 700–707. DOI: 10.1097/01.jom.0000205989.46603.43. PMID: 16832227.
- Hardell L., van Bavel B., Lindström G., Carlberg M., Dreifaldt A.C., Wijkström H. *i wsp.*: Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect*. 2003, 111 (7), 930–934. PMID: 12782494.
- Hardell L., van Bavel B., Lindström G., Eriksson M., Carlberg M.: In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl*. 2006a, 29 (1), 228–234. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00622.x. PMID: 16371110.
- Hauser R., Meeker J.D., Duty S., Silva M.J., Calafat A.M.: Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*. 2006, 17 (6), 682–691. DOI: 10.1097/01.ede.0000235996.89953.d7. PMID: 17003688.
- Hauser R., Skakkebaek N.E., Hass U., Toppari J., Juul A., Andersson A.M. *i wsp.*: Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015, 100 (4), 1267–1277. DOI: 10.1210/jc.2014-4325. PMID: 25742517.
- Heijmans B.T., Tobi E.W., Lumey L.H., Slagboom P.E.: The epigenome: archive of the prenatal environment. *Epigenetics*. 2009, 4 (8), 526–531. PMID: 19923908.
- Heindel J.J., Zoeller R.T., Jobling S., Iguchi T., Vandenberg L., Woodruff T.J.: What is endocrine disruption all about? W: United Nations Environment Programme and the World Health Organization. Red. Å. Bergman, J. J. Heindel, S. Jobling, K.A. Kidd, R.T. Zoeller. World Health Organization Press, Geneva, 2013.
- Henderson B.E., Benton B., Jing J., Yu M.C., Pike M.C.: Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer*. 1979, 23 (5), 598–602. DOI: 10.1002/ijc.2910230503. PMID: 37169.
- Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C.: Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971, 284 (15), 878–881. DOI: 10.1056/NEJM197104222841604. PMID: 5549830.
- Hileman B.: Environmental Estrogens linked to Reproductive Abnormalities, Cancer. *Chem Eng News*. 1994, 72, 19–23. DOI: 10.1021/cen-v072n005.p019.
- Hofkamp L., Bradley S., Tresguerres J., Lichtensteiger W., Schlumpf M., Timms B.: Region-specific growth effects in the developing rat prostate following fetal exposure to estrogenic ultraviolet filters. *Environ Health Perspect*. 2008, 116 (7), 867–872. DOI: 10.1289/ehp.10983. PMID: 18629307.
- Hosie S., Loff S., Witt K., Niessen K., Waag K.L.: Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg*. 2000, 10 (5), 304–309. DOI: 10.1055/s-2008-1072381. PMID: 11194541.
- Huggins C., Hodges C.F.: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases

- in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972, 22 (4), 232–240. PMID: 4625049.
- Ishihara K., Warita K., Tanida T., Sugawara T., Kitagawa H., Hoshi N.: Does paternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) affect the sex ratio of offspring? *J Vet Med Sci.* 2007, 69 (4), 347–352. DOI: 10.1292/jvms.69.347. PMID: 17485921.
- Jeng H.A.: Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. *Front Public Health.* 2014, 2, 55. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00055. PMID: 24926476.
- Jenkins S., Raghuraman N., Eltoun I., Carpenter M., Russo J., Lamartiniere C.A.: Oral exposure to bisphenol A increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environ Health Perspect.* 2009, 117 (6), 910–915. DOI: 10.1289/ehp.11751. PMID: 19590682.
- Jenkins S., Rowell C., Wang J., Lamartiniere C.: Prenatal TCDD exposure predisposes for mammary cancer in rats. *Reprod Toxicol.* 2007, 23 (3), 391–396. doi: 10.1016/j.reprotox.2006.10.004. PMID: 17157473.
- Journal of a DES Daughter <https://diethylstilbestrol.co.uk/third-generation-hypospadias/>, data wejścia 31.05.2018.
- Jönsson B.A., Richthoff J., Rylander L., Giwercman A., Hagmar L.: Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology.* 2005, 16 (4), 487–493. PMID: 15951666.
- Kalfa N., Paris F., Soyler-Gobillard M.O., Daures J.P., Sultan C.: Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril.* 2011, 95 (8), 2574–2577. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.047. PMID: 21458804.
