



Ksenobiotyki jako ważny czynnik w etiologii dysfunkcji psychicznych

Magdalena Nuckowska¹

Streszczenie. Przedmiotem artykułu jest wskazanie wybranych zanieczyszczeń środowiska jako ważnego czynnika w etiologii zaburzeń psychicznych. Rosnący poziom zanieczyszczenia środowiska czynnikami pochodzenia antropogenicznego jest przyczyną wielu chorób somatycznych. Istotny jest również bezpośredni wpływ związków chemicznych, takich jak ksenobiotyki, na zdrowie psychiczne człowieka. Wśród nich ważną grupę stanowią związki endokrynnie czynne (EDC, z ang. *endocrine disrupting compounds*), które mogą zakłócać funkcjonowanie układu hormonalnego i nerwowego człowieka. Ponadto podejrzewa się, że ksenobiotyki te mogą wchodzić w interakcje z lekami, w tym psychotropowymi, a przez to wpływać na skuteczność farmakoterapii. Omawiane w artykule zagadnienia wykraczają poza standardowe podejście terapeutyczne, które wykorzystuje się w pomocy osób z zaburzeniami psychicznymi, jednakże wiedza ta jest niezbędna, aby w pełni zrozumieć złożony problem etiologii chorób.

Słowa kluczowe: ksenobiotyki, leki, hormony, zaburzenia psychiczne

Xenobiotics as an important factor in the etiology of mental dysfunctions

Summary: The subject of this article is to indicate selected environmental pollutants as an important factor in the etiology of mental disorders. The increasing level of environmental pollution with compounds of anthropogenic origin is the cause of many somatic diseases. The direct impact of chemical compounds, such as xenobiotics, on human mental health is also important. Among them, an important group are endocrine disruptor compounds (EDCs), which can interfere with the functioning of the human endocrine and nervous systems. In addition, it is to be suspected that these compounds may interact with drugs, including psychotropic drugs, and thus affect the effectiveness of pharmacotherapy. The issues discussed in the article go beyond the standard therapeutic approaches that are

¹ Magdalena Nuckowska, Uniwersytet Papieski Jana Pawła II w Krakowie, ORCID: 0000-0001-9473-5902, e-mail: magdalena.nuckowska@pz.upjp2.edu.pl

used to help people receiving support from mental health professionals, however, this knowledge is essential to fully understand the complex problem of mental illness.

Keywords: xenobiotics, drugs, hormones, mental disorder

Wstęp

Środowisko definiuje się przede wszystkim jako otoczenie, które odgrywa potencjalną lub rzeczywistą rolę w życiu organizmu (Reber, Reber, 2000). Sam termin rozumiany jest różnie, w zależności od kontekstu. W naukach przyrodniczych to ogół elementów otoczenia, czyli przyroda ożywiona i nieożywiona, a także wytwory działalności człowieka (Burchard-Dziubińska i in., 2014). W naukach humanistycznych natomiast, środowisko zwykle rozumie się jako czynniki fizyczne oraz społeczne, do których przykładowo zalicza się kulturę, sposób wychowania, traumatyczne wydarzenia z życia jednostki. Ponadto obejmuje ono aspekty wyobrażeniowe, pamięciowe czy nieświadome motywy (Reber, Reber, 2000). Otoczenie jest również ważnym czynnikiem w diagnozie zaburzeń psychicznych. W wywiadzie psychologicznym lub psychiatrycznym analizuje się jego wpływ między innymi poprzez określenie pojawienia się istotnych zdarzeń w życiu jednostki. Zarówno ich charakter, jak i czas wystąpienia ma istotne znaczenie diagnostyczne. Przykładowo, doświadczenie traumy w okresie wczesnego dzieciństwa, kiedy układ nerwowy formuje się i pozostaje niezwykle wrażliwy na wszelkie stresory, niejednokrotnie powoduje trwałe zmiany przyczyniając się w późniejszych latach życia do wystąpienia wszelakich dysfunkcji psychicznych, zarówno o podłożu lękowym, jak i depresyjnym (Bankiewicz, Werner, 2013; Nemeroff, 2004). Ważnym aspektem wystąpienia konkretnej choroby jest także jej uwarunkowanie genetyczne. Przykładowo, w depresji jednobiegunowej czynniki genetyczne stanowią 40%, a środowiskowe 60% (Gabbard, Cierpisz, 2015). Powyższe przykłady jednoznacznie wskazują, że w analizie etiologii zaburzeń psychicznych, nie należy poszukiwać jedynie określonych stresorów życia jednostki, lecz także wziąć pod uwagę wpływ genów oraz otoczenia. Jeżeli więc środowisko odgrywa istotną rolę w życiu organizmu, nie można pomijać stanu jego zanieczyszczenia.

Powszechnie wiadomo, że zanieczyszczenie powietrza, wody i gleby nie pozostaje bez wpływu na zdrowie fizyczne człowieka. Coraz częściej obserwuje się także wystąpienie swego rodzaju zaburzeń psychicznych związanych ze stanem środowiska. Ich przykładem może być „lęk klimatyczny” (z ang. *eco-anxiety*) czy „solastalgia”. Oba terminy odnoszą się do negatywnych uczuć przeżywanych w związku ze świadomością zanieczyszczenia środowiska, prowadzących do lęku i odczuwania cierpienia (Albrecht i in., 2007; Piłkala, 2020). Wspomniane zaburzenia związane są w głównej mierze z osobistą reakcją konkretnych osób wskutek uświadomienia sobie degradacyjnego wpływu działalności człowieka na środowisko naturalne. Fakt istnienia w środowisku substancji szkodliwych, przyczynia-

jących się do wystąpienia poważnych chorób, nie powinien być pomijany przez specjalistów zdrowia psychicznego, ponieważ nie wiąże się to jedynie z subiektywnymi doświadczeniami wybranych osób, ale zanieczyszczenia chemiczne wpływają w sposób bezpośredni na zdrowie psychiczne człowieka.

