

dr LIDIA ZAPÓR (ORCID: 0000-0002-7398-4608)

Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

Kontakt: lizap@ciop.pl

DOI: 10.5604/01.3001.0014.6640

Zaburzenia funkcjonowania układu hormonalnego człowieka powodowane przez nanomateriały



Fot. shadoww Bigstockphoto

Postępy, jakie dokonały się w ostatnich latach w dziedzinie nanotechnologii, doprowadziły do opracowania wielu rodzajów nanostruktur, których oddziaływanie na zdrowie człowieka i środowisko jest dopiero badane. Obszarem, który jest praktycznie mało rozpoznany w badaniach naukowych, jest działanie nanomateriałów na układ hormonalny człowieka. W artykule przedstawiono wyniki niektórych badań wskazujące na potencjalne działanie nanomateriałów jako substancji mogących zakłócać homeostazę i mechanizmy regulacyjne układu hormonalnego.

Słowa kluczowe: nanomateriały, substancje endokrynnne, działanie estrogenne, zaburzenia metaboliczne

Disturbances in the functioning of the endocrine system caused by nanomaterials

The progress made in recent years in the field of nanotechnology has led to the development of many types of nanostructures whose impact on human health and the environment is still being studied. An area that is practically little recognized in scientific research is the effect of nanomaterials on the human endocrine system. The article presents the results of some studies indicating the potential effects of the engineering nanomaterials as substances that may interfere with homeostasis and the regulatory mechanisms of the endocrine system.

Keywords: nanomaterials, endocrine disruptors, estrogenic effects, metabolic disruptions

Wstęp

Dane epidemiologiczne z ostatnich lat wskazują na znaczny wzrost zachorowań i częstości występowania wielu niekorzystnych skutków dla zdrowia ludzkiego, takich jak zmiany związane z reprodukcją (zaburzenia płodności, rozwoju narządów płciowych, uszkodzenia płodu), zaburzenia układu odpornościowego i nerwowego, rozwój hormonozależnych raków (piersi, jajników, jąder, prostaty) oraz chorób metabolicznych (cukrzyca typu II, otyłość), [1].

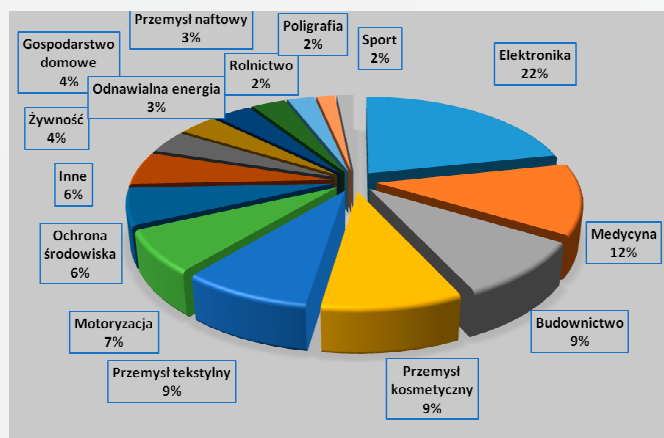
Jedną z prawdopodobnych przyczyn wzrostu częstości występowania tych chorób jest rosnące narażenie populacji ludzkiej na zanieczyszczenia środowiska (w tym środowiska pracy), które wywierają niekorzystne skutki z uwagi na ich wpływ na funkcjonowanie układu hormonalnego. Skala

narażenia i konsekwencje dla zdrowia ludzi i środowiska są na tyle niepokojące, że substancje o udowodnionym działaniu zaburzającym funkcjonowanie układu hormonalnego, tzw. związki endokrynnne lub endokrynnne aktywne (*endocrine-disrupting compounds* – EDCs, *endocrine disruptors* – ED), zostały objęte w UE szczególnymi regulacjami prawnymi (rozporządzenie REACH) jako tzw. substancje wzbudzające szczególnie duże obawy (*substances of very high concern* - SVHC). Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zdefiniowała EDC jako „egzogenną substancję lub mieszaninę, która zmienia funkcje układu hormonalnego i w konsekwencji powoduje niekorzystne skutki zdrowotne w nienaruszonym organizmie, jego potomstwie lub (pod)populacjach” [2].

