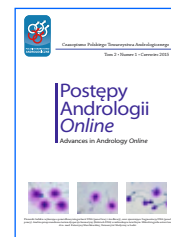




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

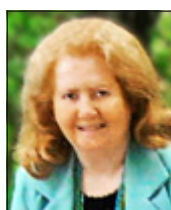
<http://www.andrologia-pta.com.pl>

WPŁYW WYBRANYCH KSENOESTROGENÓW NA MĘSKI UKŁAD ROZRODCZY SSAKÓW

THE IMPACT OF SOME XENOESTROGENS ON MAMMALIAN MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Małgorzata Maria Dobrzyńska

Zakład Higieny Radiacyjnej i Radiobiologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa

Autor do korespondencji: Małgorzata Maria Dobrzyńska (mdobrzynska@pzh.gov.pl)

Małgorzata Maria Dobrzyńska – dr hab. n. med., prof. nadzwyczajny Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) w Warszawie. Absolwentka Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego. Kierownik Pracowni Mutagenyzy Radiacyjnej i Chemicznej Zakładu Higieny Radiacyjnej i Radiobiologii NIZP-PZH. Członek Europejskiego Towarzystwa Mutagenyzy Środowiskowej, Polskiego Genetycznego, Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych. Stypendystka Royal Society w BIBRA International i na Uniwersytecie w Bradford w Wielkiej Brytanii oraz na Uniwersytecie Padewskiego we Włoszech. Kierownik i współwykonawca projektów naukowych krajowych i zagranicznych. Praca naukowo-badawcza autorki związana jest głównie z badaniami wpływu czynników fizycznych i chemicznych, ze szczególnym uwzględnieniem związków estrogenopodobnych, na gamety męskie *in vivo* oraz *in vitro*, oraz na reprodukcję i rozwój potomstwa. Zajmuje się także mutagenezą radiacyjną i chemiczną oraz wpływem nanocząstek na komórki somatyczne i generatywne.

Streszczenie

Ksenoestrogeny to związki pochodzenia egzogenego o niejednorodnej strukturze chemicznej, które wykazują zdolność interakcji z układem hormonalnym i modulowania jego czynności w sposób charakterystyczny dla estrogenów, i które wykazują również działanie antyandrogenne. Powszechne narażenie na ksenoestrogeny, które wchodzi w skład wielu produktów powszechnego użytku, uważane jest za jedną z przyczyn zmniejszającej się objętości nasienia oraz pogarszającej się jego jakości. Może to prowadzić do niepłodności i przyczyniać się do zwiększenia częstości występowania wad wrodzonych męskich narządów rozrodczych.

W niniejszej pracy omówiono działanie ftalanów butylobenzylu, dibutyli i dietyloheksylu oraz nonylofenolu i bisfenolu A. Wszystkie te ksenoestrogeny powodują u ssaków zmniejszenie liczebności gamet męskich, zwiększenie częstości występowania zmian morfologicznych oraz uszkodzeń DNA plemników, szczególnie w przypadku długotrwałego narażenia oraz narażenia, które rozpoczęło się przed osiągnięciem dojrzałości płciowej. Zmiany indukowane w gametach męskich mogą powodować mutacje prowadzące do zwiększonej śmiertelności pre- i postnatalnej potomstwa oraz do wystąpienia wad rozwojowych, opóźnienia w rozwoju i osiągnięciu dojrzałości płciowej, zaburzenia stosunku płci, a także obniżenia jakości nasienia w pokoleniu F1, dlatego wskazane jest ograniczenie kontaktu z ksenoestrogenami osób dorosłych, a przede wszystkim dzieci.

słowa kluczowe: ksenoestrogeny, ilość i jakość plemników, potomstwo

Abstract

Xenoestrogens are exogenous group of compounds, which own heterogenous chemical structure. They may interact with endocrine system and mimic the action of natural hormones as well as may act as antiandrogens. Widespread exposure to xenostrogens, which enter to composition of many articles of general applications, is considered one of reason reduced sperm volume and diminished sperm quality, and may lead to infertility as well as contribute for increased frequency of congenital defects of male genitals.

Current paper describes the effects of benzylbutyl phthalate (BBP), di-n-butyl phthalate (DBP), di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), nonylphenol (NP) and bisphenol A (BPA). All above xenoestrogens cause diminished sperm count, increased frequency of abnormal spermatozoa and DNA damage in mammals, especially following long exposure and after starting of exposure before achievement of sexual maturity. Changes induced in male gametes may cause mutations leading to increased pre- and postnatal mortality of the offspring and to incidence of congenital malformations, growth retardation, delay in sexual development, disturbances in sex ratio and diminished quality of semen in F1 generation. So, limitation of contact with xenoestrogens of adult and particularly of children is recommended.

key words: xenoestrogens, sperm count and quality, offspring

Skróty / Abbreviations

BBP – ftalan butylobenzylu (ang. *benzylbutyl phthalate*); BPA – bisfenol A (ang. *bisphenol A*); DBP – ftalan dibutyli (ang. *di-n-butyl phthalate*); DEHP – ftalan di-2-etyloheksylu (ang. *di-(2-ethylhexyl) phthalate*); FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*); 3- β -HSD – dehydrogenaza Δ -5-3- β -hydroksysteroidowa (ang. *3- β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ -5-4 isomerase*); NP – nonylofenol (ang. *nonylphenol*); PCV – polichlorek winylu (ang. *polyvinyl chloride*); WWF – Światowy Fundusz na Rzecz Przyrody (ang. *World Wide Fund for Nature*)

Parametry seminologiczne współczesnego mężczyzny

W latach 90. minionego stulecia w czasopismach naukowych zaczęły pojawiać się doniesienia dotyczące obniżenia potencjału rozrodczego mężczyzn. Na podstawie analizy 61 publikacji, które ukazały się pomiędzy 1938 a 1990 rokiem i obejmowały dane dotyczące 14 947 mężczyzn, *Carlsen i wsp.* (1992) stwierdzili, że w ciągu 50-lecia średnia liczebność plemników w 1 mL nasienia zmniejszyła się ze 113 mln w 1940 r. do 66 mln w 1990 r. Jednocześnie średnia objętość nasienia zmniejszyła się z 3,40 mL do 2,75 mL. Wyniki te zostały potwierdzone w późniejszych badaniach obejmujących analizę 101 prac opublikowanych w latach 1934–1996 (*Swan i wsp.*, 2000), natomiast najnowsze badania przeprowadzone w Danii i Szwecji nie potwierdziły wcześniejszych wyników co do zmniejszającej się liczebności plemników (*Axelsson i wsp.*, 2011, *Jorgensen i wsp.*, 2012). Pogorszeniu uległa też jakość nasienia – zaobserwowano wzrost częstości występowania zmian morfologicznych plemników i zmniejszoną ich ruchliwość (*Bonde i Giwercman*, 1995; *Carlsen i wsp.*, 1992). W tym samym czasie 2–4-krotnie wzrosła zachorowalność mężczyzn na nowotwory, takie jak rak jąder i rak prostaty (*Boyle i wsp.*, 1987). Ponadto, dwukrotnie częściej rodzą się chłopcy, u których stwierdza się wady narządów płciowych, takie jak wnętrostwo i spodziectwo (*Bonde i Giwercman*, 1995; *Carlsen i wsp.*, 1992). Zjawisko zmniejszającej się liczby plemników w nasieniu współczesnych mężczyzn, przy pogarszającej się równocześnie jego jakości, powoduje zmniejszenie szans reprodukcji. Stanowi to istotny problem z punktu widzenia zdrowia publicznego i jest prawdopodobnie jedną z przyczyn ujemnego przyrostu naturalnego w wielu krajach Europy.

Mechanizm działania estrogenów i ksenoestrogenów

Człowiek narażony jest na działanie naturalnych i syntetycznych związków chemicznych. Wśród nich ważną rolę odgrywają związki estrogenopodobne (ksenoestrogeny). Są to związki pochodzenia egzogenne o niejednorodnej strukturze chemicznej, które wykazują zdolność interakcji z układem hormonalnym i modulowania jego czynności w sposób charakterystyczny dla estrogenów, i które wykazują również działanie antyandrogenne (*Pflieder-Bruss i wsp.*, 2004; *Słowikowska-Hilczer*, 2006; *Toft i wsp.*, 2004). W piśmiennictwie angielskim ksenoestrogeny zaliczane

są do grupy związków zwanych *endocrine disruptor* lub *endocrine disrupting compounds*. W języku polskim nazywane są one najczęściej „modulatorami hormonalnymi” lub „pseudohormonami” (*Słowikowska-Hilczer i wsp.*, 2013). Ksenoestrogenami są niektóre farmaceutyki (np. środki antykoncepcyjne), metale (np. aluminium, kadm, miedź), parabeny używane jako konserwanty w kosmetykach, detergenty oraz związki używane do utwardzania plastików, np. bisfenol A, ftalany (*Langauer-Lewowicka i Pawlas*, 2015; *Markey i wsp.*, 2002; *Soto i wsp.*, 1995; *Woźniak i Murias*, 2008).

Ksenoestrogeny dostają się do organizmu człowieka i innych ssaków przede wszystkim drogą pokarmową. Migrują one z opakowań do żywności i napojów, szczególnie po podgrzaniu. Rzadszą, ale bardzo toksyczną drogą narażenia jest inhalacja. Ponadto, ksenoestrogeny mogą wnikać do organizmu przez skórę oraz dostawać się bezpośrednio do krwioobiegu, przedostając się z produktów medycznych podczas przeprowadzanych procedur. Charakteryzują się lipofilnością, która ułatwia znacznie pokonywanie błon biologicznych i wnikanie do wnętrza komórek oraz akumulację w tkance tłuszczowej. Właściwość ta umożliwia również pokonanie zarówno bariery łożyskowej, jak i bariery krew–mózg, dlatego ksenoestrogeny oddziałują na rozwijające się organizmy już od najwcześniejszych etapów życia (*Latini i wsp.*, 2004; *Swan i wsp.*, 2005; *Szychowski i Wojtowicz*, 2013).

W organizmie kobiety estrogeny odpowiedzialne są m.in. za kształtowanie narządów płciowych i piersi, rozwój drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych, regulują cykl miesięczkowy, gospodarkę wapniową i lipidową, wpływają na zwiększanie syntezy białek wiążących hormony tarczycy i nadnerczy oraz fibrynogenu, a także zwiększają krzepliwość krwi i pobudliwość mięśni gładkich (*Frye*, 2009; *Świtalska i Strządała*, 2007). Hormony żeńskie, głównie estradiol, występują również w organizmie mężczyzny. Estrogeny powstają z androgenów dzięki aktywności enzymu aromatazy¹. Obecność receptorów estrogenowych i aromatazy stwierdzono w układzie rozrodczym, sercowo-naczyniowym, tkance tłuszczowej, komórkach mięśniowych, mózgu, kościach i płucach samców. Estrogeny wytwarzane są w nadnerczach, wątrobie, gruczołach sutkowych i włosach oraz w gonadzie męskiej. W mózgu samców oprócz receptorów dla testosteronu występują receptory dla estrogenów oraz enzym aromataza. Estrogeny pełnią ważną fizjologiczną rolę w męskim układzie rozrodczym, odpowiadają za

1 Aromataza cytochromu P450 kodowana przez gen *CYP19* (przyp. red)

prawidłowy rozwój układu rozrodczego w prenatalnym okresie życia. Fizjologiczne działanie estradiolu polega na współdziałaniu z hormonem folikulotropowym (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) przy dojrzewaniu kanalików jądra oraz zapoczątkowaniu spermatogenezy. W okresie dojrzewania płciowego są odpowiedzialne za rozpoczęcie spermatogenezy, a następnie za utrzymanie jej efektywności w całym okresie dojrzałości płciowej poprzez wpływ na funkcjonowanie komórek Leydiga, komórek Sertoliego oraz komórek plemnikotwórczych. Hormony żeńskie odpowiadają także za resorpcję wody przez kanaliky odprowadzające oraz komórki nabłonka najądrza, wpływając w ten sposób na zagęszczenie plemników, a także na kapacytację i reakcję akrosomalną plemników oraz ich przeżywalność. Ponadto, estrogeny wpływają na pobudzanie wzrostu i mineralizacji kości, hamowanie wzrostu kości długich w końcowym okresie dojrzewania płciowego, przeciwdziałanie rozwojowi otyłości brzusznej i rozwój zaburzeń lipidowych oraz mają działanie kardioprotekcyjne (Bilińska i wsp., 2001, 2006; Hejmej i wsp., 2013; Filipiak i wsp., 2012; Kula i wsp., 2001, 2004; O'Donnell i wsp., 2001; Walczak-Jędrzejowska i Kula, 2013).

Żeńskie hormony płciowe mogą wpływać bezpośrednio lub pośrednio na ekspresję genów za pomocą jądrowych receptorów estrogenowych α i β oraz oddziaływać na komórkę poprzez receptory estrogenowe obecne w rejonie błony komórkowej (działanie niegenomowe). Estrogeny i ksenoestrogeny mogą wywierać wpływ tylko na komórki zaopatrzone w receptory estrogenowe. Najdokładniej poznane działanie estrogenów polega na regulacji ekspresji określonych genów. Połączenie hormonu z receptorem estrogenowym powoduje jego fosforylację, zmianę konformacji i łączenie się z określonym rejonem DNA. Kompleks estrogen-receptor stanowi czynnik transkrypcyjny i nasila lub hamuje ekspresję genów. Może także stymulować produkcję innych czynników transkrypcyjnych wpływających na transkrypcję niektórych genów (Diel, 2002; Switalska i Strzagała, 2007).

Jednym z najpowszechniejszych mechanizmów działania ksenoestrogenów jest mimikra hormonalna. Podobieństwo strukturalne ksenoestrogenów szczególnie do steroidowych hormonów płciowych powoduje, że łatwo wiążą się one z receptorami estrogenów, a także

androgenów, najprawdopodobniej na zasadzie mechanizmu kompetycyjnego (ligand o podobnej do estradiolu budowie chemicznej łączy się z receptorem estrogenowym i działa jako jego antagonist, aktywując receptor). Ksenoestrogeny mogą także blokować receptory estrogenowe lub za pośrednictwem receptora hamować oddziaływanie naturalnych hormonów, wpływać na syntezę, rozpad lub eliminację z ustroju hormonów, na biodostępność hormonów, np. poprzez ograniczenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe, mogą też wpływać bezpośrednio na ekspresję genów w DNA. Ponadto, mogą zaburzać gospodarkę hormonalną oraz oddziaływać na aktywność podwzgórze lub przysadki mózgowej (Sharpe, 2006). W gonadach ksenoestrogeny m.in. zaburzą aktywność dehydrogenazy Δ -5-3- β -hydroksysteroidowej (3 β -HSD, ang. *3- β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ -5-4 isomerase*) i sekrecję hormonów steroidowych, lokalizację i ekspresję ER α w komórkach Leydiga, ekspresję receptora androgenowego i innych białek w gonadzie, modulują reakcję akrosomalną (Hejmej i wsp., 2011; Kotula-Balak i wsp., 2011, 2013, 2014).

Powszechne narażenie na ksenoestrogeny, uważane za jedną z przyczyn zmniejszającej się objętości nasienia oraz pogarszającej się jego jakości, może prowadzić do niepłodności i przyczyniać się do zwiększenia częstości występowania wad wrodzonych męskich narządów rozrodczych (Carlsen i wsp., 1992; Rajpert-DeMeyts, 2006; Sharpe i wsp., 1995; Sharpe, 2001; Słowikowska-Hilczner, 2006). Danych na temat wpływu ksenoestrogenów na męski układ rozrodczy dostarczają głównie badania na zwierzętach doświadczalnych. Omówione zostanie działanie ftalanów butylobenzylu (BBP, ang. *benzylbutyl phthalate*), dibutyli (DBP, ang. *di-n-butyl phthalate*) i di-2-etyloheksylu (DEHP, ang. *di-2(2-ethylhexyl) phthalate*) oraz nonylofenolu (NP, ang. *nonylphenol*) i bisfenolu A (BPA, ang. *bisphenol A*). Wyniki podsumowano w tabeli 1.

