

Krzysztof L. Krzystyniak^{a*}, M. Obiedziński^b, H. Kalota^c, A. Marszałek^d

^aUniversité du Québec à Montréal (UQAM), Québec, Canada

^bPaństwowa Wyższa Szkoła Informatyki i Przedsiębiorczości (PWSIP), Łomża
Łomza State University of Applied Sciences, Poland

^cCity Clinic, Warszawa

^dSynevo Polska, Warszawa

Ograniczanie ekspozycji człowieka na ksenobiotyki środowiskowe: teoria i praktyka¹

Restriction on human exposure to xenobiotics: theory and practice

Streszczenie

Ekspozycja na ksenobiotyki środowiskowe, jakiej doświadczają wszyscy ludzie żyjący w naszych czasach, stała się przedmiotem wzmożonej uwagi naukowców, specjalistów z urzędu monitorujących zagrożenia, władz administracyjnych i twórców opracowań legislacyjnych. Wypracowane zostały

podstawowe definicje i określone „jednostki szkodliwości” w toksykologicznej ocenie bezpośrednich skutków zdrowotnych chemicznych zanieczyszczeń żywności, wody i powietrza. Podjęcie na szeroką skalę bezpośredniego biomonitorowania człowieka HBM (*human biomonitoring*) na chemikalia środowiskowe pozwala na analizę powiązań ekspozycji na chemikalia z otyłością, upośledzoną rozrodczością, cukrzycą typu 1 (T1D), autyzmem, nowotworami i innymi schorzeniami w skali społecznej. Nadzieje na eliminację ze środowiska człowieka chemicznych endokrynomicznych EDCs (*endocrine disruptor chemicals*) uszka-

* Adres do korespondencji/Address for correspondence: Krzysztof L. Krzystyniak, e-mail: ball@medyk.com.pl

¹ Fragmenty artykułu pochodzą z nowej książki *Biomonitorowanie człowieka w profilaktyce zatruć środowiskowych*, autorzy: K.L. Krzystyniak, M. Obiedziński, H. Kalota, A. Marszałek, Wyd. Medyk, Warszawa 2017 r. (w druku).

dzających rozrodczość związane są z skutecznym tworzeniem narzędzi toksykologicznych i regulacji legislacyjnych. Kategorią ksenobiotyków o wyjątkowo istotnym wpływie na zdrowie człowieka, których monitorowanie jest traktowane priorytetowo na obszarze Unii Europejskiej, są kancerogeny genotoksyczne. Według aktualnych ocen obywatele krajów Zachodu mogą zawierać w sobie około setki niewielkich, lecz wykrywalnych ksenobiotyków chemicznych i ich metabolitów. Wszystkie ksenobiotyki jakie znajdują się w człowieku w zasadzie są pochodzenia antropogennego. Mimo trwałej obecności ksenobiotyków w bezpośrednim środowisku człowieka, warto zastanowić się nad praktycznymi możliwościami ograniczania i unikania kontaktu z chemikaliami środowiskowymi. Dotyczy to zarówno stosowania filtrów wody i powietrza, właściwej termicznej obróbki żywności, doboru produktów żywnościowych, jak i innych aspektów życia codziennego.

Słowa kluczowe: Ksenobiotyki, biomonitorowanie człowieka (HBM), biomarkery chemiczne, endokrynomyki (ECDs), kancerogeny genotoksyczne

Skróty: BEs (*biomonitoring equivalents*): równoważniki biomonitoringu, BLV (*biological limit values*) graniczne wartości biologiczne, BRFs (*brominated flame retardants*): bromowane opóźnia-

cze płomieni, DNELs (*Derived No-Effect Level*): stężenie nie dające skutków, EDCs (*endocrine disruptor chemicals*): endokrynomyki, EEQ (*estradiol equivalent*): równoważniki estradiolu, EFSA (*European Food Safety Authority*): Europejskie Władze Bezpieczeństwa Żywności, EOCRank (*Emerging Organic Contaminants Ranking System*): ranking organicznych zanieczyszczeń, HAAs (*heterocyclic aromatic amines*): heterocykliczne aminy aromatyczne, HBC (*Human Biomonitoring Commission*): Komisja Biomonitorowania Człowieka, HBM (*human biomonitoring*): biomonitorowanie człowieka, LOOH (*lipid hydroperoxides*): produkty peroksydacji lipidów, MoE (*margin of exposure*): margines ekspozycji (narażenia), PAH (*polycyclic aromatic hydrocarbons*): policykliczne węglowodory aromatyczne, PBTs (*Persistent Bioaccumulative and Toxic Substances*): substancje biokumulacyjne i toksyczne, PCB (*polychlorinated biphenyls*): polichlorowane bifenyle, PEQ (*progesterone equivalent*): równoważniki progesteronu, PFCs (*perfluorinated compounds*): związki perfluorowane, POPs (*persistent organic pollutants*): trwałe zanieczyszczenia organiczne, PPCPs (*pharmaceutical and personal care products*): farmaceutyki i produkty higieny osobistej, PUFA (*polyunsaturated fatty acids*): wielonie-

