

Niepłodność męska a zanieczyszczenie środowiska naturalnego człowieka

Male infertility and human environmental pollution

Witold Kollataj

**Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej; Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
adiunkt Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej; II Wydział Lekarski z Oddziałem
Anglojęzycznym Uniwersytetu Medycznego w Lublinie**

Barbara Kollataj

**Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych Uniwersytetu Medycznego w
Lublinie, Polska
adiunkt Katedry i Zakładu Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych Uniwersytetu
Medycznego w Lublinie, Polska**

Dorota Irena Karwat

**Instytut Medyczny, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Jana Grodka w Sanoku, Polska
profesor zwyczajny**

Maria Klatka

**Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych Uniwersytetu Medycznego w
Lublinie, Polska
adiunkt Katedry i Zakładu Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych Uniwersytetu
Medycznego w Lublinie, Polska**

Katarzyna Kozyra

**Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, Polska
lekarz stażysta**

Abstract

Wstęp. Człowiek, jako jedyny gatunek, stworzył sztuczne środowisko, czyli cywilizację. Rozwój cywilizacji niesie za sobą zmiany środowiska naturalnego. Gwałtowny wzrost wpływu gospodarczej działalności człowieka doprowadził do takich zmian, które są w stanie zagrozić nie tylko innym żywym gatunkom, ale także i samemu człowiekowi. Jednym z bardziej znanych negatywnych oddziaływań człowieka na środowisko naturalne jest jego wzrastające zanieczyszczenie. Zanieczyszczenie środowiska naturalnego jest obecnie problemem globalnym. Antropogenne zanieczyszczenia przyczyniają się do pojawienia się niekorzystnych zmian demograficznych oraz zdrowotnych ludności. Niekorzystne zmiany demograficzne, to nie tylko wzrost liczby zgonów, wad rozwojowych (w tym wad narządu rodowego), ale także zmniejszenie dzietności w następstwie zwiększania skali niepłodności małżeńskiej. W niepłodności małżeńskiej systematycznie wzrasta odsetek czynnika męskiego, przekraczając w niektórych krajach nawet 50%.

Cel. Celem pracy jest ocena wpływu zanieczyszczenia środowiska człowieka na rozwój i funkcję germinatywną gonady męskiej.

Materiał i metoda. Cel pracy zrealizowano z wykorzystaniem metody analizy danych opublikowanych w pracach i doniesieniach naukowych.

Stan wiedzy. W pracy przedstawiono informacje dotyczące zidentyfikowanych zanieczyszczeń środowiskowych o udowodnionym niekorzystnym wpływie na rozwój gonady i jej plemnikotwórczą funkcję. Wspomniano też o możliwym negatywnym oddziaływaniu zanieczyszczeń środowiskowych na karcinogenezę w gonadach męskich.

Szersze uświadomienie uwarunkowań powyższych problemów i położenie większego nacisku na prewencję może dać lepsze długofalowe efekty, niż zwiększanie nakładów na postęp terapii skutków zaburzeń rozwoju, uszkodzenia gonad oraz zaburzeń płodności.

Wnioski.

Wśród zanieczyszczeń środowiskowych znajduje się wiele substancji chemicznych oddziałujących niekorzystnie na organogenezę i funkcję plemnikotwórczą jąder.

Wiele z tych zanieczyszczeń, to środki ochrony roślin lub chemikalia aktualnie jeszcze dopuszczone do stosowania w rolnictwie i przemyśle, w tym w przemyśle spożywczym i kosmetycznym.

Wspomniane substancje chemiczne, niekorzystnie oddziałujące na organogenezę i funkcję plemnikotwórczą jąder, obecne są w powietrzu, wodzie i pokarmach, opakowaniach środków spożywczych oraz przedmiotach codziennego użytku – w tym ubraniach (składniki impregnatów), perfumach, kremach i detergentach.

Wzrost zanieczyszczenia środowiska zbiega się w czasie z pogorszeniem jakości nasienia i narastania skali niepłodności u mężczyzn w krajach wysoko cywilizowanych.

Konsekwentne dążenie do redukcji zanieczyszczeń środowiskowych jest koniecznym działaniem, między innymi ze względu na narastający problem pogarszającej się płodności par małżeńskich.

Abstract

Introduction. Man is the only being that has created an artificial environment, or civilization. The development of civilization entails changes in the environment. The rapid growth of the impact of human economic activity has led to such changes that are able to threaten not only other living creatures but also themselves. Increasing environmental pollution are well-known factors negative influencing on human environment. Is now a global problem. Anthropogenic pollution contribute to the unfavorable demographic changes and growing number of health problems of the population. Unfavourable demographic changes manifest themselves as not only increment in the number of deaths and malformations (defects in the reproductive organs), but also as decrement in the fertility rates being the consequence of increasing the growing problem of couples infertility. There is observed the increasing role of male factor in the couple infertility problem. In some developed countries its participation rate reaches 50%.

Objective. The aim of the study is to assess the impact of environmental pollution on human development and reproductive function of male gonads.

Material and methods. The study was carried out using the method of data analysis published in the works and scientific reports.

Current state of knowledge. The paper presents information on identified environmental pollution with proven adverse effects on the development of the gonads and the their reproductive function. There are also known possible negative impacts of environmental pollution on carcinogenesis in male gonads.

Wider awareness of the negative impact of environmental pollution and attempts put emphasis on primary prevention can give better long-term effects than increasing spending on the therapies of developmental disorders as well as gonadal dysfunctions symptoms including fertility problems.

Conclusions.

Among the environmental pollutants there are many chemicals adversely affecting the organogenesis as well as reproductive function of testicles.

Many of these contaminants are pesticides or chemicals currently approved for use in agriculture and industry, including the food and cosmetics industry.

Those chemicals, adversely affecting organogenesis and testicular generative function, are present in air, water and foods, packaged foods and everyday objects - including clothes (ingredients sponges), perfumes, creams and detergents.

The increase in environmental pollution coincides with the deterioration of sperm quality and reduction in male infertility in highly civilized countries.

Striving for continuous reduction of the environmental seems to be necessary to stop the growing problem of couples infertility.

Słowa kluczowe: gonady męskie; nasienie; niepłodność męska; nowotwory; środowisko naturalne; zanieczyszczenie

Key words: male reproductive organs; semen; male infertility; tumours; the environment; the pollution of the

WSTĘP

Człowiek, jako jedyny gatunek, stworzył sztuczne środowisko, czyli cywilizację. Rozwój cywilizacji niesie za sobą zmiany środowiska naturalnego. Gwałtowny wzrost wpływu gospodarczej działalności człowieka doprowadził do takich zmian, które są w stanie zagrozić nie tylko innym żywym gatunkom, ale także i samemu człowiekowi. Jednym z bardziej znanych negatywnych oddziaływań człowieka na środowisko naturalne jest jego wzrastające zanieczyszczenie. Zanieczyszczenie środowiska naturalnego jest obecnie problemem globalnym. Antropogenne zanieczyszczenia przyczyniają się do pojawienia się niekorzystnych zmian demograficznych oraz zdrowotnych ludności. Niekorzystne zmiany demograficzne to nie tylko wzrost liczby zgonów, wad rozwojowych (w tym wad narządu rodno), ale także zmniejszenie dzietności w następstwie zwiększania skali niepłodności małżeńskiej. W niepłodności małżeńskiej systematycznie wzrasta odsetek czynnika męskiego, przekraczając w niektórych krajach nawet 50% [1, 2].

Jakość nasienia, płodność i normy WHO sugerujące prawidłowe wartości semenologiczne

Postępujące niekorzystne zmiany niejako wymuszają inne podejście do definiowania norm związanych z płodnością i jakością nasienia męskiego.

Przykładem są normy semenologiczne WHO, które wraz z upływem lat stają się coraz bardziej liberalne – tabela 1.

W przeszłości, wartości normy opracowywano poprzez badania nasienia losowych populacji mężczyzn i przedstawienie wyników na wykresie krzywej rozkładu statystycznego. 5. percentyl uznawano za dolną granicę normy (95% populacji charakteryzowało się parametrami nasienia lepszymi, niż określony w ten sposób punkt odniesienia).

W 2010 eksperci Światowej Organizacji Zdrowia zaproponowali nowe wytyczne dotyczące diagnostyki jakości nasienia. Nowe wartości norm semenologicznych oparto na danych uzyskanych z badania mężczyzn ze sprawdzoną płodnością. Normy wprowadzono po analizie parametrów nasienia ponad 4000 osób z 14 krajów. Za graniczne uznano wartości odpowiadające 5 percentylowi [3].

Z analizy zmieniających się wytycznych dotyczących rozpoznawania zaburzeń jakości nasienia (pomimo zmiany w podejściu do definiowania grupy badanej) można wnioskować, że w miarę upływu czasu, populacje, które były przedmiotem analizy semenologicznej, charakteryzują się coraz gorszą jakością nasienia, a normy stają się coraz bardziej liberalne. Odzwierciedla to stan faktyczny i ukazuje bardzo niepokojący trend potencjału biologicznego nasienia ludzkiego osób narażonych na niekorzystny wpływ zanieczyszczeń, jakie za sobą niesie rozwój cywilizacji.

Tabela 1.

Normy semenologiczne wg. WHO [3-7]

Parametr semenologiczny	Normy semenologiczne, kolejne edycje rekomendacji publikowanych przez WHO				
	WHO 1980	WHO 1987	WHO 1992	WHO 1999	WHO 2010
Objętość ejakulatu [ml]	2-5 ml	≥2	≥2	≥ 2	≥ 1.5
Koncentracja plemników (liczba plemników w 1 ml nasienia) [mln]	20-200	≥20	≥20	≥ 20	≥ 15
Całkowita liczba plemników w ejakulacie [mln]	>40	>40	≥40	≥ 40	≥ 39
Ruchliwość plemników typu A+ B [%]	≥50	>50	>50	50	≥ 32
Ruchliwość plemników typu D (nieruchome) [%]				<50	<60
Morfologia plemników (prawidłowe formy) [%]	≥80.5	≥50	≥30	≥ 30	≥ 4
Żywotność (plemniki żywe) [%]	ND	≥50	≥75	≥ 60	≥ 58

Oznaczenia:

ND – nie dotyczy

Ruchliwość typu A – ruch szybki, postępowy, prostoliniowy

Ruchliwość typu B – ruch wolny, postępowy, nie całkiem linearny

Ruchliwość typu D – plemniki nieruchome

Niepłodność męska i niepłodność małżeńska z perspektywy czasu

Pogorszenie jakości nasienia u mężczyzn w krajach o wysokim stopniu uprzemysłowienia jest faktem szerzej opisywanym od lat 50 ubiegłego wieku [8-17].

Metaanaliza, dokonana w 1992 roku, która objęła 61 artykułów analizujących stan nasienia u 14947 mężczyzn bez wcześniejszej historii niepłodności wskazywała na to, że średnia liczba plemników u zdrowych mężczyzn zmniejszała się o 1% rocznie w latach 1938-1990 [18].

Ten trend wydaje się nasilać w ostatnich latach [19,20].

Niepłodność męska ma coraz większy udział w niepłodności małżeńskiej.

O ile, na przykład, w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku oceniano, iż udział czynnika męskiego w niepłodności małżeńskiej wynosił 20% [21], w roku 2015 udział ten szacowano już na 40–50% [1,2]. Wzrost odsetka niepłodnych mężczyzn zbiega się (co oczywiste) w czasie z narastaniem skali problemu, jakim jest niepłodność małżeńska [22, 23]. W latach 2006-2010 szacowano skalę niepłodności małżeńskiej na 3,5% do 16,7% w bardziej rozwiniętych krajach i od 6,9% do 9,3% w mniej rozwiniętych krajach [24] lub średnio na 1/8 par (lub 12% w przeliczeniu na liczbę zamężnych kobiet) w krajach wysoko uprzemysłowionych (*2006-2010 National Survey of Family Growth, CDC*) [25].

CEL

Celem pracy jest ocena wpływu zanieczyszczenia środowiska człowieka na rozwój i funkcję germinatywną gonady męskiej.

MATERIAŁ I METODA

Cel pracy zrealizowano z wykorzystaniem metody analizy danych opublikowanych w pracach i doniesieniach naukowych.