■ Ftalan butylobenzylu

Ftalan butylobenzylu jest cieczą oleistą, przezroczystą, o słabym zapachu, stosowaną przede wszystkim jako plastyfikator przy produkcji wyrobów zawierających polichlorek winylu (PCW, ang. *polyvinyl chloride*). Budowę chemiczną BBP przedstawiono na rycinie 1. Ftalan ten

Tabela 1. Wpływ ksenoestrogenów na zwierzęta doświadczalne

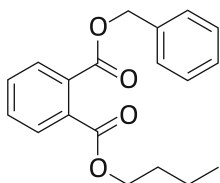
Nazwa związku	Drogi narażenia	Skutki narażenia samców	Skutki narażenia samic podczas ciąży i laktacji	Skutki narażenia samców przed kojarzeniem
Ftalan butylobenzylu (BBP)	Inhalacja, droga pokarmowa	Zmniejszenie masy jąder, najądrzy i prostaty; zmniejszenie liczby i pogorszenie jakości (głównie morfologii) plemników	Wpływa toksycznie na zarodki i płody (śmierć przed implantacją lub po implantacji); zmniejszenie wielkości miotów i ciężaru osesków, zmniejszenie ciężaru jąder i najądrzy oraz odległości anogenitalnej; zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości w budowie narządów rozrodczych potomstwa, zmniejszenie liczby plemników, ich ruchliwości oraz zwiększenie odsetka plemników o nieprawidłowej budowie; zaburzenia w produkcji testosteronu u dojrzałych samców pokolenia F1; zmiany histopatologiczne w budowie kanalików nasiennych i komórek Leydiga; opóźnienie w osiągnięciu dojrzałości płciowej pokolenia F1	Zmniejszenie ciężaru jąder i najądrzy oraz zmiany histopatologiczne w budowie kanalików nasiennych i komórek Leydiga; zmniejszenie odległości anogenitalnej u samców pokolenia F2

Ftalan dibutyli (DBP)	Inhalacja, przez skórę	Zaburzenia procesów różnicowania i rozwoju tkanek androgenozależnych; niedorozwój lub opóźniony rozwój gonad, zmniejszenie masy jąder i najądrzy; zmiany patologiczne i biochemiczne w jądrach, martwica nabłonka kanalików nasiennych; obniżenie zdolności rozrodczych; zmiany w strukturze i funkcji najądrzy; hypospermia; zwiększenie odsetka plemników o nieprawidłowej budowie	Zaburzenia w ekspresji genów wpływających na rozwój organów androgenozależnych, prowadzące do nieprawidłowego rozwoju organów reprodukcyjnych; redukcja liczby zarodkowych komórek płciowych oraz ograniczenie ich różnicowania; zmiany teratogenne; redukcja ciężaru ciała i organów reprodukcyjnych; zaburzenia organogenezy jąder; wnetrostwo; spodziectwo; zmniejszenie liczebności plemników, ich żywotności i ruchliwości oraz zwiększenie liczby gamet o nieprawidłowej budowie i produkcji testosteronu u potomstwa; zaburzenia metabolizmu hormonów steroidowych w pokoleniu F1; opóźnienie w osiągnięciu dojrzałości płciowej; zmniejszenie odległości anogenitalnej u samców pokolenia F1; opóźnienie we wzroście młodych oraz zaburzenie stosunku płci u potomstwa	Opóźnienie we wzroście i rozwoju młodych; zaburzenie stosunku płci u potomstwa; opóźnienie w otwarciu pochwy u samic pokolenia F1; zwiększenie częstości występowania plemników o nieprawidłowej morfologii w pokoleniu F1
Ftalan di-2-etyloheksylu (DEHP)	Droga pokarmowa, inhalacja, poprzez krew	Zaburzenia ekspresji genów związanych z rozwojem jąder i syntezą hormonów steroidowych; dysfunkcja i zmiany morfologiczne komórek Sertoliego; zaburzenia w rozwoju i różnicowaniu kolejnych stadiów rozwojowych gamet męskich; progresywna degeneracja spermatocytów i spermatyd; nekroza spermatogoniów oraz usuwanie spermatocytów i spermatyd ze światła kanalików nasiennych; zanik spermatogenezy; atrofia jąder; zmniejszenie ciężaru jąder i najądrzy oraz produkcji testosteronu i nasienia; zmiany histopatologiczne w jądrach; zmniejszenie ruchliwości i zmiany w budowie gamet; mutacje DNA komórek gonady; w przypadku narażania zwierząt niedojrzałych płciowo, opóźnienie w osiągnięciu dojrzałości płciowej oraz zmniejszenie ciężaru tkanek androgenozależnych	Redukcja wielkości miotów; zmniejszenie liczby żywych płodów; zwiększona śmiertelność postnatalna potomstwa; zmniejszenie ciężaru jąder; redukcja liczby plemników i pogorszenie ich jakości (zmniejszona ruchliwość, zwiększony odsetek gamet o nieprawidłowej budowie) w pokoleniach F1–F4; zwiększenie częstości występowania wad w układzie rozrodczym oraz nieprawidłowości w rozwoju seksualnym samców; wnetrostwo u potomstwa; zmniejszenie odległości anogenitalnej	Redukcja wielkości miotów; zwiększenie częstości braku ciąży u samic kojarzonych z samcami narażanymi; zwiększenie częstości występowania płodów martwych oraz zmniejszenie liczby płodów żywych w miotach; zwiększona śmiertelność postnatalna potomstwa; występowanie zewnętrznych wad rozwojowych oraz wad w budowie szkieletu; opóźnienie w zstąpieniu jąder samców pokolenia F1
Nonylofenol (NP)	Droga pokarmowa, inhalacja, przez skórę	Toksyczne działanie na gonady męskie, zmniejszenie ciężaru jąder i najądrzy, zmniejszona produkcja komórek płciowych, zmniejszona żywotność gamet oraz pogorszenie ich jakości (zmniejszona ruchliwość i zwiększona częstość występowania plemników o nieprawidłowej morfologii); uszkodzenie akrosomów; opóźnienie reakcji akrosomalnej; apoptoza gamet męskich i komórek Sertoliego; zwiększona częstość pęknięcia nici DNA w haploidalnych komórkach płciowych; zmniejszona produkcja testosteronu; w przypadku narażania zwierząt niedojrzałych płciowo, opóźnienie w osiągnięciu przez nie dojrzałości płciowej; zaburzenia w funkcjonowaniu jąder i w procesie spermatogenezy, zmniejszona liczebność gamet i zmiany histopatologiczne w jądrach	Zmniejszenie liczby żywych płodów w miotach; zwiększona śmiertelność okołoporodowa płodów płci męskiej; zmniejszenie ciężaru jąder, najądrzy i prostaty, stężenia testosteronu w osoczu krwi oraz nasienia w najądrzach potomstwa; zmiany histopatologiczne w jądrach; zaburzenia przebiegu spermatogenezy	Zmniejszeniem częstości zachodzenia w ciążę przez samice kojarzone z narażanymi samcami; redukcja ciężaru narządów płciowych u potomstwa F1; zmniejszenie wielkości miotów w pokoleniu F2;
Bisfenol A (BPA)	Droga pokarmowa, inhalacja, przez skórę	Obniżenie ciężaru jąder i najądrzy; zmniejszenie liczebności gamet męskich; zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości w budowie plemników, zmniejszenie ich ruchliwości; zwiększenie częstości pęknięć nici DNA w haploidalnych komórkach płciowych samców; zmiany histopatologiczne w jądrach; większa wrażliwość zwierząt niedojrzałych płciowo	Zwiększenie odległości anogenitalnej, powiększenie prostaty; zmniejszenie ciężaru jąder i najądrzy, produkcji testosteronu, liczby plemników oraz obniżenie ich jakości (zmniejszenie ruchliwości gamet, i zwiększenie częstości występowania plemników o nieprawidłowej budowie); zmiany histopatologiczne w jądrach samców pokolenia F1; zmniejszona ekspresja genów związanych z funkcjonowaniem komórek Sertoliego; zwiększenie częstości występowania nowotworów u potomstwa po osiągnięciu dorosłości	Zmniejszona częstość zachodzenia w ciążę przez samice kojarzone z samcami narażanymi; zmniejszenie wielkości miotów, zmniejszenie liczby żywych płodów, zwiększona częstość dominujących mutacji letalnych; zwiększenie śmiertelności postnatalnej; wolniejsze przybieranie na wagę potomstwa; obniżona ruchliwość gamet w pokoleniu F1

Table 1: The effects of xenoestrogens exposure on laboratory animals

The name of compound	The routes of exposure	The effects in exposed males	The effects of exposure during pregnancy and lactation	The effects of preconceptional exposure of males
Benzylobutyl phthalate (BBP)	Inhalation, consumption	Reduction of testis, epididymis and prostate weights; diminished count and quality (mainly morphology) of spermatozoa	Toxic for embryos and fetuses (pre- and postimplantation deaths); reduced litter size and newborn body weight, decreased testis and epididymis weights, decreased anogenital distance; increased frequency of abnormality in genitals of the offspring, decrease in sperm cell count and sperm motility, increase in percentage of abnormal sperm cells; disorders in testosterone production of adult F1 males; histopathological changes in the structure of seminiferous tubules and Leydig cells; delayed sexual maturity of F1 generation	Reduced testis and epididymis weights; histopathological changes in the structure of seminal tubules and Leydig cells; decreased anogenital distance in males F2 generation
Di-n-butyl phthalate (DBP)	Inhalation, through the skin	Disturbances in processes of differentiation and development of androgen-dependent tissues; hypoplasia or delayed development of gonads, reduced testis and epididymis weights; pathological and biochemical changes in testis, necrosis of seminiferous tubules; decreased reproductive ability; changes of structure and function of epididymis; hypospermia; increased percent of abnormal spermatozoa	Disturbances in expression of genes, which affect the development of androgen-dependent tissues, leading to abnormal development of genitals; reduction of the number of embryos germ cells and limitation of their differentiation; teratogenic changes; reduction of body and sexual organs weights; disturbances in organogenesis of testis; cryptorchidism; hypospadias; decrease in sperm cell count, sperm viability and motility; increase in frequency of morphologically abnormal gametes, and testosterone production in the offspring; disturbances in the metabolism of steroid hormones in F1 generation; delayed sexual maturity; decreased anogenital distance in males of F1 generation; growth-retardation and disturbances in sex ratio of the offspring	Growth retardation and delayed development in the offspring; disturbances in sex ratio of the offspring; delayed vaginal opening in females of F1 generation; increase in frequency of abnormal spermatozoa in F1 generation

Di-(2-ethylhexyl) pthalate (DEHP)	Consumption, inhalation, through the blood	Disturbances in expression of genes connected with development of testis and steroid hormones synthesis; dysfunction and morphological changes of Sertoli cells; disturbances in the development and differentiation of consecutive stages of spermatogenesis; progressive degeneration of spermatocytes and spermatids; necrosis of spermatogonia, removal of spermatocytes and spermatids from lumen of seminal tubules; atrophy of spermatogenesis and testis; decrease of testis and epididymis weights, and testosterone and semen production; histopathological changes in testes; decrease in motility and changes in morphology of gametes; DNA mutations in cells of gonads; in case of exposure of sexual immature animals, delayed sexual maturity and reduced weight of androgen-dependent tissues	Reduced litter size and number of live fetuses; increased postnatal mortality of the offspring; reduced testis weight; diminished sperm count and quality (reduced mobility and increased percent of morphologically abnormal spermatozoa) in F1-F4 generations; increase in frequency of defects of reproductive system and abnormality in sexual development of males; cryptorchidism in the offspring; decreased anogenital distance	Reduced litter size; increased frequency of unpregnant females among mated with exposed males; increase in frequency of dead fetuses and decreased number of live fetuses in litters; increased postnatal mortality of the offspring; enhanced frequency of gross and skeletal malformations; delayed testes descent in males of F1 generation
Nonylphenol (NP)	Consumption, inhalation, through the skin	Toxic effects in males, reduction of testis and epididymis weights, decrease in sperm production, reduced viability of gametes and their deteriorated quality (reduced motility and increase in frequency of morphologically abnormal spermatozoa); damages of acrosomes; delayed acrosomal reaction; apoptosis of male gametes and Sertoli cells; increase in frequency of breakage of DNA strands in haploid germ cells; reduced production of testosterone; in case of exposure of sexual immature animals, delayed sexual maturity, disorders of testis function and in process of spermatogenesis, reduced number of gametes and histopathological changes in testes	Reduced number of live fetuses in litters; increased perinatal mortality of male fetuses; reduction of testis, epididymis and prostate weights, decreased concentration of testosterone in plasma and semen in epididymis of the offspring; histopathological changes in testes; disorders in course of spermatogenesis	Reduced frequency of pregnant females mated to exposed males; reduced weight of genitals of F1 generation; reduced litter size in F2 generation
Bisfenol A	Consumption, inhalation, through the skin	Reduction of testis and epididymis weights; decrease in male gamete count; increase in frequency of abnormal spermatozoa, reduced sperm motility; enhanced frequency of DNA strand breaks in haploid male germ cells; histopathological changes in testes; enhanced sensitivity of sexual immature animals	Increased anogenital distance and size of prostate; decreased testis and epididymis weights, and testosterone production, diminished semen concentration and quality (reduced motility and increase in frequency of morphologically abnormal spermatozoa); histopathological changes in testes of F1 males; reduced expression of genes connected with Sertoli cell function; increase in frequency of cancers in the offspring during adulthood	Reduced frequency of pregnant females mated to exposed males; reduced litters size, decrease in number of live fetuses, increase in frequency of dominant lethal mutations; increased postnatal deaths; slower increase of body weight of the newborn offspring; reduced motility of gametes F1 generation



Ryc. 1. Budowa chemiczna ftalanu butylbenzylu
Fig. 1. Chemical structure of benzylbutyl phthalate

może wchodzić w skład takich wyrobów jak winylowe wykładziny podłogowe, pokrycia dachowe, obicia tapicerskie, przylepce i uszczelniacze, skóra syntetyczna, plastikowe opakowania do żywności, zabawki, rozpuszczalniki przemysłowe, artykuły pielęgnacyjne i kosmetyki (Hauser i Calafat, 2005).

Narażenie na BBP podczas pracy zawodowej związane jest przede wszystkim z inhalacją ftalanu. Oszacowane, że stężenie BBP w powietrzu podczas produkcji ftalanów wynosi 1 mg/m³, a podczas produkcji PCW 2 mg/m³, co odpowiada narażeniu pracownika odpowiednio na dawki 143 µg/kg/masy ciała/dzień (produkcja ftalanów) i 286 µg/kg/masy ciała/dzień (produkcja PCW) (RAR, 2004). Narażenie populacji generalnej, związane z występowaniem BBP w produktach codziennego użytku, następuje głównie za pośrednictwem wody do picia, żywności i kurzu domowego. Badania Federalnego Urzędu Ochrony Środowiska wykazały średnią obecność 48 mg BBP na kg kurzu domowego (Nagorka i wsp., 2010). Dzielne narażenie osób dorosłych na BBP szacowane jest na 2 µg/kg masy ciała, a narażenie

dzieci może być nawet 3-krotnie wyższe (Kavlock i wsp., 2002). Badania przeprowadzone na populacji Hong-Kongu wykazały 0,82–1,97 ng (średnio 1,30 ng) BBP w mL surowicy krwi, przy czym poziomy te były wyższe u osób poniżej 40. r.ż. (Wan i wsp., 2013). Stężenie metabolitów BBP w moczu ciężarnych kobiet z Tajwanu wynosiło od poniżej 0,25–55 µg/L (średnia 1,23 µg/L), u ich 2-letnich dzieci średnio 3,86 µg/L, a u dzieci 5-letnich 3,66 µg/L (Lin i wsp., 2011).

Podawanie dorosłym szczurom w diecie 2,5% (v/v) lub 5% (v/v) BBP przez 14 dni wpływa na zmniejszenie masy ich jąder i najądrzy (Agarwal i wsp., 1985). Długotrwałe narażenie (4–25 tygodni) szczurów powoduje zmniejszenie masy jąder, najądrzy i prostaty oraz zmniejszenie liczby plemników (Li i wsp., 2004; NTP, 1997). Narażanie samców myszy na BBP przez jeden pełny cykl spermatogenezy przyczynia się do nieznacznego zmniejszenia liczebności oraz istotnego pogorszenia jakości gamet, przejawiającego się znacznym zwiększeniem odsetka plemników o nieprawidłowej budowie (Tyrkiel i wsp., 2007).