nasycone kwasy tłuszczowe, REACH (*Registration, Evaluation, and Authorization of Chemicals*): Rejestracja, Ewaluacja i Autoryzacja Chemikaliów, RfD (*reference dose*): dawka referencyjna, ROS (*reactive oxygen species*): reaktywne formy tlenu, T1D (*type 1 diabetes*): cukrzyca typu 1, TDI (*tolerated daily intake*): tolerowana dzienna dawka, TEQ (*testosterone equivalent*): równoważniki testosteronu, TFA (*trans-fatty acids*): izomery *trans* kwasów tłuszczowych, vPvB (*very Persistent and very Bioaccumulative*): [substancje] bardzo zalegające i bardzo bioakumulacyjne.

Summary

Exposure to environmental xenobiotics, which influence the everyday life of all humans in our times, has become a subject of intensive analysis by scientists, authorities of environmental hazards, state authorities and authors of legislation. Toxicological risk assessment of chemicals in contaminated food and water as well as polluted air is expressed in basic 'toxic units'. A broad-scale human biomonitoring (HBM) for environmental toxicants is the strategy of a cause-effect analysis of chemical exposure to environmental xenobiotics. HBM demonstrates the relationships between exposure to xenobiotics and the following health disorders: obesity, impaired reproduction, type 1

diabetes (T1D), autism, cancers and other diseases in the society. Developing effective toxicological tools and legislative standards is expected to help in eliminating endocrine disruptor chemicals (EDCs), which cause infertility. The exceptional category of xenobiotics, which highly influences human health, and is treated as a priority problem to be controlled in the European Union, form genotoxic carcinogens. According to a current assessment, hundreds of chemical xenobiotics and their metabolites, in the minimum detectable quantity, mostly all of anthropogenic origin, can be found in the organisms of inhabitants in western countries. Despite the permanent presence of xenobiotics in human environment, it is worth taking into consideration practical methods to limit and avoid contacts with environmental chemicals. It concerns the provision of water and air filters, the thermal processing of food, the selection of food products, and other aspects of everyday life.

Keywords: Xenobiotics, human biomonitoring (HBM), chemical biomarkers, endocrine disruptor chemicals (EDCs), genotoxic carcinogens

Wprowadzenie

Skutki ekspozycji na chemikalia (ksenobiotyki) można analizować wyłącznie w oparciu o znajomość pochłoniętej

dawki (ilości), rodzaju (budowy chemicznej) i zakresu negatywnego oddziaływania tych substancji na organizm. Do niedawna podstawę analizy ryzyka zdrowotnego związanego ze stałą obecnością chemikaliów środowiskowych stanowił pośredni pomiar zanieczyszczeń obecnych w żywności, wodzie i powietrzu. Nie rezygnując z monitorowania środowiska, wprowadzono bezpośrednie monitorowanie biomarkerów chemicznych w ciele człowieka. Biomonitorowanie człowieka HBM (*human biomonitoring*) jest to bezpośredni pomiar chemikaliów środowiskowych i ich metabolitów, które dostały się do organizmu człowieka, a ich stężenia mogą być zmierzone w matrycach biologicznych, takich jak krew, mocz, ślina, włosy, paznokcie i inne. Biomarkerem chemicznym może być związek chemiczny (ksenobiotyk), który wniknął do organizmu, jego metabolit lub produkt oddziaływań molekularnych z komórkami ciała. Kolejnym etapem HBM jest toksykologiczna ocena dawek, biologicznych skutków ksenobiotyków i ocena narażenia różnych grup społecznych – od okresu prenatalnego i niemowlęcego do wieku starszego.

Wprowadzenie HBM datuje się od niedawna: w latach 1999-2004 w Unii Europejskiej trwale zaadaptowano tzw. „graniczne wartości biologiczne” BLV (*biological limit values*) oraz równoważ-

niki biomonitoringu BEs (*biomonitoring equivalents*) ksenobiotyków – jako wartości referencyjne, których nie należy przekraczać. Pierwsze trzy wartości BLV ustalono w Niemczech w 1981r. (ołów, toluen, trichloroetan), a w 1982r. dodano BLV dla kolejnych związków chemicznych (kadm, rtęć, dichloroetan, halotan, perhydroetylen). W 1984r. w USA opublikowano pierwsze dane BEI (*biological exposure limits*), a z czasem lista ta zawierała już 41 notyfikacji. Wprowadzono pojęcie „bezpiecznego” bądź „nieszkodliwego” stężenia substancji chemicznej, powyżej którego organizm człowieka nie powinien być narażony. Wartości te są kontrolowane w ramach wprowadzonej w 2006r. w Unii Europejskiej legislacji REACH (*Registration, Evaluation, and Authorisation of Chemicals*): Rejestracja, Ewaluacja i Autoryzacja Chemikaliów, która, mówiąc najprościej, ma chronić przed wprowadzaniem chemikaliów stanowiących zagrożenie dla środowiska i zdrowia ludzkiego. W ramach ustawy REACH wprowadzono pojęcie „bezpiecznych jednostek skażenia chemicznego”, czyli stężeń nie dających efektów DNELs (*Derived No-Effect Level*), zdefiniowanych jako „najwyższe dopuszczalne poziomy narażenia ludzi na daną substancję”, czyli tzw. pochodne stężeń nie powodujących zmian. Inaczej mówiąc jest to „bezpieczne” bądź „nie-

