

Marta Słowińska
Maria Koter-Michalak
Bożena Bukowska

WPŁYW DIOKSYN NA ORGANIZM CZŁOWIEKA — BADANIA EPIDEMIOLOGICZNE

THE EFFECT OF DIOXINS ON THE HUMAN ORGANISM — EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Uniwersytet Łódzki, Łódź
Katedra Biofizyki Skażeń Środowiska

STRESZCZENIE

Od wielu lat dioksyny znajdują się w centrum zainteresowań wielu ośrodków naukowych ze względu na potencjalnie dużą toksyczność, powszechność występowania i tym samym sugerowane znaczne zagrożenie dla człowieka. Dioksyny dostają się do organizmów wszystkich ludzi, ale szczególnie na ich działanie są narażeni pracownicy wielu gałęzi przemysłowych, np. przemysłu chemicznego, metalurgicznego czy celulozowego. Celem artykułu jest przedstawienie mechanizmu działania dioksyn oraz wyników badań epidemiologicznych z ostatnich lat, które dotyczą wpływu dioksyn na indukcję nowotworów, powstawanie insulinooporności, na płodność kobiet i mężczyzn czy rozwój dzieci. Przedstawione w pracy badania naukowe sugerują, że dioksyny występujące w środowisku uważanym za „niezanieczyszczone” nie stanowią poważnego zagrożenia dla zdrowia przeciętnego człowieka. Med. Pr. 2011;62(6):643–652

Słowa kluczowe: dioksyny, badania epidemiologiczne, nowotwory, AhR, trądzik chlorowy

ABSTRACT

For many years dioxins have been the subject of the interest to many research centers due to their widespread occurrence, and high toxicity, and thus they are supposed to be significantly dangerous to humans. In general, dioxins affect all human beings. Workers employed in different branches of industry (chemical, metallurgical and pulp sectors) are especially at high risk. Based on recent epidemiological studies, this article aims the mechanism by which dioxins exert their effect on tumors induction, formation of insulin-resistance, fertility in men and women as well as children development. Research studies, presented in this article, have not confirmed that dioxins existing in uncontaminated environments can pose serious danger to human health. Med Pr 2011;62(6):643–652

Key words: dioxins, epidemiological studies, cancer, AhR, chloracne

Adres autorek: Katedra Biofizyki Skażeń Środowiska, Uniwersytet Łódzki,
ul. Pomorska 141/143, 90-237 Łódź; e-mail: bukow@biol.uni.lodz.pl
Nadesłano: 30 września 2011
Zatwierdzono: 24 października 2011

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA DIOKSYN

W ciągu ostatnich kilkadziesiąt lat dioksyny budzą w społeczeństwie bardzo duże zainteresowanie i są tematem licznych badań naukowych. Wynika to z powszechności ich występowania, bardzo dużej trwałości (w organizmie ludzi do 30 lat, w kwasach humusowych nawet do 100 lat) i toksyczności działania (1). Związki te występują w środowisku w bardzo małych stężeniach rzędu 10^{-9} do 10^{-12} g/l i dlatego zostały wykryte dopiero pod koniec lat 50. XX wieku, kiedy rozwinęły się odpowiednie metody badań (2).

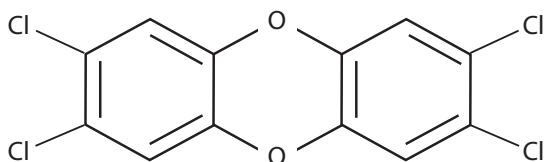
Do grupy dioksyn zaliczamy polichlorowane i polibromowane dibenzodoksyny (PolyChlorinated DibenzoDioxin — PCDD, PolyBrominated DibenzoDio-

xin — PBDD) oraz polichlorowane i polibromowane dibenzofurany (PolyChlorinated DibenzoFurans — PCDF, PolyBrominated DibenzoFurans — PBDF). W ich cząsteczkach jest 8 pozycji, które mogą zostać podstawione przez atomy albo rodniki, co powoduje, że istnieje 75 kongenerów dioksyn i 135 kongenerów dibenzofuranów (3).

Dioksyny to bezbarwne ciała stałe charakteryzujące się niską lotnością. Ich temperatura topnienia waha się od 88°C do 332°C i zależy od liczby atomów chloru czy bromu oraz od ich rozmieszczenia w cząsteczce. Są substancjami lipofilnymi, dlatego dobrze rozpuszczają się w rozpuszczalnikach niepolarnych, takich jak tłuszcze czy oleje. Wykazują oporność na działanie utleniaczy i kwasów, a także podwyższoną temperatu-

rę czy promieniowanie z zakresu światła widzialnego. Rozkładane są natomiast przez promieniowanie nadfioletowe i ulegają degradacji w temperaturze powyżej 1200°C (1,3).

Związki te charakteryzują się różną toksycznością. Zależy ona zarówno od liczby atomów chloru bądź bromu (lub innego atomu) w cząsteczce, jak i od miejsca ich podstawienia. Za najbardziej toksyczną dla organizmów żywych uznaje się 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksynę (2,3,7,8-Tetra-Chloro-Dibenzo-p-Dioxin — TCDD) (3,4).



Ryc. 1. Wzór 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny.
Fig. 1. The structure of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin.

Z powodu różnej toksyczności dioksyn i dibenzofuranów został wprowadzony współczynnik równoważny toksyczności (toxicity equivalent factor — TEF), który wyraża toksyczność danego kongeneru w stosunku do związku odnośnikowego, którym jest TCDD. Wartość TEF określa się na podstawie efektów biologicznych uzyskanych w badaniach *in vivo* i *in vitro*. Są to: dawka LD₅₀, spadek masy ciała, zanik grasicy, indukcja wątrobowej hydroksylazy węglowodorów aromatycznych, zahamowanie aktywności glukoneogenezy i wzrost stężenia tryptofanu we krwi (1). Współczynnik równoważny toksyczności wykorzystywany jest do wyznaczenia równoważników toksyczności (toxic equivalent — TEQ), które stanowią sumę iloczynów stężenia poszczególnych kongenerów i ich współczynników TEF. Metoda ta jest wykorzystywana do określenia całkowitej toksyczności mieszaniny kongenerów dioksyn i furanów w badanej próbce (1,4).