Większość badań dotyczących wpływu substancji na układ hormonalny koncentruje się na kil-

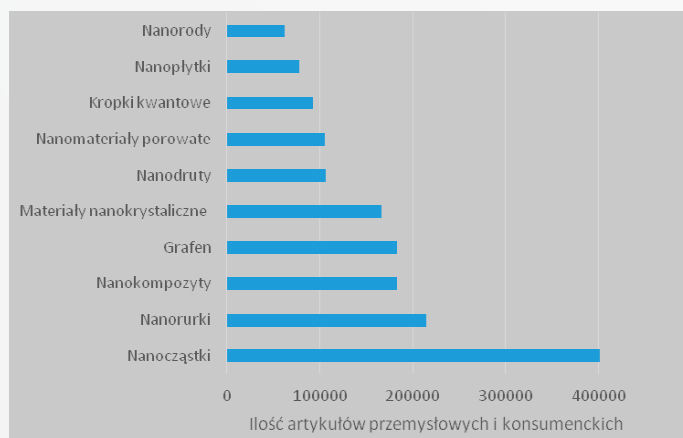
ku grupach substancji chemicznych należących do tzw. trwałych zanieczyszczeń organicznych (TZO), podczas gdy dane odnoszące się do wielu innych ksenobiotyków, które mogą działać jako EDCs, są wciąż niekompletne. Niezmiernie istotne jest zidentyfikowanie pod tym względem zwłaszcza tych chemikaliów, które są stosowane w miejscach pracy i produktach konsumenckich i których profil toksykologiczny nie został jeszcze jasno i jednoznacznie zdefiniowany. Dotyczy to m.in. nanomateriałów.

Celem artykułu jest przedstawienie i omówienie wybranych wyników badań, wskazujących na potencjalne działanie nanomateriałów jako substancji mogących zakłócać homeostazę i mechanizmy regulacyjne układu hormonalnego.



Rys. 1. Zastosowanie produktów nanotechnologicznych w gałęziach gospodarki (https://statnano.com/)

Fig. 1. Application of nanotechnology products in the branches of economy (https://statnano.com/)



Rys. 2. Nanostruktury najczęściej stosowane w artykułach przemysłowych i konsumenckich (https://statnano.com/)

Fig. 2. The most frequently used nanostructures in industrial and consumer articles (https://statnano.com/)

Rozwój nanotechnologii i potencjalne zagrożenia z nim związane

Według danych statystycznych StatNano (https://statnano.com/), w 2019 r. na rynku funkcjonowało ponad 8 tys. typów produktów nanotechnologicznych stosowanych w wielu gałęziach gospodarki (rys. 1. i 2.). Specjalnie projektowane, różnorodne pod względem morfologicznym produkty, takie jak nanocząstki, nanorurki, grafeny, nanokompozyty, kropki kwantowe znalazły zastosowanie w tysiącach wyrobów i artykułów przemysłowych oraz konsumenckich (rys. 2.). Wiele nanomateriałów, m.in. nanorurki węglowe, sadza techniczna, nanomateriały tlenkowe, osiągnęło już produkcję wielotonową.

Biorąc pod uwagę szeroki obszar zastosowań nanomateriałów należy się spodziewać, że będzie wzrastać liczba osób potencjalnie narażonych na ich działanie. Rośnie zatem obawa ich wpływu na zdrowie człowieka, zwłaszcza w środowisku pracy, gdzie może wystąpić narażenie przewlekłe lub ekspozycja na wysokie stężenia (np. w sytuacjach awaryjnych). Tymczasem szybki rozwój nanotechnologii powoduje, że nie wszystkie nowo wprowadzane na rynek produkty są w wystarczającym stopniu przebadane pod kątem zagrożeń dla zdrowia i środowiska. Podobieństwo nanomateriałów do biologicznego działania frakcji ultradrobnych (ultrafine) pyłów środowiskowych (o średnicy równoważnej z rozmiarami nanocząstek, 1-100 nm) sugeruje, że mogą one powodować podobne w skutkach, poważne zagrożenia. Badania eksperymentalne *in vitro* i *in vivo* potwierdzają, że nanomateriały mogą inicjować toksyczność na poziomie subkomórkowym, komórkowym oraz na poziomie całego organizmu [3].