szkodliwe” stężenie substancji chemicznej, powyżej którego organizm człowieka nie powinien być narażony. Zbliżony typ wskaźników uzyskano przez rozdzielenie wartości HBM na HBM I (brak biologicznych skutków) i HBM II (ryzyko biologicznych skutków), w odniesieniu do rzeczywistych wewnętrznych stężeń chemikaliów w człowieku. O przynależności HBM do I lub II klasy decyduje zespół ekspertów Komisji Biomonitorowania Człowieka (*Human Biomonitoring Commission*) na podstawie przeglądu aktualnych danych toksykologicznych i epidemiologicznych. Warto zaznaczyć, że warunki środowiskowego narażenia na chemikalia są zmienne, zatem przyjęte wartości referencyjne wymagają stałego monitorowania oraz aktualizacji. Według aktualnych ocen obywatele krajów Zachodu mogą zawierać w sobie około setki niewielkich, lecz wykrywalnych ilości ksenobiotyków chemicznych i ich metabolitów. Wszystkie ksenobiotyki jakie znajdują się w człowieku w zasadzie są pochodzenia antropogennego. Mimo trwałej obecności ksenobiotyków w bezpośrednim środowisku człowieka, warto zastanowić się nad praktycznymi możliwościami ograniczania i unikania kontaktu z chemikaliami środowiskowymi.

Woda

Zasadność stosowania filtrów do wody w gospodarstwach domowych jest bezdyskusyjna. Istniejąca lista priorytetyzacji chemikaliów niezbędnych do usunięcia z wody pitnej obejmuje 100 substancji chemicznych: produkty chemii użytkowej, kosmetyki, farmaceutyki i produkty higieny osobistej PPCPs (*pharmaceutical and personal care products*), endokrynomimetyki (ECDs) [1]. Rankingu chemikaliów wody pitnej oparto na czterech kryteriach: (i) występowanie, (ii) monitorowanie i eliminacja przez centrale ujęć wody pitnej, (iii) skutki ekologiczne, (iv) skutki zdrowotne. To ostatnie kryterium obejmowało szereg danych, jak prewalencja, częstość wykrywania, usuwanie, bioakumulacja, ekotoksyczność wodna (gatunki „wskaźnikowe” ryby, algi), działanie na rozrodczość, znane i kompleksowo rozpatrywane skutki zdrowotne (rakotwórczość, mutagenność, upośledzenie rozrodczości, neurotoksyczność, immunotoksyczność oraz skutki teratogenne, czyli mające szkodliwe działanie na płód). Według danych amerykańskich, stężenia chemikaliów w wodzie przemysłowej i ściekach mogą sięgać setek a nawet tysiąca mikrogramów/litr [1].

Priorytetowa lista chemikaliów znajdujących się w wodzie środowiskowej i wodzie uzdatnionej/pitnej w rankingu

EOCRank (*Emerging Organic Contaminants Ranking System*) zawiera głównie syntetyczne estrogeny i androgeny (farmaceutyki), pestycydy, antybiotyki i chemikalia przemysłowe o wysokim tonażu rocznej produkcji. Niektóre z nich zostały oznaczone zgodnie z legislacją REACH, jako „substancje budzące bardzo wysokie zastrzeżenia”, na przykład z uwagi na działanie mające negatywny wpływ na rozrodczość. Czołowe miejsca w rankingu EOCRank zajmują m.in. syntetyczne estrogeny, stosowane jako środki antykoncepcyjne i w hormonalnej terapii zastępczej kobiet w wieku menopauzalnym oraz androgeny, jak mestranol, estron, equilin, equilenin, 17 β estradiol, 17 α estradiol, cis-androsteron, testosteron, 19-noretisteron (noretindron) i inne. Równie wysokie miejsce w rankingu zanieczyszczeń wody zajmują substancje uszkadzające rozrodczość, oznaczone jako endokrynomicetyki EDCs, takie jak bisfenol A (zmiękczaczy plastiki), AHTN (tonalid, syntetyczne piżmo), TDIP (tris dichloropropylfosforan), TCEP (opóźniacz płomieni, środek uplastyczniający), pestycydy EDCs lindan, cis-chlordan, atrazyna, pentachlorofenol, dietylfitalan, bisetyloheksykoftalan, benzopiren i inne. Dochodzą jeszcze leki, antybiotyki stosowane w leczeniu ludzi i zwierząt, jak benzofibrat, erytromycyna, karbamazepina, gemfibrozil,

atorwastatyna, risperidon, chlorotetracyklina, oksytetracyklina, dehydronifedipina i inne. Ponadto liczne są składniki kosmetyków, w tym produktów higieny osobistej, głównie parabeny (etylowy, metylowy, propylowy), piżmo/musk i jego zamienniki naturalne oraz syntetyczne (moskene, ketonowy, ambrette, ksylenowy) i inne [1].