Dioksyny charakteryzują się różną toksycznością, zależną od gatunku, wieku, szczepu i płci zwierząt. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna w stężeniu kilku µg/kg zabija bakterie, natomiast ryby giną w wodzie zawierającej 0,1–0,3 µg/dm³. Do zabicia świnki morskiej wystarczy 0,6 µg/kg, a do uśmiercenia chomika potrzeba aż 5000 razy większej dawki. U szczurów powolnie dawkowana TCDD prowadzi do zaniku rozrodczości, większe dawki działają teratogennie, a duże wywołują zaburzenia embrionalne. Dawka letalna dla człowieka

nie jest znana. Stężenie dioksyny we krwi prezydenta Juszczeki 20 tys. razy przekroczyło dopuszczalną normę — objawami zatrucia TCDD są zmiany skórne do dziś widoczne na jego twarzy (1).

Wyniki badań epidemiologicznych i laboratoryjnych są często niejednoznaczne, co utrudnia ocenę realnego zagrożenia dla zdrowia ludzi. Powyższy problem wynika z trudności w znalezieniu odpowiedniego zwierzęcego modelu doświadczalnego, który mógłby służyć do ustalenia poziomu dioksyn bezpiecznego dla zdrowia człowieka. Spowodowane jest to różnorodnością reakcji biochemicznych wywoływanych przez TCDD, jak i dużymi różnicami we wrażliwości zwierząt modelowych na te związki (1,5).

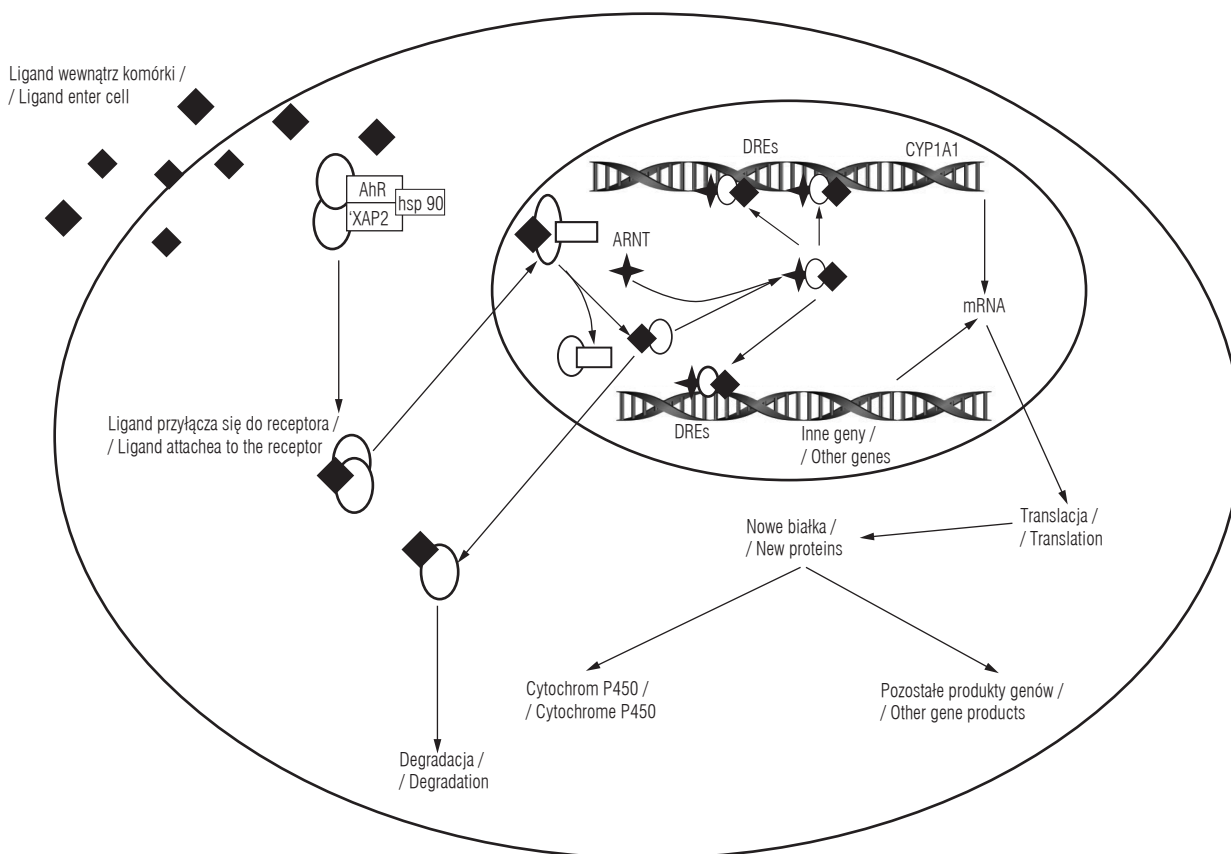
MECHANIZM TOKSYCZNEGO DZIAŁANIA DIOKSYN

Receptor węglowodorów aromatycznych (AhR) a toksyczność dioksyn

Receptor węglowodorów aromatycznych jest białkiem znajdującym się w cytozolu komórek. Jest on mediatorem efektów toksycznego działania dioksyn, a także wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (WWA). Receptor AhR pod względem budowy i działania wykazuje bardzo duże podobieństwo do receptora hormonów sterydowych. Oba typy receptorów mogą się wiązać z DNA (6,7). Stwierdzono, że pod wpływem działania TCDD poprzez receptor AhR następuje indukcja m.in. cytochromów P-450 (ryc. 2). Kompleks ligand–receptor ulega przekształceniu do formy aktywnie wiążącej się z jądrowym DNA i indukuje transkrypcję CYP1A1, który jest genem cytochromu P-450. Objawem tego procesu jest zwiększona liczba transkryptów mRNA (6–9).