AKTUALNY STAN WIEDZY

Zaburzenia płodności męskiej można traktować w kategorii zaistnienia jednej lub kilku z wymienionych poniżej przyczyn:

1. Zaburzenia rozwoju gonady męskiej.
2. Zaburzenia rozwoju najądrzy i dróg wyprowadzających nasienie.
3. Zaburzenia rozwoju gruczołu krokowego i prącia.
4. Uszkodzenie dróg wyprowadzających nasienie, gruczołu krokowego, prącia.
5. Uszkodzenie funkcji plemnikotwórczej gonady męskiej.
6. Produkcja przeciwciał przeciwplemnikowych przez organizm mężczyzny lub partnerki.
7. Zaburzenia identyfikacji płci.
8. Zaburzenia regulacji neurohormonalnej związanej ze współżyciem płciowym i funkcją układu rozrodczego.

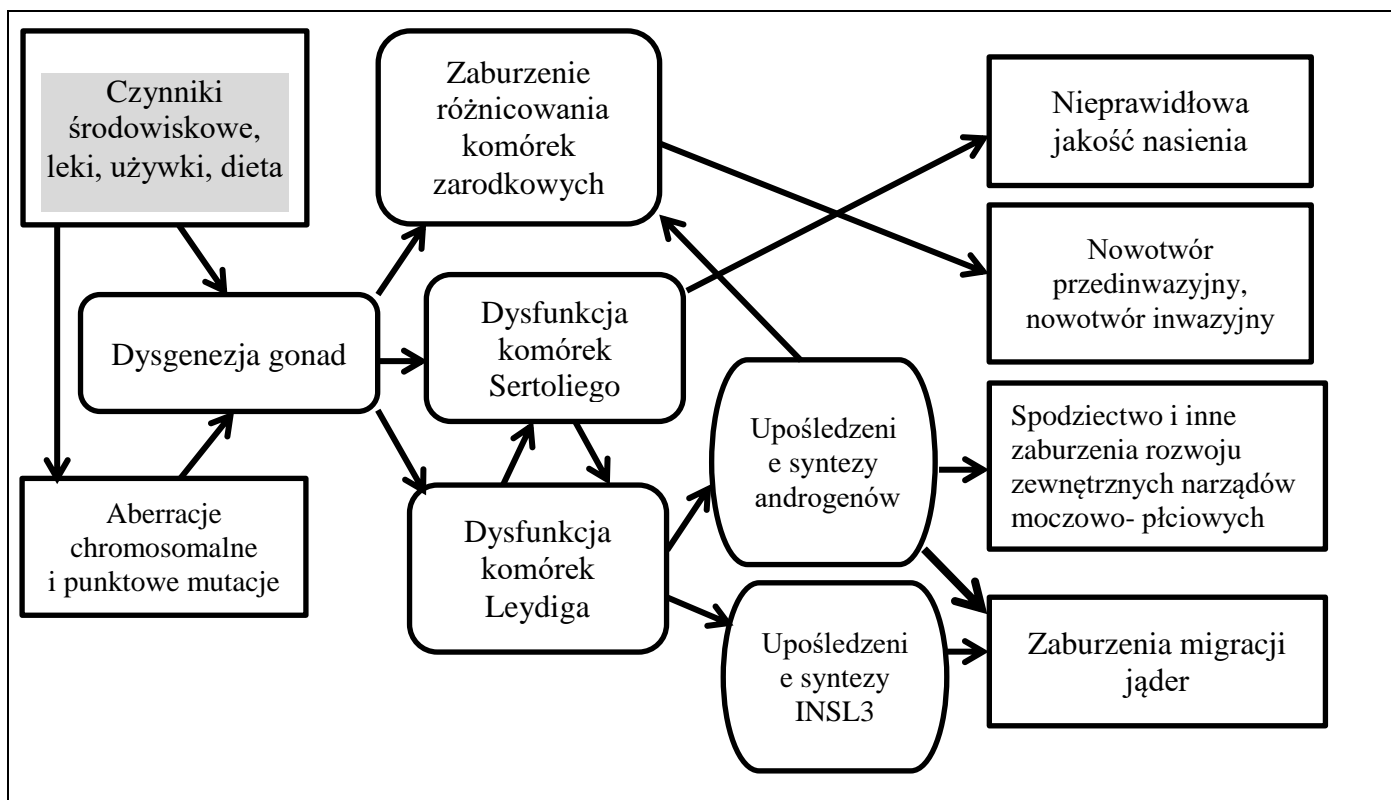
W kontekście niekorzystnego wpływu czynników środowiskowych na płodność mężczyzny i funkcję prokreacyjną mężczyzny, szczególną uwagę należy zwrócić na zaburzenia rozwoju gonady męskiej, uszkodzenie funkcji plemnikotwórczej gonady, zaburzenia identyfikacji płci oraz obecność w środowisku czynników upośledzających neurohormonalną regulację związaną ze współżyciem płciowym.

Zaburzenia rozwoju gonady męskiej

Zaburzenia rozwoju gonady męskiej obejmują następujące grupy wad: agenezje, dysgenezje, aplazje, hipoplazje i dysplazje.

Z uwagi na fakt, iż gonady męskie w okresie pourodzeniowym pozostają „nieme” fizjologicznie, zaburzenia rozwojowe pozostają często niezauważone do czasu, w którym z uwagi na oczekiwanie pojawienia się dojrzewania płciowego, powinno ujawnić się ich działanie hormonalne.

Pośrednim objawem sugerującym możliwość zaburzenia rozwoju gonady jest nieprawidłowa wielkość gonady (hipoplazje, niektóre dysplazje) oraz brak jąder w mosznie, co sugerować może agenezje, aplazje, dysgenezje i dysplazje. Pośrednim objawem może być także obecność zaburzeń płci fenotypowej, w tym nieprawidłowe różnicowanie się zewnętrznych narządów moczowo-płciowych (wady rozwojowe prącia, nieprawidłowe ujście cewki moczowej – różne warianty spodziectwa (żołądziowe, prąciowe i kroczone) i wierzchniactwa (żołądziowe i prąciowe) i inne objawy niepełnej/nieprawidłowej maskulinizacji u noworodków z chromosomalną płcią męską) – rycina 1 [26-31].



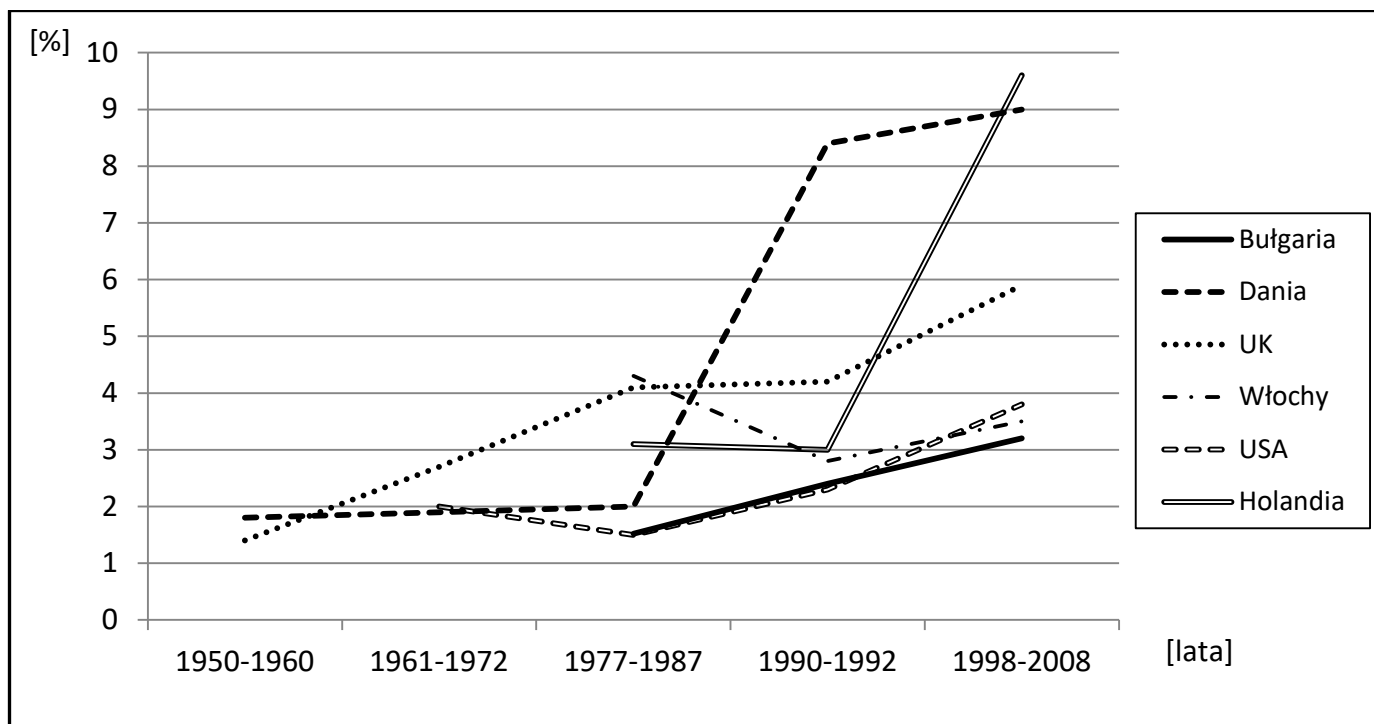
Rycina 1.

Wpływ czynników zewnętrznych, w tym środowiskowych, na przebieg rozwoju i funkcję gonad męskich
 Oznaczenia: INSL3- insulinopodobny czynnik 3 (ang.: *Insulin-like factor 3*)

Brak jąder w mosznie u donoszonego noworodka jest wydarzeniem stosunkowo rzadkim.

Obecnie brak jest rzetelnych, długofalowych i konsekwentnie prowadzonych badań dotyczących zaburzeń migracji jąder. Dotychczas prowadzone statystyki dotyczą zarówno dzieci donoszonych, jak i noworodków bez uwzględnienia ich wieku ciążowego (tj. czasu trwania życia wewnątrzmacicznego), stąd dane statystyczne są często nieporównywalne (na wielkość wskaźników duży wpływ ma zjawisko wcześniactwa – różne w różnych krajach).

Publikowane w ostatnim dziesięcioleciu dane statystyczne sugerują, iż zaburzenia migracji jąder obserwuje się u 3%– 4% noworodków urodzonych o czasie (zróżnicowanie skali tego zjawiska 2.7– 9% w poszczególnych krajach). Porównanie danych z ostatnich 50 lat wskazuje na to, iż w zdecydowanej większości krajów publikujących dane na temat rozpowszechnienia zjawiska, liczba zaburzeń migracji jąder u noworodków wykazuje tendencję rosnącą [32-42] – rycina 2.



Rycina 2.

Odsetek noworodków urodzonych o czasie z zaburzeniami migracji jąder

Oznaczenia: UK – Wielka Brytania, USA – Stany Zjednoczone Ameryki

Przyczyny zaburzeń rozwoju gonady męskiej

Wśród czynników, które mogą być traktowane, jako czynniki sprawcze zaburzeń migracji jąder wymienia się czynniki:

- A. Genetyczne
- B. Hormonalne
- C. Środowiskowe (toksyczne i dietetyczne).

Wśród czynników środowiskowych – narażenie matki, a więc i w konsekwencji – zarodka i płodu na niekorzystny kontakt z [35, 43-50]:

- substancjami zakłócającymi regulację i funkcję hormonalną płodu
 - substancjami o aktywności estrogennej
 - substancjami o działaniu antyandrogenym
- mutagenami i toksynami ogólnoustrojowymi.

Czynniki zakłócające regulację hormonalną (zaburzenia syntezy i sekrecji hormonów, zaburzenia funkcji receptorów, obecność substancji egzogennych o działaniu zbliżonym do działania hormonów egzogennych) noszą nazwę *endocrine disruptors* (ang.). W języku polskim nie ma jeszcze dobrego odpowiednika tego angielskiego terminu i, jak dotychczas, używa się jego spolszczonej wersji „endokrynologiczne dysruptory”.

Znane substancje chemiczne o udowodnionym działaniu interferującym z prawidłowym różnicowaniem płciowym gonady męskiej

Lista substancji chemicznych o udowodnionym działaniu interferującym z prawidłowym różnicowaniem płciowym stale rozszerza się. Jeżeli wziąć pod uwagę substancje chemiczne o udowodnionym niekorzystnym wpływie na różnicowanie i rozwój gonad męskich, po uwzględnieniu doniesień dotyczących zaburzeń obserwowanych u ludzi lub innych ssaków, to wymienić należy przede wszystkim następujące substancje o aktywności estrogennej (tabela 2) i antyandrogennej (tabela 3), obecne jako zanieczyszczenia w glebie, powietrzu, pokarmach, opakowaniach środków spożywczych lub nawet lekach, bądź kosmetykach. Część z nich może być składnikami impregnatów, farb do tkanin lub obuwia, farb, utwardzaczy lakierów do drewna (meble) i stwarzać zagrożenie w następstwie wchłaniania

transdermalnego lub inhalacyjnego (np. przebywanie w pomieszczeniach, w których zgromadzono meble wykonane z tworzyw emitujących do powietrza lotne toksyny).