Z danych brytyjskich znany jest całkowity potencjał endokrynomicetyków w wodzie pitnej, wyrażony w nanogramach na litr wody, w równoważnikach estradiolu EEQ (*estradiol equivalent*): 10 ng/l; w równoważnikach testosteronu TEQ (*testosterone equivalent*): 26 ng/l; w równoważnikach progesteronu PEQ (*progesterone equivalent*): 123 ng/l oraz w równoważnikach hydrokortyzonu: 13 ng/l [2]. Oznacza to, że łącznie z samej wody pitnej dorosły człowiek (2 l wody na dobę) otrzymuje około 300 ng hormonopodobnych endokrynomicetyków dziennie, co rocznie daje sumę około 100 mikrogramów rozmaitych EDCs o potencjale glikokortykoidów i innych hormonów sterydowych. Do tego trzeba dodać resztę wodno-rozpuszczalnych chemikaliów i leków, jak np. 21 antybiotyków [3].

Plastiki, kosmetyki, środki higieny osobistej

W produkcji kosmetyków stosuje się około 10 000 rozmaitych związków chemicznych. W każdym gospodarstwie domowym znajdziemy dziesiątki – setki plastikowych opakowań, przedmiotów codziennego użytku, plastikowych czajników, pojemników na żywność, toreb, zabawek, butelek, produktów z łazienki i kuchni i innych. Codzienne stężenie pochodzącego z plastików bisfenolu A u Europejczyków i mieszkańców USA jest tak wysokie, że niejednokrotnie przekracza graniczną tolerowaną dzienną dawkę TDI (*tolerated daily intake*) tego związku, zaproponowaną przez europejskie władze bezpieczeństwa żywności EFSA (*European Food Safety Authority*): 4 mikrogramy BPA na kilogram masy ciała na dzień (4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/d) [4]. Wytworzenie miękkiego polichlorku winylu (PCV) wymaga użycia środków uplastyczniających – ftalanów i zastępczych chemikaliów nie-ftalanowych. Roczna globalna produkcja środków zmiękczających sięga sześciu milionów ton, z czego na Europę przypada jeden milion ton. Są to zazwyczaj estry, w ilości około 50-100 komercyjnie stosowanych pochodnych. Na wysokie dawki ftalanów narażone są zwłaszcza dzieci. Przykładowo u amerykańskich dzieci codzienne pobranie ftalanów przekracza graniczne (mak-

symalne) dawki referencyjne RfD (*reference dose*) [5]. Wszyscy obywatele Unii Europejskiej mają w sobie ftalany i bisfenol A, ale nie tylko: na przykład w moczu dzieci niemieckich poziom trzech metabolitów nieftalanowego środka uplastyczniającego DINH (dwuwęglanu diizobutyronylo cykloheksanu) wynosi łącznie 24 mikrogramów na litr ($\mu\text{g}/\text{l}$) [6]. A zatem nie chodzi wyłącznie o bardzo niskie, nanogramowe (10^9 g) ilości chemikaliów. W samych tylko paznokciach, na jeden gram skrawków paznokcia wykrywa się estry ftalanowe rzędu 150-200 nanogramów (dane belgijskie) [7]. Próbuje się ograniczyć toksyczne dialkylowe *ortho*-ftalany, kosztem zwiększenia produkcji mniej toksycznych zamienników.

Optymistyczny wydźwięk mają wyniki badań ograniczenia kontaktu z plastikami: austriacką pięcioosobową rodzinę nakłoniono na radykalne pozbycie się plastików z domu. Krótco po wprowadzeniu w życie codzienne zerowego kontaktu z plastikami, zawartość bisfenolu A w moczu domowników spadła poniżej progu wykrywalności. Po 2-4 miesiącach większość metabolitów ftalanów w moczu była już niewykrywalna u domowników, z wyjątkiem matki [8].