Badania *in vitro* i *in vivo*

Dioksyny są związkami, które sukcesywnie i powoli kumulują się w organizmie. Wpływają na wiele reakcji immunologicznych, które przebiegają pod postacią przewlekłych alergii skórnych (2,3). Opublikowane ostatnio badania Moirangthema i wsp. (2011) sugerują niekorzystny wpływ TCDD także na proces gojenia się ran skóry u myszy. Naukowcy wykazali, że ekspozycja na te związki nie zmienia znacząco czasu potrzebnego na zabliznienie się rany, jednak blizny stają się mniej odporne na rozciąganie, a w ostatniej fazie gojenia znacząco wzrasta populacja makrofagów. Dowodzi to, że wpływ dioksyn na zranione tkanki prowadzi do rozwoju stanu zapalnego, który zaburza normal-



W wyniku dyfuzji biernej cząsteczki TCDD przenikają przez błonę komórkową i wiążą się z receptorem AhR. Związanie liganda uwalnia białko szoku termicznego hsp90 i aktywuje AhR do formy, która dimeryzuje z białkiem Arnt. Kompleks ligand–AhR–Arnt przyłącza się do specyficznej sekwencji regulatorowej DNA nazwanej DRE. Prowadzi to do transkrypcji genów CYP1A1 oraz indukuje transferazy S-glutationowe, cytochromy CYP1B1, CYP1A2 oraz inne enzymy metabolizujące ksenobiotyki w fazie I i II (10) / As a result of passive diffusion, TCDD penetrates the cell membrane and binds to AhR receptor. Binding of ligand releases the heat shock protein Hsp90 and activates the AHR to a form that dimerizes with Arnt protein. Complex ligand–AhR–Arnt attaches to specific sequence of DNA named a regulatory DRE. This process leads to the CYP1A1 gene transcription and induces activity of glutathione S-transferase, cytochromes CYP1B1, CYP1A2, and other xenobiotics metabolizing enzymes in phases I and II (10).

Ryc. 2. Mechanizm wewnątrzkomórkowego działania TCDD.
Fig. 2. The mechanism of intracellular TCDD action.

ne leczenie i ostatecznie powoduje powstanie nieprawidłowych zrostów (10).

Dioksyny wpływają na syntezę kwasów nukleinowych i proces ich replikacji oraz syntezę węglowodanów i lipidów (1,5,11). Jednym z najsilniejszych induktorów enzymów, takich jak oksydaza wątrobową, hydroksylaza anilinowa, hydroksylaza benzopirenowa, cytochrom B-5, cytochrom P-450, hydroksylaza arylo-węglowodorowa, syntaza kwasu 5-aminolewulinowego, jest TCDD (1). Dioksyny znacznie zaburzają równowagę pro- i antyoksydacyjną — TCDD jest źródłem kationorodnika, który odpowiedzialny jest za wiele procesów oksydacyjnych w komórkach, np. erytrocytach człowieka (1,12).

Cząsteczki dioksyn mają podobną budowę do cząsteczek hormonów steroidowych, co sprawia, że głów-

ny miejscem ich działania są tarczycy, gonady żeńskie i męskie, endometrium macicy oraz inne organy, w których są wytwarzane hormony steroidowe. Dioksyny mogą więc powodować zaburzenia gospodarki hormonalnej organizmu, np. poprzez indukcję receptora AhR. Oddziałują na syntezę, wydzielanie, transport oraz na eliminację hormonów. Upośledzają również wiązanie hormonów z odpowiednim receptorem oraz wpływają na procesy sprzężenia zwrotnego w osi podwzgórze–przysadka–gruczoł obwodowy (11).

Całkosiński i wsp. wykazali, że wewnątrzmaciczne działanie dioksyn wpływa na rozwój gonad podczas życia płodowego oraz prowadzi do zaburzenia procesów endokrywnych płodu. W swoich badaniach zaobserwowali znaczne zaburzenia rozrodczości u szczurów związane ze zmianami poziomu estrogenów (13,14).

NARAŻENIE LUDZI NA DIOKSYNY

Źródła dioksyn

Człowiek może zostać narażony na działanie dioksyn poprzez kontakt ze skażoną wodą lub powietrzem, a także w wyniku spożycia zanieczyszczonej żywności. Ich obecność stwierdzono zarówno w żywności pochodzenia zwierzęcego, jak i roślinnego. Najwięcej dioksyn występuje w rybach oraz w mleku i produktach mlecznych ze względu na ich lipofilność i bio-koncentrację w łańcuchu pokarmowym (2,3). Bezpośrednia ekspozycja na duże stężenia dioksyny może mieć miejsce przy produkcji chemikaliów przemysłowych lub w trakcie stosowania pestycydów, a przypadkowo może do niej dojść w wyniku katastrofy ekologicznej (1,5,6).

Ślady dioksyn odnajduje się w próbkach nawet sprzed tysięcy lat (1–3). Ich emisja towarzyszy wielu naturalnym procesom, takim jak wybuchy wulkanów, wyładowania atmosferyczne, a także pożary lasów. Związki te nie są wytwarzane celowo, lecz powstają jako produkt uboczny w procesach spalania substancji organicznych. Ich obecność stwierdza się w przetwórstwie materiałów chemicznych zawierających chlor, w wytwarzaniu produktów przemysłu papierniczego i przemysłu petrochemicznego, w termicznej obróbce surowców wtórnych w recyklingu oraz termicznej likwidacji odpadów komunalnych, przemysłowych, medycznych i osadów ściekowych, przy wzbogacaniu ród metali, w paleniskach domowych, przy spalaniu paliw grzewczych i silnikowych (1,3).

Powodem istotnego skażenia środowiska dioksynami były wypadki w zakładach chemicznych oraz przypadkowe zanieczyszczenia żywności. Do pierwszej poważnej awarii doszło w roku 1949 w zakładach Monsanto Nitro West w stanie Wirginia w USA. Spowodowało to zatrucie 250 osób. W 1968 roku w miasteczku Yusho w Japonii doszło do masowego zatrucia ludzi po spożyciu oleju skażonego polichlorowanymi bifenolami. Poszkodowanych zostało ponad 1800 osób, u których zaobserwowano m.in. ostre zapalenie wątroby oraz trądzik chlorowy (*chloracne*). Jedną z najtragiczniejszych była katastrofa w zakładach ICMESA w Seveso we Włoszech w 1976 roku. W jej wyniku skażeniu uległo około 37 tys. osób, zatruciu około 500 osób, a u 134 zdiagnozowano *chloracne*. Istotne wydaje się jednak, że w opisanych katastrofach ekologicznych nie odnotowano przypadków śmiertelnych spowodowanych bezpośrednim zatruciem dioksynami (1–3).