Tabela 2.

Czynniki stanowiące zanieczyszczenia środowiskowe lub składniki diety wykazujące aktywność estrogeną w organizmie ludzkim (ksenoestrogeny) [51-67]

Nazwa chemiczna (ang.)	Synonimy, nazwy polskie, przykłady nazw handlowych	Skrót	Zastosowanie, źródła związków w środowisku człowieka	Mechanizm działania	Uwagi
1	2	3	4	5	6
Aldrin	<i>Aldryna</i> Aldrin, Aldrine, Compound 118, Octalene, OMS 194	HDDN, ENT 16225	Insektycyd. Stosowany był do zwalczania owadów w uprawach bawełny, kukurydzy i cytrusów. Wykorzystany też był do niszczenia szarańczy, komarów i ochrony drewna przez kornikami i termitami. Zakaz produkcji od 1974 roku.	ER	P-1995 POP-2004 (A)
Alkyphenols	<i>Alkifenole</i>		Prekursory detergentów, dodatki do paliw, smarów, polimerów i składniki żywic fenolowych. Związki te są również wykorzystywane w tworzeniu produkcji perfum, jako elastomery termoplastyczne, przeciwutleniające, materiały olejoodporne i ognioodporne. Stosowane są też w technologii produkcji opon, w przemyśle tekstylnym, w produkcji klejów, kalki <i>copypaper</i> i wysokiej jakości produktów gumowych.	ER	(A)
Atrazine	<i>Atrazyna</i> Aatrex, Atratol, Fogard, Gesaprim, Friffex, Mebazine, Primatol A, Vectal	ENT 29054	Herbicyd stosowany do zwalczania chwastów w uprawach roślin zbożowych i kukurydzy. W UE zakazany od 2004 roku.	ER	(A) (PD)
Bisphenol A	<i>Bisfenol A</i>	BPA	Stosowany do produkcji żywic epoksydowych, tworzyw sztucznych – poliestrów (gł. poliwęglanów), papierów do drukarek termicznych (obecny na paragonach), opakowań plastikowych (w tym niektórych butelek), jako przeciwutleniacz w środkach kosmetycznych.	GPER, ERK, c-Fos, ER α	(B)
Butylparaben	butyl parahydroxybenzoate, butyl p-hydroxybenzoate	E209	Środek konserwujący w produktach kosmetycznych, dodatek konserwujący do zawiesin leków, oraz jako dodatek do środków smakowo-zapachowych stosowanych w przemyśle spożywczym.	ER (ER α , ER β), PRG	
Chlordane	<i>Chlordan</i> Belt, Chlordan, Chlorotox, Chlor Kil, Corodane, Gold Crest, Intox, Kupchlor,	ENT 9932	Pestycyd. Zawiera cis-nonachlor i trans-nonachlor – substancje rakotwórcze. Stosowany był przede wszystkim do ochrony upraw kukurydzy i cytrusów oraz pielęgnacji trawników i ogrodów domowych. Obecnie nie stosowany (od 1988 roku), ale nadal obecny w środowisku.	ER α	(A) (R) P-1995 POP-2004

	Octachlor, Syndane, Synklor, Termi-ded Topiclor				
Chlordecone	<i>Chlordekon</i> Clordecone, Curlone, Kepone, Merex	ENT 16391	Insektycyd i herbicyd. Stosowany do ochrony upraw tytoniu, krzewów ozdobnych, bananów, owoców cytrusowych, jako środek przeciw mrówkom. Stosowany był także jako impregnat ograniczający palność tkanin i tworzyw sztucznych. Chlordecone może powstawać w środowisku jako produkt degradacji herbicydu Mirex (opis tabela 4). Zakaz stosowania od 2009 roku.	ER	POP-2010
Dichlorodiphenyldichloroethylen		DDE, p,p'-DDE	Produkt degradacji DDT.	ER ERK	P (AR)
Dichlorodiphenyltrichloroethane	Dichlorodifenylotrichloroetan, Azotox, Ditox, Tritox	DDT	Insektycyd. Właściwości owadobójcze DDT odkrył Szwajcar Paul Müller, za co otrzymał Nagrodę Nobla w 1948 r. DDT wykorzystywany był powszechnie od początku lat 40. W czasie II wojny światowej stosowany jako profilaktyka duru plamistego roznoszonego przez wszy. W kolejnych latach stosowany jako środek do walki z komarami (m. in w celu zwalczenia malarii), muchami oraz szkodnikami upraw zbożowych, kukurydzy i soi. Obecnie nie stosowany ale nadal obecny w środowisku.	ER	(T) P-1995 POP-2004
Dieldrin	<i>Dieldryna</i> Alvit, Cömpound-497, Dieldrin, ENT-16225, Octalox, OMS-18, Panoram, Quintox	HEOD	Insektycyd, w większości krajów zakazany od lat siedemdziesiątych XX wieku. Podstawowe zastosowanie – do ochrony upraw ziemniaka, kukurydzy i bawełny. Stosowany także jako środek do walki z termitami i komarami oraz jako lek do użytku zewnętrznego w weterynarii. W środowisku lub we wnętrzu organizmu dieldryna powstaje po szybkim rozpadzie aldryny i ma do niej podobną strukturę chemiczną.	ER α , ER β , GPER, ERK, Prolif	(T) P-1995 POP-2004
Dioxins	<i>Dioksyny</i>		Nie posiadają żadnego praktycznego zastosowania. Bezpośrednim, znaczącym źródłem tych związków są procesy spalania substancji organicznych, w tym tworzyw sztucznych, zawierających w swoim składzie chlor. Najwięcej dioksyn jest uwalnianych do środowiska w procesach spalania odpadów przemysłowych, komunalnych i medycznych. Dioksyny są też produktami ubocznymi wielu procesów chemicznych, np. podczas wybielania pulpy celulozowej, produkcji niektórych pestycydów. Z 75 dioksyn 7 jest bardzo toksycznych. Najbardziej niebezpiecznym kongenerem jest 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioksyna, w skrócie 2,3,7,8-TCDD, a często oznaczana jako TCDD.	AhR ER α	(A) (R) P-1995 POP-2004
Diuron	Cekiuron, Dailon,		Środek chwastobójczy do zwalczania wielu różnych jednorocznych i	ER α	AR POL

	Diater, Di-on, Diurox, Diuirol, Drexel, Diuron 4L, Dynex, Karmex, Unidron, Urox, Vonduron		wieloletnich chwastów liściastych. Diuron jest zarejestrowany do ochrony roślin pastewnych, roślin zbożowych, warzyw, drzew i krzewów owocowych i roślin ozdobnych. Używany na terenach przemysłowych, wokół budynków rolniczych i jako preparat chwastobójczy w rowach melioracyjnych. Stosowanie zabronione od 2008 roku, ale preparat jest dostępny w ramach prywatnego importu np. z Ukrainy.		(R)
Endosulfan	<i>Endosulfan</i> Benzoepin, Endocel, Parrysulfan, Phaser, Thiodan, Thionex	ENT 24042	Insektycyd niszczący chrząszcze i mszyce, stosowany do ochrony upraw warzyw, owoców, bawełny i roślin ozdobnych, także jako składnik impregnatów do drewna.	ER	(R) POP-2001
Endrin	<i>Endryna</i> Compound 269, Endrex, Mendrin	ENT 17,251; OMS 197	Endryna stosowana była jako insektycyd używany przede wszystkim w uprawach polowych, takich jak bawełna, kukurydza, trzcina cukrowa, ryż, zboża, rośliny ozdobne i inne rośliny uprawne. Była również używana jako rodentycyd (zwalczanie normików, myszy w sadach). Nie stosowana od 1984 roku.	ER	POP-2004
Glyphosate, N-(phosphonomet hyl)glycine	<i>Randap</i> Roundup, Accord, Rodeo, Touchdown		Herbicyd totalny. Zalecany do stosowania w celu ochrony roślin GMO <i>Roundup Ready</i> , takich jak bawełna, kukurydza, soja, rzepak, lucerna, bawełna i sorgo.	ER	(PD) (R)
Heptachlor	Biarbinex, Cupincida, Drinox, E 3314, Fennotox, Heptagran, Heptamul, Heptox, Termide, Velsicol 104	ENT 25584	Insektycyd. Stosowany do ochrony upraw kukurydzy, sorgo, ananasa i innych owoców oraz do zwalczania owadów w glebie. Używany był również do ochrony drewnianych konstrukcji mieszkań i budynków przed termitami, jako środek przeciw czerwonym mrówkom. Heptachlor stosowano do wytwarzania odpornej na termyty sklejk. W UE zakazany od 1984 roku. W USA zakazany od 1988 roku, z jednym wyjątkiem: ochrona transformatorów mocy przed czerwonymi mrówkami.	ER	(T) P-1995 POP-2004 (R) IR
Heptachlor epoxide	Heptachlor exo- epoxide	HCE, ENT 25606	Metabolit insektycydu heptachlor (produkt utleniania).	ER	(T) (R) IR
Hexabromocyc lododecane	Heksabromocyklod odekan	HBCD, HBCDD	Stosowany w budownictwie środek do impregnacji w celu ograniczenia palności materiałów.	ER	POP-2001 (A)
Hexachlor mixed isomers	Hexachlorocyclohe xane Agrocide, Ambrocide, Benesan, Benexane, Borer-Tox	HCCH, HCH	Pestycyd, insektycyd. W przeszłości stosowany głównie do zwalczania owadów, szkodników upraw bawełny a także zbóż, buraków cukrowych i rzepaku.		POP-2010
Hydroxylated Polybrominate d diphenyl ethers	Hydroxylated PBDEs	OH-PBDEs	Produkty degradacji PBDEs (patrz Polybrominated diphenyl ethers- tabela 2). Zastosowanie- środki zmniejszające palność	ER	(A)
Hydroxylated polychlorinated	<i>Hydroksylowane polichlorowane</i>	OH-PCBs	Produkty degradacji PCBs (patrz Polychlorinated biphenyls -tabela 2).	ER	(A) (R)

biphenyls	<i>bifenyle</i>				
Iprodione	<i>Iprodion</i> Iprodione 500 SC, Rovral, Chipco green		Pestycyd. Środek grzybobójczy stosowany w ochronie roślin uprawnych i ozdobnych przed szarą pleśnią i innymi chorobami spowodowanymi przez grzyby. Obecnie stosowany w uprawach owoców w tym truskawek, warzyw, drzew i krzewów ozdobnych oraz trawników.	Era, Aktywacja aromatyzacja	POL
Methomyl	<i>Metomyl</i> Acinate, Agrinate, DuPont 1179, Flytek, Kipsin, Lannate, Lanox, Memilene, Methavin, Methomex, Nudrin, NuBait, Pillarmate, SD 14999		Insektycyd stosowany w celu ochrony upraw warzyw, roślin sadowniczych oraz przemysłowych, jak: winogrona, oliwki, cytrusy, brzoskwinie, truskawki, banany, chmiel, cebula, ogórki, pomidory, kapusta, papryka, kabaczki, ryż, len, bawełna, tytoń i soja. Również do ochrony roślin ozdobnych, jako insektycyd w hodowli zwierząt i drobiu w zakładach przemysłu spożywczego i w zsykach na śmieci.	Stymulacja aromatyzacja	POL
Metoxychlor	Methoxide, Dimethoxy-DDT, Methoxy-DDT	Methoxy-DDT, ENT 1726	Insektycyd stosowany do walki z pchłami, komarami, karaluchami i innymi owadami, zwłaszcza szkodnikami upraw roślin uprawnych i ozdobnych, do ochrony ziarna siewnego oraz do zwalczania owadów – pasożytów zwierząt gospodarskich i domowych. Obecnie zakaz stosowania (UE od 2002, w USA od 2003).	ER	(A) (T) (R)
Mycoestrogens	<i>Mykoestrogeny</i>		Produkowane przez grzyby substancje stanowiące zanieczyszczenia pokarmów.	Ras, ERK	(R)
Nonyphenol	<i>Nonyfenol</i>	NP	Składnik do produkcji przeciwutleniaczy, dodatków do smarów, proszków do prania i detergentów do mycia naczyń, emulgatorów i środków zwiększających rozpuszczalność. Związki te są również prekursorami niejonowych środków powierzchniowo czynnych etoksylogowanych alkilofenoli, etoksyfanów i nonylofenolu, które są stosowane w produkcji detergentów, farb, pestycydów oraz produktów do pielęgnacji ciała i tworzyw sztucznych.	ER	(A) (R)
Pentachlorophenol	<i>Pentachlorofenol</i> Dowicide 7, Pentacon, Penwar, Sinituho, Penta, Santophen, Pentachlorol, Chlorophen, Chlon	PCP	Herbicyd, fungicyd, środek dezynfekujący, impregnat do drewna, w tym podkładów kolejowych oraz środek dezynfekujący do skóry. Jest także stosowany w przemyśle papierniczym. Od 1980 roku bardzo ograniczono zastosowanie.	ER	(R) (PD)
Perfluorooctanesulfonic acid, Perfluorooctanesulfonate and salts		PFOS	Zastosowanie: środki impregnujące do tekstyliów, papieru i skóry, do produkcji past, farb, lakierów i środków czyszczących ogólnego przeznaczenia (do czyszczenia powierzchni metalowych i dywanów), składnik impregnatów i pianek ognioodpornych. W przemyśle półprzewodników PFOS jest stosowany w	ER, AhR, PPAR	POP-2009 (A)