Ksenobiotyki jako zanieczyszczenie środowiska

Związkami, które stanowią istotne zanieczyszczenie środowiska są ksenobiotyki. Ksenobiotykiem jest każda substancja, niebędąca naturalnym składnikiem żywego organizmu. Nie jest ona wytwarzana w organizmie oraz nie jest składnikiem naturalnego pożywienia, choć może wnikać do organizmu wraz z żywnością czy wodą pitną. Najczęściej do ksenobiotyków zaliczamy węglowodory aromatyczne i cykliczne, herbicydy, insektydy, fungicydy, a także leki. Ksenobiotyki mogą wykazywać działanie toksyczne lub/i chorobotwórcze (Coustau, Chevillon, 2000; Top, Springael, 2003).

Związki z grupy EDC

Specyficzną grupą ksenobiotyków są związki EDC. Są to egzogenne (pozaustrojowe, czyli nie wytwarzane przez organizm) związki chemiczne zaburzające funkcje endokrynne organizmu. Ta specyficzna zdolność do zakłócania pracy układu endokrynnego wynika z budowy związków EDC, zbliżonej do biochemicznej budowy hormonów. Dzięki takiej strukturze, mogą przykładowo łączyć się z odpowiednimi receptorami w organizmie ludzkim, a przez to wpływać na sekrecję naturalnych hormonów. Do grupy substancji endokrynnie czynnych należą między innymi węglowodory aromatyczne i cykliczne, bromowane oraz chlorowane opóźniacze spalania, środki owadobójcze, środki antyseptyczne oraz powierzchniowo czynne, a także składniki wielu tworzyw sztucznych. Przykładowymi związkami z grupy EDC są: bisfenol A (BPA), tetrabromobisfenol A (TBBPA), ftalany, nonylfenol, polichlorowane bifenyle (PCB), triklosan oraz dichlorodifenylo-trichloroetan (DDT) (Kulik-Kupka i in., 2017; Szychowski, Wójtowicz, 2013).

Rozpowszechnienie związków z grupy EDC

Naturalnym pytaniem, które może zrodzić się po zaznajomieniu z opisaną wyżej problematyką, jest możliwość ekspozycji na wskazane ksenobiotyki. Niestety, narażenie na te związki nie dotyczy tylko osób czy miejsc związanych z ich produkcją, jak fabryki czy też różnorakie laboratoria, gdzie mogłyby być wykorzystywane do wszelkich analiz chemicznych. W rzeczywistości ksenobiotyki można znaleźć w produktach codziennego użytku, dlatego też potencjalne narażenie na ich ekspozycję dotyczy każdego człowieka. To szerokie występowanie wiąże się przede wszystkim z wykorzystaniem ich do produkcji środków czystości i ko-

smetyków (zastosowanie triklosanu, nonylfenolu lub ftalanów), obudów sprzętów elektronicznych (gdzie składnikiem jest TBBPA), różnorakich plastikowych opakowań, w tym na żywność, a także w wytwarzaniu mebli czy zabawek (użycie ftalanów, BPA) (Chang i in., 2010; Konieczna i in., 2018; Li i in., 2023; Pacyga i in., 2019; Szychowski, Wójtowicz, 2013). Zagrożenie zaburzenia funkcjonowania układu endokrynnego niesie również narażenie na środek owadobójczy DDT. Związek ten, ze względu na toksyczność, został wycofany z użytkowania w Europie w ubiegłym wieku. Stwierdza się jednak jego ciągłą obecność w środowisku naturalnym i negatywne oddziaływanie na organizm ludzki (Wójtowicz, Szychowski, 2014).

Drogi wnikania związków z grupy EDC mogą być różnorakie. Przykładowo, użytkowanie środków czystości i kosmetyków wiąże się z bezpośrednim kontaktem ksenobiotyków ze skórą człowieka lub błoną śluzową jamy ustnej, przez które mogą być wchłaniane. Z kolei TBBPA wnika do organizmu człowieka głównie w wyniku inhalacji. Choć jest związkiem opóźniającym spalanie, działanie podwyższonej temperatury powoduje jego uwalnianie do powietrza atmosferycznego (Sellström, Jansson, 1995; Szychowski, Wójtowicz, 2013). Natomiast wraz z żywnością, do ludzkiego organizmu wprowadzane są plastyfikatory, które przeniknęły do niej wskutek przechowywania w plastikowych opakowaniach (Dobrzyńska, 2015). Obserwuje się również uwalnianie ksenobiotyków do środowiska, szczególnie wodnego. Analiza fizykochemiczna składu wód gruntowych i pitnych wykazała podwyższony poziom stężeń związków endokrynnie czynnych. Spożywanie tak zanieczyszczonej wody wiąże się z dodatkową ekspozycją na ksenobiotyki (Pironti i in., 2021).

Obecność związków z grupy EDC w ludzkim organizmie może potwierdzić między innymi analiza płynów ustrojowych. Przykładowo, badania Lee i wsp. (2018) oraz Shekhar i wsp. (2017) wykazały podwyższone stężenia BPA, triklosanu, nonylfenolu w surowicy, moczu i mleku matek, a także surowicy i moczu ich nowonarodzonych dzieci.