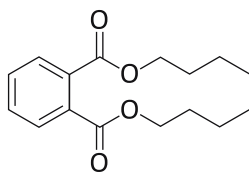
Podawanie BBP ciężarnym samicom szczura wpływa toksycznie na zarodki i płody, prowadząc do ich śmierci przed implantacją lub po niej. Obserwowano także zmniejszenie ciężaru jąder i najądrzy oraz odległości anogenitalnej (odległość odbytu od narządów płciowych), jak również zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości w budowie narządów rozrodczych (Ahmad i wsp., 2014; Ema i Miyawaki, 2002; Ema i wsp., 1998; Nagao i wsp., 2000). Narażanie samic szczura Wistar na BBP w dawkach 500 i 1000 mg/kg/dzień od 15. do 17. dnia

ciąży powoduje zmniejszenie wielkości miotów oraz wpływa niekorzystnie na rozwój układu rozrodczego samców potomnych, powodując wnetrostwo i zmniejszenie odległości anogenitalnej u samców pokolenia F1 (Ema i Miyawaki, 2002). Ekspozycja samic szczurów na BBP od 14. dnia do końca ciąży indukuje zmniejszenie ciężaru ciała płodów bezpośrednio po urodzeniu oraz w 21. dniu życia. Ponadto, po zastosowaniu *in utero* BBP w dawce 100 mg/kg odnotowano zmniejszenie ciężaru organów reprodukcyjnych, liczby plemników i ich ruchliwości oraz zwiększenie odsetka plemników o nieprawidłowej morfologii oraz wzmożoną produkcję testosteronu u dojrzałych płciowo samców pokolenia F1 (Ahmad i wsp., 2014).

Ftalan butylobenzylu podawany samicom gryzoni podczas ciąży i laktacji może działać jako antyandrogen, powodując zmniejszenie produkcji testosteronu u płodów płci męskiej, co prowadzi do deformacji zewnętrznych narządów płciowych, degeneracji kanalików nasiennych i zmniejszenia produkcji nasienia (Gray i wsp., 2000; Sharpe, 2001). U potomstwa F1 szczurów, którym podawano BBP przed kojarzeniem oraz podczas ciąży, stwierdzono zmniejszenie ciężaru jąder i najądrzy oraz zmiany histopatologiczne w budowie kanalików nasiennych i komórek Leydiga, szczególnie po zastosowaniu najwyższej dawki – 400 mg/kg mc/dzień, natomiast u samców pokolenia F2 obserwowano zmniejszenie odległości anogenitalnej (Aso i wsp., 2005). Z kolei narażenie na BBP w okresie perinatalnym powoduje także zmniejszenie masy jąder i liczby plemników, jak również opóźnienie dojrzałości płciowej samców (Ashby i wsp., 1997; Nagao i wsp., 2000; Piersma i wsp., 2000; Tyl i wsp., 2004).

Ftalan dibutyly

Ftalan dibutyly (ester butylowy kwasu ftalowego) to bezbarwna lub bladożółta ciecz o słabym zapachu przypominającym eter oraz wyrazistym gorzkim smaku. Budowę chemiczną DBP przedstawiono na rycinie 2. Używany jest jako plastyfikator PCW, do impregnacji tekstyliów oraz jako rozpuszczalnik do farb i jako środek przeciwpieniący. Obecność DBP można stwierdzić w wyrobach plastikowych, kontenerach do przechowywania żywności, tuszach drukarskich, klejach, tkaninach impregnowanych, w produktach higieny osobistej, kosmetykach i środkach do pielęgnacji paznokci (CIRC, 1985). Obecność DBP w ilości 444,567– 1671,139 µg/mL stwierdzono



Ryc. 2. Budowa chemiczna ftalanu dibutyly
Fig. 2. Chemical structure of di-n-butyl phthalate

w 19 z 21 lakierów do paznokci oraz 11 z 42 próbek perfum (Koo i Lee, 2004).

Stężenie DBP w wodach powierzchniowych Stanów Zjednoczonych Ameryki oraz Europy wynosi 0,01–622,9 µg/dm³ (Wypych, 2004). Na podstawie badań przeprowadzonych w różnych europejskich zakładach pracy wykazano, że stężenie DBP na większości stanowisk pracy przy produkcji tego ftalanu nie przekracza 0,5 mg/m³, jakkolwiek na niektórych było nawet 10-krotnie wyższe. Stężenia DBP podczas wytwarzania produktów zawierających ten związek wnosilo 0,19–0,75 mg/m³ przy produkcji; < 0,008 mg/m³ przy produkcji polimerów; < 0,03 mg/m³ przy produkcji polimerów dla przemysłu dekarckiego (RAR, 2004). Obecność DBP w ilości 36–50 mg/kg wykazano także w kurzu domowym (Heudorf i wsp., 2007; Nagorka i wsp., 2010). Narażenie zawodowe (przede wszystkim inhalacja oraz w mniejszym stopniu kontakt ze skórą) oszacowano na ok. 143 µg/kg masy ciała/dzień, a narażenie populacji generalnej (przede wszystkim droga pokarmowa) na 2–10 µg/kg masy ciała/dzień (NTP-CERHR, 2003).

W badaniu Światowego Funduszu na Rzecz Przyrody (WWF, ang. *World Wide Fund for Nature*) średnie stężenie DBP we krwi polskich uczestników wynosiło 23,4 ng/g (Struciński i wsp., 2006). Z kolei w surowicy krwi mieszkańców Hong-Kongu stwierdzono 0,77–12,50 ng (średnio 4,19 ng) DBP w mL (Wan i wsp., 2013). Badania chińskie wykazały średnio 7,67 mg/L DBP we krwi matek oraz 5,71 mg/L w krwi pępowinowej (Lin i wsp., 2008). W innych badaniach przeprowadzonych w Chinach stwierdzono u kobiet po odbytych porodzie DBP w stężeniu średnio 84,75 µg/mL we krwi żyłnej, 52,23 µg/mL we krwi pępowinowej, 57,78 µg/mL w mleku oraz 24,93 µg/mL w moczu (Chen i wsp., 2008). Stężenie metabolitów DBP w moczu ciężarnych kobiet z Tajwanu wynosiło 1,02–269 µg/L, u dzieci 2-letnich 3,31–252,69 µg/L, a u 5-letnich 4,16–165 µg/L (Lin i wsp., 2011).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że DBP wpływa szczególnie toksycznie na reprodukcję samców, ponieważ powoduje zaburzenia procesów różnicowania i rozwoju tkanek androgenozależnych, prowadząc do niedorozwoju gonad męskich, martwicy nabłonka kanalików nasiennych, a w konsekwencji do obniżenia zdolności rozrodczych (Barlow i wsp., 2004; Gray i wsp., 2000; Kavlock i wsp., 2002; Mylchreest i wsp., 1998). Podawanie DBP dorosłym gryzoniom powoduje występowanie zmian patologicznych i biochemicznych w jądrach, zmniejszenie masy jąder i najądrzy oraz hypospermię (Boekelheide i wsp., 2004; Marsman, 1995; Sharpe i wsp., 1995). Wykazano, że potencjalnym celem ftalanów, szczególnie DBP, są komórki Sertoliego. Komórki te nie namnażają się po osiągnięciu dojrzałości płciowej, dlatego ich uszkodzenie może w sposób istotny wpływać na zaburzenie procesu spermatogenezy (Fukuoto i wsp., 1989; Heindel i Chapin, 1989; Heindel i Powell, 1992; Jobling i wsp., 1995). W następstwie podawania DBP samcom myszy przez 8 tygodni obserwowano także pogorszenie jakości

gamet, a w szczególności zwiększenie odsetka plemników o nieprawidłowej budowie (*Dobrzyńska i wsp.*, 2009). Jednorazowe podanie DBP 3-tygodniowym szczurom powoduje opóźnienie w dojrzewaniu gamet męskich (*Alam i wsp.*, 2010). Ponadto stwierdzono, że ftalan dibutyłu podawany szczurom indukuje stres oksydacyjny prowadzący do zmian w strukturze i funkcjonowaniu najadrdzy (*Zhou i wsp.*, 2011).

Ekspozycja na DBP *in utero* może indukować zaburzenie w ekspresji genów wpływających na rozwój organów androgenozależnych, czego rezultatem jest nieprawidłowy rozwój organów reprodukcyjnych (*Kim i wsp.*, 2010). W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że DBP działa toksycznie na rozwój gryzoni powodując zmiany teratogenne po zastosowaniu wyższych dawek, przy braku równoczesnego efektu u narażanych samic (*Ema i wsp.*, 1993, *Shiota i Nishimura*, 1982). Narażenie płodów na DBP za pośrednictwem ciężarnych samic indukuje zaburzenia organogenezy jąder, wnetrostwo, spodiectwo, zmniejszenie liczebności plemników i produkcji testosteronu oraz niepłodność u 60% potomstwa płci męskiej (*Fisher i wsp.*, 2003; *McKinnell i wsp.*, 2005; *Mylchreest i wsp.*, 1998, 2002). Narażanie płodów od 7. do 14. dnia ciąży powoduje u dorosłych zwierząt znaczne zmniejszenie liczebności plemników, ich żywotności i ruchliwości oraz zwiększenie liczby gamet o nieprawidłowej budowie (*Giribabu i wsp.*, 2014). Ftalan dibutyłu powoduje także zmniejszenie produkcji testosteronu oraz zaburzenia metabolizmu hormonów steroidowych w pokoleniu F1 (*Ahmad i wsp.*, 2014; *Giribabu i wsp.*, 2014; *Hirosawa i wsp.*, 2006; *Kim i wsp.*, 2010; *Lehmann i wsp.*, 2004; *Xiao-feng i wsp.*, 2009). U potomstwa samic szczurów, którym podawano DBP od 14. dnia do końca ciąży, obserwowano w okresie postnatalnym zmniejszenie ciężaru ciała. W dawce co najmniej DBP 50 mg/kg indukuje zmniejszenie ciężaru organów reprodukcyjnych, liczby plemników i ich ruchliwości oraz zwiększenie odsetka plemników o nieprawidłowej budowie u dojrzałych płciowo samców pokolenia F1 (*Ahmad i wsp.*, 2014). Podawanie ciężarnym samicom szczura DBP w okresie bezpośrednio poprzedzającym różnicowanie się jąder wpływa na znaczną redukcję liczby zarodkowych komórek płciowych oraz ograniczenie ich różnicowania (*Jobling i wsp.*, 2011).

Narażenie płodów *in utero* lub noworodków zwierząt laboratoryjnych na DBP powoduje nieprawidłowy rozwój układu rozrodczego oraz zmniejszenie produkcji i ruchliwości gamet, a także zwiększenie odsetka plemników o nieprawidłowej morfologii u dorosłych zwierząt (*Ahmad i wsp.*, 2014; *Auharek i wsp.*, 2010; *Jeng i Yu*, 2008; *Kim i wsp.*, 2004; *Klymenova i wsp.*, 2005; *Mahood i wsp.*, 2007; *Wang i wsp.*, 2005; *Working i wsp.*, 1985; *Zhang i wsp.*, 2004). Badania *Colborn i Clement* (1992) oraz *Wine i wsp.* (1997) wykazały, że DBP może w większym stopniu wpływać na niepłodność i pogorszenie jakości gamet u potomstwa niż u zwierząt, którym podawano ftalan. Niższa liczebność plemników oraz ich obniżona jakość może być

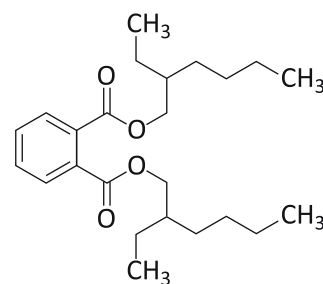
spowodowana zaburzeniami w przebiegu procesu spermatogenezy indukowanymi przez ftalan (*Ahmad i wsp.*, 2014).

Lee i wsp. (2004) wykazali niewielkie opóźnienie w osiąganiu dojrzałości płciowej u szczurów narażanych na DBP podczas ciąży i laktacji. Podawanie DBP samicom szczura w ostatnim trymestrze ciąży powoduje opóźnienia zstąpienia jąder u samców pokolenia F1 (*Ema i wsp.*, 2000). Z kolei narażenie na DBP w dawkach 250–500 mg/kg m.c. podczas ciąży i laktacji powoduje zmniejszenie odległości anogenitalnej u samców pokolenia F1 (*Zhang i wsp.*, 2004). Podawanie DBP w dawce 500 mg/kg m.c. przez 8 tygodni samcom myszy pokolenia F0 nie wpływa na obniżenie ich płodności, powodując jednocześnie opóźnienie we wzroście młodych oraz zaburzenie stosunku płci u potomstwa (rodziło się dwukrotnie więcej samców niż samic). Ponadto, narażenie samców przed kojarzeniem z samicami indukuje 2,5-dniowe opóźnienie w otwarciu pochwy u samic pokolenia F1. Ftalan dibutyłu podawany samcom pokolenia F0 w dawce 2000 mg/kg m.c. wpływa na zwiększenie częstości występowania plemników o nieprawidłowej morfologii w pokoleniu ich synów (*Dobrzyńska i wsp.*, 2011).

W badaniach nasienia mężczyzn z par bezpłodnych stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem w moczu metabolitu DBP, ftalanu monobutyloвого a liczbą i jakością plemników (*Duty i wsp.*, 2003a, 2003b; *Hauser i wsp.*, 2007). W badaniach *in vitro* nasienia ludzkiego stwierdzono zmniejszenie żywotności i ruchliwości gamet pod wpływem działania DBP (*Pant i wsp.*, 2011).

■ Ftalan di-2-etyloheksylu

Ftalan di-2-etyloheksylu (ftalan dwu-2-etyloheksylu, ester dwuoktylewego kwasu 1,2-benzenodwukarboksylowego) jest oleistą cieczą stosowaną w przemyśle chemicznym. Budowę chemiczną DEHP przedstawiono na rycinie 3. Ftalan di-2-etyloheksylu jest najczęściej stosowanym plastyfikatorem (ok. 50% zużycia ftalanów) dla tworzyw sztucznych (PCW, polipropylen, polietylen), farb, mieszanek gumowych, kabli. Stosowany jest również jako modyfikator dla żywic epoksydowych oraz w płynach dielektrycznych i hydraulicznych używanych w kondensatorach. Ftalan ten może wchodzić w skład różnych



Ryc. 3. Budowa chemiczna ftalanu di-2-etyloheksylu
Fig. 3. Chemical structure of di(2-ethylhexyl)phthalate

wyrobów takich jak podłogi, pokrycia dachowe, produkty ze sztucznej skóry, meble i dodatki tapicerskie, plastikowe węże, rury i kabli, obrusy i zasłony prysznicowe, płaszcze i obuwie przeciwdeszczowe, detergenty, kleje, lakiery oraz farby (ATSDR, 2002). Jednym z najważniejszych źródeł narażenia na DEHP są wyroby medyczne (plastikowe zestawy do transfuzji, woreczki do przechowywania krwi, zestawy do intubacji, dializ, maseczki tlenowe, itp.). Ftalan di-2-etyloheksylu jest też istotnym składnikiem opakowań do przechowywania żywności i zabawek dla dzieci (Fauozi i wsp., 1999; Parks i wsp., 2000; U.S. EPA, 1999).

Wartości stężenia DEHP w wodach powierzchniowych wynoszą 0–97,8 µg/L, a w wodach gruntowych 0–5,661 µg/L. W ściekach stwierdzono obecność DEHP w ilości 0,716–400 µg/L, a w glebie 1–264 mg/kg suchej masy (Zolfaghari i wsp., 2014). Stężenie DEHP w powietrzu pomieszczeń mieszkalnych wynosi od poniżej 0,002 µg/L do 5 ng/m³ (Fromme i wsp., 2004), a w halach produkcyjnych ok. 60 ng/m³ (Kim i wsp., 2003). Zawartość DEHP w wodzie do picia, która jest istotnym źródłem tego ftalanu, jest różna w różnych krajach świata, przykładowo w Polsce i Niemczech wynosi 0,05–0,06 µg/L, w Grecji 0,93 µg/L, w USA 0,95 µg/L, a w Chinach 3,47 µg/L (Zolfaghari i wsp., 2014). Dzienną dawkę DEHP pobieraną przez człowieka z żywnością szacuje się na 25 µg (Nakamiya i wsp., 2005). Przykładowo w rybach stężenie DEHP wynosi 129,5–253,9 mg/kg suchej masy (Huang i wsp., 2008). Badania przeprowadzone w krajach europejskich wykazały, że średnie stężenie DEHP w mleku wynosi 12 mg/L, a w serze 2000 mg/L (Sharman i wsp., 1994). Na tej podstawie oszacowano dawkę DEHP przyjmowaną przez niemowlęta z mlekiem matki oraz krowim na 1–10 µg/kg/dzień (Kamrin, 2009). Produkty higieny osobistej, kosmetyki i zabawki powodują narażenie na dawkę 8,2–25,8 µg/kg dziennie (Kavlock i wsp., 2006).

Pozostałości DEHP są wykrywane we krwi i innych tkankach pacjentów poddawanych wielokrotnym transfuzjom krwi lub innym zabiegom medycznym (Fauozi i wsp., 1999; Sjöberg i wsp., 1985). Osoby te mogą otrzymywać znacznie większe dawki DEHP niż populacja generalna, na przykład pacjenci poddawani dializom mogą być narażeni na dawkę 12 g DEHP w ciągu roku (Fauozi i wsp., 1999). Podkreślić należy zagrożenie związane z ekspozycją dzieci na DEHP uwalniający się z zabawek oraz narażenie ciężarnych pacjentek poddawanych dializom i transfuzjom krwi na DEHP będący składnikiem wyrobów medycznych stosowanych w tych procedurach (Parks i wsp., 2000).