Kolejnym źródłem dioksyn stały się stosowane na szeroką skalę od 1941 roku pochodne kwasów fenoksyoctowych — kwas 2,4-dichlorofenoksyoctowy (2,4-Dichlorophenoxyacetic acid — 2,4-D), kwas 4-chloro-2-metylofenoksyoctowy (4-Chloro-2-methylphenoxyacetic acid — MCPA), a głównie kwas 2,4,5-trichlorofenoksyoctowy (2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid — 2,4,5-T) (1). Były one zanieczyszczone dioksynami powstającymi w procesie technologicznym. Obecnie kwas 2,4,5-T został wycofany ze stosowania w rolnictwie, natomiast powstawanie dioksyn przy produkcji kwasu 2,4-D i MCPA nie stanowi problemu, ponieważ są to znikome ilości — poniżej 0,1 ng TEQ/g pestycydu.

Ograniczenia emisji dioksyn

Liczne publikacje wskazujące na wysoką toksyczność dioksyn spowodowały, że obecnie ilość dioksyn dostająca się do otoczenia w wyniku działalności człowieka została znacznie ograniczona. Wynika to z tego, że w ostatnich latach zostały zmodyfikowane procesy spalania odpadów — w spalarniach nowej generacji wprowadzono wysoko temperaturowe dopalanie spalin w obecności dostatecznie dużego stężenia tlenu oraz zastosowano dodatkowe oczyszczanie spalin ze związków chloru (3). Istotną rolę odegrała tu dyrektywa unijna nr 2000/76/WE określająca dopuszczalny poziom emisji dioksyn w spalarniach odpadów na 0,1 ng-TEQ/m³ (1). Podjęto również działania eliminujące z użycia chlor tam, gdzie tylko jest to technicznie i ekonomicznie możliwe. Na dużą skalę wycofano z produkcji freony, związki chloru służące w przemyśle papierniczym do bielenia papieru oraz substancje do konserwacji drewna zawierające chlorowane fenole (3). Obecnie emisja dioksyn do atmosfery jest ściśle kontrolowana przez Unię Europejską oraz Stany Zjednoczone, które wprowadziły liczne rozporządzenia określające dopuszczalne stężenia dioksyn w produktach żywnościowych (tab. 1).

Wymienione działania doprowadziły do znacznego spadku stężenia dioksyn w środowisku. Potwierdzają to liczne analizy statystyczne oraz badania naukowe. Tabela 2. obrazuje emisję dioksyn w krajach Unii Europejskiej na przestrzeni kilku ostatnich lat — przedstawione dane wyraźnie pokazują, że stężenie dioksyn w środowisku sukcesywnie spada z roku na rok.

Obecność dioksyn w organizmie ludzi

We wczesnych latach 70. ubiegłego wieku dokonano pomiarów tych związków w tkance tłuszczowej ludzi pochodzących z terenu Wietnamu Południowego,

Tabela 1. Dopuszczalny poziom dioksyn w produktach spożywczych według Rozporządzenia Rady (WE) z dnia 29 listopada 2001 r. nr 2375/2001 (15)**Table 1.** Admissible dioxin levels in food products according to Council Regulation (EC) No 2375/2001, 29 November 2001 (15)

Produkt spożywczy Food product	Maksymalnie dopuszczalna zawartość (tłuszcz) Maximum permitted content (fat) [pg TEQ/g]
Olej rybny do konsumpcji / Edible fish oil	2
Olej roślinny i przetwory / Vegetable oil and dairy	0,75
Jaja i przetwory / Eggs and preserves	3
Mleko i przetwory w tym masło / Milk and preserves including butter	3
Mięso ryb i przetwory z mięsa ryb / Fish meat and fish preserves	4
Wątroba i jej przetwory / Liver and preserves	6
Mięso i przetwory wieprzowe / Meat and pork	1
Mięso i przetwory drobiowe / Meat and poultry	2
Mięso i przetwory wołowe oraz baranina / Meat, beef preserves and mutton	3

TEQ — równoważnik toksyczności / Toxicity equivalent.

Tabela 2. Emisja dioksyn w krajach Unii Europejskiej na przestrzeni lat (16)**Table 2.** Dioxin emissions in the EU countries over the years (16)

Źródło dioksyn Dioxin source	Emisja dioksyn w poszczególnych latach Dioxin emissions in respective years					
	1998		2002		2007	
	g TEQ/rok g TEQ/year	ogólna emisja overall emission [%]	g TEQ/rok g TEQ/year	ogólna emisja overall emission [%]	g TEQ/rok g TEQ/year	ogólna emisja overall emission [%]
Całkowita / Total	9 289	100,0	5 280	100,0	2 090	100,0
Procesy spalania / Combustion processes	5 750	62,0	2 320	43,9	1 100	52,6
Ścieki / Sewages	17	0,2	10	0,3	10	0,5
Pozostałości stałe / Solid residues	3 522	37,8	2 950	55,8	980	46,9

Skróty jak w tabeli 1. / Abbreviations as in Table 1.

gdzie jako broń biologiczną stosowano Agent Orange (zawierający kwasy fenoksyoctowe zanieczyszczone dioksynami). Podobne badania zostały wykonane po katastrofie w Seveso we Włoszech. Stężenia dioksyn we krwi ludzi wynosiły 2000–56 000 ng/kg (2). W 1994 roku Schecter i wsp. (17) opublikowali wyniki badań, w których porównywali obecność PCDD i PCDF w próbkach tkanek ludzkich z regionów o różnym stopniu uprzemysłowienia (tab. 3).

Z przedstawionej analizy wynika, że stężenie polichlorowanych dibenzodioksyn i dibenzofuranów było największe w Wietnamie Południowym, gdzie podczas wojny wietnamskiej wojska amerykańskie stosowały Agent Orange. Wysokie stężenia tych substancji w tkankach ludzi odnotowano także w państwach wysoko uprzemysłowionych, takich jak Stany Zjednoczone czy Niemcy (17).

Tabela 3. Stężenie polichlorowanych dibenzo-p-dioksyn (PCDD) i polichlorowanych dibenzo-p-furanów (PCDF) w tkankach pochodzących od ludzi z regionów o różnym stopniu uprzemysłowienia (17)

Table 3. Polychlorinated-dibenzodioxin (PCDDs) and polychlorinated-dibenzofurans (PCDFs) concentrations in humans tissues collected from persons living in regions varying in the degree of industrialization (17)

Region	PCDD [ppt]	PCDF [ppt]
Hanoi / Hanoi	126	41
Niemcy / Germany	788	98
Petersburg / Petersburg	190	31
Stany Zjednoczone / USA	1 449	92
Wietnam Południowy / South Vietnam	1 938	133

Okres półtrwania TCDD jest u ludzi długi (wynosi ok. 10 lat), przez co dioksyna ta łatwo akumuluje się w tkankach. Niesie to ze sobą obawy, że wielokrotne narażenie na działanie dioksyn, nawet w niewielkim stężeniu, może niekorzystnie wpływać na zdrowie ludzi. Mimo wielu starań naukowcy do dzisiaj nie określili dawek toksycznych dla ludzi, co uniemożliwia jednoznaczne określenie stopnia zagrożenia dla zdrowia człowieka.