Konsekwencje zdrowotne wywoływane przez związki z grupy EDC

Powszechne stosowanie związków z grupy EDC nieuchronnie prowadzi do wystąpienia wielu negatywnych skutków zdrowotnych. Z racji ich biochemicznego podobieństwa do hormonów obserwuje się zaburzenia funkcjonowania układu endokrynnego oraz nerwowego człowieka. Czym są zatem hormony? To cząstki sygnałowe, które wpływają na regulację wielu procesów w organizmie. Ze względu na strukturę biochemiczną można podzielić je na białkowe oraz steroidowe. Hormony wydzielane są przez wyspecjalizowane narządy – gruczoły wewnątrzwydzielnicze, do których należą przede wszystkim: podwzgórze, przysadka mózgowa, tarczyca, nadnercza oraz organy płciowe (Waugh, Grant, 2012). Co istotne dla niniejszej analizy, funkcjonowanie układu endokrynnego oraz nerwowego jest ze sobą powiązane. Przykładowo, hormony mogą być jednocześnie neuroprzełącz-

nikami, jak to jest w przypadku adrenaliny czy noradrenaliny (Murray i in., 2006). Dlatego, przy diagnozie problemów natury zdrowia psychicznego, ważnym jest niepomijanie aspektów związanych z funkcjonowaniem układu hormonalnego człowieka oraz czynników, które mogą zaburzać jego pracę.

Hormonami o istotnej funkcji fizjologicznej są trójiodotyronina (T_3) oraz tyroksyna (T_4). Wytwarzane są one przez tarczycę, a sekrecja ich obu jest regulowana przez wydzielany przez przedni płat przysadki hormon tyreotropowy (TSH). Najczęściej diagnozowanymi zaburzeniami tarczycy jest jej niedoczynność oraz nadczynność prowadząca do szeregu zróżnicowanych objawów. Nadczynność wiąże się z wystąpieniem zaburzeń w funkcjonowaniu układu krążenia (tachykardia, kołatanie serca) czy szybszą przemianą materii. Ważnym symptomem jest także zwiększona pobudliwość psychiczna, niepokój oraz stany lękowe. W przypadku niedoczynności tarczycy obserwuje się spowolnienie przemiany materii i wzrost masy ciała, spowolnienie psychoruchowe, senność, a nawet objawy depresyjne (Carta i in., 2005, Demet i in., 2002; Larisch i in., 2004, Waugh i in., 2012). Hormony tarczycy istotne są również dla funkcjonowania układu nerwowego, ponieważ, regulują proliferację neuronów, a także tworzenie otoczki mielinowej (Porterfield, Hendry, 1998). Ze względu na wystąpienie objawów nie tylko somatycznych, ale i psychicznych spowodowanych wahaniami hormonów T_3 i T_4 , diagnostyka pod kątem niedoczynności lub nadczynności tarczycy jest niezwykle istotna w leczeniu psychiatrycznym.

Związkiem z grupy EDC obniżającym sekrecję trójiodotyroniny oraz tyroksyny jest triklosan (Berger i in., 2018; Cao i in., 2018). Skutkiem oddziaływania tego związku może więc być niedoczynność tarczycy prowadząca do wystąpienia objawów lękowych lub depresyjnych (Waugh, Grant, 2012). Bezpośrednie oddziaływanie na tarczycę wykazały również znajdujące się w wielu farbach czy lakierach przemysłowych polichlorowane bifenyle. Ponadto związki te mogą zaburzać sekrecję hormonów wytwarzanych przez przysadkę mózgową oraz upośledzać rozwój neurologiczny. Analiza badań na populacji europejskiej wykazała, że dzieci karmione w okresie niemowlęcym mlekiem matki zawierającym PCB, odznaczały się zaburzonym rozwojem poznawczym (Boersma, 2001; Boersma, Lanting, 2002; Hagmar, 2003; Starek, 2001).

Hormony wydzielane przez przysadkę mózgową wpływają na funkcjonowanie innych gruczołów dokrewnych. Są nimi tarczyca oraz odpowiedzialne za sekrecję hormonów steroidowych – gonady i nadnercza. Do najważniejszych ludzkich hormonów tej grupy należą: progesteron, estrogen, testosteron kortyzol i adrenalina (Waugh, Grant, 2012). Progesteron jest żeńskim hormonem płciowym, wytwarzanym przez ciało żółte, a w okresie ciąży przez łożysko. Poprzez hamujący wpływ na estrogeny oraz utrzymywanie mięśni ujścia szyjki macicy w skurczu, jest istotnym dla podtrzymania trwającej ciąży. Spadek poziomu progesteronu wiąże się z ryzykiem poronienia (Bomba-Opoń i in., 2012). Estrogen odpowiada za kształtowanie się żeńskich cech płciowych, a także regulację cyklu menstruacyjnego – stymuluje rozrost śluzówki macicy (przygotowanie do zagnieżdżenia

zarodka), a wraz z lutropiną, indukuje owulację. Wahania w poziomie estrogenu odpowiadają za zmienność nastroju u kobiet. Przykładowo, niski poziom tego hormonu, naturalnie występujący przed menstruacją, zwiększa podatność na stany depresyjne, a ponadto przyczynia się do niższej reaktywności hipokampa (Albert, Newhouse, 2019; Waugh, Grant, 2012).

Testosteron jest hormonem wydzielanym przez komórki Leydiga w jądrach. Stymuluje on spermatogenezę i kształtowanie się męskich cech płciowych w okresie płodowym oraz postnatalnym. Dodatkowo, hormon ten, podobnie jak estrogen, odpowiada za prawidłowy rozrost i utrzymanie kośćca. Obserwuje się również działanie testosteronu na układ nerwowy poprzez zwiększanie ilości receptorów serotoninowych, a także wpływ na regulację nastroju u mężczyzn (Albert, Newhouse, 2019; Tyagi i in., 2017).