- Kanetsky P.A., Mitra N., Vardhanabhuti S., Li M., Vaughn D.J., Letrero R. *i wsp.*: Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. *Nat Genet.* 2009, 41 (7), 811–815. DOI: 10.1038/ng.393. PMID: 19483682.
- Kaufman R.H.: Structural changes of the genital tract associated with *in utero* exposure to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol Annu.* 1982, 11, 187–202. PMID: 7110645.
- Kester M.H., Bulduk S., Tibboel D., Meinel W., Glatt H., Falany C.N. *i wsp.*: Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated PCB metabolites: a novel pathway explaining the estrogenic activity of PCBs. *Endocrinology.* 2000, 141 (5), 1897–1899. DOI: 10.1210/endo.141.5.7530. PMID: 10803601.
- Kolasa-Wołosiuk A., Misiakiewicz-Has K., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Tarnowski M. *i wsp.*: Connexin 43 expression in the testis during postnatal development of finasteride-treated male rat offspring. *Arch Med Sci.* 2016. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63022>.
- Kolasa-Wołosiuk A., Misiakiewicz-Has K., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Wiszniewska B.: Androgen levels and apoptosis in the testis during postnatal development of finasteride-treated male rat offspring. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015, 52 (3), 236–248. DOI: 10.5603/fhc.a2015.0025. PMID: 26377331.
- Kolasa-Wołosiuk A., Tarnowski M., Baranowska-Bosiacka I., Chlubek D., Wiszniewska B.: Antioxidant enzyme expression of mRNA and protein in epididymis of finasteride-treated male rat offspring during their postnatal development. *Arch Med Sci.* 2017. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68528>.
- Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-gruczolu-krokovego-c61/>, data wejścia 26.05.2018.
- Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-jadra-c62/>, data wejścia 18.05.2018.
- Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-mezczyzn>, data wejścia 27.05.2018.
- Kristensen P., Irgens L.M., Andersen A., Bye A.S., Sundheim L.: Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967–1991. *Epidemiology.* 1997, 8 (5), 537–544. PMID: 9270956.
- Kumar V., Yadav C.S., Singh S., Goel S., Ahmed R.S., Gupta S. *i wsp.*: CYP 1A1 polymorphism and organochlorine pesticides levels in the etiology of prostate cancer. *Chemosphere.* 2010, 81 (4), 464–468. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.07.067. PMID: 20817259.
- Lacerda H.M., Akre O., Merletti F., Richiardi L.: Time trends in the incidence of testicular cancer in childhood and young adulthood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009, 18 (7), 2042–2045. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1140. PMID: 19531675.
- Longnec M.P., Klebanoff M.A., Brock J.W., Zhou H., Gray K.A., Needham L.L. *i wsp.*: Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol.* 2002, 155 (4), 313–322. PMID: 11836195.
- Maffini M.V., Rubin B.S., Sonnenschein C., Soto A.M.: Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol.* 2006, 254–255, 179–186. DOI: 10.1016/j.mce.2006.04.033. PMID: 16781053.
- Mahajan R., Bonner M.R., Hoppin J.A., Alavanja M.C.: Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study. *Environ Health Perspect.* 2006, 114 (8), 120–1209. DOI: 10.1289/ehp.8911. PMID: 16882526.
- Markey C.M., Luque E.H., Munoz de Toro M., Sonnenschein C., Soto A.M.: *In utero* exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod.* 2001, 65 (4), 1215–1223. PMID: 11566746.
- Marques-Pinto A., Carvalho D.: Human infertility: are endocrine disruptors to blame? *Endocr Connect.* 2013, 2 (3), R15–R29. DOI: 10.1530/EC-13-0036. PMID: 23985363.
- Martinez-Frias M.L., Prieto D., Pietro L., Bermejo E., Rodriguez-Pinilla E., Cuevas L.: Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004, 70 (2), 75–81. DOI: 10.1002/bdra.10149. PMID: 14991914.
- McNeal T.P., Biles J.E., Begley T.H., Craun J.C., Hopper M.L., Sack C.A.: Determination of suspected endocrine disruptors in foods and food packaging. W: *Analysis of Environmental Endocrine Disruptors*. Red. L.H. Keith, T.L. Jones-Lepp, L.L. Needham. Wyd. American Chemical Society 1999, 33–52. DOI: 10.1021/bk-2000-0747.