			technikach fotolitograficznych. Ma zastosowanie do produkcji powłok antyrefleksyjnych.		
Phtalates, Phthalates esters	<i>Ftalany, Estry ftalanów</i>	PHs	Plastyfikatory stosowane w produkcji tworzyw sztucznych (np. PCV). Stosowane także jako środki żelujące, błonotwórcze, stabilizatory, środki dyspergujące, środki poślizgowe, wiążące, środki emulgujące i dyspergujące. Mają zastosowanie w produkcji klejów, w tym klejów podłogowych, farb drukarskich, farb stosowanych w budownictwie, do produkcji rozpuszczalników i pestycydów. Przedmioty higieny osobistej zawierające ftalany to perfumy, cień do oczu, krem, lakier do paznokci, mydło w płynie i lakiery do włosów.	ER α , ER β ,	(R) AA IR
Phytoestrogens : -Coumestans -Isoflavones -Lignans -prenylflavonoids	<i>Fitoestrogeny</i>		Naturalny składnik wielu pokarmów roślinnych, spożywany w większych ilościach przez ludzi preferujących diety wegetariańskie, wegańskie i frutariańskie. Składnik leków.	ER α , ER β ,	
Pirimicarb	Pestanal, Pirimicarb 500, Pirimor, Pirimor 500 WG		Insektycyd do niszczenia mszyc w uprawach tytoniu, warzyw (pomidory, ogórki, sałata), zbóż, roślin zielarskich. Używany też w sadownictwie.	Aktywacja aromatazy	POL
Polichlorinated dibenzofurans	<i>Polichlorowane dibenzofurany</i>	PCDF, PCDFs	Polichlorowane pochodne dibenzofuranu są związkami o strukturze i właściwościach podobnych do dioksyn. Do najważniejszych źródeł tych związków należą spalarnie odpadów. Związki te powstają także przy produkcji masy papierniczej z udziałem chloru. PCDFs są odpadami przemysłu metalurgicznego (wtórna produkcja miedzi, cynku i aluminium; procesy spiekania w hutnictwie żelaza i stali).		(R) P-1995 POP-2004
Polybromated biphenyls	<i>Polibromowane bifenyle</i>	PBBs	Składniki tworzyw, materiałów ogniotrwałych. Stosowane do produkcji domowych urządzeń elektrycznych, tekstyliów, pianek z tworzyw sztucznych (np. do produkcji lodówek), szaf i obudów laptopów. W UE zakaz produkcji od 2004.	ER	POP - 2010 (RL)
Polybrominated diphenyl ethers	<i>Polibromowane diefenyloetery</i>	PBDEs	Substancje stosowane do produkcji materiałów o obniżonej palności. PBDE zostały wykorzystane w produkcji materiałów budowlanych, elektroniki, mebli, pojazdów samochodowych, samolotów, tworzyw sztucznych, poliuretanowych pianek, i tekstyliów.	ER	(R) POP - 2010 (A)
	<i>Tetrabromodiphenyl ether</i>	BDE-47			
	<i>Pentabromodiphenyl ether</i>	BDE- 85 BDE- 99 BDE-100			
	<i>Hexabromodiphenyl ether</i>	BDE-153 DBE-154			

Polychlorinated biphenyls	<i>Polichlorowane bisfenyle, Ascarel, Apiolio, Asbestol, Clophen, Fenclor, Phenoclor, Pyralène, Sovol, Sovtol</i>	PCBs	Substancje te były powszechnie stosowane w przemyśle jako dielektryki i cieczy hydrauliczne w kondensatorach, transformatorach oraz kablach i silnikach elektrycznych ze względu na swoje właściwości elektroizolacyjne, stabilność i niepalność. Używane były również jako oleje smarne, plastyfikatory, składniki farb drukarskich, tuszów, papieru oraz klejów i uszczelniaczy. Stosowane także jako dodatki w preparatach owadobójczych i jako dodatki do tworzyw sztucznych.	ER, hEST	P-1995 POP-2004 (A) (R)
Propamocarb	Propamocarb, Plus 840 SL, Banol, Prevex, Previcur, Tattoo C, Tattoo M, Dynone, Filex, Proplant		Fungicyd używany w uprawie m.in. cebuli, sałaty, pomidorów, ogórków, tytoniu i roślin ozdobnych, w tym balkonowych.	ER, Stymulacja aromatyzacji	POL
Pyrethrins	<i>Pyretryny</i> Absorbine, Pyroicide, Riddex, Squad, Pyratex, Wilson Pro		Insektycydy pochodne lub identyczne z obecnymi w chryzantemach <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> . Główne zastosowanie – ochrona upraw: ziemniaków, buraków, kapusty, ogórków, soi, brzoskwiń, winogron i żurawiny. Używane do ochrony przed mrówkami, komarami, pchłami i kleszczami. W medycynie – zewnętrznie, jako środki przeciw pchłom, wszom i świerzbowi.	ER	POL
Styrene oligomers	<i>Oligimery styrenu</i>		Używane do otrzymywania polistyrenu, kopolimerów styrenowych, kauczuków syntetycznych oraz żywic butadienowo-styrenowych. Najbardziej znanym i rozpowszechnionym kopolimerem jest tworzywo ABS. <i>Oligomery</i> są rozpuszczalnikami i składnikami żywic poliestrowych. Od 2003 w Polsce zakaz używania do produkcji zabawek.	ER	
Triclocarban	3,4,4'-trichlorocarbanilide)	TCC	Środek przeciwbakteryjny stosowany na całym świecie do produkcji środków do czyszczenia, mydeł, dezodorantów, środków do prania i do nasączenia chusteczek higienicznych antybakteryjnych.	ER	POL
Toxaphene	<i>Toksafen</i> Chlorocamphene, Octachlorocamphene, Polychlorocamphene, Chlorinated camphene Agricide maggot killer, Alltex, Alttox, Chlor Chem T-590, Chlorocamphene,	ENT 9932	Insektycyd. Toksafen, w przeszłości, był stosowany do zwalczania szkodników w uprawach bawełny, rzadziej innych roślin, jak banany i ananasy. Stosowany był także do zwalczania szkodników w hodowli bydła i drobiu. Od 1982 znacznie ograniczone zastosowanie, od 1990 zakaz stosowania w rolnictwie.	ER	P-1995 POP-2004 (A) (R)

	Geniphene, Gy-Phene, Hercules 3956, Motox, Penphene, Phenacide, Phenatox, Polychlor- camphen, Strobane-T, Toxakil, Toxon 63				
Tributylin	Alumacoat, Bioclean, FloTin, Fungitrol, TinSan, Ultrafresh, Vikol	TBT, ENT 24979	Impregnat do drewna i tkanin używanych do celów przemysłowych.	ER α MAPK ERK Prolif	P-2001
Triclosan	<i>Triklolan</i> Aktif, Cetaphil Antibacterial, Lexol 300, Irgasan DP 300, Septisol, Asept		Triclosan jest substancją antybakteryjną i przeciwgrzybiczą szeroko stosowaną w produkcji środków do pielęgnacji ciała, takich jak niektóre mydła, pasty do zębów, itp. Triclosan używany jest jako dodatek przy produkcji wyrobów z tworzyw sztucznych takich, jak kuchenne deski do siekania. Wykorzystuje się go w placówkach szpitalnych – na oddziałach noworodkowych w celu zapobiegania zakażeniom wywołanym przez metycylooporne szczepy gronkowca złocistego, Roztwory wodne i wodno-alkoholowe 5%–10% służą do odkażania przyrządów medycznych. Roztwory 0,05%–3% stosowane są do odkażania skóry, błon śluzowych i ran. Kąpiele z użyciem 2% triklosanu stosuje się u pacjentów, których skóra jest skolonizowana przez metycylooporne szczepy <i>Staphylococcus aureus</i> .	ER	AR POL
β -hexachloro- cyclohexane	β - benzenhexachlori de	β -HCH, BetaHCH	Insektycyd. Także produkt uboczny przy wytwarzaniu lindanu (γ -HCH)- patrz γ -hexachlorocyclohexane -poniżej)	ER Src, ERK Prolif	POP-2010
γ - hexachlorocycl ohexane,	γ - benzenhexachlori de, Lindane, Lindan, Gamaxene, Gammallin	γ -HCH,	Pestycyd, jest aktywnym składnikiem preparatów do zwalczania szkodników, głównie w leśnictwie i w uprawach roślin przemysłowych. W medycynie wykorzystywany jako lek drugiego rzutu do stosowania zewnętrznego przeciw wszawicy i świerzbowi. Nie stosowny w rolnictwie od 2007 roku.	ER	(T) P-2001 POP-2010 (R)

Oznaczenia:

Kolumna 5. Mechanizm działania

(wpływ na receptory i szlaki sygnałowe w komórkach podlegających regulacji estrogennej lub w wątrobie):

AhR (AHR) – wpływ na receptor wodorowęglanu arylu (*aryl hydrocarbon receptor*)

AKT – wpływ na działanie kinazy seryny/treoniny (*serine/threonine kinase*), zwanej także kinazą proteinową B (*protein kinase B – PKB*)

c-Fos – wpływ na białko, c-Fos – komórkowy protoonkogen (*extracellular signal-regulated kinase*)

ER – wpływ na receptor estrogenowy

Era – wpływ na receptor estrogenowy α

ER β – wpływ na receptor estrogenowy β

- ERK – modyfikowanie działania kinazy aktywowanej przez sygnał zewnątrzkomórkowy (*extracellular signal-regulated kinases*)
- GPER – wpływ na receptor estrogenowy połączony z białkiem G (*G-protein-coupled estrogen receptor 1*)
- hEST – wpływ na sulfotransferazę estrogenową (*human estrogen sulfotransferase*) – zahamowanie funkcji powoduje wydłużenie okresu półtrwania E₂ w surowicy
- MAPK – wpływ na kinazy aktywowane mitogenami (*mitogen-activated protein kinases*)
- PPAR – wpływ na receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów (*peroxisome proliferator-activated receptor*)
- PRG – aktywacja receptora progesteronowego
- Prolif – modyfikowanie namnażania (*proliferation*)
- Src – wpływ na kinazę proteinową tyrozyny

Kolumna 6. Uwagi:

- (A) – akumulacja w organizmie (bioakumulacja) u ludzi i zwierząt
- (AA) – działania antyandrogenne (upośledzenie funkcji komórek Leydiga)
- (AR) – antagonist receptoru androgenowego
- (B) – akumulacja w organizmie w czasie ciąży, mniejsza zdolność do bioakumulacji w innych okresach życia.
- (IR) – powoduje oporność na insulinę
- (PD) – powolna biodegradacja
- (R) – udowodnione działanie rakotwórcze w organizmie ludzkim
- (RL) – rakotwórcze dla zwierząt laboratoryjnych
- (T) – związek trwały chemicznie (nie ulega rozkładowi przez lata) i ma zdolność do kumulowania się w organizmach żywych, w tkankach bogatych w tłuszcz
- P- xxxx – na listach trwałych zanieczyszczeń *Governing Council of UNEP* od roku xxxx
- POP-xxxx – związek trwały chemicznie – trwałe Zanieczyszczenie Organiczne (*Persistent Organic Pollutants – POP*) znajdujący się w zatwierdzonym wykazie *Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants* (xxxx – data umieszczenia w wykazie)

Tabela 3.