Średnie stężenie DEHP w krwi polskich uczestników badania WWF wynosiło 181,1 ng/g krwi (Struciński i wsp., 2006). W surowicy krwi mieszkańców Hong-Kongu stwierdzono 3,15–28,45 ng (średnio 11,13 ng) DEHP w mL (Wan i wsp., 2013). Badania przeprowadzone w Chinach wykazały średnio 8,84 mg/L DEHP w krwi matek oraz 5,20 mg/L w krwi pępowinowej (Lin i wsp., 2008). Stężenie metabolitów DEHP w moczu

ciężarnych kobiet z Tajwanu wynosiło 0,09–859 µg/L, u ich 2-letnich dzieci 1,25–8,81 µg/L, a u dzieci w wieku 5 lat 1,04–1390 µg/L (Lin i wsp., 2011).

Ftalan di-2-etyloheksylu zaburza ekspresję genów związanych z rozwojem jąder i syntezą hormonów steroidowych (Shultz i wsp., 2001; Wong i Gill, 2002). Podobnie jak w przypadku innych ftalanów, głównym celem toksycznego działania DEHP są komórki Sertoliego, których dysfunkcja może prowadzić do zaburzeń w rozwoju i różnicowaniu kolejnych stadiów rozwojowych gamet męskich, a w szczególności do progresywnej degeneracji spermatocytów i spermatyd (Sjöberg i wsp., 1985). Ftalan ten indukuje zmiany morfologiczne komórek Sertoliego, czego rezultatem jest nekroza spermatogoniów oraz usuwanie spermatocytów i spermatyd ze światła kanalików nasiennych (Jones i wsp., 1993; Poon i wsp., 1997). U dorosłych samców szczurów, którym podawano przez 5 dni DEHP w dawkach 1000 mg/kg i 2000 mg/kg/dzień, stwierdzono całkowity zanik spermatogoniów i spermatocytów (Dostal i wsp., 1988).

Badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że DEHP działa toksycznie na reprodukcję i rozwój ssaków (DFG, 2002; Kavlock i wsp., 2002). Podawanie DEHP gryzoniom w skrajnych przypadkach prowadzi do zaniku spermatogenezy i atrofii jąder (Ablake i wsp., 2004; Ishihara i wsp., 2000). Narażanie samców dojrzewających płciowo lub dorosłych gryzoni na ten ftalan powoduje zmniejszenie produkcji testosteronu i nasienia oraz ciężaru jąder i najądrzy, indukuje też zmiany patologiczne w jądrach (Agarwal i wsp., 1986; Arcadi i wsp., 1998; ATSDR, 2002; Dobrzyńska i wsp., 2007, 2012; Ishihara i wsp., 2000; Kavlock i wsp., 2002; Kwack i wsp., 2009; Moore i wsp., 2001; Parmar i wsp., 1986; Siddiqui i Srivatsava, 1992). Może powodować również zmniejszenie ruchliwości plemników i zmiany w budowie gamet (Agarwal i wsp., 1986; Dobrzyńska i wsp., 2007, 2012). Myszy, którym podawano DEHP (500 mg/kg/dzień) przez 4 tygodnie, wykazywały 3-krotnie więcej mutacji w DNA komórek gonady niż zwierzęta kontrolne (Huang i wsp., 2012).

Podawanie samcom myszy DEHP od 7. dnia życia prowadzi w 60. dniu życia do pogorszenia jakości i zmniejszenia liczby gamet oraz do zmian histopatologicznych w jądrach. Według Zhang i wsp. (2013) przyczyną tych zjawisk jest spowodowana przez DEHP zmniejszona ekspresja genów *DDx3Y*, *Usp9Y*, *RBM*, *E1F1AY*, *EGF*, *FSHR*, *EGFR*. Redukcję wielkości miotów u gryzoni obserwowano w wyniku podawania DEHP samcom przed kojarzeniem z samicami (Agarwal i wsp., 1986; Dobrzyńska i wsp., 2012), ciężarnym samicom (Moore i wsp., 2001) oraz rodzicom obu płci (Lamb i wsp., 1987).

Prekoncepcyjne narażenie samców niedojrzałych płciowo na DEHP przez 8 tygodni powoduje znaczne zwiększenie częstości braku ciąży u samic kojarzonych z tymi samcami oraz zwiększenie częstości występowania martwych płodów w miotach (Dobrzyńska i wsp., 2012). Z kolei w przypadku ekspozycji samców dorosłych na dawkę 8000 mg/kg m.c./dzień obserwowano

zmniejszenie liczby płodów żywych w miotach (Dobrzyńska i wsp., 2007). Podobnie redukcję liczby płodów żywych w pokoleniu F1 notowano w następstwie podawania DEHP w paszy samcom i samicom myszy (Lamb i wsp., 1987). Inne badania wykazały, że narażenie na DEHP *in utero* i w okresie laktacji indukuje zwiększającą się zależnie od dawki śmiertelność postnatalną potomstwa (Moore i wsp., 2001). Podobne efekty odnotowano w następstwie narażania samców na DEHP w dawkach 2000 i 8000 mg/kg m.c./dzień przez 8 tygodni poprzedzających zapłodnienie (Dobrzyńska i wsp., 2007).

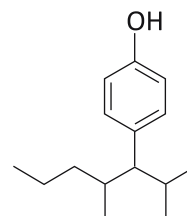
Prenatalne narażenie na DEHP indukuje u płodów widoczne wady rozwojowe oraz wady w budowie szkieletu (Dobrzyńska i wsp., 2012; Gray i wsp., 2000; Hellwig i wsp., 1997; Shiota i wsp., 2005). Podawanie ciężarnym samicom szczura DEHP w dawce co najmniej 1000 mg/kg m.c./dzień powoduje zmniejszenie liczby żywych płodów w miotach, ich ciężaru ciała oraz zwiększenie liczby ww. wad (Gray i wsp., 2000; Hellwig i wsp., 1997; Moore i wsp., 2001). Ponadto u potomstwa myszy narażanych na DEHP od 7. do 14. dnia ciąży stwierdzono w pokoleniach od F1 do F4 redukcję liczby plemników i pogorszenie ich jakości (Doyle i wsp., 2013).

Prekonceptyjne 8-tygodniowe podawanie DEHP dorosłym samcom myszy powoduje znaczne opóźnienie w zstąpieniu jąder samców pokolenia F1 (Dobrzyńska i wsp., 2007). Podobnie, u szczurów narażanych na DEHP podczas ciąży i laktacji obserwowano znaczne zwiększenie częstości występowania wad w układzie rozrodczym oraz nieprawidłowości w rozwoju seksualnym samców (Borch i wsp., 2004; Gray i wsp., 2000; Moore i wsp., 2001; Parks i wsp., 2000). Podawanie ciężarnym samicom metabolitu DEHP i ftalanu monobenzylu może być przyczyną zwiększenia liczby przypadków wnetrostwa u potomstwa (Ema i wsp., 2003). U potomstwa F1 szczurzy narażanych na DEHP podczas ciąży i podczas laktacji stwierdzono zmniejszenie odległości anogenitalnej i liczby plemników oraz pogorszenie ich jakości (Andrade i wsp., 2006; Dalsenter i wsp., 2006; Gray i wsp., 2000; Vo i wsp., 2009). U myszy DEHP redukuje ciężar jąder potomstwa samic narażanych podczas ciąży (Song i wsp., 2009) oraz zmniejsza ruchliwość gamet u potomstwa samców narażanych przez cały okres spermatogenezy (Dobrzyńska i wsp., 2012). Niektóre badania wykazały, że układ rozrodczy samców jest najbardziej wrażliwy na działanie DEHP we wczesnych etapach rozwoju (Gray i Beamand, 1984; Gray i Butterworth, 1980; Moore i wsp., 2001). Noriega i wsp. (2009) wykazali, że podawanie DEHP dojrzewającym samcom szczura Long-Evans i Sprague-Dawley powoduje opóźnienie w osiągnięciu dojrzałości płciowej oraz zmniejszenie ciężaru tkanek androgenozależnych. Gonady młodych niedojrzałych płciowo gryzoni są bardziej wrażliwe na uszkodzenia indukowane przez DEHP, a zmiany te mogą być obserwowane po krótszym okresie ekspozycji niż w przypadku dorosłych zwierząt (Dobrzyńska i wsp., 2012; Sjoberg i wsp., 1985). Podobnie jak w badaniach *in vivo*, mysie plemniki, które *in vitro* podawano

działaniu DEHP (1 µg/mL), wykazywały znacznie mniejszą zdolność reprodukcyjną (Huang i wsp., 2012).

Nonylofenol

Nonylofenol jest oleistą bezbarwną cieczą o charakterystycznym zapachu. Jest mieszaniną izomerów zawierających głównie p-nonylofenol. Budowę chemiczną NP przedstawiono na rycinie 4. Nonylofenol używany jest głównie do produkcji niejonowych środków powierzchniowo czynnych oraz żywic epoksydowych i fenolowych. Stosowany jest także jako dodatek do smarów oraz w produkcji chemikaliów rolniczych i w przemyśle oponiarskim. Ponadto, występuje w wielu produktach codziennego użytku, szczególnie w wyrobach zawierających PCW, takich jak opakowania do żywności, zabawki, folie, rury plastikowe oraz detergenty, środki dezynfekujące i owadobójcze, farby, pestycydy (Soares i wsp., 2008). Pojawiały się też informacje o wykryciu nonylofenolu i jego etoksylationu w odzieży produkowanej w Azji.



Ryc. 4. Budowa chemiczna nonylofenolu
Fig. 4. Chemical structure of nonylphenol

Obecność NP stwierdzono w próbach środowiskowych z różnych krajów. Wyniki opisano szczegółowo w pracy poglądowej (Careghini i wsp., 2015). Wykazano obecność NP w glebie w ilości 0,01–0,95 µg/kg suchej masy, w osadach dennych od 3,6 µg/kg do 72 mg/kg suchej masy. Stężenie NP w wodach gruntowych wynosiło 0,001–3,85 mg/m³, a w wodach powierzchniowych od 3×10⁻⁴ do 37,3 mg/m³ (Careghini i wsp., 2015). W wodach ściekowych stężenie tego związku wynosiło 0,05 µg/dm³, a w ściekach przemysłowych w USA 0,1–253 µg/dm³ (Diaz i Ventura, 2002; Kuch i Ballshmitter, 2000; Lee i wsp., 2000).

Narażenie ludzi na NP związane jest głównie z jego migracją z rur plastikowych do wody wodociągowej oraz do żywności z pojemników używanych podczas jej produkcji i przechowywania (Soto i wsp., 1991). Woda przechowywana w pojemnikach z PCW może zawierać 300 ng/L nonylofenolu (Guenther i wsp., 2002; Soto i wsp., 1991), a w plastikowych butelkach 15–300 µg/m³ (Loyo-Rosales i wsp., 2004). Znaczne stężenie NP stwierdzono w produktach spożywczych (0,1–100 µg/kg świeżej masy) oraz w napojach (< 7,7 µg/m³ do 0,30 mg/m³) z różnych krajów Europy. Najwyższe stężenie tego związku wykazano w marchwi (10,4 µg/kg świeżej masy), dyni (11,3 µg/kg świeżej masy), jabłkach (17,1 µg/kg świeżej

masy) oraz w owocach cytrusowych (29,5 µg/kg świeżej masy) (*Careghini i wsp.*, 2015). Dzienna dawka NP przyjmowana przez człowieka szacowana jest na 0,6 µg/kg (*EC Report*, 2002), 0,67–0,370 µg/kg może pochodzić z żywności (*Careghini i wsp.*, 2015), a 0,36–060 µg/kg z wody butelkowanej (*Loyo-Rosales i wsp.*, 2004). Obecność NP stwierdzono także w płynach ciała człowieka. Związek ten obecny był m.in. we krwi matek (4,5–33,4 ng/mL) we krwi pępowinowej (4,4–57,6 ng/mL), w łożysku (5,4–54,4 ng/g), a także w mleku ludzkim od < 1,87 do 160,1 ng/mL w 1 miesiącu oraz 27,2–104,8 ng/mL w 3. miesiącu po porodzie (*Huang i wsp.*, 2014).

Nonylofenol powoduje zaburzenia w funkcjonowaniu męskiego układu rozrodczego ryb, gadów i ssaków (*Cardinali i wsp.*, 2004; *Lee*, 1998; *Weber i wsp.*, 2002). Działa toksycznie na gonady męskie, powodując zmniejszenie ciężaru jąder i najądrzy, co często jest związane ze zmniejszoną produkcją komórek płciowych (*Aly i wsp.*, 2012; *Chitra i wsp.*, 2002; *Dobrzyńska*, 2012; *El-Dakdoky i Helal*, 2007; *Han i wsp.*, 2004). Nonylofenol redukuje żywotność i liczebność gamet męskich różnych gatunków ssaków (*Aly i wsp.*, 2012; *Chapin i wsp.*, 1999; *de Jager i wsp.*, 1999a; *Dobrzyńska*, 2011, 2012; *El-Dakdoky i Helal*, 2007; *Han i wsp.*, 2004; *Kimura i wsp.*, 2006; *Tiwari i Vanage*, 2013). Równocześnie ze zmniejszoną liczebnością plemników obserwowano także pogorszenie jakości gamet, m.in. zmniejszenie ich ruchliwości i zwiększenie częstości występowania plemników o nieprawidłowej morfologii (*Chapin i wsp.*, 1999; *de Jager i wsp.*, 1999b; *Dobrzyńska*, 2011, 2012; *Tiwari i Vanage*, 2013; *Zhang i wsp.*, 2003). Badania *Han i wsp.* (2004) wykazały, że NP uszkadza akrosomy plemników mysich. Inne badania wykazały opóźnienie reakcji akrosomalnej plemników mysich *in vitro* (*Shao i wsp.*, 2011). Wyniki kolejnych badań wskazują, że obecność NP zaburza równowagę pomiędzy utleniaczami i przeciwutleniaczami, powodując stres oksydacyjny w nasieniu szczurów (*Aly i wsp.*, 2012; *Chitra i wsp.*, 2002). Stres oksydacyjny może być odpowiedzialny za wystąpienie niekorzystnych zmian w gametach (*Chitra i Mathur*, 2004; *El-Dakdoky i Helal*, 2007; *Gong i Han* 2006). Nonylofenol indukuje apoptozę w męskich komórkach płciowych oraz w komórkach Sertoliego (*Chitra i wsp.*, 2002; *Gong i Han*, 2006). Indukuje również pęknięcie nici DNA w haploidalnych komórkach płciowych myszy (*Dobrzyńska*, 2011). Z kolei u szczurów NP wpływa na zmniejszoną produkcję testosteronu (*Laurenzana i wsp.*, 2002; *Ying i wsp.*, 2012).

Narażanie niedojrzałych płciowo szczurów laboratoryjnych przez 30 dni na NP w dawce 100 mg/kg dziennie powoduje opóźnienie w osiągnięciu przez nie dojrzałości płciowej, zaburzenia w funkcjonowaniu jąder i w procesie spermatogenezy, prowadzące do zmniejszonej produkcji gamet oraz indukuje zmiany histopatologiczne w jądrach (*Tan i wsp.*, 2003). Podobnie w przypadku podawania młodym zwierzętom NP w niższych dawkach przez 2 tygodnie notowano zmniejszenie liczebności gamet (*Herath i wsp.*, 2004). W badaniach *in vitro* obserwowano

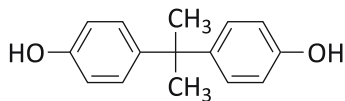
zwiększoną częstość występowania apoptozy w komórkach Sertoliego po 72-godzinnej hodowli w obecności NP (*Wang i wsp.*, 2003) oraz zmniejszenie produkcji testosteronu (*Murano i wsp.*, 1999; *Wu i wsp.*, 2010). W próbach nasienia pobranych od szczurów po 1–4-godzinnej inkubacji w obecności NP stwierdzono zmniejszenie ruchliwości gamet oraz integralności akrosomalnej (*Uguz i wsp.*, 2009).