Z badań biomonitoringu wynika, że u kobiet stwierdza się co najmniej dwukrotnie wyższe niż u mężczyzn stężenie parabenów, dodawanych głównie do

kosmetyków, środków higieny osobistej. W około 35% kosmetyków amerykańskich i w ponad 20% kosmetyków europejskich wciąż znajdują się parabeny – estry alkilowe kwasu para-hydroksybenzoesowego. Ocenia się, że głównym źródłem parabenów wnikających przez skórę i docierających do organizmu człowieka są kosmetyki i produkty higieny osobistej, które dziennie mogą dostarczać nawet około 70 mg tych związków chemicznych [9]. A więc nie nanogramy! Około 50 mg parabenów można łącznie wykryć w surowicy krwi, moczu, mleku kobiecym. Władze duńskie zabroniły używania produktów z parabenami dla dzieci w wieku poniżej 3 lat. Władze UE jedynie rekomendują nieużywanie produktów z parabenami dla niemowląt poniżej 6. miesiąca życia. Niemowlęta i dzieci – łącznie z okresem prenatalnym – nie są odpowiednio chronione przed chemikaliami. Z badań francuskich wynika, że u 100% kobiet w ciąży stwierdzono wykrywalne ilości polichlorowanych bifenyli PCB (*polychlorinated biphenyls*), bromowanych opóźniaczy płomieni BRFs (*brominated flame retardants*), związków perfluorowanych PFCs (*perfluorinated compounds*), bisfenolu A, ftalanów, pestycydów, dioksyn, furanów, metali ciężkich [10].

Toksyczne produkty termicznej obróbki żywności

Według zgodnych ocen specjalistów, około 90% całkowitej dawki ksenobiotyków, jakie znajdują się w organizmie człowieka, pochodzi z żywności. Niemniej sama termiczna obróbka żywności może spowodować tworzenie się niekorzystnych, toksycznych produktów, mimo doskonałej jakości surowych produktów. Znany jest powszechnie fakt „bezpiecznego” gotowania produktów na parze, tzn. bez podgrzewania powyżej 100°C. Bardzo istotne jest ograniczanie peroksydacji lipidów. W wysokich temperaturach, w czasie smażenia i pieczenia może powstawać 4-hydroksy-2-nonenal (HNE), 4-hydroksy-2-heksenal (HHE), malonyldialdehyd (MDA), reaktywne aldehydy i inne produkty peroksydacji lipidów LOOH (*lipid hydroperoxides*). Są to produkty degradacji kwasów tłuszczowych, zwłaszcza tych wielonienasyconych PUFA (*polyunsaturated fatty acids*). Powstają podczas smażenia frytek, pieczenia, grillowania i wędzenia mięsa, itd. Konsumenci frytek, wędzonego mięsa, suszonych orzechów, narażeni są głównie na MDA i HNE, w ilościach łącznie rzędu 0,5 µg/kg masy ciała na dzień [11]. Są to również endogenne produkty tlenowego metabolizmu człowieka [12]. HNE powstaje także przy udziale reaktywnych form tlenu, w wyniku autokata-

talicznej oksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych PUFA. Tworzy addukty białkowe, jest genotoksyczny (uszkadza DNA proporcjonalnie do stężenia i czasu działania), jest zarazem czynnikiem regulującym cykl komórkowy, skłaniającym komórki do apoptozy. Możliwe jest jednak przeciwdziałanie powstawaniu produktów oksydacji tłuszczów, bez rezygnacji ze smażenia czy grillowania. Cennymi antyoksydantami, chroniącymi tłuszcz przed utlenianiem w czasie termicznej obróbki mięsa i innych potraw mogą być naturalne roślinne przeciwutleniacze znajdujące się w znanych i powszechnie stosowanych przyprawach kuchennych [13]. Przykładowo 1% ekstrakt przypraw roślinnych może hamować utlenianie tłuszczów kurczaka podczas obróbki cieplnej w temp. 110°C nawet kilkunastokrotnie. Właściwościami przeciwutleniającymi obdarzone są m. in. sezamol, wanilina, kumaryna, tymol, karwakrol, gwajakol i szereg flawonoidów roślinnych.

Grillowaniu mięsa towarzyszy powstawanie relatywnie sporych ilości wielu toksycznych związków chemicznych. W grillowanym mięsie znajdziemy benzo[*a*]piren, wzorzec chemicznie indukowanego nowotworzenia (kancerogenezy), pochodzi m. in. z dymu węgla drzewnego. Graniczna wartość maksymalnej ilości benzopirenu w mięsie na poziomie

2 µg/kg mięsa okazała się niewystarczająca, ponieważ dla uzyskania realnych wartości należy dodać współwystępujące ilości kancerogenów takich, jak benzoantracen, benzofluorantren, chryzen i inne [14]. Wielopierścieniowe aromatyczne węglowodory PAH (*polycyclic aromatic hydrocarbons*) w grillowanym i /lub wędzonym mięsie, w liczbie co najmniej 30, z których 13 to związki genotoksyczne lub rakotwórcze [14]. Powstają w trakcie bezpośredniego kontaktu tłuszczów zwierzęcych z ogniem, w dymie niekompletnego spalania węgla drzewnego. Heterocykliczne aminy aromatyczne HAAs (*heterocyclic aromatic amines*) powstają w temp. powyżej 150°C (pieczenie, smażenie), w liczbie około 20-tu, w reakcji Maillarda pomiędzy niektórymi aminokwasami, kreatyniną i cukrami lub przy współdziałaniu reaktywnych form tlenu i azotu. Osiem z nich ma właściwości przypuszczalnego (2A) lub potencjalnego kancerogenu (2B). Większość HAAs wnika do organizmu człowieka z pożywieniem. Zawartość HAAs w termicznie przetworzonych potrawach (mięsie) drastycznie spada przy temperaturze obróbki termicznej poniżej 200°C. Związki N-nitrozowe, nitrozaminy powstają w wyniku nitrozowania aminokwasu proliny podczas smażenia mięsa. Mogą również powstawać w organizmie w wyniku enzymatycznej konwersji azotynów i tlenków