Toksyczność dla ludzi.

Chloracne i inne zmiany zdrowotne jako objaw narażenia ludzi na duże dawki dioksyn

U ludzi jednym z objawów wysokiej ekspozycji na działanie dioksyn jest *chloracne*, czyli trądzik chlorowy, po raz pierwszy zdiagnozowany i opisany w 1899 roku. Choroba ta objawia się znacznym pogrubieniem warstwy rogowej naskórka oraz jego hiperplazją. Dochodzi do zaburzenia funkcji i budowy gruczołów łojowych, które są poszerzone, a ich ujścia zacopowane przez masy rogowo-łojowe. Obserwuje się występowanie licznych zaskórników, które tworzą stwardniałe skupienia i zgrubienia. Objawy tego typu ujawniają się po kilku miesiącach ekspozycji na dioksyny (18).

U osób narażonych na duże stężenie dioksyn obserwuje się oprócz wykwitów skórnych również indukcję enzymów mikrosomalnych, zaburzenia w oddychaniu, zapalenie spojówek, hepatomegalię oraz chorobę Yusho. Mianem choroby Yusho określono masowe zatrucie, do którego doszło w 1968 roku na skutek spożywania przez mieszkańców zachodniej

części Japonii skażonego oleju z otrębów ryżowych. Objawami choroby były zmiany w zabarwieniu skóry, m.in. nadmierna pigmentacja twarzy, silne bóle głowy, neuropatie nerwów czuciowych, objawy przypominające zapalenie oskrzeli, a także zahamowanie wzrostu u dzieci (19).

Podobna tragedia miała miejsce w roku 1979 w miejscowości Yucheng, gdzie doszło do zatrucia około 2000 osób olejem ryżowym zanieczyszczonym PCB i PCDF. Przez wiele lat po tej katastrofie naukowcy prowadzili obserwację stanu zdrowia osób poszkodowanych. Badania miały na celu porównanie częstości występowania poszczególnych chorób oraz poziomu śmiertelności u osób, które uległy zatruciu z pozostałą ludnością Tajwanu. Analizy wykazały wzrost śmiertelności u mężczyzn spowodowanej przewlekłymi chorobami wątroby. W późniejszym okresie po ekspozycji PCB i PCDF zaobserwowano znacznie częstsze występowanie toczenia ogólnoustrojowego u kobiet, które uległy zatruciu olejem ryżowym (20).

Badania epidemiologiczne zostały przeprowadzone także 25 lat po wypadku w Seveso, gdzie doszło do wybuchu reaktora w zakładach produkujących 2,4,5-trichlorofenol. W wyniku awarii do atmosfery dostało się kilka kilogramów 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodiodoksyny. Badania objęły 287 108 osób, które zamieszkiwały te tereny w chwili wypadku lub urodziły się do 10 lat po katastrofie. Obszar skażenia w oparciu o analizę gruntu podzielono na 3 strefy: bardzo wysokiego stężenia TCDD w glebie, wysokiego stężenia i niskiego stężenia. Obszarem odniesienia były gminy przyległe do Seveso, w których stężenie tych substancji w gruncie nie przekraczało normy. Badacze zaobserwowali, że w dwóch strefach, które były najbardziej skażone, nastąpił znaczący wzrost liczby zgonów z powodu nowotworów tkanek układu krwiotwórczego i limfatycznego. Zaobserwowano również wzrost umieralności na choroby układu krążenia w pierwszym roku po wypadku oraz wzrost zachorowań na obturacyjną chorobę płuc, a także na cukrzycę u kobiet (21). Inni badacze u osób poszkodowanych w katastrofie w Seveso stwierdzili występowanie zaburzeń ogólnoustrojowych, takich jak zaburzenia wzrostu, podatność na infekcje, hiperpigmentację, zaburzenia funkcji seksualnych i układu nerwowego, częstsze pojawianie się zębów noworodkowych, hipodoncje, a także defekty w szkliwie w uzębieniu stałym (22,23). Podobne zaburzenia występowały u osób, które uległy zatruciu olejem zanieczyszczonym przez PCB i PCDF w Yusho i Yucheng (4).

CZY DIOKSYNY W STĘŻENIACH OBECNYCH W ŚRODOWISKU SĄ REALNYM ZAGROŻENIEM DLA ZDROWIA I ŻYCIA CZŁOWIEKA?

Rakotwórczość dioksyn?

Cole i wsp. (2003) dokonali oceny rakotwórczości dioksyn na podstawie analizy wielu opublikowanych badań naukowych (24). Według badaczy zaliczenie 2,3,7,8-TCDD do I grupy najbardziej rakotwórczych związków zostało oparte jedynie na przypuszczeniach. Wnioski były wyciągnięte na podstawie badań prowadzonych na zwierzętach, które, zdaniem autorów, nie są miarodajne w odniesieniu do człowieka. W tej ocenie nie uwzględniono rzetelnych badań epidemiologicznych. W rzeczywistości dowody wskazują, że TCDD w niskich stężeniach nie jest rakotwórcza dla ludzi i prawdopodobnie nie wykazuje takich właściwości, nawet przy stężeniach znacznie wyższych. Cole i wsp. sugerują, że w przyszłości 2,3,7,8-TCDD może zostać usunięta z I grupy substancji rakotwórczych (24).

Badania prowadzone w 2005 roku także zaprzeczają kancerogenność dioksyn. Ich celem była ocena ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet związanego z poziomem obciążenia organizmu polichlorowanymi dibenzo-p-dioksynami i polichlorowanymi dibenzofuranami. Naukowcy pobrali próbki tkanki tłuszczowej od 79 kobiet, u których rozpoznano raka piersi, oraz od 59 kobiet ze zdiagnozowanymi zmianami niezłośliwymi. Stężenie dioksyn w próbkach badanych nie odbiegało od normy, dlatego wyciągnięto wnioski, że ryzyko zachorowania na raka piersi nie było związane z poziomem PCDD i PCDF w tkance tłuszczowej (25).