Syntetyzowane przez nadnercza adrenalina i kortyzol, odpowiadają za regulację reakcji stresowej typu „walcz lub uciekaj”, czyli mobilizację organizmu w sytuacji wystąpienia stresora (Grygorczuk, 2008). Jednakże, długotrwały stres, a w konsekwencji stałe i wysokie stężenia kortyzolu prowadzą do degeneracji neuronów, a permanentne podwyższone stężenia adrenaliny wiążą się z nadciśnieniem, bólami głowy czy nerwowością (Ouanes, Popp 2019; Waugh, Grant, 2012). Ponadto wahania w poziomie kortyzolu, a także wspomnianego wyżej progesteronu czy estrogenu, mogą przyczyniać się do rozwoju symptomów depresji (de Souza Duarte i in., 2017).

Związkami z grupy EDC zaburzającymi wydzielanie hormonów steroidowych są: BPA, ftalany, TBBPA, nonylfenol oraz DDT. W przypadku BPA, badania potwierdzają jego aktywność estrogenową, dlatego podejrzewa się związek BPA z przedwczesnym dojrzewaniem, zaburzeniem rozwoju narządów rodnych u kobiet, czy z nieprawidłowościami w produkcji nasienia u mężczyzn (Kulik-Kupka i in., 2017; Tabares, Mordecay, 2020). Z kolei ftalany wpływają na wystąpienie zaburzeń związanych z układem rozrodczym zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Dodatkowo, plastyfikatory te, zwiększają ryzyko wad płodu, chorób nowotworowych, alergii, a także są odpowiedzialne za uszkodzenie wątroby i nerek (Saillenfait, i in., 2009; Tickner i in., 2001; Woodward, 1990).

Analiza toksyczności związków z grupy EDC wykazała ich bezpośredni wpływ na układ nerwowy. Bisfenol A, z powodu możliwości przenikania bariery krew-mózg, może bezpośrednio oddziaływać na komórki nerwowe, zaburzając przebieg neurogenezy oraz rozwój poszczególnych części mózgu, głównie hipokampa (Chen i in., 2015; Szychowski, Wójtowicz, 2013). Z kolei ftalany wykazują właściwości neurotoksyczne, dlatego podejrzewa się je o udział w rozwoju takich dysfunkcji jak ADHD czy autyzm (Hlislíková i in., 2021). Szkodliwe działanie na komórki nerwowe wykazuje również TBBPA. U dzieci narażonych na jego ekspozycję zaobserwowano zaburzenia zachowania oraz funkcji poznawczych (Kacew, Hayes, 2020). Ksenobiotykiem przyczyniającym się do upośledzenia funkcjonowania neuronów, uszkodzenia komórek kory mózgowej oraz hipokampa jest także nonylfenol. Konsekwencją tych

niekorzystnych zmian mogą być problemy z uczeniem się oraz z pamięcią. Ponadto nonylfenol zaburza rozwój komórek nadnerczy, co wpływa na sekrecję adrenaliny czy noradrenaliny, istotnych w regulacji reakcji stresowej (Kim, 2023; Lotfi, 2021). Wspomniany środek owadobójczy (DDT) wykazuje działanie neurotoksyczne oraz zmienia pobudliwość neuronalną. Związek ten oddziałuje również na hormony steroidowe. Przykładowo obniża sekrecję progesteronu, czego konsekwencją mogą być przedwczesne porody, a nawet poronienia (Costa, 2015; Klotz i in., 1997).

Interakcje związków z grupy EDC z lekami psychotropowymi

Ważnym aspektem w oddziaływaniu ksenobiotyków na organizm są drogi ich wchłaniania oraz metabolizmu. Poznanie szlaków przemian biochemicznych tych związków (biotransformacji), jest istotne ze względu na toksyczność danego ksenobiotyku. Przemiany te mogą prowadzić do powstania szkodliwych metabolitów, o działaniu cytotoksycznym, mutagennym czy też kancerogennym (Mahanayak, 2024). Z drugiej jednak strony, proces ten jest konieczny, aby ksenobiotyki stały się lepiej rozpuszczalne w wodzie, a przez to możliwe do wydalenia z ustroju. Biotransformacja zachodzi głównie dzięki wyspecjalizowanym białkom - enzymom, które są obecne przede wszystkim w wątrobie (Kolarzyk, 2008). Głównymi enzymami metabolizującymi ksenobiotyki, w tym większość leków, jest system cytochromu P450. Opisano wiele form tych enzymów, których odmiany zapisuje się stosując w nazewnictwie skrót CYP oraz odpowiednie cyfry arabskie. Co istotne dla poruszanej w tym artykule tematyki, enzymy te uczestniczą także w wytwarzaniu hormonów steroidowych (Murray i in. 2006).