Nanomateriały w warunkach narażenia zawodowego są wchłaniane do organizmu przede wszystkim drogą oddechową, ale nie wyklucza się również narażenia przez skórę i drogą pokarmową. Wyniki badań *in vivo* potwierdzają, że nanocząstki mogą przenikać z dróg oddechowych do układu krążenia. Obecność nanocząstek w krwiobiegu stwierdzano po narażeniu inhalacyjnym zwierząt doświadczalnych na nanostruktury m.in. polistyrenu, wielu metali (srebra, złota), fulerenów C60, ditlenku ceru, ditlenku tytanu, sadzy technicznej. Z krwiobiegiem mogą być

rozprowadzane po organizmie. Obserwowano translokację nanomateriałów do mózgu, wątroby, nerek, śledziony i płuc. Wiele nanomateriałów może ulegać bioakumulacji. Badania eksperymentalne, prowadzone na zwierzętach narażonych drogą inhalacyjną na nanocząstki metali lub tlenków metali (np. manganu, molibdenu, srebra, żelaza, cynku, miedzi, złota, glinu, tytanu) wykazały, że mogą one gromadzić się nie tylko w drogach oddechowych, ale także w mózgu, wątrobie, śledzionie, nerkach, gruczołach limfatycznych, komórkach układu rozrodczego. Zdolność nanomateriałów do przemieszczania się w organizmie z krwią i limfą oraz do bioakumulacji może skutkować powstawaniem zmian układowych i narządowych. Podłożem tych zmian najczęściej są reakcje oksydacyjno-redukcyjne (tworzenie nadmiernej ilości reaktywnych rodników) prowadzące do stresu oksydacyjnego oraz indukowanie reakcji zapalnych w komórkach [3,4].

Potencjalne działanie toksyczne nanostruktur, przede wszystkim ich wpływ na układ oddechowy czy sercowo-naczyniowy, jest szeroko omawiane w wielu publikacjach. Wiele cech specyficznych dla nanostruktur, ich mechanizm działania, biodostępność, zdolność do bioakumulacji i trwałość w środowisku, to właściwości, które mogą warunkować ich działanie jako substancji stwarzających szczególne zagrożenie, do których należą te oddziałujące z układem hormonalnym kręgowców.

Wpływ nanomateriałów na układ hormonalny

Układ hormonalny kontroluje wszystkie funkcje fizjologiczne organizmu ludzkiego (i innych kręgowców) na każdym etapie rozwoju. Tworzą go gruczoły wydzielania wewnętrznej (przysadka mózgowa, tarczyca, przytarczyce, trzustka, nadnercza oraz jajniki u kobiet i jądra u mężczyzn), których zadaniem jest wydzielanie hormonów. Układ hormonalny współdziała z układem nerwowym oraz immunologicznym, na skutek czego odpowiada za zapewnienie homeostazy¹ organizmu. Substancje zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego wykazują zdolność

¹ Homeostaza – (od greckich słów: homo- is, czyli równy, oraz stasis – trwałość). Termin ten oznacza zachowanie równowagi wewnętrznej środowiska ludzkiego organizmu, w odniesieniu do warunków zewnętrznych [przyp. red.].

interakcji z komórkowymi receptorami naturalnych hormonów poprzez ich zastępowanie i całkowite lub częściowe naśladownictwo ich działania lub poprzez blokowanie ich funkcji, zakłócając tym samym prawidłową aktywność układu hormonalnego. Działanie substancji hormonalnie czynnych angażuje najczęściej receptory hormonów płciowych (receptor androgenowy – AR, receptor estrogenowy – ER) i hormonów tarczycy (receptor tyroidowy – TR), względnie receptory węglowodorów aromatycznych (AhR, *aryl hydrocarbon receptor*). Nie bez znaczenia jest pośredni mechanizm oddziaływania na układ hormonalny poprzez generowanie stanów zapalnych w organizmie [5,6].