Nonylofenol podawany w czasie ciąży i laktacji wpływa na stan zdrowia potomstwa ze szczególnym uwzględnieniem występowania zmian w męskim układzie rozrodczym. Narażanie ciężarnych samic szczura na NP w dawkach 80–200 mg/kg/dzień powoduje znaczne zmniejszenie liczby żywych płodów w miotach. U potomstwa w wieku 90 dni obserwowano zmniejszenie ciężaru jąder i prostaty, stężenia testosteronu w osoczu krwi i nasienia w najądrzach oraz zmiany histopatologiczne w jądrach. Ponadto stwierdzono zahamowanie procesów spermatogenezy i spermioogenezy (*Jie i wsp.*, 2010). Zaburzenia przebiegu spermatogenezy w następstwie narażania potomstwa za pośrednictwem ciężarnych i karmiących matek oraz młodych od urodzenia do 30. dnia życia obserwowali *McClusky i wsp.* (2007). U potomstwa myszy narażanych na NP od 5. do 20. dnia ciąży obserwowano większą śmiertelność okołoporodową płodów płci męskiej oraz zmniejszenie ciężaru ich jąder i najądrzy (*Kimura i wsp.*, 2006). Podawanie samicom szczura NP w dawkach 15–17 mg/kg przez 8 dni ciąży wpływa na zmniejszenie ciężaru najądrzy u męskiego potomstwa (*Hossaini i wsp.*, 2001).

Prekonceptyjne narażanie samców myszy pokolenia F0 na NP w dawce 50 mg/kg/dzień przez 8 tygodni skutkuje znacznym zmniejszeniem częstości zachodzenia w ciążę przez kojarzone z nimi samice, co może być spowodowane nieprawidłowościami w budowie plemników oraz zwiększoną częstością pęknięć nici DNA w haploidalnych komórkach płciowych (*Dobrzyńska*, 2012). Z kolei w doświadczeniach obejmujących narażenie na NP 3 pokoleń szczurów, wykazano zmniejszenie liczebności gamet w pokoleniu F2, chociaż nie notowano takiego efektu w pokoleniach F0 i F1 (*Chapin i wsp.*, 1999). Z kolei, *Kyselova i wsp.* (2003) wykazali redukcję ciężaru narządów płciowych, zarówno w pokoleniu F0, jak i F1 oraz zmniejszenie wielkości miotów w pokoleniu F2. Ponadto, badania *in vitro* wykazały znaczną wrażliwość nasienia ludzkiego na działanie nonylfenolu, który indukował fragmentację nici DNA już po zastosowaniu w dawce 1 µmol/L (*Anderson i wsp.*, 1997).

■ Bisfenol A

Bisfenol A (dian, 2,2-bis(p-hydroksyfenylo)propan) jest białym lub jasnobrązowym proszkiem, słabo rozpuszczalnym w wodzie. Budowę chemiczną BPA przedstawiono na rycinie 5. Bisfenol A stosowany jest głównie do produkcji tworzyw sztucznych; poliestrów (głównie



Ryc. 5. Budowa chemiczna bisfenolu A
Fig. 5. Chemical structure of bisphenol A

poliwęglanów, które są wykorzystywane m.in. do wytwarzania butelek dla niemowląt), polieterów, polisulfonów, żywic epoksydowych (m.in. wyściełających wewnętrzne powierzchnie puszek). Ponadto stosowany jest jako przeciwutleniacz w środkach spożywczych i kosmetycznych. Obecność BPA wykryto w takich produktach jak pojemniki do przechowywania żywności, wykonane z przezroczystych plastików butelki do karmienia niemowląt i do napojów, wewnętrzne powłoki metalowych puszek do napojów i żywności, cystern do przechowywania wody, mleka i wina, zabawki, papier termiczny, płyty kompaktowe, farby, kaski ochronne, części samochodowe, okna plastikowe, materiały do wypełnień dentystrycznych, soczewki i plastry opatrunkowe (Lyons, 2000; Markey i wsp., 2003).

Obecność BPA wykryto w środowisku naturalnym, w glebie w stężeniu 0,55–147 µg/kg suchej masy, w osadach dennych od <0,24 do 492 µg/kg suchej masy, w wodach gruntowych 0,001–20 mg/m³, w wodach powierzchniowych od <0,001 do 92 mg/m³ (Careghini i wsp., 2015). Stężenie BPA w powietrzu wynosiło 2–208 µg/m³ (Rudel i wsp., 2001).

Bisfenol A dostaje się do organizmu człowieka głównie drogą pokarmową oraz przez układ oddechowy i skórę. Może być uwalniany z tworzyw sztucznych, w skład których wchodzi do żywności, napojów i odżywek dla niemowląt, szczególnie jeżeli opakowanie jest podgrzewane, myte detergentem lub poddane zmianom mechanicznym (gniecenie, rozciąganie). Najbardziej narażoną grupą są niemowlęta i małe dzieci ze względu na stosunkowo niski ciężar ciała oraz powszechne użycie butelek, kubeczków, talerzyków, łyżeczek itp. wykonanych z tworzyw zawierających BPA. Związek ten może być również wmywany do śliny pacjentów po założeniu wypełnień dentystrycznych (Markey i wsp., 2003; Tyl i wsp., 2002). Obecność BPA wykazano w żywności w ilości 4–23 µg/puszka, w napojach 7–58 µg/g, w ślinie pacjentów stomatologicznych 90–913 µg po 1 godz. od założenia wypełnienia (Akingbemi i wsp., 2004). Stężenia BPA w produktach spożywczych pochodzących z różnych krajów wynosiły 0,1–790 µg/kg suchej masy, a w wodzie do picia i napojach 0,0073–0,86 µg/m³ (Careghini i wsp., 2015). Przykładowo, badania szwedzkie wykazały obecność BPA w rybach (2,5–29 µg/kg świeżej masy), mięsie (6,9–13 µg/kg), ziemniakach (2,2 µg/kg), w produktach mleczarskich (2,4 µg/kg) (Gyllenhammer i wsp., 2012). Basheer i wsp. (2004) oznaczali stężenie BPA w owocach morza (13,3–213,1 µg/kg świeżej masy), a Sun i wsp. (2006) w konserwach (32,8–164,5 µg/kg świeżej masy). Interesujące jest, że migracja BPA z nowych naczyń

stołowych dla niemowląt wynosiła 1–1,9 µg/kg roztworu, podczas gdy z wielokrotnie używanych 1,8–7,9 µg/kg (Lyons, 2000). Z kolei Brede i wsp. (2003) wykazali, że stężenie BPA w napoju z nowych butelek dla niemowląt wynosiło 0,2 µg/L, w używanych 51 dni – 8,4 µg/L, a w używanych 169 dni – 6,7 µg/L. Na podstawie wyników najnowszych badań dzienną dawkę BPA przyjmowaną przez ludzi oszacowano na 0,02–0,181 µg/kg dla dorosłych oraz na 0,22–0,33 µg/kg dla niemowląt (Careghini i wsp., 2015).

Obecność BPA wykryto także w płynach ciała człowieka. Badania przeprowadzone przez Calafat i wsp. (2005) wykazały w moczu średnio 1,28 µg/L BPA. Obecność BPA stwierdzono także w krwi matek, noworodków i w łóżysku w stężeniach odpowiednio 3,1; 2,3 oraz 12,7 mg/mL (Schonfelder i wsp., 2002). W badaniach przeprowadzonych w różnych krajach, opisanych w pracy poglądowej Dash i wsp. (2006) wykazano obecność BPA w moczu kobiet niebędących w ciąży w stężeniu 0,2–586,14 µg/L, podczas gdy w przypadku ciężarnych 0,05–29,43 µg/L, natomiast w moczu mężczyzn od < 0,4 do > 8,02 µg/L. Stężenie BPA w krwi mężczyzn wynosiło 0,38–1,49 µg/L, a w krwi kobiet niebędących w ciąży 0–2,9 µg/L. Ponadto, w nasieniu mężczyzn stwierdzono obecność BPA w ilości 0–12 µg/L.

Badania na zwierzętach laboratoryjnych, które narażano w okresie neonatalnym, młodzieńczym i po osiągnięciu dojrzałości płciowej, oraz badania *in vitro* wykazały, że bisfenol A działa toksycznie na jądra. Genotoksyczne działanie BPA związane jest z indukcją stresu oksydacyjnego oraz osłabieniem enzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych (Anjum i wsp., 2011; Chitra i wsp., 2003a; Meeker i wsp., 2010). Aydogan i wsp. (2010) wykazali, że BPA indukuje powstawanie reaktywnych form tlenu, które powodują powstawanie stresu oksydacyjnego w jądrach szczurów.

Narażanie różnych gatunków ssaków na BPA w różnych dawkach i w różnych okresach życia powoduje zmniejszenie liczebności gamet męskich (Al-Hiyasat i wsp., 2002; Chitra i wsp., 2003a, 2003b; Dobrzyńska i Radzikowska, 2013; Dobrzyńska i wsp., 2014; Herath i wsp., 2004; Pacchierotti i wsp., 2008; Park i wsp., 2004; Sakue i wsp., 2001; vom Saal i wsp., 1998). W wyniku podawania gryzoniom BPA obserwowano także zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości w budowie plemników (Aikawa i wsp., 2004; Dobrzyńska i Radzikowska, 2013; Dobrzyńska i wsp., 2014; Park i wsp., 2004; Toyama i wsp., 2004; Toyama i Yuasa, 2004), zmniejszenie ich ruchliwości (Aikawa i wsp., 2004; Chitra i wsp., 2003a, b; Park i wsp., 2004) oraz obniżenie ciężaru jąder i najądrzy (Akingbemi i wsp., 2004; Al-Hiyasat i wsp., 2002; Chitra i wsp., 2003a). Bisfenol A indukuje pęknięcia nici DNA w haploidalnych komórkach płciowych samców myszy (Dobrzyńska i Radzikowska, 2013). Pod wpływem działania BPA obserwowano występowanie zmian histopatologicznych w kanalikach nasiennych zwierząt laboratoryjnych (Dobrzyńska i wsp., 2014; Takao i wsp., 1999;

Tan i wsp., 2003; Toyama i wsp., 2004; Toyama i Yuasa, 2004). Zmiany powyższe występują nawet po zastosowaniu dawek BPA niższych niż 50 mg/kg dziennie, tj. najniższej dawki, po której zastosowaniu spodziewane jest wystąpienie jakiegokolwiek efektu (ang. *lowest observed adverse effect level*, LOAEL) (Richter i wsp., 2007).

Badania niektórych autorów wskazują na większą wrażliwość gamet zwierząt niedojrzałych płciowo. Zhang i wsp. (2013) podawali BPA myszom od 3. dnia życia przez okres od 19 do 47 dni. Liczebność i jakość gamet oceniano u zwierząt w wieku 7 tygodni i stwierdzono znaczne obniżenie powyższych parametrów. Herath i wsp. (2004) obserwowali, że podawanie BPA dojrzewającym płciowo szczurom przez 5 tygodni znacznie redukuje liczbę plemników oraz poziom testosteronu w osoczu krwi. W innych badaniach zanotowano mniejszą liczebność gamet u myszy, którym rozpoczęto 8-tygodniowe podawanie BPA w dawce 20 mg/kg/dzień w wieku 4,5 tygodni w porównaniu ze zwierzętami dojrzałymi płciowo. Równocześnie u zwierząt tych obserwowano znaczną degenerację spermatogoniów i spermatocytów oraz występowanie gigantycznych wielojądrzastych komórek w kanalikach nasiennych (Dobrzyńska i wsp., 2014). Podobne rezultaty uzyskali Toyama i Yuasa (2004) w wyniku narażania szczurów od 1. do 11. dnia życia. Zmiany histopatologiczne w jądrach samców pokolenia F1 obserwowali także Gamez i wsp. (2014) oraz Liu i wsp. (2013) w następstwie narażania szczurów podczas ciąży i laktacji. Ekspozycja na BPA podczas ciąży i laktacji wpływa również na obniżenie jakości nasienia w pokoleniu F1 poprzez zmniejszenie ruchliwości gamet i zwiększenie częstości występowania plemników o nieprawidłowej budowie (Viela i wsp., 2014).

Narażenie na BPA w okresie pre- lub neonatalnym może indukować anomalie męskiego układu rozrodczego, takie jak zwiększenie odległości anogenitalnej, powiększenie prostaty, zmniejszenie ciężaru jąder, produkcji testosteronu, liczby plemników oraz obniżenie ich jakości (Timms i wsp., 2005; Vandenberg i wsp., 2009; vom Saal i Hughes, 2005; Welshons i wsp., 2006). Ponadto, w następstwie ekspozycji na BPA w tym okresie mogą nastąpić komplikacje w przebiegu ciąży (Berger i wsp., 2008) oraz zwiększenie częstości występowania nowotworów po osiągnięciu dorosłości (Ho i wsp., 2006; Soto i wsp., 2008). Podawanie BPA myszom w okresie prenatalnym za pośrednictwem ciężarnych samic powoduje zmniejszoną ekspresję genów związanych z funkcjonowaniem komórek Sertoliego, a w konsekwencji oddziałuje na funkcje reprodukcyjne potomstwa męskiego (Tainaka i wsp., 2012). Podawanie BPA samicom szczurów w różnych okresach ciąży wpływa na zmniejszenie ciężaru jąder samców potomnych (Kim i wsp., 2003, Kubo i wsp., 2003). Inni autorzy obserwowali zmniejszenie ciężaru jąder u potomstwa myszy, którym podawano BPA podczas ciąży i laktacji (Kawai i wsp., 2003; Kobuto i wsp., 2004).

Al-Hiyasat i wsp. (2002) obserwowali zmniejszoną częstość zachodzenia w ciążę przez samice kojarzone

z samcami narażanymi uprzednio przez 30 dni na BPA. Podobne wyniki uzyskano w następstwie prekonceptyjnego 8-tygodniowego narażania samców myszy na BPA. Ponadto, obserwowano istotne zmniejszenie wielkości miotów, zmniejszenie liczby żywych płodów oraz zwiększoną śmiertelność postnatalną i obniżoną ruchliwość gamet w pokoleniu F1 (Dobrzyńska i wsp., submitted). Zhang i wsp. (2013) wykazali wolniejsze przybieranie na wadze potomstwa myszy narażanych na BPA od 3. do 47. dnia życia. Prekonceptyjne narażenie samców szczurów przez 6 dni na BPA indukuje występowanie dominujących mutacji letalnych, szczególnie w przypadku ekspozycji spermatyd i spermatocytów (Tiwari i Vanage, 2013). Narażenie zarówno samców, jak i samic myszy na BPA przed kojarzeniem może być przyczyną zwiększonej resorpcji płodów (Al-Hiyasat i wsp., 2002, 2004). Z kolei badania Peknicova i wsp. (2002), w których podawano BPA w małych dawkach trzem pokoleniom myszy, wykazały zmniejszenie wielkości miotów w pokoleniu drugim i trzecim oraz zmiany histopatologiczne w kanalikach nasiennych w pierwszej i drugiej generacji. Należy podkreślić, że badania epidemiologiczne dzieci z rodzin, w których co najmniej jedno z rodziców było narażone na BPA w okresie ciąży, wykazały związek takiej ekspozycji z niską wagą urodzinową w oraz skróconą odległością anogenitalną u noworodków (Miao i wsp., 2011).

■ Podsumowanie

Ksenoestrogeny (ftalany: BBP, DEHP, DBP oraz BPA i NP) powodują zmniejszenie liczebności gamet męskich, zwiększenie częstości występowania zmian morfologicznych oraz uszkodzeń DNA plemników. Szczególnie niebezpieczne może być długotrwałe narażenie ssaków na ksenoestrogeny oraz rozpoczęcie ich narażania przed osiągnięciem dojrzałości płciowej. Zmiany indukowane w gametach męskich mogą powodować mutacje prowadzące do zwiększonej śmiertelności pre- i postnatalnej potomstwa. W następstwie narażania na ksenoestrogeny pokolenia F0 u potomstwa w linii męskiej mogą wystąpić wady rozwojowe, opóźnienia w rozwoju i osiaganiu dojrzałości płciowej, zaburzenie stosunku płci, a także obniżenie jakości nasienia w pokoleniu F1. Duże rozpowszechnienie w środowisku ftalanów, nonylofenolu, bisfenolu A, może więc wpływać negatywnie na zdrowie reprodukcyjne. Aby tym skutkom zapobiec, należy w miarę możliwości ograniczyć kontakt z ksenoestrogenami osób dorosłych, a przede wszystkim dzieci. Szczególnie ważne jest unikanie podgrzewania żywności i napojów w puszkach i w pojemnikach plastikowych. Należy zwrócić uwagę na obecność ksenoestrogenów w zabawkach, artykułach pielęgnacyjnych, butelkach dla niemowląt i małych dzieci, a także w kosmetykach, detergentach i artykułach codziennego użytku. Dyrektywy Unii Europejskiej wprowadziły szereg ograniczeń, szczególnie dotyczących wprowadzania do obrotu

zabawek i artykułów dla dzieci zawierających ftalany i bisfenol A. Regulacje dotyczą szczególnie zabawek, które mają kontakt z buzią dziecka. Mimo to na rynek wciąż trafia wiele zabawek wyprodukowanych w Azji, które nie spełniają tych wymogów.