Collins i wsp. (26) przeprowadzili badania, w których starali się odpowiedzieć, czy u osób pracujących przy produkcji pentachlorofenolu zwiększyło się ryzyko zgonu z powodu chorób nowotworowych oraz zaburzeń układu krążenia. Zbadano zgony od 1937 do 1980 roku wśród 773 pracowników narażonych na chlorowane dioksyne powstające jako produkt uboczny syntezy PCP. Naukowcy nie zaobserwowali, aby wzrost ryzyka związanego z narażeniem na zwiększone dawki dioksyn przyczynił się do częstszego występowania zgonów z powodu określonych chorób. Zauważyli jednak, że w grupie badanej, w której stężenie dioksyn we krwi było największe, częstszą przyczyną zgonów były chłoniaki niezłośliwe (26).

Ta sama grupa naukowców przeprowadziła podobne badania w zakładach chemicznych w miasteczku Midland w stanie Michigan w Stanach Zjednoczonych. Grupa badana składała się z 1615 pracowników

narażonych na dioksyne powstające przy produkcji trichlorofenolu. Przeanalizowano zgony, które miały miejsce w latach 1942–2003. Wszystkie przypadki raka, w tym raka płuc, oraz nienowotworowe choroby układu oddechowego były poniżej lub w granicach normy w porównaniu z grupą kontrolną. U osób, u których stężenie dioksyn we krwi było największe, zaobserwowano częstsze występowanie mięsaków tkanek miękkich. Z wyjątkiem tych mięsaków badania statystyczne przeprowadzone przez autorów nie potwierdziły, aby zwiększone narażenie na dioksyne doprowadziło do częstszego występowania zgonów z powodu nowotworów, chorób układu oddechowego, białaczek, choroby niedokrwiennej serca czy cukrzycy (27).

Odmienne wyniki co do mięsaków tkanek miękkich otrzymali Floret i wsp. (2004), którzy zbadali związek między emisją dioksyn ze spalarni odpadów w Besançon we Francji a występowaniem tego typu nowotworów u mieszkańców pobliskich miejscowości, w których odnotowano wysokie stężenia TCDD w glebie. Badacze zanotowali na obszarze wokół spalarni 37 przypadków mięsaków w okresie od 1980 do 1995 roku. Wynik ten jest zgodny ze standardowym współczynnikiem zachorowalności Francuzów, który wynosi 2,44 na 100 tys. osób/rok. Oznacza to, że nie stwierdzono statystycznie istotnego ryzyka wystąpienia mięsaków tkanek miękkich dla mieszkańców obszarów najbardziej zagrożonych zwiększoną emisją dioksyn (28).

Wpływ dioksyn na płodność kobiet i mężczyzn

Badania retrospektywne zostały przeprowadzone na terenie Seveso 20 lat po katastrofie, a grupa badana składała się z 472 kobiet, które próbowały zająć w ciąży. Poszczególne poziomy TCDD w surowicy oznaczono z próbek pobranych wkrótce po wybuchu. Naukowcy stwierdzili, że częstość występowania bezpłodności lub wydłużonego okresu starania się o ciążę były związane z poziomem TCDD w surowicy. Według badaczy ustalenia te mogą tłumaczyć większy poziom bezpłodności na obszarach uprzemysłowionych, gdzie stężenie dioksyn jest podwyższone (29).

Od wielu lat wykonywane są analizy mające na celu ocenę wpływu dioksyn na rozwój endometriozy u kobiet. Badania Igarashiego i wsp. (2005) prowadzone na zwierzętach sugerują, że mogą mieć one znaczący wpływ na rozwój tej choroby (30). Z kolei Guo i wsp. (2009) oceniają takie doniesienia sceptycznie, ponieważ uważają, że w wynikach nie ma badań epidemiologicznych, które

jednoznacznie mogłyby potwierdzić hipotezę, iż ekspozycja na dioksyny prowadzi do zwiększenia ryzyka rozwoju endometriozy u kobiet (31).

Ze zwiększoną ekspozycją na dioksyny może za to wiązać się notowany w ostatnich dziesięcioleciach spadek jakości nasienia u młodych mężczyzn mieszkających na niektórych obszarach uprzemysłowionych. Mocarelli i wsp. zbadali 39 synów matek narażonych na działanie dioksyn po wypadku w Seveso i porównali z 58 synami matek z grupy kontrolnej. Ich analizy wskazują, że już narażenie na stosunkowo niskie dawki dioksyn (rzędu 19 ppt) w okresie życia płodowego i laktacyjnego może trwale obniżyć jakość nasienia. Może też zwiększyć wydzielanie hormonu folikulotropowego, który odpowiada za powiększenie cewek nasennych, pobudzenie spermatogenezy oraz zwiększenie wytwarzania białka wiążącego androgeny, niezbędnego do prawidłowego funkcjonowania testosteronu. Naukowcy zaobserwowali również obniżenie stężenia inhibiny B, co może sugerować uszkodzenie kanalików nasiennych. Zdaniem Mocarelliego i wsp. (32) dioksyny mogą być czynnikiem przyczyniającym się do męskiej bezpłodności.

Wpływ dioksyn na zdrowie i rozwój dzieci

Wpływ ten badali Charnley i wsp. (33), którzy wykazali, że u dzieci narażonych na wysoki poziom PCDD i PCDF, zarówno przed urodzeniem, jak i po urodzeniu, zaobserwowano wiele deficytów rozwojowych. Należy jednak podkreślić, że u dzieci, u których narażenie było na poziomie ogółu ludności, a więc w granicach normy, nie wystąpiły żadne objawy kliniczne wskazujące na niekorzystny wpływ dioksyn (33).

Pojawiły się również obawy, że PCDD mogą zakłócać homeostazę hormonów tarczycy, które odgrywają kluczową rolę w prawidłowym rozwoju mózgu i wzroście komórek, przez co prenatalna ekspozycja na te związki może mieć niekorzystny wpływ na neurobehavioralny rozwój niemowląt i dzieci. Doniesienia te nie zostały jednak ostatecznie potwierdzone w badaniach epidemiologicznych. Wilhelm i wsp. (34) wykazali, że narażenie prenatalne na dioksyny i związki pokrewne nie upośledza czynności tarczycy noworodków ani nie zaburza neurologicznego rozwoju niemowląt. Do podobnych wniosków doszli Goodman i wsp. (35).