Na działanie zaburzające funkcje układu hormonalnego przez nanostrukturalne cząstki stałe wskazują wyniki badań *in vivo* i *in vitro*.

Zaburzenia metaboliczne w postaci zakłóceń w sekrecji insuliny obserwowano po narażeniu zwierząt na nanocząstki tlenku cynku, chromu, ditlenku ceru i ditlenku tytanu, które bezpośrednio oddziaływały z receptorami estrogenowymi w komórkach wątroby i trzustki, bądź też poprzez stres oksydacyjny wpływały na fizjologię komórek wydzielających insulinę i glukagon. Z kolei nanocząstki złota, ditlenku tytanu i nanorurki węglowe powodowały insulinooporność i powstawanie cukrzycy typu II na drodze pośredniej, poprzez reakcje zapalne i sekrecję prozapalnych cytokin [5-9].

Tarczyca odgrywa ważną rolę w regulacji wielu funkcji fizjologicznych, takich jak procesy metaboliczne, wzrost neuronów, przebudowa kości i prawidłowe funkcjonowanie serca. Ponadto hormony tarczycy mają szczególne znaczenie w rozwoju płodu, zwłaszcza w rozwoju mózgu, ponieważ brak lub zmiana ich fizjologicznych poziomów zmniejsza wzrost neuronów i różnicowanie kory mózgowej, hipokampu i mózdzku. W badaniach na szczurach narażonych na nanocząstki srebra (20-30 nm) wykazano zależny od dawki istotny wzrost masy tarczycy oraz obniżenie stężenia tyroksyny (T4) w surowicy. Badania histologiczne wykazały zaburzenia prawidłowej budowy tkanki tarczycy z degeneracją pęcherzyków tarczycy i uszczuplaniem komórek luminescencyjnych [10]. O wpływie na funkcję tarczycy poprzez modulowanie stężeń hormonów są podejrzewane kropki kwantowe siarczku kadmu, fulereny, nanocząstki złota, tritlenku molibdenu, tlenku cynku oraz nanorurki węglowe [11-13].

Niezmiernie istotny dla zdrowia i rozwoju społeczeństwa jest potencjalny wpływ nanostruktur na rozrodność człowieka. Na działanie zaburzające funkcje rozrodcze wskazują wyniki badań *in vivo* i *in vitro*, w których obserwowano zmiany morfologiczne w tkankach jąder i jajników, uszkodzenia DNA w komórkach plemników, spadek ruchliwości plemników, zaburzenia spermatogenezy i oogenezy, a także zmiany w sekrecji hormonów płciowych powodowane m. in. przez nanocząstki srebra, miedzi, złota, ditlenku tytanu, tlenku cynku, tlenku żelaza, nanorurek węglowych, fulerenów, palladu [5-6,13].

Do głównych czynników zaangażowanych w regulację reprodukcji kręgowców należą hormony steroidowe (np. kortyzol, aldosteron, gestageny, estrogeny i androgeny). Mają one wpływ na układ immunologiczny, odpowiedź na stres, glukoneogenezę, a także szereg procesów powiązanych z rozwojem i wzrostem. W badaniach na gryzoniach wykazano, że nanocząstki ditlenku tytanu (TiO₂) modulowały stężenie steroidowych hormonów płciowych w surowicy u samic myszy, tj. zwiększały stężenia estradiolu (E₂), progesteronu (P₄) i hormonu folikulotropowego (FSH) oraz zmniejszały stężenia hormonu luteinizującego (LH) i testosteronu (T) w porównaniu z grupą kontrolną [6]. Zaburzenia sekrecji FSH, LH i T obserwowano również w badaniach na szczurach narażanych na nanocząstki polistyrenu (25-50 nm), [14].

Nanostrukturalne cząstki złota (10 nm) wpływały na proces steroidogenezy oraz modulowały sekrecję estrogenu w komórkach ziarnistych jajnika szczura, natomiast u myszy narażanych na nanocząstki złota obserwowano podwyższony poziom testosteronu we krwi [6].