Aktywność cytochromu P450 ma istotne znaczenie także w metabolizmie leków, a w konsekwencji przekłada się na skuteczność terapii farmakologicznej. Najważniejszymi enzymami z rodziny P450 odpowiadającymi za ich biochemiczną przemianę są CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4 (Gilani, Cassagnol, 2020). Proces metabolizmu leków nie jest związany tylko z przekształcaniem ich w rozpuszczalne w wodzie pochodne. Okazuje się, że leki mogą być induktorami lub inhibitorami izoform cytochromu P450, a więc przyspieszać lub hamować reakcję enzymatyczną (Zhou, 2008). Ta właściwość skłania naukowców do wnikliwego badania mechanizmów biotransformacji leków, ponieważ zbyt szybki ich metabolizm wiąże się z obniżeniem ich skuteczności, natomiast powolny może prowadzić do działania toksycznego (Gilani, Cassagnol, 2020). Ponadto na jakość przemian biochemicznych leków wpływa szereg innych czynników. Nie bez znaczenia jest fakt przyjmowania jednocześnie dwóch lub większej ilości różnych leków. Substancje te mogą wchodzić ze sobą w niekorzystne dla organizmu interakcje. Również metabolizm leków stosowanych w psychiatrii będzie wiązał się z wymienionymi problemami – przyspieszoną lub spowolnioną przemianą, a także wzajemną interakcją (Ayano, 2016; Daniel i in., 2022). Okazuje się, że induktorami enzymów cytochromu P450 mogą być niektóre barbiturany i leki

przeciwdrgawkowe takie jak Prymidon, Karbamazepina, a inhibitorami wybrane antydepresanty: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne jak Dezypramina, Nortryptylina lub te należące do grupy SSRI – Citalopram, Fluoksetyna, Fluwoksamina, Sertalina. Przykładowo, Fluwoksamina poprzez swój inhibujący wpływ na CYP1A2 zwiększy w organizmie stężenie przeciwpsychotycznego leku jakim jest Kłozapina (Ayano, 2016; Sandson, i in., 2005).

System cytochromu P450 jest również odpowiedzialny za metabolizowanie związków z grupy EDC. Związki te mogą, podobnie jak leki, wpływać na aktywność enzymów P450. Dzieje się to głównie poprzez indukcję lub inhibicję enzymów, wpływ na ekspresję genów oraz działanie cytotoksyczne na komórki, w których odbywa się metabolizm z udziałem cytochromu P450 (Li i in. 2023; Hanioka i in., 2000; Martínez-Paz i in., 2012; Niwa i in., 2000; Szychowski i in., 2024). Przykładowo, obecny w plastikowych przedmiotach BPA, wchodzi w interakcje z enzymami wątrobowymi takimi jak CYP1A2, CYP2A2, CYP2B2, CYP2C11, CYP2D1, CYP2E1 i CYP3A2 powodując głównie ich inhibicję, a więc spadek aktywności, podczas gdy inne plastyfikatory, to jest ftalany, indukują wybrane enzymy cytochromu P450 (Hanioka i in., 1998, 2000). Induktorem enzymów P450 jest także wspomniany środek owadobójczy, tj. DDT (Hanioka i in., 1998). Stosowany w preparatach kosmetycznych triklosan może zmieniać ekspresję genów kodujących białka enzymatyczne CYP1A1 oraz CYP1B1, a także działać cytotoksycznie na komórki wątroby związane z metabolizmem ksenobiotyków (Li i in., 2023; Szychowski i in., 2024). Na zmianę metabolizmu komórek wątroby, a także ich cytotoksyczność wpływa również TBBPA, zaś obniżenie ekspresji genów związanych z cytochromem P450 obserwuje się w przypadku oddziaływania nonylfenolu (Lu i in., 2021; Martínez-Paz i in., 2012).

Jak wskazuje Daniel i wsp. (2022) aktywność cytochromu P450 może zmienić się pod wpływem ekspozycji na leki. Co więcej, autorzy ci zauważają, że metabolizm wielu związków nie odbywa się tylko w cytochromach wątrobowych, ale i w mózgu, a same zaś leki psychotropowe mogą zmieniać aktywność tych enzymów w obu tych organach. Z powyższych danych wynikają konkretne implikacje dla omawianego zagadnienia wpływu związków z grupy EDC na organizm człowieka. Jeżeli wiadomo, że leki mogą zmieniać aktywność enzymów ich metabolizujących, a przez to wchodzić we wzajemne interakcje, prowadzące do obniżenia lub zwiększenia ich stężenia w organizmie, należy się spodziewać, że ekspozycja na związki z grupy EDC może wywoływać podobne skutki. Przekłada się to bezpośrednio na efekt terapeutyczny, zwłaszcza jeśli ksenobiotyki zmieniają aktywność tych samych enzymów, które są zaangażowane w metabolizm leków. Ma to bardzo istotne znaczenie dla farmakoterapii zaburzeń psychicznych. Ekspozycja na ksenobiotyki może być przyczyną nasilenia się objawów chorób psychicznych w przypadku zwiększenia aktywności enzymów metabolizujących leki psychotropowe (nastąpi obniżenie skuteczności leków) lub przyczyną ich działania toksycznego w przypadku inhibicji wspomnianych enzymów. Dodatkowo, jeżeli związki EDC

przenikają barierę krew-mózg, to również i w mózgu nastąpi zaburzenie metabolizmu leków psychotropowych. Ponadto znając jaką rolę odgrywają enzymy cytochromu P450 w steroidogenezie, można wnioskować o znaczącym wpływie związków EDC na produkcję hormonów steroidowych na poziomie molekularnym, począwszy od zmian w ekspresji genów, po aktywność tych enzymów, co w konsekwencji prowadzi do opisanych wyżej problemów.

Podsumowanie

Przedstawiona uproszczona charakterystyka wpływu wybranych związków z grupy EDC ukazuje ich szeroki wpływ na organizm człowieka. Przybliżone zostały również przykładowe możliwe skutki interakcji wspomnianych ksenobiotyków z lekami stosowanymi w psychiatrii. Analiza ta ma celu zaznaczenie poważnego problemu oddziaływania szkodliwych substancji chemicznych, nie tylko na zdrowie fizyczne, ale i psychiczne człowieka. Wpływ ekspozycji na ksenobiotyki może być niestety pomijany w codziennej diagnostyce chorób, a jednak jest istotnym elementem w ich etiologii. Stanowi również ważny aspekt w profilaktyce, dlatego niezmiernie ważne jest poszerzanie wiedzy z zakresu problemów omawianych w niniejszej pracy.