- Mocarelli P., Gerthoux P.M., Ferrari E., Patterson D.G., Kieszak S.M., Brambilla P. *i wsp.*: Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet.* 2000, 355, 1858–1863. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02290-X. PMID: 10866441.
- Mocarelli P., Gerthoux P.M., Patterson D.G., Milani S., Limonta G., Bertona M. *i wsp.*: Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect.* 2008, 116 (1), 70–77. DOI: 10.1289/ehp.10399. PMID: 18197302.
- Modugno F., Weissfeld J.L., Trump D.L., Zmuda J.M., Shea P., Cauley J.A. *i wsp.*: Allelic variants of aromatase and the androgen and estrogen receptors: toward a multigenic model of prostate cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2001, 7 (10), 3092–3096. PMID: 11595700.
- Mol N.M., Sørensen N., Weihe P., Andersson A.M., Jørgensen N., Skakkebaek N.E. *i wsp.*: Spermaturation and serum hormone concentrations at the age of puberty in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol.* 2002, 146 (3), 357–363. PMID: 11888842.
- Moore R.A.: *Endocrinology of neoplastic disease*. Oxford University Press, New York 1947, s. 194.
- Morrison H., Savitz D., Semenciw R., Hulka B., Mao Y., Morison D. *i wsp.*: Farming and prostate cancer mortality. *Am J Epidemiol.* 1993, 137 (3), 270–280. PMID: 8452135.
- Mukherjee A., Sengupta M.K., Hossain M.A., Ahamed S., Das B., Nayak B. *i wsp.*: Arsenic contamination in groundwater: a global perspective with emphasis on the Asian scenario. *J Health Popul Nutr.* 2006, 24 (2), 142–163. PMID: 17195556.
- Muncke J.: Endocrine disrupting chemicals and other substances of concern in food contact materials: an updated review of exposure, effect and risk assessment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011, 127 (1-2), 118–127. PMID: 21073950. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.10.004.
- Murray T., Maffini M., Ucci A., Sonnenschein C., Soto A.: Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma *in situ* following fetal bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol.* 2007, 23 (3), 383–390. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.10.002. PMID: 17123778.
- Mylchreest E., Sar M., Wallace D.G., Foster P.M.: Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di(n-butyl) phthalate. *Reprod Toxicol.* 2002, 16 (1), 19–28. PMID: 11934529.

- Nasreddine L., Parent-Massin D.: Food contamination by metals and pesticides in the European Union. Should we worry? *Toxicol Lett.* 2002, 127 (1-3), 29–41. DOI: 10.1016/S0378-4274(01)00480-5. PMID: 12052638.
- Newbold R.: Cellular and molecular effects of developmental exposure to diethylstilbestrol: implications for other environmental estrogens. *Environ Health Perspect.* 1995, 7, 83–87. PMID: 8593881.
- Olesen I.A., Sonne S.B., Høe-Hansen C.E., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E.: Environment, testicular dysgenesis and carcinoma in situ testis. *Best practice & research Clin Endocrinol Metab.* 2007, 21 (3), 462–478. DOI: 10.1016/j.beem.2007.04.002. PMID: 17875492.
- Paulozzi L.J.: International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect.* 1999, 107 (4), 297–302. PMID: 10090709.
- Pierik F.H., Byrdorf A., Deddens J.A., Juttman R.E., Weber R.F.: Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect.* 2004, 112 (15), 1570–1576. DOI: 10.1289/ehp.7243. PMID: 15531444.
- Prince M.M., Ruder A.M., Hein M.J., Waters M.A., Whelan E.A., Nilsen N. i wsp.: Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect.* 2006, 114 (10), 1508–1514. DOI: 10.1289/ehp.9175. PMID: 17035134.
- Prins G.S., Tang W-Y., Belmonte J., Ho S-M.: Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008, 102 (2), 134–138. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2007.00166.x. PMID: 18226066.
- Ptak A., Ludewig G., Rak A., Nadolna W., Bochenek M., Gregoraszczyk E.L.: Induction of cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast cancer cells by 4-chlorobiphenyl (PC B3) and the effects of its hydroxylated metabolites on cellular apoptosis. *Environ Int.* 2010, 36 (8), 935–941. DOI: 10.1016/j.envint.2009.06.012. PMID: 19604582.
- Rajpert-De Meyts E.: Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update.* 2006, 12 (3), 303–323. DOI: 10.1093/humupd/dmk006. PMID: 16540528.