■ Piśmiennictwo

- Ablake M., Itoh M., Terayama H., Hayashi S., Shoji S., Naito M. *i wsp.*: Di-(2-ethylhexyl) phthalate induces severe aspermatogenesis in mice, however, subsequent antioxidant vitamins supplementation accelerates regeneration of the seminiferous epithelium. *Int J Androl.* 2004, 27 (5), 274–281.
- Agarwal D.K., Eustis S., Lamb J.C., Reel J.R., Kluwe W.M.: Effects of di(2-ethylhexyl) phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology, and reproductive performance of male rats. *Environ Health Perspect.* 1986, 65, 343–350.
- Agarwal D.K., Moroonpot R.R., Lamb J.J., Kluwe W.M.: Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems in male rats. *Toxicology.* 1985, 35 (3), 189–206.
- Ahmad R., Gautam A.K., Verma V., Sedha S., Kumar S.: Effects of in utero di-butyl phthalate and butyl benzyl phthalate exposure on offspring development and male reproduction of rat. *Environ Sci Pollut Res.* 2014, 21, 3156–3165.
- Aikawa H., Koyama S., Matsuda M., Nakahashi K., Akazome Y., Mori T.: Relief effect of vitamin A on the decreased motility of sperm and increased incidence of malformed sperm in mice exposed to bisphenol A. *Cell Tissue Res.* 2004, 315, 1119–1124.
- Akingbemi B.T., Sottas C.M., Koulouva A.I., Klinefelter G.R., Harddy M.P.: Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology.* 2004, 145, 592–603.
- Alam M.S., Andrina B.B., Tay T.W., Tsunekawa N.: Single administration of di(n-butyl) phthalate spermatogenesis in prepubertal rats. *Tissue Cells.* 2010, 142, 129–135.
- Al-Hiyasat A.S., Darmani H., Elbeticha A.M.: Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. *Eu. J Oral Sci.* 2002, 110, 163–167.
- Al-Hiyasat A.S., Darmani H., Elbeticha A.M.: Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. *Eur J Oral Sci.* 2004, 112, 267–272.
- Aly H.A., Domenech O., Banjar Z.M.: Effect of nonylphenol on male reproduction: analysis of rat epididymal biochemical markers and antioxidant defense enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012, 261 (2), 134–141.
- Anderson D., Dobrzyńska M.M., Basaran N.: Effects of various genotoxins and reproductive toxins in human lymphocytes and sperm in the Comet assay. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1997, 17, 29–43.
- Andrade A.J., Grande S.W., Talsness C.E., Gericke C., Grote K., Golembiewski A. *i wsp.*: A dose response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult male offspring rats. *Toxicology.* 2006, 228, 85–97.
- Anjum S., Rahman S., Kaur M., Ahmad F., Rashid H., Ansari R.A. *i wsp.*: Melatonin ameliorates bisphenol A-induced biochemical toxicity in testicular mitochondria of mouse. *Food Chem Toxicol.* 2011, 49, 2849–2854.
- Arcadi F.A., Costa C., Imperatore C., Marchese A., Rapisardi A., Salemi M. *i wsp.*: Oral toxicity of bis(2-ethylhexyl)phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. *Food Chem Toxicol.* 1998, 35, 963–970.
- Ashby J., Timwell H., Lefevre P.A., Odum J., Patson D., Millward S.W. *i wsp.*: Normal sexual development rats exposed to butyl benzyl phthalate from conception to weaning. *Regular Toxicol Pharmacol.* 1997, 26, 102–118.
- Aso S., Ehara H., Miyata K., Hosyuyama S., Shiraishi K., Umamo T.I. *i wsp.*: A two-generation reproductive toxicity study of butyl benzyl phthalate in rats. *J Toxicol Sci.* 2005, 30, 39–58.
- ATSDR. Toxicological profile for di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). Agency for Toxic Substances and Disease Registry, United States Public Health Service, Atlanta GA 2002.
- Auharek S.A., Franca L.R., McKinell C., Jobling M.S., Scott H.M., Sharpe R.M.: Prenatal plus postnatal exposure to di(n-butyl) phthalate and/or flutamide markedly reduces final Sertoli cell number in the rat. *Endocrinology.* 2010, 151, 2868–2875.
- Axelsson J., Rylander L., Rignell-Hydbom A., Giwercman A.: No secular trend over the last decade in sperm counts among Swedish men from the general population. *Human Reprod.* 2011, 26 (5), 1012–1016.
- Aydogan M., Korkmaz A., Barlas N., Kolankaya D.: Pro-oxidant effect of vitamin C coadministration with bisphenol A, nonylphenol, and octylphenol on the reproductive tract of male rats. *Drug Chem Toxicol.* 2010, 33, 193–203.
- Barlow N.J., McIntyre B.S., Foster P.M.: Male reproductive tract lesions at 6, 12, and 18 months of age following in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol Pathol.* 2004, 32, 79–90.
- Basheer C., Lee H.K., Tan K.S.: Endocrine disrupting alkylphenols and bisphenol-A in coastal waters and supermarket seafood from Singapore. *Mar Pollute Bull.* 2004, 48, 1145–1167.
- Berger R.G., Shaw J., deCatanzaro D.: Impact of acute bisphenol-A exposure upon intrauterine implantation of fertilized ova and urinary levels of progesterone and 17 β -estradiol. *Reprod Toxicol.* 2008, 26, 94–99.
- Bilińska B., Schmalz-Frączek B., Kotula M., Carreau S.: Photoperiod-dependent capability of androgen aromatization and the role of estrogens in the bank vole testis visualized by means of immunohistochemistry. *Mol Cell Endocrinol.* 2001, 178, 189–198.
- Bilińska B., Wiszniewska B., Kosiniak-Kamysz K., Kotula-Balak M., Gancarczyk M., Hejmej A. *i wsp.*: Hormonal status of male reproductive system: androgens and estrogens in the testis and epididymis. In vivo and in vitro approaches. *Reprod Biol.* 2006, 6 (Suppl 1), 43–58.
- Boekelheide K., Johnson K.J., Richburg J.H.: Sertoli cell toxicants, In: Skinner M.K., Griswold M.D. (Eds.), Sertoli cell biology. Elsevier Academic Press, San Diego, 2004.
- Bonde J.P., Giwercman A.: Occupational hazard to male fecundity. *Reprod Med Rev.* 1995, 4, 59–73.
- Borch J., Ladefoged O., Hass U., Vinggaard A.M.: Steroidogenesis in fetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in fetal, prepubertal and adult male rats. *Reprod Toxicol.* 2004, 18 (1), 53–61.
- Boyle P., Kaye S., Robertson A.G.: Changes in testicular cancer in Scotland. *Eur J Canc Clin Oncol.* 1987, 23, 827–830.
- Brede C., Fjeldal P., Skjevrak I., Herikstad H.: Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam.* 2003, 20, 684–689.
- Calafat A.M., Kuklenyik Z., Reidy J.A., Caudill S.P., Ekong J., Needham L.L.: Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect.* 2005, 113, 391–395.
- Cardinali M., Maradonna F., Olivetto I., Bortoluzzi G., Mosconi G., Polzonetti-Magni A.M. *i wsp.*: Temporary impairment of reproduction in freshwater teleost exposed to nonylphenol. *Reprod Toxicol.* 2004, 18 (4), 597–604.
- Careghini A., Mastorgio A.F., Saponaro S., Sezenne E.: Bisphenol A, nonylphenols, benzophenones, and benzotriazoles in soil, groundwater, surface water, sediments, and food: a review. *Environ Sci Pollut Res.* 2015, 22, 5711–5741.
- Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E.: Evidence for decreasing quality of semen during past. *Br Med J.* 1992, 305, 609–613.

- Chapin R.F., Delaney J., Wang Y., Lanning L., Davis B., Collins B. *i wsp.*: The effect of 4-nonylphenol in rats: A multigeneration reproductive study. *Toxicol Sci.* 1999, 52, 80–91.
- Chen J.A., Liu H., Shu W.: Analysis of di-n-butyl phthalate and other organic pollutants in Chongqing women undergoing parturition. *Environ Pollut.* 2008, 156 (3), 849–853.
- Chitra K.C., Latchoumycandane C., Mathur P.P.: Effect of nonylphenol on the antioxidant system in epididymal sperm of rats. *Arch Toxicol.* 2002, 76, 545–551.
- Chitra K.C., Latchoumycandane C., Mathur P.P.: Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology.* 2003a, 185, 119–127.
- Chitra K.C., Mathur P.P.: Vitamin E prevents nonylphenol induced oxidative stress in testes of rats. *Ind J Exp Biol.* 2004, 42, 220–223.
- Chitra K.C., Rao K.R., Mathur P.P.: Effect of bisphenol A and vitamin C on epididymis of adult rats: a histopathological and biochemical study. *Asian J Androl.* 2003b, 5, 203–208.
- CIRC (Cosmetic Ingredient Review Committee). Final report on the safety assessment of dibutyl phthalate, dimethyl phthalate and diethyl phthalate. *J Am Coll Toxicol.* 1985, 4, 267–303.
- Colborn T., Clement C.: *Advances in modern environmental toxicology. Vol. XXI. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection.* Princeton Scientific Publishing Co. Inc, Princeton 1992.
- Dalsenter P.R., Santana G.M., Grande S.W., Andrade A.J., Araujo S.L.: Phthalate affect the reproductive function and sexual behavior of male Wistar rats. *Human Exp Toxicol.* 2006, 25, 297–303.
- Dash C., Marcus M., Terry P.D.: Bisphenol A: Do recent studies of health effects among human inform the long-standing debate? *Mutat Res.* 2006, 613, 68–75.
- De Jager C., Bornman M.S., Oosthuizen J.M.: The effect of p-nonylphenol on the fertility potential of male rats after gestational, lactational and direct exposure. *Andrologia.* 1999a, 31, 107–113.
- De Jager C., Bornman M.S., van der Horst G.: The effect of p-nonylphenol, an environmental toxicant with oestrogenic properties, on fertility potential in adult male rats. *Andrologia.* 1999b, 31, 99–106.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). W: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe-Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten.* 35. Red. H. Greim H, Ergänzungslieferung, Wiley-VCH, 2002.
- Diaz A., Ventura F.: Simultaneous Determination of Estrogenic Short Ethoxy Chain Nonylphenols and Their Acidic Metabolites in Water by an In-Sample Derivatization/Solid-Phase Microextraction Method. *Anal Chem.* 2002, 74 (15), 3869–3876
- Diel P.: Tissue-specific estrogenic response and molecular mechanisms. *Toxicol Lett.* 2002, 127, 217–224.
- Dobrzyńska M.M.: Male-mediated effects in mice exposed to nonylphenol or to a combination of X-rays and nonylphenol. *Drug Chem Toxicol.* 2012, 35 (1), 36–42.
- Dobrzyńska M.M., Czajka U., Tyrkiel E.J.: Male-mediated F1 effects in mice exposed to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). W: *Male-mediated developmental toxicity.* Red. D. Anderson, M.H. Brinkworth. RSC Publishing 2007.
- Dobrzyńska M.M., Gajowik A., Radzikowska J., Tyrkiel E.J., Jankowska-Steifer E.A.: Male-mediated F1 effects in mice exposed to bisphenol A alone or in combination with irradiation. *Mutat Res.* 2015 (submitted).
- Dobrzyńska M.M., Jankowska-Steifer E.A., Tyrkiel E.J., Gajowik A., Radzikowska J., Pachocki K.A.: Comparison of the effects of bisphenol A alone and in a combination with X-irradiation on sperm count and quality in male adult and pubescent mice. *Environ Toxicol.* 2014, 29 (11), 1301–1313.
- Dobrzyńska M.M., Radzikowska J.: Genotoxicity and reproductive toxicity of bisphenol A and X-rays-bisphenol A combination in male mice. *Drug Chem Toxicol.* 2013, 36 (1), 10–26.
- Dobrzyńska M.M., Tyrkiel E.J., Derezińska E., Pachocki K.A., Ludwicki J.K.: Two generation reproductive and developmental toxicity following subchronic exposure of pubescent male mice to di(2-ethylhexyl)phthalate. *Ann Agric Environ Med.* 2012, 19 (1), 31–37.
- Dobrzyńska M.M., Tyrkiel E.J., Hernik A., Derezińska E., Góralczyk K., Ludwicki J.K.: The effects of di-n-butyl phthalate on the germ cells of laboratory mice. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2009, 60 (4), 317–324.
- Dobrzyńska M.M., Tyrkiel E.J., Pachocki K.A.: Developmental toxicity in mice following paternal exposure to Di-N-butyl-phthalate. *Biomed Environ Sci.* 2011, 24 (5), 569–578.
- Dobrzyńska M.M.: Combined action of X-rays and nonylphenol on mouse sperm. *Cent Eur J Biol.* 2011, 6 (3), 320–329.
- Dostal L.A., Chapin R.E., Stefanski S.A., Harris M.W., Schwetz B.A.: Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl) phthalate and the recovery of fertility as adults. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1988, 95, 104–121.
- Doyle T.J., Bowman J.L., Windell V.L., McLean D.J., Kim K.H.: Transgenerational effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on testicular germ cell associations and spermatogonial stem cells in mice. *Biol Reprod.* 2013, 88 (5), 112, 1–15.
- Duty S.M., Silva M.J., Barr D.B., Brock J., Ryan L., Chen Z. *i wsp.*: Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology.* 2003a, 14, 269–277.
- Duty S.M., Singh N.P., Silva M.J., Barr D.B., Brock J.W., Ryan L. *i wsp.*: The relationship between environmental exposure to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environ Health Perspect.* 2003b, 1119, 1164–1169.
- EC Report. 4-Nonylphenol (Branched) and Nonylphenol. Summary risk assessment report. European Communities. 2002.
- El-Dakdoky M.E., Helal M.A.: Reproductive toxicity of male mice after exposure to nonylphenol. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2007, 79, 188–191.
- Ema M., Amano H., Itami T., Kawasaki H.: Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett.* 1993, 69, 197–203.
- Ema M., Miyawaki E., Kawashima K.: Effects of dibutyl phthalate on reproductive function in pregnant and pseudopregnant rats. *Reprod Toxicol.* 2000, 14, 13–19.
- Ema M., Miyawaki E., Kawashima K.: Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. *Toxicol Lett.* 1998, 98 (1-2), 87–93
- Ema M., Miyawaki E.: Effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given butyl benzyl phthalate during late pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2002, 16 (1), 71–76.
- Ema M., Miyawaki N.E., Hirose A., Kamata E.: Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. *Reprod Toxicol.* 2003, 17, 407–412.
- Faouzi A., Dine T., Gressier B., Kambia K., Lucky M., Pagniez D. *i wsp.*: Exposure of hemodialysis patients to di-2-ethylhexyl phthalate. *Int J Pharmacol.* 1999, 180, 113–121.
- Filipiak E., Suliborska D., Leszczyńska M., Walczak-Jędrzejowska R., Oszukowska E., Marchlewska K. *i wsp.*: Estrogen receptor alpha localization in the testis of men normal spermatogenesis. *Folia Histochem Cytobiol.* 2012, 50 (3), 340–345.