Czynniki, które stanowią zanieczyszczenia środowiskowe wykazujące aktywność antyandrogenną w organizmie ludzkim [64, 68-91]

Nazwa chemiczna (ang.)	Synonimy, nazwy polskie, nazwy handlowe	Skrót	Zastosowanie, źródła związków w środowisku człowieka	Mechanizm działania antyandrogennego	Uwagi
1	2	3	4	5	6
2-phenylphenol	o-phenylphenol, biphenylol, 2-hydroxy biphenyl, Orthophenyl phenol, o-xenol, orthoxenol, Dowicide, Fungal, Nipacide, Preventol, Torsite	2-PP	Fungicyd. Jako środek grzybobójczy stosowany do woskowania owoców cytrusowych (ta ochrona zakazana w niektórych krajach UE). Składnik zapraw nasiennych. Stosowany do dezynfekowania blatów, mebli i podłóg w gospodarstwach domowych, szpitalach, domach opieki, pralniach, salonach fryzjerskich i zakładach przetwórstwa spożywczego. Używany do dezynfekcji sprzętu szpitalnego i weterynaryjnego. Stosowany podczas produkcji innych fungicydów, barwników, żywic i składników gumy. Stanowi składnik niektórych aerozoli lub sprayów służących do higieny osobistej (np. aerozole przeciwpotne i dezodoranty). Używany bywa do dezynfekcji opakowań służących do przechowywania żywności.	AR	
4-chloro-3-methylphenol		CMP	Stosowany jako środek przeciwbakteryjny, dezynfekujący (np. w płynach do mycia rąk).	AR	
4-n-nonylphenol		nNP	Surowiec do wytwarzania detergentów, środków ochrony roślin, przeciwutleniaczy tworzyw sztucznych i gumy. Stanowi też stabilizator do produkcji chlorku winylu.	AR	
Benzyl butyl phthalate,	n-butyl benzyl phthalate	BBP, BBzP	BBzP jest powszechnie stosowany jako plastyfikator dla pianki winylu, która jest używana do produkcji płytek podłogowych.	AR	ER

			Inne zastosowania: do produkcji pasów transmisyjnych używanych w transporcie żywności na liniach produkcyjnych i do produkcji sztucznej skóry.		
Bis(2-ethylhexyl) phthalate	diethylhexyl phthalate, dioctyl phthalate, octyl phthalate	DEHP, DOP	Ftalan używany jako plastyfikator do produkcji tworzyw sztucznych w tym PCV i tworzyw do produkcji pojemników na wodę pitną, wyrobów medycznych – wenflonów, worków na płyny ustrojowe, cewników, rurek nosowo-gardłowych, pojemników na płyny do dializ i zestawów do transfuzji krwi. W 2012 roku Francja, jako pierwszy z krajów UE, wprowadziła zakaz stosowania DEHP w oddziałach neonatologii, pediatrii i oddziałach położniczych.	ASnt	ER
Bisphenol A	<i>Bisfenol A</i>	BPA	Opis – tabela 2.	AR	GP ER c-Fos ER α
Chlorpyrifos-methyl	Brodan, Chlorpyrifos-ethyl, Detmol UA, Dowco 179, Dursban, Empire, Eradex, Lorsban, Paqant, Piridane, Reldan, Scout, Stipend, Tricel		Insektycyd stosowany do zwalczania owadów - szkodników upraw bawełny, kukurydzy, migdałów i drzew owocowych, w tym pomarańczowych, bananowców i jabłoni.	AR	POL
Dibutyl phthalate		DPB, di-n-butyl	Plastyfikator. Jest on stosowany w produkcji zasłon prysznicowych, płaszczy przeciwdeszczowych, tkanin winylowych, płytek podłogowych, opakowań żywności, pojemników na żywność, jako dodatek zmiękczejący do żywic, do produkcji uszczelniaczy, klejów i spoiw oraz tuszów drukarskich, ma zastosowanie przy wytwarzaniu farb nitrocelulozowych, włókien szklanych oraz kosmetyków. Od 1976 roku zakaz stosowania w produkcji kosmetyków i lakierów do paznokci – obowiązuje w Europie. Od 1999 roku, w UE, zakaz stosowania w produkcji zabawek dla dzieci. Ftalan dwubutyli (DBP) jest stosowany podczas konfekcjonowania w wielu lekach, jako substancja pomocnicza (utworzenie na tabletkach i drażetkach filmowej cienkiej powłoki odpornej na działanie kwasu żołądkowego oraz wpływającej na tempo uwalniania substancji czynnej – uwalnianie w sposób kontrolowany w czasie). Niektóre z tych leków są sprzedawane bez recepty.	ASnt	ER
Dichlorodiphenyldichloroethylene		DDE, p,p'-DDE	Produkt degradacji DDT (patrz Dichlorodiphenyltrichloroethane- tabela 2).	AR	P-1995
Diisobutyl phthalate		DiBP	Jest używany do produkcji tworzyw sztucznych nitrocelulozowych, lakieru do paznokci,	AR	

di(iso)butylphtalate			materiałów wybuchowych oraz produkcji szkła akrylowego, zwanego szkłem organicznym (plastyfikator do polimetakrylanu metylu).		
Diisodecyl phthalate		DIDP	Używany jako plastyfikator do produkcji PCV i innych tworzyw sztucznych używanych do wyrobów nieprzemakalnych, podkładów (zastosowania domowe i medycyna), opakowań powlekanych powłoką foliową, podłóg, pokryć dachowych, okładzin ściennych i tapet wodoodpornych, rur kanalizacyjnych, pokryć przewodów elektrycznych, kabli, wyrobów z tworzyw sztucznych formowanych wtryskowo (np. podeszwy obuwia), zabezpieczeń antykorozyjnych samochodów oraz uszczelek stosowanych w motoryzacji i hydraulice.	AR	
Diiohexyl phthalate		DiHP	Składnik płynów eksploatacyjnych w motoryzacji (np. płyn do wspomaganie układów kierowniczych). Stosowany do produkcji tworzyw sztucznych i wyrobów gumowych.	AR	ER α
Diisononyl phthalate		DINP	Jest wykorzystywany do produkcji tworzyw sztucznych używanych do produkcji kabli i przewodów elektrycznych, folii PCV, wodoodpornych tkanin powlekanych, części samochodowych, wodoodpornych mat stosowanych w budownictwie, wykładzin winylowych, obuwia, uszczelek, folii do laminowania oraz przyborów szkolnych takich, jak pachnące gumki i piórniki.	ASnt	(R)
Di-n-hexyl phtalate		DNHP	Stosowany do produkcji PCV i innych tworzyw sztucznych	AR	
Di-n-octyl phthalate		DNOP	Stosowany w wytwarzaniu tworzyw sztucznych mających zastosowanie w produkcji powłok foliowych na opakowaniach, folii opakowaniowej, cewników, plastikowych opakowań do przechowywania krwi i preparatów krwiopochodnych, płytek podłogowych, izolacji przewodów elektrycznych i kabli i produkcji niektórych klejów. Di-n-oktyl jest również stosowany w kosmetyce i produkcji pestycydów.	AR	
Di-n-pentyl phthalate		DPP	Był stosowany jako plastyfikator podczas produkcji PCV, obecnie wycofany z produkcji.	ASnt	
Diuron	Cekiuron, Dailon, Diater, Di-on, Diurox, Diurol, Drexel, Diuron 4L, Dynex, Karmex, Unidron, Urox, Vonduron		Opis tabela 2.	AR obniżenie produkcji testosteron u ER α	POL (R)

Fenitrothion	Agrothion, Bay 41831, Cyfen, Cytel, Dicofen, Fenstan, FENIKS 220, Folithion, Kaleit, Mep, Metathion, Micromite, Novathion, Nuvanol, Pestroy, Sumanone, Sumithion, Verthion		Insektycyd. Stosowany w uprawach roślin pastewnych, jak sorgo, lucerna, a także soi, kapusty, sałaty i owoców, jak jabłka, wiśnie i czereśnie, truskawki, porzeczki i winogrona. Używany także jako środek do walki z komarami i kleszczami. W Polsce nie stosowany w rolnictwie, zarejestrowany natomiast do zwalczania owadów w higienie sanitarnej i ochronie drewna (prep. FENIKS 220). Zakazany w niektórych krajach, np. w Japonii.	AR	
Linuron	Methoxydiuron, Afalon, Afalon, Aflex, Harrier, Linurex, Linyx, Nightjar, Nuflon	EC 206- 356-5	Pestycyd przeznaczony do zwalczania jednorocznych chwastów dwuliściennych w uprawach kukurydzy, ziemniaków, marchwi, pietruszki, selera oraz grochu jadalnego. Środek przeznaczony jest do stosowania przy użyciu opryskiwaczy polowych i ręcznych	AR Asnt POL	POL
Parabens	methylparaben, <i>metylparaben</i>	E218, E219	Estry kwasu p-hydroksybenzoesowego. Używane jako konserwanty i / lub środki przeciwbakteryjne. Stosowane powszechnie w produktach spożywczych, takich jak ciasta, przyprawy, soki owocowe, mrożonki, dżemy, konfitury oraz do produkcji mydeł, proszków do prania, past do zębów, płynów dezynfekujących, czy środków kosmetycznych. Używane także do konserwowania niektórych roztworów środków farmaceutycznych. Stosowane w Polsce.	ASnt	
	ethylparaben, <i>etylparaben</i>	E214, E215			
	propylparaben, <i>propylparaben</i>	E216, E217			
	butylparaben, <i>butylparaben</i>				
	Heptylparaben <i>heptylparaben</i>	E209			
	Także: isobutylparaben, isopropylparaben i benzylparaben				
Permethrin	<i>Permetryna</i> Acticin, Ectopar, Elimite, Ethos, Lyclear Nix		Insektycyd szeroko stosowany w rolnictwie do ochrony upraw – głównie uprawy bawełny, pszenicy, kukurydzy i lucerny. Stosowany do tępienia owadów w budynkach gospodarczych i mieszkalnych, do impregnacji drewna, jako środek przeciw komarom i meszkom – także stosowany w postaci aerozolu aplikowanego na ubranie. W medycynie stosowany zewnętrznie do leczenia świerzbu – dostępny w wielu krajach jako lek OTC. Ma zastosowanie także do nasączenia obrożi psów – ochrona przed pchłami.	AR	POL
Polycyclic aromatic hydrocarbons	<i>Policykliczne węglowodory aromatyczne</i>	PAH	Obecne, między innymi, w dymie tytoniowym	ASynt	

Prochloraz	Atak 450, Bumper, Super 490, Mirage 450, Prokarb 380, Promax 450, Vista 228	EC 266- 994-5	Fungicyd imidazolowy. Zastosowanie – ochrona zbóż: pszenica ozima, pszenżyto ozime, jęczmień ozimy i żyto.	ASnt AR	POL
Procymidone	Dicyclidine, Kenolex, Procilex, Procymedione, Procymidon, Procymidone, Procymidor, Salithiex, Sialex, Sumilex, Sumisclex	BSI	Pestycyd, fungicyd. Stosowany do ochrony upraw łubinu, winogron, owoców pestkowych i truskawek.	AR	POL
Resorcinol	Benzene-1,3-diol Resorcin <i>Rezorcynol</i> Acnomel, Acnotex, Resinol, Rezamid, Sulforcin		Składnik do produkcji żywic syntetycznych. Jest on stosowany w produkcji barwników dwuazowych i plastyfikatorów i jako absorber promieniowania UV w żywicach. W medycynie do użycia zewnętrznego, jako środek przeciwbakteryjny i dezynfekujący mający zastosowanie m.in w leczeniu trądziku i łupieżu pstrego.	AR	
Triclosan			Triclosan jest substancją antybakteryjną i przeciwgrzybiczą – opis tabela 2.	AR	ER
Vinclozolin	Vincozoline Curalan, Ronilan, Touche, Vinclozoline, Vorlan	Winkoz olina	Fungicyd używany do ochrony przed pleśniami i grzybami w winnicach oraz na plantacjach owoców i warzyw, takich jak maliny, kiwi, sałata, fasola i cebula. Jest również stosowany przy pielęgnacji darni na terenach podmokłych w obrębie pól golfowych.	AR	PD (R) POL

Oznaczenia:

- AR – antagonist receptoru androgenowego
- ER – agonista receptorów estrogenowych
- ASnt – zaburzenia szlaku syntezy androgenów
- (PD) – powolna degradacja w środowisku
- (R) – rakotwórczy
- POL – środek ochrony roślin dopuszczony do stosowania w Polsce

Osobną grupę stanowią czynniki o udowodnionym niekorzystnym wpływie na rozwój gonady, mające charakter czynników teratogennych, o działaniu nie dającym się bezpośrednio powiązać z mechanizmem wpływu na receptory androgenne lub estrogenne.