azotu, z wytworzeniem drugorzędowych aminokwasów. Niektóre nitrozaminy zostały zaklasyfikowane jako przypuszczalne kancerogeny (2A) i/lub potencjalne kancerogeny (2B) [14].

Spośród innych niekorzystnych produktów termicznej obróbki żywności warto wymienić akrylamid (kancerogen gryzoni), który znajdziemy np. w kawie, frytkach, chipsach ziemniaczanych. Powstaje w procesie obróbki termicznej (>120°C) produktów zawierających węglowodany (palenia kawy, smażenia frytek, itp.), jest łatwo rozpuszczalny w wodzie. Margines narażenia MoE (*margin of exposure*) obliczony dla akrylamidu jest niebezpiecznie niski, poniżej 1000 (a powinien przekraczać 10-tys.). Również do kancerogenów gryzoni (tzn. udowodnione jest jego rakotwórcze działanie w modelach zwierzęcych) zaliczany jest 5-hydroksymetylofurfural HMF, który powstaje podczas termicznej obróbki żywności, w redukcji cukrów w tzw. reakcji Maillarda. Dzielne pobranie HMF szacuje się na 4-30 mg/osobę dorosłą [15]. Margines narażenia MoE obliczony dla HMF i FFA jest również niebezpiecznie niski, rzędu 440-3300 (a powinien przekraczać 10-tys.) Ponadto alkohol furfurylowy FFA (kancerogen gryzoni) powstaje w czasie termicznej obróbki żywności, podczas cieplnej degradacji glukozy lub fruktozy. Jest obecny w dużych ilościach

w kawie w ilościach 267-1490 µg/g, co skutkuje u smakoszy kawy dziennym pobieraniem w miligramowych ilościach tego związku chemicznego. FFA występuje również w kakao, herbacie, produktach mlecznych, smażonym mięsie.

Odpowiednie warunki termicznej obróbki mięsa, poniżej 150°C, zapobiegają tworzeniu HAAs. Wstępna obróbka termiczna mięsa w mikrofalówce obniża ich ilość. Roślinne flawonoidy, terpenoidy, niektóre katechiny redukują nawet o 70% tworzenie HAAs. Siarkowe fitozwiązki obecne w czosnku, cebuli również hamują tworzenie tych toksycznych amin. Błonnik, ligniny (nawet w niewielkiej ilości) absorbują najbardziej hydrofobowe HAAs, nie są one wówczas wchłaniane w jelicie cienkim. Z kolei izotiocyjaniany warzyw z rodziny krzyżowych (brukselka, kapusta) tworzą stabilne związki w reakcji z HAAs. Diterpenoidy kawy (kafestol, kaweol) ograniczają tworzenie adduktów DNA-HAAs, aktywując zarazem niektóre enzymy detoksykacji.

Tłuszcze przemysłowe zawierające *trans*-izomery kwasów tłuszczowych

Niezdrowe, sztuczne, powstające w procesie przemysłowego uwodorniania wolnych kwasów tłuszczowych (margaryn) izomery *trans* kwasów tłuszczowych TFA (*trans-fatty acids*) są niefizjologicz-

nym źródłem energii, czerpanej z puli zazwyczaj 20-40% tych izomerów optycznych obecnych w miękkich margarynach. Specjaliści postulują drastyczne ograniczenie spożycia i ostrożność wobec niezwiązanych trans-izomerów kwasów tłuszczowych częściowo uwodornionych olejów roślinnych. Niepokojąco wysoki może być poziom TFA w mleku matek. Od czasu wprowadzenia w 2003 r. oznakowania zawartości *trans*-izomerów w żywności, zanotowano spadek ich ilości w mleku matek w Kanadzie i USA. Amerykańskie władze FDA wymagają, by produkty zawierające TFA były oznakowane, dopuszcza jednak, aby w przypadkach, gdy produkt zawiera poniżej 0,5 g TFA/porcję, taki produkt oznaczony był jako wolny od TFA ("0 g *trans fat*"). W konsekwencji – posiłki typu „*trans fat-free*” mogą dostarczać powyżej 2 g TFA dziennie, to znaczy powyżej zalecanego dziennego limitu. Rygorystyczne ograniczenia TFA w diecie wprowadzono w latach 90. w Danii, co spowodowało spadek liczb zawałów o 60%.