- Rani A., Sahai A., Srivastava A.K., Rani A.: Carbaryl induced histopathological changes in the testis of albino rats. *J Anat Soc India.* 2007, 56, 4–6.
- Ritchie J.M., Vial S.L., Fuortes L.J., Guo H., Reedy V.E., Smith E.M.: Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med.* 2003, 45 (7), 692–702. DOI: 10.1097/01.jom.0000071510.96740.0b. PMID: 12855910.
- Ryan J.J., Amirova Z., Carrier G.: Sex ratios of children of Russian pesticide producers exposed to dioxin. *Environ Health Perspect.* 2002, 110 (11), A699–A701. PMID: 12417498.
- Safe S.H.: Endocrine disruptors and human health – is there a problem? An update. *Environ Health Perspect.* 2000, 108 (6), 487–493. PMID: 10856020.
- Schlumpf M., Durrer S., Faass O., Ehnes C., Fuetsch M., Gaille C. i wsp.: Developmental toxicity of UV filters and environmental exposure: a review. *Int J Androl.* 2008, 31 (2), 144–151. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00856.x. PMID: 18194281.
- Schug T.T., Janesick A., Blumberg B., Heindel J.J.: Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011, 127 (3-5), 204–215. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2011.08.007. PMID: 21899826.
- Self R.L., Wu W.-H.: Rapid qualitative analysis of phthalates added to food and nutraceutical products by direct analysis in real time/orbitrap mass spectrometry. *Food Control.* 2012, 25, 13–16. DOI: 10.1016/j.foodcont.2011.10.013.
- Sengupta P., Banerjee R.: Environmental toxins: Alarming impacts of pesticides on male fertility. *Hum Exp Toxicol.* 2014, 33 (10), 1017–1039. DOI: 10.1177/0960327113515504. PMID: 24347299.
- Shanmugalingam T., Soultati A., Chowdhury S., Rudman S., van Hemelrijck M.: Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidemiol.* 2013, 5, 417–427. DOI: 10.2147/CLEP.S34430. PMID: 24204171.
- Sharpe R.M., Skakkebaek N.E.: Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* 1993, 341, 1392–1396. PMID: 8098802.
- Sharpe R.M.: Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010, 365, 1697–1712. DOI: 10.1098/rstb.2009.0206. PMID: 20403879.
- Siewit C.L., Gengler B., Vegas E., Puckett R., Louie M.C.: Cadmium promotes breast cancer cell proliferation by potentiating the interaction between ER α and c-Jun. *Mol Endocrinol.* 2010, 24 (5), 981–992. DOI: 10.1210/me.2009-0410. PMID: 20219890.
- Sifakis S., Androutopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A.: Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017, 51, 56–70. DOI: 10.1016/j.etap.2017.02.024. PMID: 28292651.
- Sirot V., Guérin T., Volatier J.L., Leblanc J.C.: Dietary exposure and biomarkers of arsenic in consumers of fish and shellfish from France. *Sci Total Environ.* 2009, 407 (6), 1875–1885. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2008.11.050. PMID: 19103460.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M.: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum Reprod.* 2001, 16 (5), 972–978. DOI: 10.1093/humrep/16.5.972.
- Słowikowska-Hilczler J., Szarras-Czapnik M., Marchlewska K., Filipiak E., Oszukowska E., Walczak-Jędrzejowska R. i wsp.: Zespół dysgenetycznych jąder: patogeneza i konsekwencje kliniczne. *Endokrynol Ped.* 2013, 1, 67–76. DOI: 10.18544/EP-01.12.01.1442.
- Steiner M.S., Pound C.R.: Phase IIA clinical trial to test the efficacy and safety of Toremifene in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Clin Prostate Cancer.* 2003, 2 (1), 24–31. PMID: 15046680.
- Stillman R.: In utero exposure to diethylstilbestrol: Adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 1982, 142 (7), 905–921. PMID: 6121486.
- Swan S.H., Kruse R.L., Liu F., Barr D.B., Drobnis E.Z., Redmon J.B. i wsp.: Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ Health Perspect.* 2003, 111 (12), 1478–1484. PMID: 12948887.
- Toppari J., Kaleva M., Virtanen H.E.: Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update.* 2001, 7 (3), 282–286. PMID: 11392374.