Ich działanie opiera się na zakłóceniu sterydogenezy, syntezy INS-3, uszkodzeniu DNA lub organelli/błony komórkowej, wpływie na przyspieszenie apoptozy lub/i zakłócenie kooperacji pomiędzy komórkami rozwijającego się jądra (tabela 4).

Tabela 4.

Czynniki powodujące zaburzenia różnicowania i rozwoju gonady męskiej oraz najądrzy [70, 74, 91-115]

Nazwa chemiczna (ang.)	Synonimy, nazwy polskie, nazwy handlowe	Skrót	Zastosowanie, źródła związków w środowisku człowieka	Mechanizm działania niepożądanego	Uwagi
1	2	3	4	5	6
Alkyphenols	<i>Alkifenole</i>		Opis – tabela 2.	Przyspieszenie apoptozy komórek Sertoliego.	
Bis (2ethylhexyl) phthalate	<i>Ftalan bis(2-etyloheksylu)</i>	DEHP	Stosowany w przemyśle tworzyw sztucznych (jest to plastyfikator) używanych między innymi w medycynie (cewniki, rurki nosogardłowe i worki dializacyjne) oraz w produkcji obuwia i zabawek.	Zaburzenia rozwoju gonocytów, przyspieszona ich apoptoza.	
Bisphenol A	<i>Bisfenol A</i>	BPA	Opis – tabela 2.	Feminizacja gonad męskich. Częstsze występowanie przypadków <i>ovotestis</i> .	Estr
Busulfanun	<i>Busulfan</i> Busulfan, Myleran, Busilvex		Lek stosowany w onkologii.	Uszkodzenie komórek zarodkowych i płodowych.	
Di-n-hexyl phthalate	dihexyl benzene-1,2-dicarboxylate, dihexyl phthalate, phthalic acid dihexyl ester		Stosowany do produkcji farb włókienniczych do sitodruku oraz jako powłoki zabezpieczające konstrukcje i przedmioty przed wpływem warunków atmosferycznych (dachy, meble).	Obecność zanikowych i amorficznych kanalików nasiennych, przyspieszona apoptoza, zmniejszenie światła kanalików nasiennych, wakuolizacja komórek Sertoliego.	
Di-butyl phtalates	dibutyl phtalates	DBP	Ftalan dwubutyłu (DBP) i ftalan dietylu (DEP) stosowane są w wielu lekach jako substancje pomocnicze przy produkcji leków. Ich zadaniem jest utworzenie na tabletkach i drażetkach filmowej cienkiej powłoki odpornej na działanie kwasu żołądkowego oraz zapewniającej uwalnianie substancji czynnej w sposób kontrolowany w czasie. Niektóre z tych leków są sprzedawane bez recepty. Obecnie DBP jest substancją pomocniczą prawnie dopuszczoną.	Nieprawidłowa kooperacja pomiędzy gonocytami i komórkami Sertoliego Uszkodzenie gonocytów, przyspieszona apoptoza gonocytów, zaburzenia rozwoju komórek Leydiga.	
Dioxins	<i>Dioksyny</i>		Opis tabela 2. Z 75 dioksyn 7 jest bardzo toksycznych. Najbardziej niebezpiecznym kongenerem jest 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioksyna, w skrócie 2,3,7,8-TCDD, a często oznaczana jako TCDD.	Zmniejszenie liczby, wielkości komórek Leydiga oraz redukcja liczby organelli w komórkach Leydiga.	(A) (R) P-1995 POP-2004 Estr.
Dizao dyes	<i>związki dwuazowe</i>		Stosowane są w farbiarstwie włókienniczym, jako pigmenty do produkcji farb i lakierów oraz do barwienia wyrobów skórzanych, a także jako wskaźniki w analizie chemicznej.	Uszkodzenie komórek zarodkowych i płodowych.	
Fenarimol	Bloc,		Fungicyd. Jest on używany do ochrony	Zaburzenia	(R)

	Rimidin, Rubigan		roślin ozdobnych, drzew, trawników, pomidorów, papryki, bakłażanów, ogórków i melonów.	steroidogenezy. Genotoksyczność (uszkodzenie DNA).	POL
Linuron	<i>Linuron</i> Afalon, Aflex, Harrier, Linurex, Linyx, Nightjar, Nuflon		Opis – Tabela 3.	Zaburzenia steroidogenezy. Zaburzenia produkcji INSL3, zaburzenia rozwoju najądrzy.	POL
Methyl ethyl ketone	Butanone <i>butanon</i>	MEK	Znajduje zastosowanie w produkcji tworzyw sztucznych, tekstyliów, w produkcji wyrobów z wosku parafinowego, lakierów, farb, żywic syntetycznych, jako środek czyszczący i usuwający plamy. Butanon stosuje się również do produkcji markerów umożliwiających wykonywanie ścieralnych napisów. Ma również zastosowanie jako składnik klejów do sklejanania plastikowych modeli zabawek (zestawy do samodzielnego montażu dokonywanego przez dzieci).	Zwyrodnienie, martwica i dysplazja komórek nabłonka plemnikotwórczego.	
Metoxychlor	Methoxide, Dimethoxy- DDT, Methoxy-DDT <i>Metoksychlor</i>	Methoxy-DDT	Opis – tabela 2.	Uszkodzenie DNA. Zaburzenia rozwoju gonady.	Estr (A) (T) (R)
Mirex	<i>Mirex</i>		Stosowany jako insektycyd używany między innymi do tępienia mrówek czerwonych, pestycyd i środek zmniejszający palność tworzyw sztucznych, gumy, papieru, farb i wyrobów elektrycznych. Składnik specjalnych farb chroniących przed rozwojem porostów, impregnatów przeciwutleniających, a także używany do produkcji elastomerowych żywic termoplastycznych i termoutwardzalnych. W większości krajów nie stosowany od 1976 roku. Używany w Gwatemali na plantacjach bananów. W USA zakazany od 1977 roku, ale nadal produkowany w trybie " <i>for export only</i> ".	Predysponuje do dysgenезji gonad.	P-1995 POP- 2004
Mono(2-ethylhexyl) phthalate		MEHP	Używany do produkcji elastycznych tworzyw sztucznych w produktach wykorzystywanych w domu i ogrodzie, zabawkach, wyrobach medycznych, opakowaniach do przechowywania żywności oraz do produkcji farb i klejów.	Uszkodzenie i redukcja liczby pierwotnych komórek płciowych, w tym przyspieszona apoptoza. Zmniejszona ekspresja mRNA kodującego AMH (<i>anti-Müllerian hormone</i>).	
N-methylpyrrolidone	N-methyl-2-pyrrolidone, 1-Methyl-2-pyrrolidone, <i>1-Metylo-2-</i>	NMP	Rozpuszczalnik i zmywacz farb, środek do zawieszania pigmentów, półprodukt w przemyśle chemicznym oraz środek czyszczący w przemyśle mikroelektronicznym, w przetwórstwie	Zmniejszenie liczby zarodkowych komórek nabłonka plemnikotwórczego.	

	<i>pirolidon</i>		ropy naftowej, w produkcji olejów smarowych, produkcji polichlorku winylu i żywic syntetycznych. Związek ten jest także stosowany do produkcji pestycydów i leków weterynaryjnych.		
Nonyphenol	<i>Nonyfenol</i>	NP	Opis – tabela 2.	Przyspieszenie apoptozy komórek Sertoliego. Feminizacja gonad męskich. Częstsze występowanie przypadków <i>ovotestis</i> .	ER (A) (R)
Parathion-ethyl	parathion-ethyl, diethyl parathion Bladan M, Metaphos, ME605, E601, E-605, Tiofos		Insektycyd i środek do walki z pajęczakami i roztocami. Stosowany jako środek ochronny w uprawach owoców, bawełny, pszenicy, warzyw i orzechów. W 1998 zakazany w USA do stosowania w zamkniętych pomieszczeniach. Stosowanie w rolnictwie zakazane w niektórych krajach UE. Nadal stosowany w Polsce.	Dezorganizacja rozwoju kanalików nasiennych i tkanki śródmiąższowej. Hialinizacja i degenracja komórek nabłonkowych kanalików nasiennych.	(A) POP POL
Polychlorinated biphenyls	<i>Polichlorowane bifenyle</i>	PCB, PCBs	Opis – tabela 2.	Apopotoza, nekroza, piknoza, wakuolizacja pierwotnych komórek płciowych (<i>germ cells</i>).	
Polichlorinated dibenzofurans	<i>Polichlorowane dibenzofurany</i>	PCDF, PCDFs	Dibenzofuran jest niezwykle stabilny, a właściwość ta jest wykorzystywana przez stosowanie DBF jako medium w wymiennikach ciepła. Polichlorowane pochodne dibenzofuranu (PCDF) są związkami o strukturze i właściwościach podobnych do dioksyn. Opis – tabela 2.	Zwiększenie ryzyka zmian dysgenetycznych.	(R) P-1995 POP-2004
Prochloraz	<i>Prochloraz</i> Atak 450, Bumper, Super 490, Mirage 450, Prokarb 380, Promax 450, Vista 228		Fungicyd. Opis tabela 3.	Zaburzenia steroidogenezy. Zaburzenia syntezy INSL3.	POL
Trichloroethylene	<i>Trójchloroetylen, trichloroetylen</i>	TCE	Trichloroetylen jest stosowany głównie jako produkt przejściowy do produkcji chlorowanych i fluorowanych związków organicznych. Poza tym jest stosowany do czyszczenia i odtłuszczenia części metalowych oraz jako rozpuszczalnik w klejach. Używany także w pralniach chemicznych i lakierniach.	Hipoplazja jąder, zmniejszenie liczby pierwotnych komórek płciowych (<i>germ cells</i>), zahamowanie spermatogenezy.	
Vinclozolin	<i>Winkozolina</i> Winchlozolina, Vinclozolin		Fungicyd. Stosowany w winnicach, w ochronie warzyw i owoców, takich jak maliny, kiwi, sałata, fasola i cebula, truskawki, winogrona (ochrona przed tzw. szarą pleśnią) oraz przy uprawie roślin ozdobnych. W Polsce nie stosowany od 2008 roku.	AR Przyspieszenie apoptozy pierwotnych komórek płciowych (<i>germ cells</i>).	

Oznaczenia:

- (A) – akumulacja w organizmie (bioakumulacja) u ludzi i zwierząt
AR – antagonist receptoru androgenowego

- ER – agonista receptorów estrogenowych
 ASnt – zaburzenia szlaku syntezy androgenów
 Estr – działanie estrogenne
 (PD) – powolna degradacja w środowisku
 (R) – rakotwórczy
 POL – środek ochrony roślin dopuszczony do stosowania w Polsce
 P-xxxx – na listach trwałych zanieczyszczeń *Governing Council of UNEP* od roku xxxx
 POP-xxxx – związek trwały chemicznie – trwałe Zanieczyszczenie Organiczne (*Persistent Organic Pollutants* – POP) znajdujący się w zatwierdzonym wykazie *Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants* (xxxx – data umieszczenia w wykazie)

Czynniki środowiskowe o udowodnionym działaniu onkogennym na gonadę męską

Onkogeneza jest wstępem do destrukcji gonady męskiej, a w konsekwencji odpowiada za zaburzenia jej funkcji hormonalnej i plemnikotwórczej.

Udowodnienie obecności nowotworu stanowi wskazanie do zastosowania terapii zróżnicowanej zależnie od stadium zaawansowania procesu nowotworowego.

W stadium zaawansowania *carcinoma in situ* stosuje się tylko orchidektomię, czyli usunięcie jądra. Leczenie to definitywnie pozbawia pacjenta 1 jądra, a zdolność do prokreacji zależy od jakości biologicznej jądra pozostawionego bez ingerencji chirurga.