- Fisher J.S., Macpherson S., Marchetti N., Sharpe R.M.: Human "testicular dysgenesis syndrome": a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Human Reprod.* 2003, 18, 1383–1394.
- Fromme H., Lahrz T., Piloty M., Gebhart H., Oddoy A., Rüden H.: Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany). *Indoor Air* 2004, 14, 188–195.
- Fukuoto H., Tanimoto T., Zhou Y., Hayakawa T.: Mechanism of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol.* 1989, 9, 277–289.
- Gamez J.M., Penalba R., Cardoso N., Ponzó O., Carbone S., Pandolfi M. *in vivo*: Low dose of bisphenol A impairs the reproductive axis of prepubertal male rats. *J Physiol Biochem.* 2014, 70 (1), 239–246.
- Giribabu N., Sainath S.B., Sreenivasula Reddy P.: Perinatal di-n-butyl phthalate exposure alters reproductive function at adulthood in male rats. *Environ Toxicol.* 2014, 29 (5), 534–544.
- Gong Y., Han X.: Nonylphenol induced oxidative stress and cytotoxicity in testicular Sertoli cells. *Reprod Toxicol.* 2006, 22, 623–630.
- Gray L.E. Jr., Satby J., Furr J., Price M., Veeramachaneni D.N., Parks L.: Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci.* 2000, 58, 350–365.
- Gray T.J., Beaman J.A.: Effect of some phthalates esters and other testicular toxins on primary cultures of testicular cells. *Food Chem Toxicol.* 1984, 22, 123–131.
- Gray T.J., Butterworth K.R.: Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch Toxicol Suppl.* 1980, 4, 432–455.
- Guenther K., Heinke V., Thiele B., Kleist E., Prast H., Raecker T.: Endocrine disrupting nonylphenols are ubiquitous in food. *Environ Sci Technol.* 2002, 36, 1676–1680.
- Gyllenhammer I., Glynn A., Darnerud P.O., Lignell S., van Delft R., Aune M.: 4-Nonylphenol and bisphenol A in Swedish nursing women. *Environ Int.* 2012, 43, 21–28.
- Han X.D., Tu Z.G., Gong Y., Shen S.N., Wang X.Y., Kang L.N. *in vivo*: The toxic effects of nonylphenol on the reproductive system of male rats. *Reprod Toxicol.* 2004, 19, 215–221.
- Hauser R., Calafat A.M.: Phthalates and human health. *Occupat Environ Med.* 2005, 62, 806–818.
- Hauser R., Meeker J.D., Singh N.P., Silva M.J., Ryan L., Duty S *in vivo*: DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod.* 2007, 22, 88–95.
- Heindel J.J., Chapin R.E.: Inhibition of FSH-stimulated c-AMP accumulation by mono(2-ethylhexyl)phthalate in primary rat Sertoli-cell cultures. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1989, 97, 372–385.
- Heindel J.J., Powell C.J.: Phthalate esters effects on rat Sertoli cell function in vitro, effects of phthalatic side chain and age of animal. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1992, 115, 116–123.
- Hejmej A., Kotula-Balak M., Galas J., Bilińska B.: Effects of 4-tert-octylphenol on the testes and seminal vesicles in adult male bank voles. *Reprod Tox.* 2011, 31 (1), 95–105.
- Hejmej A., Kotula-Balak M., Górowska E., Bilińska B.: Badania nad rolą estrogenów w gonadzie męskiej. W: Układ płciowy męski – badania kliniczne i doświadczalne. Red. M. Piasecka. Wyd. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2013, 282–291.
- Hellwig J., Freudenberger J., Jackh R.: Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol.* 1997, 35, 501–512.
- Herath C.B., Jin W., Watanabe G., Arai K., Suzuki A.K., Taya K.: Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive function in pubertal rats. *Endocrine.* 2004, 25, 163–172.
- Heudorf U., Mersch-Sundermann V., Angerer J.: Phthalates: Toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health.* 2007, 210 (5), 623–634.
- Hirosawa N., Yano K., Suzuki Y., Sakamoto Y.: Endocrine disrupting effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate on female rats and proteome analysis of their pituitaries. *Proteomics.* 2006, 6, 958–971.
- Ho S.M., Tang W.Y., Belmonte de Frausto J., Prins G.S.: Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res.* 2006, 66, 5624–5632.
- Hossaini A., Dalgaard M., Vinggaard A.M., Frandsen H., Larsen J.J.: In utero reproductive study in rats exposed to nonylphenol. *Reprod Toxicol.* 2001, 15, 537–543.
- Huang P.C., Tien C.J., Sun Y.M., Hsieh C.Y., Lee C.C.: Occurrence of phthalates in sediment and biota: relationship to aquatic factors and the biota sediment accumulation factor. *Chemosphere.* 2008, 73, 539–544.
- Huang X.F., Li Y., Gu Y.H., Liu M., Xu Y., Sun F. *in vivo*: The effects of di-(2-ethylhexyl)-phthalate exposure on fertilization and embryonic development in vitro and testicular genomic mutation in vivo. *PLoS One.* 2012, 7 (11), 1–7.
- Huang Y.F., Wang P.W., Huang L.W., Yang W., Yu C.J., Yang S.H. *in vivo*: Nonylphenol in pregnant women and their matching fetuses: Placental transfer and potential risks of infants. *Environ Res.* 2014, 134, 143–49.
- Ishihara M., Itoh M., Miyamoto K., Suna S., Takeuchi Y., Takenaka I. *in vivo*: Spermatogenic disturbance induced by di-(2-ethylhexyl) phthalate is significantly prevented by treatment with antioxidant vitamins in the rat. *Int J Androl.* 2000, 23 (2), 85–94.
- Jeng H.A., Yu L.: Alterations in sperm quality and hormone levels by polycyclic aromatic hydrocarbons on airborne particulate. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2008, 43, 675–681.
- Jie X., Yang W., Jie Y., Hashim J.H., Liu X.Y., Fan Q.Y. *in vivo*: Toxic effect of gestational exposure to nonylphenol on F male rats. *Birth Defects Res B.* 2010, 89 (5), 418–428.
- Jobling M.S., Hutchinson G.R., van den Driesche S., Sharpe R.M.: Effects of di(n-butyl) phthalate exposure on foetal rat germ-cell number and differentiation: identification of age-specific windows of vulnerability. *Int J Androl.* 2011, 34, 886–896.
- Jobling S., Reynolds T., White R., Parker M.G., Sumpter J.P.: A variety of environmentally persistent chemicals including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect.* 1995, 103, 582–587.
- Jones H.B., Garside D.A., Liu R., Roberts J.C.: The influence of phthalate esters on Leydig cell structure and function in vitro and in vivo. *Exp Mol Pathol.* 1993, 58 (3), 179–193.
- Jorgensen N., Joensen U.N., Jensen T.K., Jensen M.B., Almstrup K., Olesen I.A. *in vivo*: Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ.* 2012, 2, 1–13.
- Kamrin M.A.: Phthalate risks, phthalate regulation and public health: A review. *J Toxicol Environ Health Part B.* 2009, 12, 157–174.
- Kavlock R., Barr D., Boekelheide K., Breslin W., Breyse P., Chapin R. *in vivo*: NTP-CERHR expert panel update on the reproductive and developmental toxicity on di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Reprod Toxicol.* 2006, 22, 291–399.
- Kavlock R., Boekelheide K., Chapin R., Cunningham M., Faustman E., Foster P. *in vivo*: NTP Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di-n-butyl phthalate. *Reprod Toxicol.* 2002, 16, 453–487.
- Kawai K., Nozaki T., Nishikata H., Aou S., Takii M., Kubo C.: Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice. The effects of fetal exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2003, 111 (2), 175–178.
- Kim H.S., Kim T.S., Shin J.H., Moon H.J., Kang I.H., Kim I.Y. *in vivo*: Neonatal exposure to di(n-butyl) phthalate (DBP) alters male reproductive-tract development. *J Toxicol Environ Health A.* 2004, 67 (23-24), 2045–2060.

- Kim P., Lee N., Hwang S.: The bisphenol A modulator of pregnancy in rats. *Kor J Environ Health Soc.* 2003, 29 (4), 27–34.
- Kim T.S., Jung K.K., Kang I.H., Back J.H., Nam H.S., Hong S.K. *i wsp.*: Effects of in utero exposure to di(n-butyl) phthalate on development of male reproductive tracts in Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A.* 2010, 73 (21-22), 1544–1559.
- Kim Y.H., Lee J., Moon S.H.: Degradation of an endocrine disrupting chemical, DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate] by *Fusarium oxysporium* f. sp. *pisi* cutinase. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2003, 63, 75–80.
- Kimura N., Kimura T., Suzuki M., Totsukawa K.: Effect of gestational exposure to nonylphenol on the development and fertility of mouse offspring. *J. Reprod Dev.* 2006, 52 (6), 789–795.
- Klymenova E., Swanson C., Boekelheide K., Gaido K.W.: Exposure in utero to di(n-butyl) phthalate alters the vimentin cytoskeleton of fetal rat Sertoli cells and disrupts Sertoli cell-gonocyte contact. *Biol Reprod.* 2005, 73, 482–490.
- Kobuto H., Amakawa M., Shishibori T.: Exposure to bisphenol A during embryonic/fetal life and infancy increases oxidative injury and causes underdevelopment of the brain and testis in mice. *Life Sci.* 2004, 74, 2931–2940.
- Koo H.J., Lee B.M.: Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J Toxicol Environ Health Part A.* 2004, 67, 1901–1914.
- Kotula-Balak M., Chojnacka K., Hejmej A., Galas J., Satola M., Bilinska B.: Does 4-tert-octylphenol affect estrogen signaling pathways in bank vole Leydig cells and tumor mouse Leydig cells in vitro? *Reprod Toxicol.* 2013, 39, 6–16.
- Kotula-Balak M., Grzmil P., Chojnacka K., Andryka K., Bilinska B.: Do photoperiod and endocrine disruptor 4-tert-octylphenol effect on spermatozoa of bank vole (*Clethrionomys glareolus*)? *Gen Comp Endocrinol.* 2014, 201, 21–29.
- Kotula-Balak M., Pocheć E., Hejmej A., Duda M., Bilinska B.: Octylphenol affects morphology and steroidogenesis in mouse tumor Leydig cells. *Toxicol in Vitro.* 2011, 25 (5), 1018–1026.
- Kubo K., Arai O., Omura M., Watanabe R., Ogata R., Aou S.: Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behaviour in rats. *Neurosci Res.* 2003, 45 (3), 345–356.
- Kuch H.M., Ballschmiter K.: Determination of endogenous and exogenous estrogens in effluents from sewage treatment plants at the ng/L-level. *Fresenius J Anal Chem.* 2000, 366 (4), 392–395
- Kula K., Słowikowska-Hilczler J., Walczak-Jędrzejowska R., Kula P., Oszukowska E., Marchlewska K. *i wsp.*: Znaczenie fizjologiczne estrogenów u mężczyzn – przełom w endokrynologii. *Materiały Zjazdowe IV Konferencja Sekcji Endokrynologii Molekularnej PTE, Poznań, 2–3.10.2004*
- Kula K., Walczak-Jędrzejowska R., Słowikowska-Hilczler J., Oszukowska E.: Estradiol enhances the stimulatory effect of FSH on testicular maturation and contributes to precocious initiation of spermatogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2001, 178 (1-2), 89–97.
- Kwack S.J., Kim K.B., Kim H.S., Lee B.M.: Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J Toxicol Environ Health A.* 2009, 72, 1446–1454.
- Kyselova V., Peknicova J., Buckiova D., Bouelik M.: Effect of nonylphenol and resveratrol on body and organ weight and in vivo fertility of outbred CD-1 mice. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003, 1, 30.
- Lamb J.C. 4th, Chapin R.E., Teaque J., Lawton A.D., Reel J.R.: Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1987, 88, 255–269.
- Langauer-Lewowicka H. I Pawlas K.: Związki endokrynnie czynne – prawdopodobieństwo niepożądanego działania środowiskowego. *Endocrine disrupting chemicals – probability of adverse environmental effect. Med. Środ. – Environ Med.* 2015, 15(1), 7–11.
- Latini G., De Felice C., Verrotti A.: Plasticizers, infant nutrition and reproductive health. *Reprod Toxicol.* 2004, 19, 27–33.
- Laurenzana E.M., Balasubramanian G., Weis C., Blaydes B., Newbold R.R., Delclos K.B.: Effect of nonylphenol on serum testosterone levels and testicular steroidogenic enzyme activity in neonatal, pubertal, and adult rats. *Chem Biol Interact.* 2002, 139 (1), 23–41.
- Lee H-B., Peart T.E., Gris G., Chan J.: Endocrine-disrupting chemical in industrial wastewater samples in Toronto, Ontario. *Water Qual Res J Canada.* 2000, 37(2), 459–472.
- Lee K.Y., Shibutani M., Takagi H., Kato N., Takigami S., Uneyama C. *i wsp.*: Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from gestation through lactation. *Toxicology.* 2004, 203, 221–238.
- Lee P.C.: Disruption of male reproductive tract development by administration of the xenoestrogen, nonylphenol, to male newborn rats. *Endocrine.* 1998, 9 (1), 105–111.
- Lehmann K.P., Philips S., Sar M., Foster P.M., Gaido K.W.: Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male exposed to di(n-butyl)phthalate. *Toxicol Sci.* 2004, 81, 60–68.
- Li W.L., Ji Y.B., Yang Y.N., Yang B.: Reproductive toxicity and functional mechanism the environmental hormone butyl benzyl phthalate. *Huan Jing Ke Xue.* 2004, 25 (1), 1–6.
- Lin L., Zheng L.X., Gu Y.P., Wang J.Y., Zhang Y.H., Song W.M.: Levels of environmental endocrine disruptors in umbilical cord blood and maternal blood of low-birth-weight infants. *Zhonghua Yu Fang Ti Xue Za Zhi.* 2008, 42 (3), 177–180.
- Lin S., Ku H.S., Su P.H., Chen J.W., Huang P.C., Angerer J. *i wsp.*: Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan. *Chemosphere.* 2011, 82, 947–955.
- Liu X.L., Chen X.Y., Wang Z.G., Shen T., Zhao H.: Effects of exposure to bisphenol A during pregnancy and lactation on the testicular morphology and caspase-3 protein expression of ICR pups. *Biomed Rep.* 2013, 1 (3), 420–424.
- Loyo-Rosales J.F., Rosales-Rivera G.C., Lynch A.M., Rice C.P., Torrents A.: Migration of nonylphenol from plastic containers to water and a milk surrogate. *J Agr Food Chem.* 2004, 52, 2016–2020.
- Lyons G.: Bisphenol A. A known endocrine disruptor. A WWF European Toxics programme report. WWF-UK 2000.
- Mahood I.K., Scott H.M., Brown R., Hallmark N., Walker M., Sharpe R.M.: In utero exposure to di (n-butyl) phthalate and testicular dysgenesis. Comparison of fetal and adult endpoints and their dose sensitivity. *Environ Health Perspect.* 2007, 115, 55–61.
- Markey C.M., Coombs M.A., Sonnenschien C., Soto A.M.: Mammalian development in a changing environment. Exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity and steroid hormone target organs. *Evol Dev.* 2003, 5 (1), 67–75.
- Markey C.M., Rubin B.S., Soto A.M., Sonnenschien C.: Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. *J Steroid Biochem.* 2002, 83, 235–244.
- Marsman D.: NTP technical report on the toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) administered in feed to F344/N rats and B6C3F1 Mice. *Toxic Rep Ser.* 1995, 30, 1–65.
- McClusky L.M., de Jager C., Bornman M.S.: Stage-related increase in the proportion of apoptotic germ cells and altered frequencies of stages in the spermatogenic cycle following gestational, lactational, and direct exposure of male rats to p-nonylphenol. *Toxicol Sci.* 2007, 95 (1), 249–256.
- McKinnell C., Sharpe R.M., Mahood K., Hallmark N., Scott H., Ivell L. *i wsp.*: Expression of insulin-like factor 3 protein in the rat testis during fetal and postnatal development and in relation to cryptorchidism induced by in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. *Endocrinology.* 2005, 146, 4536–4544.