Tłuste jedzenie, czerwone mięso

Częstotliwość zachorowań na raka jelita grubego w zależności od regionu świata może różnić się nawet dwudziestokrotnie (np. USA wobec krajów afrykańskich). Według niektórych opinii rodzaj odżywiania może być aż dziesięć razy

bardziej istotnym czynnikiem ryzyka raka, w stosunku do całej reszty tzw. niewspólnych środowiskowych i/lub epigenetycznych czynników ryzyka. Jednak nie należy zapominać, że np. współczynnik ryzyka tego typu nowotworu jest sześciokrotnie wyższy u osoby, która przez dwadzieścia lat prowadzi siedzący tryb życia (praca za biurkiem), przy typowym odżywianiu Europejczyka. Ilość zjedanego czerwonego mięsa w krajach Zachodu nawet dziesięciokrotnie przewyższa ilości mięsa spożywanego w krajach Azji i Afryki. Według jednej z teorii poziom heterocyklicznych amin w mięsie (np. w grillowaniu białego mięsa tworzy się ich więcej niż w mięsie czerwonym) nie jest pierwszorzędowym czynnikiem kancerogenezy w jelicie grubym. Sprawdzono w modelach zwierzęcych, że tłuste jedzenie jest przyczyną około 13-krotnie zwiększonego poziomu reaktywnych form tlenu RFT/ROS (*reactive oxygen species*) w końcowym odcinku jelita grubego. Wydaje się, że głównym „winowajcą” zwiększonego szoku tlenowego (trwającego latami) może być hem (źródło żelaza), pochodzący z czerwonego mięsa, a dzieje się tak dlatego, że hem jest słabo absorbowany w przewodzie pokarmowym. Hem jest cytotoksyczny, powoduje nadmierną proliferację nabłonka jelita grubego. W dolnym odcinku przewodu pokarmowego wzrasta poziom

żelaza – katalizatora reakcji Fentona, w której tworzą się m.in. duże ilości toksycznego anionorodnika ponadtlenkowego $O_2^{(-)}$ i innych form ROS. Wniosek jest oczywisty: wydadne zmniejszenie ilości czerwonego mięsa, tłuszczów zwierzęcych, przy równoczesnym zwiększaniu wysiłku fizycznego, bez wątpienia jest działaniem prozdrowotnym.

Przewlekły nikotynizm

Według oceny Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, raport z 2009 r.) co najmniej 10% śmierci i zaburzeń zdrowotnych jest bezpośrednio zależne od czynników środowiskowych – z paleniem tytoniu łącznie. Jednak w nowszych szacunkowych obliczeniach podniesiono do 40% liczbę zgonów z powodów środowiskowych (około 62 miliony osób rocznie) [9]. Toksyczność dymu tytoniowego jest bezsprzeczna, przy czym mylny jest pogląd toksyczności samej nikotyny. Legalnie dostępne są farmaceutyczne pomoce dla uzależnionych, w postaci plastrów i spray-ów nikotynowych. Alkaloid ten jest toksyczny, lecz nie w stężeniu dostarczanym przez papierosy: ilość wdychanej rakotwórczej i toksycznej „smoły tytoniowej” (tzw. substancje smoliste) wagowo co najmniej dziesięciokrotnie przekracza ilość dostarczonej palaczowi nikotyny. Szanse wieloletniego palacza tytoniu na odstąpienie od

nałogu są niewielkie, rzędu 3%, głównie z powodu silnie uzależniającego narkotyku, jakim jest nikotyna. Zwalczanie *najlepszego i najskuteczniejszego* środka zastępczej terapii antynikotynowej, jakim w ocenie toksykologicznej jest papieros elektroniczny (e-papieros) jest działaniem krótkowzrocznym: owszem, działanie to przysporzy więcej pieniędzy z akcyzy oraz... powiększy koszty leczenia przewlekłego nikotynizmu. Z badań francuskich wynika, że 80% eks-palaczy (motywowanych do rzucenia palenia) korzystających z e-papierosa uwolniło się od papierosów, a 66% z nich nie jest – lub jest słabo-zależnych od e-papierosa [16]. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo papierosa elektronicznego, błąd logiczny rozumowania polega na pomyleniu pojęć „bezpieczny” z „bezpieczniejszy”: substytut palenia nie musi być „bezpieczny”. Ma być o kilka rzędów wielkości bezpieczniejszy od zapalonego papierosa, a e-papieros właśnie taki jest [17]. Warto zatem uświadomić palaczom, że jakikolwiek środek zastępczy (plastry, spray-e, nikotynowe, gummy do żucia, e-papieros) będzie o kilka rzędów wielkości mniej toksyczny od samego papierosa.