Leczenie nowotworów w wyższym stadium zaawansowania wiąże się z koniecznością stosowania chemioterapii, co stanowi duże zagrożenie dla utrzymania prawidłowej czynności plemnikotwórczej.

W Tabeli 5 przedstawiono wykaz znanych zanieczyszczeń środowiskowych mających działanie onkogenne w stosunku do gonady męskiej.

Tabela 5.

Czynniki, które stanowią zanieczyszczenia środowiskowe i mają działanie onkogenne w stosunku do gonady męskiej [90-91, 102, 115, 115-130]

Nazwa chemiczna (ang.)	Synonimy, nazwy polskie, nazwy handlowe	Skrót	Zastosowanie, źródła związków w środowisku człowieka	Uwagi
1	2	3	4	6
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-dioxin	2,3,7,8-tetrachlorodibenzo dioksyna	TCDD, 2,3,7,8-TCDD	Dioksyna. – opis dioksyn tabela 2. Z 75 dioksyn najbardziej niebezpiecznym kongenerem jest 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioksyna, w skrócie 2,3,7,8-TCDD, a często oznaczana jako TCDD.	P-1995 POP-2004
Alkyphenols	Alkifenole		Opis - tabela 2.	
Arsenium, cadmium, chromium salts	Sole kadmu, arsenu i chromu	Cd, As, Cr	Zanieczyszczenia środowiskowe towarzyszące produkcji przemysłowej – hutnictwo, przemysł przetwórczy, wydobywczy i galwanizernie.	(A)
Bisphenol A	Bisfenol A	PBA	Opis – tabela 2.	
Chlordane	Chlordan Chlordan, Chlordano, Ortho	ENT 25584	Pestycyd Obecnie nie stosowany (od 1988 roku), ale nadal obecny w środowisku.	(A) (R) P-1995 POP-2004
Chlordecone	Chlordekon Clordecone, Kepone, Merox	ENT 16391, GC 1189	Insektycyd. Opis – tabela 2. Zakaz stosowania od 2009 roku.	POP-2010
Cis-nonachlordane	cis-Nonachlor		Pestycyd/insektycyd – obecnie nie stosowany. Składnik pestycydu Chlordane. (Chlordane opis – tabela 2.)	(A) POP-2004
Dieldrin		HEOD	Insektycyd, w większości krajów zakazany od lat siedemdziesiątych XX wieku. Charakterystyka – tabela 2.	(T) P-1995

				POP-2004
Dibutyl phthalate	<i>Dibutyl ftalan</i>	DPB, di-n-butyl	Opis tabela 3.	
Dichlorodiphenyldichloroetylene		DDE, p,p'-DDE	Produkt degradacji DDT (patrz Dichlorodiphenyltrichloroethane, tabela 2).	P-1995 POP-2004
Dichlorodiphenyltrichloroethane	<i>Dichlorodifenylotrichloroetan,</i> Azotox, Ditox, Tritox	DDT	Opis tabela 2.	(T) P-1995 POP-2004
Dioxins	<i>Dioksyny</i>	Dioxins	Opis – tabela 2.	P-1995 POP -2004
Hexachlorobenzene	<i>Heksachlorobenzen</i>	HCB, ENT 1719	Stosowany był jako środek grzybobójczy, jako półprodukt w syntezie organicznej i środek do impregnacji drewna.	P-1995 POP -2004
Heptachlor	<i>Heptachlor</i>		Insektycyd. Opis – tabela 2. Produktem degradacji jest <i>heptachlor epoxide</i> .	POP
Mirex	Mirex, Dechlorane, Dechlorane plus, Ferriamicide	GC 1283	Insektycyd, pestycyd. Opis – tabela 4.	P-1995 POP-2004
Mono (2-ethylhexyl) phthalate		MEHP	Opis – tabela 4.	
Nitrites	<i>azotyny</i>	E 249, E 250	Azotyny (potasu E 249 i sodu E 250) są to środki używane w przemyśle spożywczym, głównie w przetwórstwie mięsa, jako substancje konserwujące. Źródłem zanieczyszczenia środowiskowego są końcowe produkty rozkładu organicznych substancji azotowych i przemian nawozów mineralnych. Azotyny reagują z drugo- i trzeciorzędowymi aminami zawartymi w mięsie tworząc nitrozoaminy – związki karcinogenne.	
Nitrosamines	<i>nitrozaminy</i>		Obecne w dymie tytoniowym. Mogą znajdować się w żywności, a także w kosmetykach, produktach farmaceutycznych, wodzie pitnej, powietrzu i wyrobach gumowych. Dieta bogata w jony azotanowe sprzyja endogennej reakcji nitrozowania, tj. tworzenia nitrozozwiązków, w tym nitrozoamin. Większość nitrozozwiązków pochodzi z syntezy endogennej. Bakterie jelitowe zdolne do nitrozowania, co wykazano w badaniach in vitro, należą do rodzajów: <i>Escherichia, Pseudomonas, Proteus, Klebsiella i Neisseria</i> .	
N-nitrosobis(2-oxopropyl) amine		BOP	Obecna w dymie tytoniowym.	
N-nitroso-bis(2-hydroxypropyl) amine		BHP	Obecna w dymie tytoniowym.	
Polychlorinated biphenyls	<i>Polichlorowane bifenyle</i>	PCB, PCBs	Opis – tabela 2.	(T) P-1995 POP-2004
Polybrominated biphenyls	<i>Polibromowane bifenyle</i>	PBBs	Opis - tabela 2.	POP -2010 (RL)
Pyrethrins	Cypermethrin, Cyphenothrin, Esfenvalerate, Imiprothrin, Metofluthrin,		Insektycydy pochodne lub identyczne z obecnymi w <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> . Są to estry kwasu pyretrynowego lub kwasu chryzantemowego i alkoholi. Stosuje się je często do ochrony drewna oraz ostatnio,	Testicular Germ Cell Tumors

	Tefluthrin, Prallethrin, Resmethrin, MGK-264		jako środki do walki z komarami. Uważane za mało toksyczne.	
Trans-nonachlordane	<i>trans-nonachlor</i>		Pestycyd/insektycyd – obecnie nie stosowany Składnik pestycydu Chlordane (Chlordane – opis tabela 2.).	(A) POP 2004
Vinclozolin	Ronilan, Curalan, Vorlan, Touche, Vinclozoline, Winchlozolina	EC 256-599-6	Fungicyd stosowany do ochrony upraw roślin strączkowych: bobiku, grochu, łubinu i soi. Stosowany też w winnicach, w ochronie warzyw i owoców takich, jak maliny, kiwi, sałata, fasola i cebula. W Polsce nie stosowany od 2008 roku.	PD (R)
Radioactive wastes	<i>Radioaktywne odpady, odpady promieniotwórcze</i>		W Polsce odpady promieniotwórcze powstają w wyniku stosowania izotopów w medycynie, przemyśle i badaniach naukowych oraz podczas ich wytwarzania. Odrębną grupę odpadów stanowi zużyte paliwo jądrowe z reaktorów badawczych.	

Oznaczenia:

- (A) – akumulacja w organizmie (bioakumulacja) u ludzi i zwierząt
AR – antagonist receptoru androgenowego
ER – agonista receptorów estrogenowych
ASnt – zaburzenia szlaku syntezy androgenów
(PD) – powolna degradacja w środowisku
(R) – rakotwórczy
POL – środek ochrony roślin dopuszczony do stosowania w Polsce
P-xxxx – na listach trwałych zanieczyszczeń *Governing Council of UNEP* od roku xxxx
POP-xxxx – związek trwały chemicznie – trwałe Zanieczyszczenie Organiczne (*Persistent Organic Pollutants* – POP) znajdujący się w zatwierdzonym wykazie *Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants* (xxxx- data umieszczenia w wykazie)

Czynniki stanowiące zanieczyszczenia środowiskowe mające wpływ na zakłócenie funkcji plemnikotwórczej

Analiza dotychczas opublikowanych doniesień naukowych wskazuje, na fakt, że dziś za główne czynniki sprawcze niepłodności męskiej uznaje się zanieczyszczenia środowiskowe i leki działające już na wykształconą gonadę. W ogólnym zarysie mówi się o ich niekorzystnym wpływie na funkcję plemnikotwórczą. Wśród możliwych mechanizmów wymienia się:

1. uszkodzenia lub przyspieszoną apoptozę nabłonka plemnikotwórczego,
2. uszkodzenie DNA nabłonka plemnikotwórczego i plemników [131] (fragmentacja DNA, indukowanie pojawiania się patologicznych „pętli DNA” – zakłócenie tworzenia “*Doughnut loops*” [132], nieprawidłowa kondensacja DNA [133],
3. uszkodzenie funkcji i struktury mRNA [134, 135],
4. uszkodzenia cytoszkieletu i mitochondriów plemników, zakłócenie funkcji mitochondriów – zakłócenie funkcji łańcucha oddechowego i funkcji NADPH-oksydazy [136],
5. zakłócenie syntezy tlenku azotu (NO) [137],
6. inne uszkodzenia funkcjonalne plemników [138] wpływające na żywotność, zdolność poruszania się i penetracji otoczki komórki jajowej [139] oraz
7. działanie genotoksyczne [140].

Wśród substancji stanowiących zanieczyszczenia środowiskowe, znajduje się duża grupa związków chemicznych mających działanie epigenetyczne (stabilne zmiany ekspresji genów poprzez mechanizm wyciszenia transkrypcji i hamowania ekspresji genów w rejonach telomerowych i centromerowych chromosomów) [97, 115, 120].

Charakterystykę zanieczyszczeń środowiskowych mających wpływ na zakłócenie funkcji plemnikotwórczej przedstawia tabela 6.

Tabela 6.

Czynniki, które stanowią zanieczyszczenia środowiskowe mające negatywny wpływ na funkcję plemnikotwórczą gonady męskiej [70, 86, 105, 108, 110, 112-114, 136-137, 139, 141-158]

Nazwa chemiczna (ang.)	Inne nazwy handlowe i nazwy polskie	Skrót	Zastosowanie, źródła związków w środowisku człowieka	Mechanizm działania	Uwagi
1	2	3	4	5	6
2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin	2,3,7,8-TCDD, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo dioksyna	TCDD	Jedna z dioksyn (Dioksyny. – opis dioksyn tabela 2.). Spośród 75 dioksyn, TCDD uważana jest za najmniejbezpieczną.	Zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.	P-1995 POP-2004
Abamectin	Abba, Abathor, Affirm, Agri-Mek, Avid, Bombex Ω, Dynamec, Epi-Mek, Genesis Horse Wormer, Reaper, Vertimec		Pestycyd, głównie owadobójczy. Stosuje się go do zwalczania szkodników owoców, warzyw i roślin ozdobnych oraz jako środek do niszczenia prusaków, karaluchów, much, komarów, pluskiew, mrówek, pleśniakowców i roztoczy u drobiu. Abamektyna jest również stosowany jako <i>antihelminthic</i> w weterynarii.		POL
Alkylphenols	<i>Alkifenole</i>		Opis – tabela 2.	Przyspieszenie apoptozy komórek Sertoliego.	
Arsenic compounds	<i>Związki arsenu</i>		Bardzo ograniczone zastosowanie w medycynie. Stosowane w produkcji półprzewodników (jako arsenek galu), polepszania jakości niektórych stopów (m.in. 0,5-2% dodatek do ołowiu poprawia sferyczność amunicji ołowianej, a 0,1-3% dodatek do stopów łożyskowych zawierających ołów, zwiększa ich wytrzymałość), stosowane przy impregnacji drewna i jako dodatek do szkła (dając mu zielonkawą poświatę).		
Benzene	<i>Benzen</i>		Benzen jest jednym z najważniejszych rozpuszczalników, jak i substratów wielu związków w syntezie organicznej. Obecny w benzynie bezołowiowej.	Upośledzenie ruchliwości i żywotności plemników.	
Butylparaben	<i>Butylparaben</i>	E209	Składnik dozwolony do stosowania w kosmetykach w ograniczonym stężeniu. Opis „parabeny” i „butylparaben” - tabela 3.		
Cadmium salts	<i>Sole kadmu</i>	Cd	Używane do otrzymywania barwnika - żółcieni kadmowej (artykuł dla artystów malarzy). Kadm metaliczny stosowany w przemyśle, między innymi do wyrobu amalgamatów	Zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.	(A)