- Toyo'Oka T., Oshige Y.: Determination of Alkylphenols in Mineral Water Contained in PET Bottles by Liquid Chromatography with Coulometric Detection. *Anal Sci.* 2000, 16, 1071–1076. DOI: 10.2116/analsci.16.1071.
- Trasler J.M., Doerksen T.: Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks. *Teratology.* 1999, 60 (3), 161–172. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9926(199909)60:3<161::AID-TERA12>3.0.CO;2-A. PMID: 10471901.
- Usmani K.A., Cho T.M., Rose R.L., Hodgson E.: Inhibition of the human liver microsomal and human cytochrome P450 1A2 and 3A4 metabolism of estradiol by deployment-related and other chemicals. *Drug Matab Dispos.* 2006, 34 (9), 1606–1614. DOI: 10.1124/dmd.106.010439. PMID: 16790556.
- Usmani K.A., Rose R.L., Hodgson E.: Inhibition and activation of the human liver microsomal and human cytochrome P450 3A4 metabolism of testosterone by deployment-related chemicals. *Drug Matab Dispos.* 2003, 31 (4), 384–391. PMID: 12642463.
- Uzumcu M., Zama A.M., Oruc E.: Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: Gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domestic Anim.* 2012, 47, 338–347. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2012.02096.x. PMID: 22827390.
- Valerón P.F., Pestano J.J., Luzardo O.P., Zumbado M.L., Almeida M., Boada L.D.: Differential effects exerted on human mammary epithelial cells by environmentally relevant organochlorine pesticides either individually or in combination. *Chem Biol Interact.* 2009, 180 (3), 485–491. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.04.010. PMID: 19422813.
- van Maele-Fabry G., Libotte V., Willems J., Lison D.: Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control.* 2006, 17 (4), 353–373. DOI: 10.1007/s10552-005-0443-y. PMID: 16596288.
- Vandenberg L.N., Maffini M.V., Schaeberle C.M., Ucci A.A., Sonnenschein C., Rubin B.S. i wsp.: Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice. *Reprod Toxicol.* 2008, 26 (3-4), 210–219. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.09.015. PMID: 18938238.
- Villeneuve S., Cyr D., Lyngé E., Orsi L., Sabroe S., Merletti F. i wsp.: Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occup Environ Med.* 2010, 67 (12), 837–844. DOI: 10.1136/oem.2009.052175. PMID: 20798010.

- Virtanen H.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M., Skakkebaek N.E., Toppari J.:* Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005, 207, 501–505. DOI: 10.1016/j.taap.2005.01.058. PMID: 16005920.
- Waalkes M.P.:* Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Biochem.* 2000, 79, 241–244. PMID: 10830873.
- Weidner I.S., Møller H., Jensen T.K., Skakkebaek N.E.:* Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect.* 1998, 106 (12), 793–796. PMID: 9831539.
- Weir H.K., Marrett L.D., Kreiger N., Darlington G.A., Sugar L.:* Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. *Int J Cancer.* 2000, 87 (3), 438–443. PMID: 10897052.
- Weng Y.-I., Hsu P.-Y., Liyanarachchi S., Liu J., Deatherage D.E., Huang Y.-W. i wsp.:* Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010, 248 (2), 111–121. DOI: 10.1016/j.taap.2010.07.014. PMID: 20678512.
- WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. *W. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012.* (red.) Å. Bergman, J.J. Heindel, S. Jobling, K. A. Kidd, R.T. Zoeller. United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013. ISBN: 978-92-807-3274-0 (UNEP) and 978 92 4 150503 1 (WHO) (NLM classification: WK 102).
- Wyrobek A.J., Watchmaker G., Gordon L., Wong K., Moore D., Whorton D.:* Sperm shape abnormalities in carbaryl-exposed employees. *Environ Health Perspect.* 1981, 40, 255–265. PMID: 6791917.
- Xia Y., Cheng S., Bian Q., Xu L., Collins M.D., Chang H.C. i wsp.:* Genotoxic effects on spermatozoa of carbaryl-exposed workers. *Toxicol Sci.* 2005, 85 (1), 615–623. DOI: 10.1093/toxsci/kfi066. PMID: 15615886.
- Yu M.-H., Tsunoda H., Tsunoda M. (red.):* Environmental toxicology: biological and health effects of pollutants: Wyd. CRC Press; 2011. p. 281–295.