Podsumowanie

Pośrednie monitorowanie obecności chemikaliów środowiskowych w żywności i wodzie jest praktykowane od po-

łowy XX wieku. Jednak rutynowy bezpośredni pomiar stężeń chemikaliów w organizmie człowieka HBM (*human biomonitoring*) jest stosunkowo nowym działaniem, którego skromne początki sięgają lat 90. ubiegłego wieku. Bezpośrednie biomonitorowanie człowieka (HBM), tzn. ustalanie stężeń ksenobiotyków i ich metabolitów zalegających w organizmie człowieka, analiza ryzyka oraz działania prewencyjne, dzieją się właśnie teraz, na naszych oczach. Od wprowadzenia w 2006 r. legislacji REACH, doliczono się w Unii Europejskiej około 30 tys. chemikaliów produkowanych rocznie powyżej 1 tony. Utworzono m.in. klasy substancji biokumulacyjnych i toksycznych PBTs (*Persistent Bioaccumulative and Toxic Substances*) oraz bardzo zalegających i bardzo bioakumulacyjnych vPvB (*very Persistent and very Bioaccumulative*). W wyniku aktualizacji w 2011r., lista Konwencji Sztokholmskiej, tzw. „brudna dwunastka”, powiększyła się do 22 typów (rodzin) chemikaliów zaliczanych do trwale zalegających zanieczyszczeń chemicznych POPs (*persistent organic pollutants*) o długim okresie zalegania w środowisku i tkance tłuszczowej człowieka, których ilości są ściśle monitorowane. Dąży się do całkowitego wyeliminowania toksycznych POPs-ów z środowiska człowieka.

Piśmiennictwo/References:

- [1] Kumar A., Xagorakaki I. Pharmaceuticals, personal care products and endocrine-disrupting chemicals in US surface and finished drinking waters: A proposed ranking system. *Sci Total Environ*, 2010, 408, 5972-5989.
- [2] Plotan M., Frizzel C., Robinson V. i wsp. Endocrine disruptor activity in mineral and flavoured water. *Food Chem*, 2013, 136, 1590-1596.
- [3] Wang H., Wang N., Wang B. i wsp. Antibiotics detected in urines and adipogenesis in school children. *Environ Int*, 2016, 89-90, 204-211.
- [4] Sarigiannis D.A., Karakitsios S.P., Handakas E. i wsp. Intergated risk characterization of bisphenol-A in Europe. *Food Chem Toxicol*, 2016, 98, 134-147.
- [5] Katsikantami I., Sifakis S., Tzatzarakis M.N., Vakonaki E. i wsp. A global assessment of phthalates burden and related links to health effects. *Environ. Int*, 2016, 97, 201-236.
- [6] Fromme H., Albrecht M., Appel M. i wsp. PCBs, PCDD/Fs, and PBDEs in blood samples of a rural population in South Germany. *Int J Hyg Environ Health*, 2015, 218, 41-46.
- [7] Alves A. Are nails a valuable non-invasive alternative for estimating human exposure to phthalate esters?

- Environ Res, 2016, 151, 184-194.
- [8] Hutter H.P., Kundi M., Hohenblum P. i wsp. Life without plastic: A family experiment and biomonitoring study. *Environ. Res*, 2016, 150, 639-644.
- [9] Alvez A., Kucharska A., Erratico C. i wsp. Human biomonitoring of emerging pollutants through non-invasive matrices: state of the art and future potential. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406, 4063-4088.
- [10] Dereumeaux C., Saudi A., Pecheux M. i wsp. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from Elfe cohort in 2011. *Environ Int*, 2016, 97, 56-67.
- [11] Papastergiadis A., Fatouch A., Jaccxsens L. i wsp. Exposure assessment of malondialdehyde, 4-hydroxy-2(E)-nonenal and 4-hydroxy-2(E)-hexenal through specific foods available in Belgium. *Food Chem Toxicol*, 2014, 73, 51-58.
- [12] Singhal S.S., Singh S.P., Singhal P. i wsp. Antioxidant role of glutathione S-transferases: 4-Hydroxy-nonenal, a key molecule in stress-mediated signaling. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 298, 361-370.
- [13] Halliwell B., Aeschbach R., Loliger J. i wsp. The characterisation of antioxidants. *Food Chem Toxicol*, 1995, 33, 601-617.
- [14] Engel E., Ratel J., Bouhrel J. i wsp. Novel approaches to improving the chemical safety of the meat chain towards toxicants. *Meat Sci*, 2015, 109, 75-85.
- [15] Sachse B., Meinel W., Sommer Y. i wsp. Bioactivation of food genotoxicants 5-hydroxymethylfurfural and furfuryl alcohol by sulfotransferases from human, mouse and rat: a comparative study. *Arch. Toxicol*, 2016, 90, 137-148.
- [16] Chevallier C., Batisse A., Marillier M. i wsp. E-cigarettes and tobacco cessation: An online survey of electronic cigarette users in France. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.998>
- [17] Burstyn I. Peering through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks. *BMC Public Health*, 2014, 14, 18-32.