Wydawać by się mogło, że zanieczyszczeniem środowiska powinny zajmować się nauki przyrodnicze, nie humanistyczne. Tymczasem pomoc drugiemu człowiekowi wymaga spojrzenia holistycznego, integrującego wiedzę z wielu dziedzin nauki. Jedynie interdyscyplinarne podejście do ochrony zdrowia, zarówno psychicznego jak i fizycznego, może doprowadzić do skutecznego zapobiegania chorobom oraz wdrażania odpowiedniego leczenia.

Bibliografia

- Albert, K.M., Newhouse, P.A. (2019). Estrogen, stress, and depression: cognitive and biological interactions. *Annual review of clinical psychology*, 15(1), 399–423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557>
- Albrecht, G., Sartore, G.M., Connor, L., Higginbotham, N., Freeman, S., Kelly, B., Stain H., Tonna, A., Pollard, G. (2007). Solastalgia: the distress caused by environmental change. *Australasian psychiatry*, 15(1_suppl), S95–S98. <https://doi.org/10.1080/10398560701701288>
- Ayano, G. (2016). Psychotropic medications metabolized by cytochromes P450 (CYP1A2) enzyme and relevant drug interactions: Review of articles. *Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 4(2), 2–5
- Bankiewicz, J., Werner, M. (2013). Wpływ wczesnych doświadczeń życiowych na rozwój układu nerwowego i wzorców reakcji z perspektywy potencjalnych zagrożeń. Jak naprawiać szkody–czy psychoterapia zmienia mózg. In *Annales Academiae Medicae Stetinensis*, 59, 35–140.

- Berger, K., Gunier, R.B., Chevrier, J., Calafat, A.M., Ye, X.Y., Eskenazi, B., Harley, K.G. (2018). Associations of maternal exposure to triclosan, parabens, and other phenols with prenatal maternal and neonatal thyroid hormone levels. *Environ. Res.*, 165, 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.05.005>
- Boersma, E.R. (2001). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins: Consequences for longterm neurological and cognitive development of the child. A review. *Apmis*, 109(S103), S243–S253. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2001.tb05773.x>
- Boersma, E.R., Lanting, C.I. (2002). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins: consequences for long-term neurological and cognitive development of the child lactation. Short- and long-term effects of breast feeding on child health, 271–287. https://doi.org/10.1007/0-306-46830-1_25
- Bomba-Opoń, D., Czajkowski, K., Karowicz-Bilińska, A., Kotarski, J., Nowak-Markwitz, E., Oszukowski, P., Paszkowski, T., Pawelczyk, L., Poręba, R., Spaczyński, M., Wielgoś, M. (2012). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie. *Ginekol Pol*, 83, 76-79.
- Burchard-Dziubińska, M., Rzeńca, A., Drzazga, D. (2014). *Zrównoważony rozwój-naturalny wybór*. Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego. <http://dx.doi.org/10.18778/7969-090-9>
- Cao, X.Y., Hua, X., Xiong, J.W., Zhu, W.T., Zhang, J., Chen, L. (2018). Impact of triclosan on female reproduction through reducing thyroid hormones to suppress hypothalamic kisspeptin neurons in mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 6. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00006>
- Carta, M.G., Hardoy, M.C., Carpiello, B., Murru, A., Marci, A.R., Carbone, F., Deiana L., Cadeddu M., Mariotti, S. (2005). A case control study on psychiatric disorders in Hashimoto disease and Euthyroid Goitre: not only depressive but also anxiety disorders are associated with thyroid autoimmunity. *Clinical practice and epidemiology in Mental Health*, 1(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-1-23>
- Chang, L.L., Alfred Wun, W.S., Wang, P.S. (2010). Effects and mechanisms of nonylphenol on corticosterone release in rat zona fasciculata-reticularis cells. *Toxicological Sciences*, 118(2), 411–419. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq274>
- Chen, F., Zhou, L., Bai, Y., Zhou, R., Chen, L. (2015). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity accounts for anxiety-and depression-like behaviors in rats perinatally exposed to bisphenol A. *Journal of biomedical research*, 29(3), 250. <https://doi.org/10.7555/jbr.29.20140058>
- Costa, L.G. (2015). The neurotoxicity of organochlorine and pyrethroid pesticides. *Handbook of clinical neurology*, 131, 135–148. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62627-1.00009-3>
- Coustau, C., Chevillon, C. (2000). Resistance to xenobiotics and parasites: can we count the cost? *Trends in Ecology and Evolution*, 15(9), 378–383. [https://doi.org/10.1016/S0169-5347\(00\)01929-7](https://doi.org/10.1016/S0169-5347(00)01929-7)