O działanie estrogenne podejrzewane są kropki kwantowe tellurku kadmu (CdTe), co wskazują zarówno wyniki badań *in vitro* na komórkach raka piersi MCF-7, jak i *in vivo* na myszach [11]. Z kolei w badaniach na wczesnych stadiach rozwojowych ryb (*Danio rerio*, *Cyprinodon variegatus*) wykazano wpływ na steroidogenezę i estrogenne działanie fulerenów C₆₀, nanocząstek złota (20 nm) i srebra, sadzy technicznej oraz nanorurek węglowych [13,15,16].

Obserwowano zmiany w sekrecji (wydzielaniu) hormonów – testosteronu, progesteronu i 17β-estradiolu podczas ciąży u zwierząt narażanych na nanocząstki ditlenku tytanu i nanorurki węglowe MWCNT [13,17]. Nanostrukturalne cząstki stałe mogą wpływać również na prawidłowy rozwój płodu poprzez wywoływanie stanów zapalnych u matek i zakłócenie ich równowagi hormonalnej. Taki mechanizm obserwowano w przypadku narażania zwierząt na ditlenku tytanu i nanorurki węglowe MWCNT [13,17-18].

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że poziom hormonów płciowych, zwłaszcza estrogenu pełni ważną rolę w czynności i chorobach płuc, m.in. modulując sygnalizację pro-fibrogenną w procesie włóknienia. Jednym z biomarkerów zmian zwłóknieniowych jest profibrogena cytokina – czynnik wzrostu beta1 (TGF-β1). Opublikowane ostatnio badania zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* wskazują, że wielościenne nanorurki węglowe (MWCNT) hamują ekspresję receptorów estrogenu poprzez indukcję TGF-β1 przyczyniając się do powstawania zmian zwłóknieniowych w płucach [19].

Podsumowanie

Według danych Komisji Europejskiej, ponad 600 związków wykazuje potwierdzone lub prawdopodobne

działanie zaburzające czynności układu dokrewnego w związku z rozwojem przemysłu chemicznego, postępowaniem badań toksykologicznych i epidemiologicznych ich liczba stale wzrasta. Substancje endokrynnie aktywne zostały uznane przez Komisję Europejską jako tzw. „narastające zagrożenie” dla populacji ludzkiej. Rośnie też zaniepokojenie co do roli, jaką mogą w tym względzie pełnić nanostrukturalne cząstki stałe, których wielkość sprzyja penetracji do praktycznie wszystkich struktur komórkowych, tkanek i narządów, a tym samym implikuje możliwość bioakumulacji i szkodliwego oddziaływania w organizmie.

Aktualne dane wskazują, że różne typy nanocząstek mogą zmieniać prawidłową aktywność układu hormonalnego. Jednak ilość danych jest na tyle ograniczona, że wyniki muszą być ostrożnie interpretowane. Dlatego też istnieje pilna potrzeba (wyrażona w strategii Unii Europejskiej dotyczącej badań EDCs) zintensyfikowania badań toksykologicznych w celu zidentyfikowania związków, które mogą zachowywać się jak substancje zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego. Nanomateriały stanowią duży obszar do zbadania w tym aspekcie toksyczności. Szerokie zastosowanie nanomateriałów w przemyśle i produktach konsumenckich powoduje, że narażenie pracowników i populacji ogólnej może być istotne, a ich potencjalne działanie endokrynnie powinno być uwzględniane w ocenie ryzyka zdrowotnego i zawodowego.