W 2011 roku zostały opublikowane badania Norwegan Institute of Public Health (Norweskiego Instytutu Zdrowia Publicznego), których celem była odpowiedź, czy PCB i PCDD pochodzące z diety matki mogą niekorzystnie wpływać na rozwój układu odpornościowego

płodu. Wyniki sugerują, że prenatalne narażenia na PCB i dioksyny zwiększa ryzyko wystąpienia świszczącego oddechu, sprzyja infekcjom górnych dróg oddechowych oraz zwiększa częstość występowania chorób zakaźnych u niemowląt. Badacze sugerują, że zmniejszenie spożycia dioksyn i PCB w czasie ciąży może mieć zdecydowane działanie prozdrowotne dla dziecka (36).

Nie potwierdziły się natomiast przypuszczenia, że dzieci karmione piersią, u których stężenie tych substancji było wyższe niż u ich rówieśników karmionych pokarmem zastępczym, rozwijały się gorzej. Wręcz przeciwnie — badania neurologiczne i psychologiczne wykazały, że karmienie piersią sprzyja prawidłowemu rozwojowi dziecka mimo narażenia go na większą ekspozycję na dioksyny i substancje pokrewne (33).

Dioksyny a insulinooporność

Umiarkowane i wysokie stężenia dioksyn oraz metali, takich jak rtęć, zaburzają funkcje wewnątrzwydzielnicze trzustki, co może doprowadzić do rozwoju insulinooporności, a w przyszłości do wystąpienia cukrzycy typu 2. Dowodem na poparcie tej tezy są wyniki badań naukowców z Tajwanu, którzy przebadali 1449 osób mieszkających w pobliżu opuszczonej fabryki pentachlorofenolu i metali alkalicznych. Chang i wsp. zmierzili stężenie dioksyn i rtęci w surowicy krwi oraz zbadali powiązanie między opornością na insulinę a uszkodzeniem wątroby (37). Ich wyniki jednoznacznie wskazują na istotny związek między stężeniem PCDD i poziomem rtęci we krwi a opornością na insulinę, nawet u osób bez cukrzycy. Dowodzi to, że skumulowane narażenie na dioksyny i rtęć może stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi, ponieważ przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia insulinooporności oraz rozwoju cukrzycy typu 2. (37).

PODSUMOWANIE

Dioksyny są bardzo silnymi truciznami, a liczne badania naukowe potwierdzają ich niekorzystny wpływ na organizmy żywe już w bardzo małych dawkach. Wyniki badań bezsprzecznie dowodzą, że TCDD powoduje zmiany skórne, zaburzenia hormonalne, bezpłodność oraz uszkodzenia wątroby. Należy jednak uwzględnić, że w badaniach laboratoryjnych są wykorzystywane bardzo duże stężenia dioksyn (rzędu kilku $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c.), podczas gdy organizmy żywe w warunkach naturalnych są narażone na znacznie niższe stężenia tych substancji (rzędu kilku ng TEQ/kg m.c.).

W celu ochrony przed nadmierną ekspozycją na dioksyny wprowadzono nowoczesne metody spalania odpadów oraz produkcji związków chloropochodnych, co umożliwiło znaczne ograniczenie emisji dioksyn do atmosfery. Dodatkowo Unia Europejska wprowadziła dyrektywy ściśle określające dopuszczalne stężenia PCDD i PCDF w glebie, wodzie i produktach spożywczych, dzięki czemu przypadkowe zatrucie tymi substancjami jest bardzo mało prawdopodobne.

Niebezpieczeństwo narażenia na dioksyny pojawia się dopiero wtedy, gdy w wyniku niezamierzonego działania ludzi ich znaczne ilości przedostają się do środowiska. Z tego powodu należy przestrzegać wszelkich zasad bezpieczeństwa, aby takie tragedie jak w Seveso czy Yusho nie miały nigdy miejsca. Nie można również zapomnieć, że problemy zdrowotne występujące u ofiar katastrof w dużej mierze mogą być spowodowane zatruciem substancjami produkowanymi w danym zakładzie chemicznym, a nie tylko wpływem dioksyn, które powstają jako efekt uboczny przy produkcji związków chlorowych. Liczne badania epidemiologiczne nie potwierdzają, aby dioksyny występujące w „niezanieczyszczonym” środowisku stanowiły istotne zagrożenie dla zdrowia przeciętnego człowieka, ponieważ ich stężenie jest znikome i co się z tym wiąże — narażenie ogólnopopulacyjne jest niewielkie.