- de Souza Duarte, N., de Almeida Corrêa, L. M., Assunção, L. R., de Menezes, A. A., de Castro, O. B., & Teixeira, L. F. (2017). Relation between depression and hormonal dysregulation. *Open Journal of Depression*, 6(03), 69–78. <https://doi.org/10.4236/ojd.2017.63005>
- Daniel, W.A., Bromek, E., Danek, P.J., Haduch, A. (2022). The mechanisms of interactions of psychotropic drugs with liver and brain cytochrome P450 and their significance for drug effect and drug-drug interactions. *Biochemical Pharmacology*, 199, 115006. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115006>
- Demet, M.M., Özmen, B., Deveci, A., Boyvada, S., Adıgüzel, H., Aydemir, Ö. (2002). Depression and anxiety in hyperthyroidism. *Archives of medical research*, 33(6), 552–556. [https://doi.org/10.1016/s0188-4409\(02\)00410-1](https://doi.org/10.1016/s0188-4409(02)00410-1)
- Dobrzyńska, M.M. (2015). Wpływ wybranych ksenobiotyków na męski układ rozrodczy ssaków. *Postępy Andrologii Online*, 2(1), 41–59.
- Gabbard, G.O., Cierpisz, M. (2015). *Psychiatria psychodynamiczna w praktyce klinicznej*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- Gilani, B. Cassagnol, M. (2024). *Biochemistry, Cytochrome P450*. In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL.
- Grygorczuk, A. (2008). Pojęcie stresu w medycynie i psychologii. *Psychiatria*, 5(3), 111–115.
- Hagmar, L. (2003). Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid*, 13(11), 1021–1028. <https://doi.org/10.1089/105072503770867192>
- Hanioka, N., Jinno, H., Nishimura, T., Ando, M. (1998). Suppression of male-specific cytochrome P450 isoforms by bisphenol A in rat liver. *Archives of toxicology*, 72, 387–394. <https://doi.org/10.1007/s002040050518>
- Hanioka, N., Jinno, H., Tanaka-Kagawa, T., Nishimura, T., Ando, M. (2000). Interaction of bisphenol A with rat hepatic cytochrome P450 enzymes. *Chemosphere*, 41(7), 973–978. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(99\)00529-9](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(99)00529-9)
- Hlisníková, H., Petrovičová, I., Kolena, B., Šidlovská, M., Sirotkin, A. (2021). Effects and mechanisms of phthalates' action on neurological processes and neural health: a literature review. *Pharmacological Reports*, 73, 386–404. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00215-5>
- Kacew, S., Hayes, A. W. (2020). Absence of neurotoxicity and lack of neurobehavioral consequences due to exposure to tetrabromobisphenol A (TBBPA) exposure in humans, animals and zebrafish. *Archives of Toxicology*, 94, 59–66. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02627-y>
- Kim, H.S., Cheon, Y.P., Lee, S.H. (2023). Effects of Nonylphenol on the Secretion of Catecholamines and Adrenocortical Hormones from Short-Term Incubated Rat Adrenal Glands. *Development and Reproduction*, 27(4), 213. <https://doi.org/10.12717/DR.2023.27.4.213>

- Klotz, D.M., Ladlie, B.L., Vonier, P.M., McLachlan, J.A., Arnold, S.F. (1997). o, p'-DDT and its metabolites inhibit progesterone-dependent responses in yeast and human cells. *Molecular and cellular endocrinology*, 129(1), 63–71. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(96\)04041-5](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(96)04041-5)
- Kolarzyk, E. (2008). Mechanizmy biotransformacji. W: *Wybrane Problemy Higieny I Ekologii Człowieka*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- Konieczna, A., Rutkowska, A., Szczepańska, N., Namieśnik, J., Rachoń, D. (2018). Canned food as a source of bisphenol a (BPA) exposure–estimation of consumption among young women from Gdańsk, Poland. *Medycyna Środowiskowa-Environmental Medicine*, 21(1), 31–34.
- Kulik-Kupka, K., Nowak, J., Korzonek-Szlacheta, I., Zubelewicz-Szkodzińska, B. (2017). Wpływ dysruptorów endokrynnych na funkcje organizmu. *Postępy Hig Med Dosw*, 71, 1231–1238.
- Larisch, R., Kley, K., Nikolaus, S., Sitte, W., Franz, M., Hautzel, H., Tress, W., Müller, H.W. (2004). Depression and anxiety in different thyroid function states. *Hormone and metabolic research*, 36(09), 650–653. <https://doi.org/10.1055/s-2004-825925>
- Lee, J., Choi, K., Park, J., Moon, H.B., Choi, G., Lee, J.J., Suk, E., Kim, H.J., Eun, S.H., Kim, G.H., Cho, G.J., Kim, S.K., Kim, S., Kim, S.Y., Kim, S., Eom S., Choi, S., Kim, Y.D, Kim, S. (2018). Bisphenol A distribution in serum, urine, placenta, breast milk, and umbilical cord serum in a birth panel of mother–neonate pairs. *Science of the Total Environment*, 626, 1494–1501. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.042>
- Li, Y., Xiang, S., Hu, L., Qian, J., Liu, S., Jia, J., and Cui, J. (2023). In vitro metabolism of triclosan and chemoprevention against its cytotoxicity. *Chemosphere*, 339, 139708. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139708>
- Lotfi, M., Hasanpour, A.H., Moghadamnia, A.A., Kazemi, S. (2021). The investigation into neurotoxicity mechanisms of nonylphenol: a narrative review. *Current Neuropharmacology*, 19(8), 1345–1353. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666201119160347>
- Lu, L., Hu, J., Li, G., An, T. (2021). Low concentration Tetrabromobisphenol A (TB-BPA) elevating overall metabolism by inducing activation of the Ras signaling pathway. *Journal of Hazardous Materials*, 416, 125797. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125797>
- Mahanayak, B. (2024). Biotransformation reactions of xenobiotics: Mechanisms and implications for environmental and human health. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 19(1), 158–164. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.19.1.0406>
- Martínez-Paz, P., Morales, M., Martínez-Guitarte, J.L., Morcillo, G. (2012). Characterization of a cytochrome P450 gene (CYP4G) and modulation under different exposures to xenobiotics (tributyltin, nonylphenol, bisphenol A) in *Chironomus riparius* aquatic larvae. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*, 155(2), 333–343. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2011.10.001>

- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., Harpera, B. (2006). *Biochemia Harpera*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Nemeroff, C.B. (2004). Neurobiological consequences of childhood trauma. *Journal of clinical psychiatry*, 65, 18–28.
- Niwa, T., Tsutsui, M., Kishimoto, K., Yabusaki, Y., Ishibashi, F., Katagiri, M., (2000). Inhibition of drug-metabolizing enzyme activity in human hepatic cytochrome P450s by bisphenol A. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 23(4), 498–501. <https://doi.org/10.1248/bpb.23.498>
- Ouanes S., Popp J. (2019). *High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a review of the literature*, „Frontiers in Aging Neuroscience”, t. 11(43), s. 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00043>
- Pacyga, D.C., Sathyanarayana, S., Strakovsky, R. S. (2019). Dietary predictors of phthalate and bisphenol exposures in pregnant women. *Advances in Nutrition*, 10(5), 803–815. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz029>
- Pihkala, P. (2020). Anxiety and the ecological crisis: An analysis of eco-anxiety and climate anxiety. *Sustainability*, 12(19), 7836. <https://doi.org/10.3390/su12197836>
- Pironti, C., Ricciardi, M., Proto, A., Bianco, P.M., Montano, L., Motta, O. (2021). Endocrine-disrupting compounds: An overview on their occurrence in the aquatic environment and human exposure. *Water*, 13(10), 1347. <https://doi.org/10.3390/w13101347>
- Porterfield, S.P., Hendry, L.B. (1998). Impact of PCBs on thyroid hormone directed brain development. *Toxicology and industrial health*, 14(1–2), 103–120. <https://doi.org/10.1177/074823379801400109>
- Reber, A.S., Reber, E.S. (2000). *Słownik psychologii*, Wydawnictwo Naukowe Scholar.
- Saillenfait, A.M., Gallissot, F., Sabaté, J.P. (2009). Differential developmental toxicities of di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate administered orally to rats. *Journal of applied toxicology*, 29(6), 510–521. <https://doi.org/10.1002/jat.1436>
- Sandson, N.B., Armstrong, S.C., Cozza, K.L. (2005). An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics*, 46(5), 464–494. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.46.5.464>
- Sellström, U., Jansson, B. (1995). Analysis of tetrabromobisphenol A in a product and environmental samples. *Chemosphere*, 31(4), 3085–3092. [https://doi.org/10.1016/0045-6535\(95\)00167-7](https://doi.org/10.1016/0045-6535(95)00167-7)
- Shekhar, S., Sood, S., Showkat, S., Lite, C., Chandrasekhar, A., Vairamani, M., Barathi, S., Santosh, W. (2017). Detection of phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) from maternal blood plasma and amniotic fluid in Indian population. *General and comparative endocrinology*, 241, 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2016.05.025>
- Starek, A. (2001). Polichlorowane bifenylo: toksykologia: ryzyko zdrowotne. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 52(3).

- Szychowski, K.A., Wójtowicz, A.K. (2013). Składniki tworzyw sztucznych zaburzające funkcje układu nerwowego. *Postępy Hig Med. Dośw*, 67, 499–506.
- Szychowski, K.A., Skóra, B., Wójtowicz, A.K. (2024). Engagement of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and mammalian target of rapamycin (mTOR) in the triclosan-induced disruption of Cyp450 enzyme activity in an in vitro model of mouse embryo fibroblasts (3T3-L1). *Toxicology*, 154031. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2024.154031>
- Szymonik, A., Lach, J. (2013). Obecność farmaceutyków w wodach powierzchniowych i przeznaczonych do spożycia. *Proceedings of ECOpole*, 7(2), 735–743.
- Tabares, G.G., Mordecai, V.C. (2020). Disruptores endocrinos en reproducción. *Rev. colomb. menopaus*, 7–19
- Tickner, J.A., Schettler, T., Guidotti, T., McCally, M., Rossi, M. (2001). Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: A critical review. *American journal of industrial medicine*, 39(1), 100–111. [https://doi.org/10.1002/1097-0274\(200101\)39:1%3C100::aid-ajim10%3E3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0274(200101)39:1%3C100::aid-ajim10%3E3.0.co;2-q)
- Top, E.M., Springael, D. (2003). The role of mobile genetic elements in bacterial adaptation to xenobiotic organic compounds. *Current opinion in biotechnology*, 14(3), 262–269. [https://doi.org/10.1016/s0958-1669\(03\)00066-1](https://doi.org/10.1016/s0958-1669(03)00066-1)
- Tyagi, V., Scordo, M., Yoon, R.S., Liporace, F.A., Greene, L.W. (2017). Revisiting the role of testosterone: Are we missing something? *Reviews in urology*, 19(1), 16. <https://doi.org/10.3909/riu0716>
- Waugh, A., Grant, A.W. (2012). *Ross and Wilson anatomia i fizjologia człowieka w warunkach zdrowia i choroby*. Elsevier Urban and Partner.
- Wójtowicz, A.K., Szychowski, K.A. (2014). DDT– przekleństwo czy błogosławieństwo XX wieku? *Wszechświat*, 115(10–12).
- Woodward, K.N. (1990). Phthalate esters, cystic kidney disease in animals and possible effects on human health: a review. *Human and Experimental Toxicology*, 9(6), 397–401. <https://doi.org/10.1177/096032719000900607>
- Zhou, S.F. (2008). Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Current drug metabolism*, 9(4), 310–322. <https://doi.org/10.2174/138920008784220664>

Data wpłynięcia: 18 grudnia 2024

Data wpłynięcia po poprawkach: 15 lutego 2025

Data zatwierdzenia tekstu do druku: 28 lutego 2025