- Meeker J.D., Shelley E., Toth T.L., Wright D.L., Calafat A.M., Trisini A.T. i wsp.: Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from infertility clinic. *Reprod Toxicol.* 2010, 30, 532–539.
- Miao M., Yuan W., He Y., Zhou Z., Wang J., Gao E. i wsp.: In utero exposure to bisphenol A and angiogenital distance of male offspring, *Birth Def. (Part A)*. 2011, 91, 867–872.
- Moore R.W., Rudy T.A., Lin T.M., Ko K., Peterson R.E.: Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer Di(2-ethylhexyl)phthalate. *Environ Health Perspect.* 2001, 109, 229–237.
- Murano E.P., Derk R.C., de Leon J.H.: Biphasic effects of octylophenol on testosterone biosynthesis by cultured Leydig cells from neonatal rats. *Reprod Toxicol.* 1999, 13, 451–462.
- Myrchrest E., Cattley R.C., Foster P.M.D.: Male reproductive tract malformations in rat following gestational and lactational exposure to di(n-butyl) phthalate; an antiandrogenic mechanism? *Toxicol Sci.* 1998, 43, 47–60.
- Myrchrest E., Sar M., Wallace D.C., Cattley R.C., 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, 19–28.
- Nagao T., Ohta R., Marumo H., Shindo T., Yoshimura S., Otto H.: Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two generation reproductive study. *Rep Toxicol.* 2000, 14, 513–532.
- Nagorka R., Conrad A., Scheller C., Süßenbach B., Moriske H.J.: Weichmacher und Flammschutzmittel im Hausstaub – Teil 1: Phthalate. *Gefahrstoffe-Reinhalung der Luft.* 2010, 70 (3), 70–76.
- Nakamiya K., Hashimoto S., Ito H., Edmonds J.S., Yasuhara A., Morita M.: Microbial treatment of bis(2-ethylhexyl) phthalate in polyvinyl chloride with isolated bacteria. *J Biosci Bioeng.* 2005, 99, 115–119.
- Noriega N.C., Howdeshell K.L., Furr J., Lambright C.R., Wilson V.S., Gray L.E. Jr.: Pubertal administration of DEHP delays puberty, suppresses testosterone production, and inhibits reproductive tract development in male Sprague-Dawley and Long-Evans rats. *Toxicol Sci.* 2009, 111, 163–178.
- NTP – National Toxicology Program NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies on butyl benzyl phthalate (CAS No 85-68-7) in rats (Feed Studies). *Nat Toxicol Program Tech Rep Ser.* 1997, 458, 1–195.
- NTP-CERHR: Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di-n-butyl phthalate (DBP). *NIH Publ. No 03-4486*, 2003.
- O'Donnell L., Robertson K.M., Jones M.E., Simpson E.R.: Estrogen and spermatogenesis. *Endocrin Rev.* 2001, 22, 289–318.
- Pacchierotti F., Ranaldi R., Eichenlaub-Ritter U., Attia S., Adler I.D.: Evaluation of aneugenic effects of bisphenol A in somatic and germ cells of the mouse. *Mutat Res.* 2008, 651, 64–70.
- Pant N., Pant A., Shukla M., Mathur N., Gupta Y., Saxena D.: Environmental and experimental exposure of phthalate esters: the toxicological consequence on human sperm. *Hum Exp Toxicol.* 2011, 6, 507–514.
- Park D.H., Jang H.Y., Park C.K., Cheong H.T., Kim C.I., Yank B.H.: Effect of bisphenol A administration on reproductive characteristic and blood metabolite in mice. *J Anim Sci Technol.* 2004, 46, 957–966.
- Parks L.G., Ostby J.S., Lambright C.R., Abbott B.D., Klinefelter G.R., Barlow N.J. i wsp.: The plasticizer diethylhexyl phthalate induced malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol Sci.* 2000, 58, 339–349.
- Parmar D., Srivastava S.P., Seth P.K.: Effect of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on spermatogenesis in adult rats. *Toxicology.* 1986, 42, 47–55.
- Peknicová J., Kyselová V., Buckiová D., Boubelík M.: Effect of an endocrine disruptor on mammalian fertility. Application of monoclonal antibodies against sperm proteins as markers for testing sperm damage. *Am J Reprod Immunol.* 2002, 47(5), 311–318.
- Pfieger-Bruss S., Scuipe H.C., Schill W.: The male reproductive system and its susceptibility to endocrine disrupting chemicals. *Andrologia.* 2004, 36337–36345.
- Piersma A.H., Verkoef A., Biesebeek J.B., Pieters M.N., Slab W.: Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat urinary, a multiple dose study design. *Reprod Toxicol.* 2000, 14, 417–425.
- Poon R., Lecavalier P., Mueller R., Valli V.E., Procter B.G., Chu I.: Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol.* 1997, 35 (2), 225–239.
- Rajpert-DeMeyts E.: Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update.* 2006, 12, 303–323.
- RAR, Risk Assessment Report (2004) Benzyl butyl phthalate, Draft March (<http://ecb.jrc.it/>).
- Richter C.A., Birnbaum L.S., Farabolini F., Newbold R.R., Rubin B.S., Talsness C.E. i wsp.: In vivo effects of Bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol.* 2007, 24, 199–224.
- Rudel R.A., Brody J.G., Spengler J.D., Vallarino J., Geno P.W., Sun G. i wsp.: Identification of selected hormonally active agents and animal mammary carcinogens in commercial and residential air and dust samples. *J Air Waste Manage Assoc.* 2001, 51, 499–513.
- Sakue M., Ohsaho S., Ishimura R., Kurosawa S., Kurohmaru M., Hayashi Y. i wsp.: Bisphenol A affects spermatogenesis in the adult rat even at low dose. *J Occupat Health.* 2001, 5–90.
- Schonfelder G., Wittfoht W., Hopp H., Talsness C.E., Paul M., Chahoud I.: Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environ Health Perspect.* 2002, 110, A703-7.
- Shao Z.X., Jiang H.T., Liang F., Zhu B.C.: Effects of nonylphenol and cadmium on sperm acrosome reaction in vitro in mice. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2011, 14 (4), 318–321.
- Sharman M., Read W.A., Castle L., Gilbert J.: Levels of di(2-ethylhexyl)phthalate and totl phthalate esters in milk, cream, butter and cheese. *Food Addit Contam.* 1994, 11, 375–385.
- Sharpe R.M., Fisher J.S., Millar M.M., Jobling S., Sumpter J.P.: Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect.* 1995, 103, 1136–1143.
- Sharpe R.M.: Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemical. *Toxicol Lett.* 2001, 120 (1-3), 221–232.
- Sharpe R.M.: Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006, 20 (1), 91–110.
- Shiota K., Nishimura H.: Teratogenicity of di(2-ethylhexyl)phthalate and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Health Perspect.* 1982, 45, 65–70.
- Shirota M., Saito Y., Imai K., Horihucki S., Yoshimura S., Sato M. i wsp.: Influence of di(2-ethylhexyl) phthalate on fetal testicular development by oral administration to pregnant rats. *J Toxicol Sci.* 2005, 30, 175–194.
- Shultz V.D., Philips S., Sar M., Foster P.M., Gaido K.W.: Altered gene profiles and fetal rats testes after in utero exposure to di(n-butyl)phthalate. *Toxicol Sci.* 2001, 64, 235–242.
- Siddiqui A., Srivastava S.P.: Effect of di(2-ethylhexyl)phthalate administration on rat sperm count and on sperm metabolic enzymes. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1992, 48, 115–119.
- Sjöberg P., Lindquist N.G., Montin G., Ploen L.: Effects of repeated intravenous infusions of the plasticizer di-(2-ethylhexyl) phthalate in young male rats. *Arch Toxicol.* 1985, 58, 78–83.

- Słowikowska-Hilczler J., Szarras-Czapnik M., Marchlewska K., Filipiak E., Oszkowska E., Walczak-Jędrzejowska R. i wsp.: Zespół dysgenetycznych jąder: patogeneza i konsekwencje kliniczne. *Endokrynol Ped.* 2013, 1 (42), 67–76.
- Słowikowska-Hilczler J.: Xenobiotics with estrogen or antiandrogen action – disruptors of the male reproductive system. *Centr Europ J Med.* 2006, 3, 205–227.
- Soares A., Guieysse B., Jefferson B., Cartmell E., Lester J.N.: Nonylphenol in the environment: a critical review on occurrence, fate, toxicity and treatment in wastewaters. *Environ Int.* 2008, 34 (7), 1033–1049.
- Song X.F., Deng Y.J., Zhang D.Y., Liu X., Wu S.D., Wei G.H.: Effects of Di(2-ethylhexyl) phthalate on the testis and testicular gubernaculum of fetal KM mice (Abstr). *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2009, 15, 195–199.
- Soto A.M., Justice H., Wray J.W., Sonnenschein C.: p-Nonylphenol an estrogenic xenobiotic released from “modified” polystyrene. *Environ Health Perspect.* 1991, 92, 167–173.
- Soto A.M., Sonnenschein C., Chung K.L., Fernandez M.F., Olea N., Serrano O.: The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect.* 1995, 103(7), 113–122.
- Soto A.M., Vandenberg L.N., Muffini M.V., Sonnenschein C.: Does breast cancer start in the womb?, *Basic Clinical Pharmacol Toxicol.* 2008, 102, 25–33.
- Struciński P., Goralczyk K., Ludwicki J.K., Czaja K., Hernik A., Korcz W.: Poziomy wybranych insektycydów, polichlorowanych bifenyli, ftalanów i perfluorowanych związków alifatycznych we krwi – badanie WWF Polska. *Rocz Panstw Zakł Hig* 2006, 57, 99–112.
- Sun C., Leon L.P., Barlow P.J., Chan S.H., Bloodworth B.C.: Single laboratory validation of method for the determination bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether and its derivatives in canned foods by reserved-phase liquid chromatography. *J Chromatogr A.* 2006, 1129, 145–148.
- Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L.: The question of declining sperm density revisited: An analysis of 101 studies published 1934–1996. *Environ Health Perspect.* 2000, 108 (10), 961–966.
- Swan S.H., Main K.M., Liu F., Stewart S.L., Kruse R.L., Calafat A.M. i wsp.: Study for future families research team: decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ. Health Perspect.* 2005, 113, 1056–1061.
- Szychowski K.A. i Wójtowicz A.K.: Składniki tworzyw sztucznych zaburzające funkcję układu nerwowego. *Postępy Hig Med. Dosw. (online)* 2013, 67, 499–506.
- Świtalska M., Strządąta L.: Niegenomowe działanie estrogenów. Non-genomic action of estrogens. *Postępy Hig Med Dosw. (online).* 2007, 61, 541–547.
- Tainaka H., Takahashi M., Umezawa H., Tanaka Y., Nishimune S., Oshio S. i wsp.: Evaluation of the testicular toxicity of prenatal exposure to bisphenol A based on microarray analysis combined with MeSH annotation. *J Toxicol Sci.* 2012, 37, 539–348.
- Takao T., Nanamiya T., Nagano I., Asaba K., Kawabata K., Hashimoto K.: Exposure with the environmental estrogen bisphenol A disrupts the male reproductive tract in young mice. *Life Sci.* 1999, 65, 2351–2357.
- Tan B.L.L., Kassim N.M., Mohd M.A.: Assessment of pubertal development of juvenile male rats after sub-acute exposure to bisphenol A and nonylphenol. *Toxicol Lett.* 2003, 143, 261–270.
- Timms B.G., Howdeshell K.L., Barton L., Bradley S., Richter C.A., vom Saal F.S.: Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra, *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005, 102, 7014–7019.
- Tiwari D., Vanage G.: Mutagenic effect of bisphenol A on adult rat male germ cells and their fertility. *Reprod Toxicol.* 2013, 40, 60–68.
- Toft G., Hagmar L., Giwerman A., Bonde J.P.: Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans. *Reprod Toxicol.* 2004, 19, 5–26.
- Toyama Y., Suzuki-Toyoata F., Maekawa M., Ito C., Toshimori K.: Adverse effects of bisphenol A to spermatogenesis in mice and rats. *Arch Histol Cytol.* 2004, 67, 373–381.
- Toyama Y., Yuasa S.: Effects of neonatal administration of 17-β-estradiol 3-benzoate or bisphenol A on mouse and rat spermatogenesis. *Reprod Toxicol.* 2004, 19, 181–188.
- Tyl R.W., Myers C.B., Marr M.C., Fail P.A., Seely J.C., Brine D.R. i wsp.: Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reprod Toxicol.* 2004, 18, 241–264.
- Tyl R.W., Myers C.B., Marr M.C., Thomas B.F., Keimowitz A.R., Brine D.R. i wsp.: Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 2002, 68, 121–146.
- Tyrkiel E.J., Dobrzyńska M.M., Derezińska E., Ludwicki J.K.: Badanie wpływu ftalanu butylobenzylu (BBP) na ilość i jakość gamet męskich przy subchronicznym narażeniu myszy laboratoryjnych. *Rocz Panstw Zakł Hig.* 2007, 58 (4), 677–686.
- U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). Office of Ground Water and Drinking Water. *Drinking Water and Health* 1999.
- Uguz C., Varisli O., Agca C., Agca Y.: Effects of nonylphenol on motility and subcellular elements of epididymal rat sperm. *Reprod Toxicol.* 2009, 28 (4), 542–549.
- Vandenberg L.N., Maffini M.V., Sonnenschein C., Rubin B.S., Soto A.M.: Bisphenol A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption, *Endocrinol Rev.* 2009, 30, 75–95.
- Vielä J., Hartmann A., Silva E.F., Cardoso T., Corcini C.D., Varela-Junior A.S. i wsp.: Sperm impairments in adult vesper mice (*Calomys laucha*) caused by in utero exposure to bisphenol A. *Andrologia.* 2014, 46 (9), 971–978.
- Vo T.T., Jung E.M., Dang V.H., Jung R., Baek J., Choi K.C. i wsp.: Differential effects of flutamide and di-(2-ethylhexyl) phthalate on male reproductive organs in rat model. *J Reprod Develop.* 2009, 55, 400–411.
- vom Saal F.S., Cooke P.S., Buchanan D.L., Palanza P., Thayer K.A., Nagel S.C. i wsp.: A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health.* 1998, 14, 239–260.
- vom Saal F.S., Hughes C.: An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect.* 2005, 113, 926–933.
- Walczak-Jędrzejowska R., Kula K.: Rola steroidowych hormonów płciowych jądra i ich interakcji przy wywołaniu dojrzewania kanalików plemnikotwórczych. W: *Układ płciowy meski – badania kliniczne i doświadczalne.* Red. M. Piasecka. Wyd. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2013, 282–291.
- Wan H.T., Leung P.Y., Zhao Y.G., Wei X., Wong M.H., Wong C.K.: Blood plasma concentrations of endocrine disrupting chemicals in Hong Kong populations. *J Hazard Mat.* 2013, 261, 763–769.
- Wang X., Han X., Hou Y., Yao G., Wang Y.: Effects of nonylphenol on apoptosis of Sertoli cells in vitro. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2003, 70, 898–904.
- Wang Y.B., Song L., Zhou Z.P., Chen J.F., Wang X.R.: Effects of dibutyl phthalate on Sertoli cells of rat testis. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2005, 39, 179–181.
- Weber L.P., Kiparissis Y., Hwang G.S., Niimi A.J., Janz D.M., Metcalfe C.D.: Increased cellular apoptosis after chronic aqueous exposure to nonylphenol and quercetin in adult medaka (*Oryzias latipes*). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2002, 131 (1), 51–59.

- Welshons W.V., Nagel S.C., vom Saal F.S.: Large effects from small exposures. III Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinol.* 2006, 146, 156–169.
- Wine R.N., Li L.H., Barries L.H., Gulati D.K., Chapin J.P.: A variety of environmental persistent chemicals, including some phthalate plasticizers are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect.* 1997, 107, 102–107.
- Wong J.S., Gill S.S.: Gene expression changes induced in mouse liver by di(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002, 185, 180–196.
- Wozniak M., i Murias M.: Ksenoestrogeny: substancje zakłócające funkcjonowanie układu hormonalnego. *Ginecol Pol.* 2008, 79, 785–790.
- Working P.K., Bus J.S., Hamm T.E. Jr.: Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fisher 344 rat. II. Spermatogonial toxicity and sperm quality. *Toxicol Appl Pharm.* 1985, 77, 144–157.
- Wu J.J., Wang K.L., Wang S.W., Hwang G.S., Mao I.F., Chen M.L. i wsp.: Differential effects of nonylphenol on testosterone secretion in rat Leydig cells. *Toxicology.* 2010, 268, 1–7.
- Wyppych G.: Handbook of Plasticizers. ChemTec Publishing, Ontario, Canada, 2004.
- Xiao-feng Z., NaQiang Q., Jing Z., Zi L., Yang Z.: Di (n-butyl) phthalate inhibits testosterone synthesis through a glucocorticoid-mediated pathways in rats. *Int J Toxicol.* 2009, 28, 448–456.
- Ying F., Ding C., Ge R., Wang X., Li F., Zhang Y. i wsp.: Comparative evaluation of nonylphenol isomers on steroidogenesis of rat Leydig Cells. *Toxicol In Vitro.* 2012, 26 (7), 1114–1121.
- Zhang G.L., Zhang X.F., Feng Y.M., Li L., Huynh E., Sun X.F. i wsp.: Exposure to bisphenol A results in decline in mouse spermatogenesis. *Reprod Fertil Dev.* 2013, 25 (6), 847–859.
- Hang H., Zeng Y., Cheng W., Wu D.: Adverse effects of nonylphenol on the reproductive function of adult male SD rats. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2003, 34, 292–297.
- Zhang X.F., Zhang T., Wang L., Zhang H.Y., Chen Y.D., Qin X.S. i wsp.: Effect of diethylhexyl phthalate (DEHP) given neonatally on spermatogenesis of mice. *Mol Biol Rep.* 2013, 40, 6509–6517.
- Zhang Y., Jiang X., Chen B.: Reproductive and developmental toxicity in F1 Sprague-Dawley male rats exposed to di-n-butyl phthalate in utero and during lactation and determination of its NOAEL. *Reprod Toxicol.* 2004, 18, 669–676.
- Zhou D., Wang H., Zhang J.: Di-n-butyl phthalate (DBP) exposure induces oxidative stress in epididymis of adult rats. *Toxicol Ind Health.* 2011, 27 (1), 65–71.
- Zolfaghari M., Drogui P., Seyhi B., Brar S.K., Bueina G., Dube R.: Occurrence fate and effects of Di (2-ethylhexyl) phthalate in wastewater treatment plants: A review. *Environ Pollut.* 2014, 194, 281–292.