BIBLIOGRAFIA

- [1] RAHMAN E., KABIR M., RAHMAN S., RAHMAN I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2015,40,(1): 241-258.
- [2] DAMSTRA, B.S.T., BERGMAN A., KAVLOCK R.J., VAN DER KRAAK, G. International Programme on Chemical Safety. Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. World Health Organization, Geneva 2002.
- [3] ZAPÓR, L., OBERBEK, P. Nanomaterials in the Work Environment [in:] *Emerging Chemical Risks in the Work Environment*, ed. Pośniak M., Taylor & Francis Ltd. 2020.
- [4] PIETROIUSTI, A., H. STOCKMANN-JUVALA, F. LUCARONI i in. Nanomaterial exposure, toxicity, and impact on human health. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol* 2018,10:e1513. DOI: 10.1002/wnan.1513.
- [5] IAVICOLI I., FONTANA L., LESO V., BERGAMASCHI A. The effects of nanomaterials as endocrine disruptors. *Int. J. Mol. Sci.* 2013,14: 16732-16801 DOI: 10.3390/ijms140816732.
- [6] LARSON, J.K., CARVAN III M.J., HUTZ, R.J. Engineered Nanomaterials: As emerging class of novel endocrine disruptors. *Biology of Reproduction* 2014,91,(1): 20,1-8.
- [7] PRIYAM, A., SINGH, P.P., GEHLOUT, S. Role of Endocrine-Disrupting Engineered Nanomaterials in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol* 2018,9: 704 DOI: 10.3389/fendo.2018.00704.
- [8] GUREVITCH, D., SHUSTER-MEISELES, T., NOV O., ZICK, Y., RUDICH, A., RUDICH, Y. TiO₂ nanoparticles induce insulin resistance in liver-derived cells both directly and via macrophage activation. *Nanotoxicology* 2012,6: 804-812.

[9] CHEN, Z., WANG, Y., WANG, X. i in. Effect of titanium dioxide nanoparticles on glucose homeostasis after oral administration. *J. Appl. Toxicol.* 2018,38,6: 810-823 DOI: 10.1002/jat.3589.

[10] SULAIMAN, A., LUAIBI, N.M., QASSIM, H.A. Effects of silver nanoparticles on thyroid gland structure and function in female rats. *Asian J Pharm Clin Res* 2018,11(11): 509-513.

[11] JAIN, M.P., VAISHEVA, F., MAYSINGER, D. Metalloestrogenic effects of quantum dots. *Nanomedicine* 2012, 7: 23-37.

[12] ASSADI, F., MOHSENI, M., DADASHI NOSHARR, K., SOLEYMANI, F.H., JALILVAND, A., HEIDARI, A. Effect of Molybdenum Nanoparticles on Blood Cells, Liver Enzymes, and Sexual Hormones in Male Rats. *Biol Trace Elem Res* 2017,175,(1): 50-56 DOI: 10.1007/s12011-016-0765-5.

[13] ARBABI BIDGOLI S. Endocrine Disrupting Effects of Carbon Nanotubes: A Systematic Review on Next Generation Nanotechnology based Agrochemicals. *J. Water Environ. Nanotechnol.* 2020; 5(2): 102-113. DOI: 10.22090/jwent.2020.02.001.

[14] AMEREH, F., BABAEI, B., ESLAMI, A., FAZELIPOUR, S., RAFIEE, M. The emerging risk of exposure to nano(micro)plastics on endocrine disturbance and reproductive toxicity: From a hypothetical scenario to a global public health challenge. *Environmental Pollution* 2020,261,114158.

[15] YAN, Z, LIU, Y, SUN, H, LU, G. Influence of multi-wall carbon nanotubes on the toxicity of 17β-estradiol in the early life stages of zebrafish. *Environmental Science and Pollution Research* 2017,25(8): 7566-74.

[16] DEGGER N., TSE, A.C.K., WU, R.S.S. Silver nanoparticles disrupt regulation of steroidogenesis in fish ovarian cells. *Aquatic Toxicology* 2015,169: 143-151.

[17] HOUGAARD, K.S., CAMPAGNOLO, L., CHAVATTE-PALMER, P. i in. A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles. *Reproductive Toxicology* 2015,56: 118-140.

[18] SUN J., ZHANG Q., WANG Z., YAN B. Effects of nanotoxicity on female reproductive and fetal development in animal models. *Int J Mol Sci* 2013,14,(5): 9319-9337.

[19] SMITH, L.C., MORENO, S., ROBINSON, S., ORANDLE, M., PORTER, D.W., DAS D., SALEH, N.B., SABO-ATTWOOD, T. Multi-walled carbon nanotubes inhibit estrogen receptor expression in vivo and in vitro through transforming growth factor beta1. *NanoImpact*, 2019,14,100152. DOI: 10.1016/j.impact.2019.100152

[20] https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances_en.htm

Publikacja opracowana na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego pn. „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2020-2022 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.