PIŚMIENNICTWO

1. Makles Z., Świątkowski A., Grybowska S.: Niebezpieczne dioksyny. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2001, ss. 39–41
2. Piskorska-Pliszczyńska J.: Dioksyny i związane z nimi zagrożenia zdrowia. *Med. Wet.* 1999;55:491–496
3. Dudzińska M.R., Kozak Z.: Polichlorowane dibenzo(p) dioksyny i dibenzofurany — właściwości i oddziaływanie na środowisko. Wydawnictwo Politechniki Lubelskiej, Lublin 2001
4. Schecter A., Birnbaum L., Ryan J.J., Constable J.D.: Dioxins: An overview. *Environ. Res.* 2006;101:419–428
5. Bukowska B., Kopka A., Duda W.: Dioksyny — super-toksyny. Materiały pokonferencyjne. W: Gwoździński K. [red.]. Bory Tucholskie i inne obszary leśne. Ochrona, monitoring, edukacja. Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego, Charzykowy 2007, ss. 413–428
6. Piskorska-Pliszczyńska J.: Funkcja receptora Ah w mechanizmie działania dioksyn i związków pokrewnych. Państwowy Instytut Weterynaryjny, Puławy 1998
7. Bukowska B., Duda W., Stefan A., Michałowicz J.: Molekularne efekty działania dioksyn. *Curr. Top. Biophys.* 1998;22:3–13
8. Walker N.J.: Unraveling the complexities of the mechanism of action of dioxins. *Toxicol. Sci.* 2007;95(2):297–299
9. Xu L., Li A.P., Kaminski D.L., Ruh M.F.: 2,3,7,8 Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induction of cytochrome P4501A in cultured rat and human hepatocytes. *J. Chem. Biol.* 2000;124:173–189
10. Nebert D.W., Duffy J.J.: How knockout mouse lines will be used to study the role of drug-metabolizing enzymes and their receptors during reproduction toxicity cancer, and oxidative stress. *Biochem. Pharmacol.* 1997;53:249–254
11. Moirangthema V., Katz W.S., Su W., Choi E.Y., Dingle R.W.C., Zeigler G.M. i wsp.: Impact of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on cutaneous wound healing. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2011 [w druku]. DOI: 10.1016/j.etp.2011.06.001
12. Bukowska B.: Damage to erythrocytes caused by 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzo-p-dioxin (*in vitro*). *Cell Mol. Biol. Lett.* 2004;9(2):261–270
13. Całkosiński I., Borodulin-Nadzieja L., Stańda M., Wasilewska U., Cegielski M.: Influence of a single dose of TCDD on estrogen levels and reproduction in female rats. *Med. Wet.* 2003;59(6):536–538
14. Całkosiński I., Borodulin-Nadzieja L., Wasilewska U., Stańda M., Majda J., Cegielski M. i wsp.: Wpływ dioksyn na procesy rozrodcze u szczurów w badaniach *in vivo*. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2004;13:885–890
15. Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej L 321/1, ROZPORZĄDZENIE RADY (WE) NR 2375/2001 z dnia 29 listopada 2001 r. zmieniające rozporządzenie Komisji (WE) nr 466/2001 ustalające maksymalny poziom zawartości niektórych zanieczyszczeń w środkach spożywczych 6.12.2001
16. Grochowalski A.: Dioksyny i furany w procesie spalania odpadów [dane niepublikowane]. Bydgoszcz 2007
17. Schecter A., Startin J., Wright Ch., Kelly M., Papke O., Lis A. i wsp.: Congener-specific levels of dioxin and dibenzofurans in U.S. food and estimated daily dioxin toxic equivalent intake. *Environ. Health Perspect.* 1994;102:62–994
18. Jabłońska S., Majewski S.: Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005
19. Kimbrough R.D.: How toxic is 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin to humans? *J. Toxicol. Environ. Health* 1990;30:261–271
20. Tsai P.C., Ko Y.C., Huang W., Liu H.S., Guo Y.L.: Increased liver and lupus mortalities in 24-year follow-up of the Taiwanese people highly exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Sci. Total Environ.* 2007;374:216–222

21. Consonni D., Pesatori A.C., Zocchetti C., Sindaco R., Cavalieri L., Rubagotti M. i wsp.: Mortality in a Population Exposed to Dioxin after the Seveso, Italy, Accident in 1976: 25 Years of Follow-Up. *Am. J. Epidemiol.* 2008;167:847–858
22. Alaluusua S., Calderara P., Gertrhoux P.M., Lukinmaa P.L., Kovero O., Needham L. i wsp.: Developmental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environ. Health Perspect.* 2004;112:1313–1318
23. Eskenazi B., Mocarelli P., Warner M., Needham L., Patterson D.G., Samuels S. i wsp.: Relationship of serum TCDD concentrations and age at exposure of female residents of Seveso, Italy. *Environ. Health Perspect.* 2004;112:22–27
24. Cole P., Trichopoulos D., Pastides H., Starr T., Mandel J.S.: Dioxin and cancer: a critical review. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2003;38:378–388
25. Reynolds P., Hurley S.E., Petreas M., Goldberg D.E., Smith D., Gilliss D. i wsp.: Adipose levels of dioxins and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 2005;16: 525–535
26. Collins J.J., Bodner K., Aylward L.L., Wilken M., Swaen G., Budinsky R. i wsp.: Mortality Rates Among Workers Exposed to Dioxins in the Manufacture of Pentachlorophenol. *J. Occup. Med. Environ.* 2009;51(10):1212–1219
27. Collins J.J., Bodner K., Aylward L.L., Wilken M., Bodnar C.M.: Mortality Rates Among Trichlorophenol Workers With Exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Am. J. Epidemiol.* 2009;170(4):501–506
28. Floret N., Mauny F., Challier B., Cahn J.-Y., Tourneux F., Viel J.-F.: Émission de dioxines et sarcomes des tissus mous: étude cas-témoins en population. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 2004;52:213–220
29. Eskenazi B., Warner M., Marks A.R., Samuels S., Needham L., Brambilla P. i wsp.: Serum dioxin concentrations and time to pregnancy. *Epidemiology* 2010;21(2):224–231
30. Igarashi T.M., Bruner-Tran K.L., Yeaman G.R., Lessey B.A., Edwards D.P., Eisenberg E. i wsp.: Reduced expression of progesterone receptor-B in the endometrium of women with endometriosis and in cocultures of endometrial cells exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Am. Soc. Reprod. Med.* 2005;84:67–74
31. Guo S.W., Kyama K.M., Mihályi A., Fulop V., Othman E.R., D’Hooghe T.M.: Reassessing the evidence of a link between dioxin and endometriosis: from molecular biology in the epidemiological studies. *Mol. Hum. Reprod.* 2009;15(10):609–624
32. Mocarelli P., Gerthoux P.M., Needham L.L., Patterson Jr. D.G., Limonta G., Falbo R. i wsp.: Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environ. Health Perspect.* 2011;5: 713–718
33. Charnley G., Kimbrough R.D.: Overview of exposure, toxicity, and risks to children from current levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related compounds in the USA. *Food Chem. Toxicol.* 2006;44: 601–615
34. Wilhelm M., Wittsiepe J., Lemm F., Ranft U., Krämer U., Fürst P. i wsp.: The Duisburg birth cohort study: Influence of the prenatal exposure to PCDD/Fs and dioxin-like PCBs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mut. Res.* 2008;659:83–92
35. Goodman J.E., Kerper L.E., Boyce C.P., Prueitt R.L., Rhomberg L.R.: Weight-of-evidence analysis of human exposures to dioxins and dioxin-like compounds and associations with thyroid hormone levels during early development. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2010;58:79–99
36. Stølevik S.B., Nygaard U.C., Namork E., Haugen M., Kvale H.E., Helle M. i wsp.: Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins is associated with increased risk of wheeze and infections in infants. *Food Chem. Toxicol.* 2011;49:1843–1848
37. Chang J.-W., Chen H.-L., Su H.-J., Liao P.-Ch., Guo H.-R., Lee Ch.-Ch.: Simultaneous exposure of non-diabetics to high levels of dioxins and mercury increases their risk of insulin resistance. *J. Hazard. Mat.* 185;2011:749–755