			(stomatologia), produkcji akumulatorów (Ni-Cd), stopów łożyskowych i powłok ochronnych. Obecny w akumulatorach mających zastosowanie w zabawkach i zegarkach.		
Carbon dioxide	<i>Dwutlenek siarki</i>	SO ₂ , E220	Produkt spalania wielu paliw kopalnianych. Stosowany jako konserwant (E220), szczególnie powszechnie i chętnie używany podczas produkcji win, także markowych. Stosowany do bielenia (w przemyśle tekstylnym i papierniczym), dezynfekcji pomieszczeń w przemyśle spożywczym (np. w piwowarstwie) i jako czynnik chłodniczy.	Obniżenie ruchliwości plemników.	
Carbon disulfide	<i>Dwusiarczek węgla</i>	CS ₂	Powstaje w trakcie spalania węgla kopalnego, stanowi zanieczyszczenie gazu ziemnego. W przemyśle największe ilości dwusiarczku węgla są wykorzystywane do wytwarzania włókien wiskozowych. Stosowany też w syntezie organicznej i jako rozpuszczalnik do flotacji minerałów.	Działanie genotoksyczne. Uszkodzenie spermatogonii. Zmniejszenie liczby i żywotności plemników. Wzrost liczby plemników o nieprawidłowej budowie (uszkodzenie główki plemnika).	
Carbon monoxide	<i>Tlenek węgla</i>	CO	Produkt niepełnego spalania węgla i wielu związków organicznych, także paliw silnikowych, opałowych oraz gazu w kuchenkach gazowych.	Zmniejszenie ilości ejakulatu, zawartości plemników, ruchliwości i żywotności plemników.	
Chloroprene	Neoprene		Stosowany do produkcji polichloroprenu (neoprenu), kauczuku syntetycznego i gumy, używanych do wyrobów przewodów, kabli, uszczelek, części samochodowych opornych na działanie oleju i wysokiej temperatury. Stosowany także do produkcji klejów.	Zaburzenia ruchliwości i żywotności plemników.	
Chlorpyrifos methyl			Opis – tabela 3.	Uszkodzenie DNA plemników, uszkodzenia nabłonka plemnikotwórczego.	
Chromium compounds	<i>Związki chromu</i>	Cr	Roztwory soli Cr(III) i Cr(VI) są wykorzystywane w fotochemii i technikach kolorymetrycznych. Tlenek chromu(III) (zieleń chromowa) ma zastosowanie jako pigment.	Wakuolizacja i uszkodzenie mikrostruktury spermatyd.	(A)
Deltamethrin	Butoflin, Butoss, Butox, Cislin, Crackdown, Cresus, Decis,		Insektycyd. Szeroko stosowany w rolnictwie m. in do zwalczania stonki i szkodników drzew owocowych. Używany jako środek do walki z komarami i kleszczami.	Zmniejszenie liczby i pogorszenie żywotności plemników. Zwiększenia liczby plemników nieprawidłowych.	POL

	Decis-Prime, Flow, K-Othrin, K-Otek, Mega				
Di(iso)butylphthalate		DiBP	Opis tabela 3.	Zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.	
Dibutylphthalate		DBP	Opis tabela 3.	Zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.	Dyrektywa 2005/84/W E
Monobenzylphthalate			Ma zastosowanie w plastyfikatorach dodawanych do produktów z tworzyw sztucznych, farb i rozpuszczalników. Nadaje elastyczność, przejrzystość i trwałość materiałowi, np. polichlorkowi winylu (PCV). Bywa obecny w kosmetykach i zabawkach.	Zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.	Dyrektywa 2005/84/W E
Diazinon	Demand CS, Suspend SC, Talstar P (Talstar One)		Inhibitor cholinesterazy, środek insektobójczy. Stosowany jako składnik preparatów do zwalczania pcheł.	Zmniejszenie liczby i żywotności plemników Uszkodzenie DNA plemników, uszkodzenia nabłonka plemnikotwórczego.	
Dibromochloropropane	Fumazone. Nemagon,	DBCP	Zaprawa do ziarna siewnego.	Zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.	PD
Dichlorodiphenyldichloroethene		DDE, p,p'-DDE	Produkt degradacji DDT.		P-1995
Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT),		DDT	Opis tabela 2.	Uszkodzenie kanalików nasiennych zmniejszenie liczby plemników.	
Dicyclohexylphthalate	<i>Ftalan dicykloheksylu</i>	DCHP	Stosowany jako plastyfikator w produkcji polimerów: nitroceluloza, etyloceluloza, chlorowany kauczuk oraz octanu winylu i chlorku winylu.	Wzrost odsetka nieprawidłowych plemników.	
Diuron	<i>Diuron</i>		Opis – tabela 2.	Uszkodzenie nabłonka plemnikotwórczego. Upośledzenie funkcji komórek Leydiga.	
Ferinamol	Bloc, Rimidin, Rubigan		Środek ochrony roślin.	Zaburzenia steroidogenezy. Genotosyczość (uszkodzenie DNA).	(R) POL
Ipronidazole	Ipropran Ipronidazole-OH, VETRANAL		Stosowany w weterynarii. Środek chemiczny o działaniu przeciwpierwotniakowym klasy nitroimidazolu. Stosowanych w medycynie weterynaryjnej w leczeniu histomonadozy u indyków i biegunek pełzakowych u świń.	Zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.	
Lead compounds	<i>związki ołowiu</i>	Pb	Tetraetylołów Pb(C ₂ H ₅) ₄ (nazwa zwyczajowa: czteroetyłek ołowiu) był stosowany jako środek podnoszący liczbę oktanową benzyn silnikowych, Związek	Zmniejszenie liczby i żywotności/ruchliwość i plemników.	(A)

			ten był głównym sprawcą emisji tlenków ołowiu do atmosfery.		
Mercury compounds	Związki rtęci	Hg	Chlorek rtęci(I) – kalomel, stosowany jest w lecznictwie, do wyrobu elektrod, jako środek ochrony roślin; chlerek rtęci(II) – sublimat, służy jako katalizator w syntezie organicznej, w metalurgii, w mikrobiologii, jako środek dezynfekujący; piorunian rtęci – Hg(CNO) ₂ ma zastosowanie do wyrobu spłonek i detonatorów; alkaliczny roztwór jodortęcianu potasu K ₂ [HgI ₄] używany w chemii analitycznej do wykrywania jonów amonowych (NH ₄ ⁺); związki rtęci używane są do produkcji farb okrętowych.	Nekroza i dezorganizacja funkcji spermatocytów. Zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.	(A)
Methyl ethyl ketone	Butanone	MEK	Opis tabela 4.	Zwyrodnienie, martwica i dysplazja komórek nabłonka plemnikotwórczego, zaburzenia spermatogenezy ze znacznym spadkiem liczby plemników.	
Methyl benzene	Toluene Toluen metylobenzen		Znajduje zastosowanie jako surowiec i rozpuszczalnik w wielu dziedzinach przemysłu organicznego, farmaceutycznego, tworzyw sztucznych, do produkcji materiałów wybuchowych (trotyl), barwników, detergentów i perfum oraz jako składnik wysokooktanowych paliw lotniczych. Dodatek przeciwstukowy do benzyny bezołowiowej. Stosowany także do produkcji żelów, sprayów i farb do włosów oraz lakierów do paznokci.	Upośledzenie ruchliwości i żywotności plemników.	
Metronidazole			Stosowany jako lek pierwotniakobójczy oraz bakteriobójczy (wobec drobnoustrojów beztlenowych).	Zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.	
Nonyphenol	Nonyfenol	NP	Opis tabela 2.	Uszkodzenie kanalików nasiennych zmniejszenie liczby plemników.	(R)
Ozone	Ozon		Stosowany jako środek dezynfekcyjny do uzdatniania wody i pomieszczeń (szczególnie w szpitalach: lampą ozonową).	Ekspozycja na działanie ozonu prowadzi do zmniejszenia liczby plemników w nasieniu.	
Parathion-ethyl			Opis w tabeli 4.		(A) POL
Parathion-methyl	Methyl parathion A-Gro, Azofos, Dygun, Kriss Liquide M,		Pestycyd, insektycyd. W przeszłości szeroko stosowany w rolnictwie, także jako środek przeciw komarom, oraz w placówkach ochrony	Uszkodzenie DNA plemników, uszkodzenia nabłonka plemnikotwórczego.	POL

	Metaphos, Metron, Mepaton, Mepatox, Nitrox, Parataf, Paratox, Special EC, Tekwaisa, Thiophenit, Unidol, Wofatox		zdrowia. Obecnie ograniczone zastosowanie, głównie do ochrony upraw: lucerny, jęczmienia, pszenicy, kukurydzy, soi, rzepaku, ryżu, owsa, chmielu a także ziemniaków, cebuli, kapusty, buraków cukrowych, słonecznika i orzechów.		
Polychlorinated biphenyls	<i>Polichlorowane bisfenyle,</i>	PCBs	Opis tabela -2.	Zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.	
Trichloroethylene	<i>Trójchloroetylen</i>	TCE	Opis - tabela 4.	Zahamowanie spermatogenezy, atrofia jąder.	
Xylene	<i>Ksylene</i>		Stosowany w syntezie organicznej oraz jako rozpuszczalnik i rozcieńczalnik farb i lakierów.	Upośledzenie ruchliwości i żywotności plemników.	
γ -hexachlorocyclohexane,	γ -benzenehexachloride, Lindane, Lindan, Gammaxene, Gammallin	γ -HCH,	Pestycyd. W medycynie lek przeciw wszawicy i świerzbowi. Nie stosowany w rolnictwie od 2007 roku – opis tabela 2.	Zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.	POP-2010

Oznaczenia

(A) – akumulacja w organizmie (bioakumulacja) u ludzi i zwierząt

AR – antagonist receptor androgenowy

ER – agonista receptorów estrogenowych

Dyrektywa 2005/84/WE – zakaz stosowania w UE od 2005 roku na mocy Dyrektywy 2005/84/WE

ASnt – zaburzenia szlaku syntezy androgenów

(PD) – powolna degradacja w środowisku

(R) – rakotwórczy

POL – środek ochrony roślin dopuszczony do stosowania w Polsce

P- xxxx – na listach trwałych zanieczyszczeń *Governing Council of UNEP* od roku xxxx

POP-xxxx – związek trwały chemicznie – trwałe Zanieczyszczenie Organiczne (*Persistent Organic Pollutants – POP*)

znajdujący się w zatwierdzonym wykazie *Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants*
(xxxx – data umieszczenia w wykazie)

WNIOSKI

1. Wśród zanieczyszczeń środowiskowych znajduje się wiele substancji chemicznych oddziałujących niekorzystnie na organogenezę i funkcję plemnikotwórczą jąder.
2. Wiele z tych zanieczyszczeń, to środki ochrony roślin lub chemikalia aktualnie jeszcze dopuszczone do stosowania w rolnictwie i przemyśle, w tym, w przemyśle spożywczym i kosmetycznym.
3. Wspomniane substancje chemiczne, niekorzystnie oddziałujące na organogenezę i funkcję plemnikotwórczą jąder, obecne są w powietrzu, wodzie i w pokarmach, opakowaniach środków spożywczych oraz przedmiotach codziennego użytku – w tym ubraniach (składniki impregnatów), perfumach, kremach i detergentach.
4. Wzrost zanieczyszczenia środowiska zbiega się w czasie z pogorszeniem jakości nasienia i narastaniem skali niepłodności u mężczyzn w krajach wysoko cywilizowanych.
5. Konsekwentne dążenie do redukcji zanieczyszczeń środowiskowych jest koniecznym działaniem, między innymi ze względu na narastający problem pogarszającej się płodności par małżeńskich.

PIŚMIENICTWO

1. Kumar N., Singh A.K. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2015; 8(4): 191-196.
2. Jungwirth A. (Chair), Diemer T., Dohle G.R., Giwercman A., Kopa Z., Krausz C., Tournaye H. *Guidelines on Male Infertility*. European Association of Urology; 2015.
3. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. Fifth edition. WHO; 2010.
4. World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction*. Cambridge: Cambridge University Press; 1980.
5. World Health Organization. 2nd edn. *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction*. Cambridge: Cambridge University Press; 1987.
6. World Health Organization. 3rd edn. *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction*. Cambridge: Cambridge University Press; 1992.
7. World Health Organization. 4th edn. *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
8. Bostofte E., Serup J., Rebbe H. Has the fertility of Danish men declined through the years in terms of semen quality? A comparison of semen qualities between 1952 and 1972. *Int J Fertil*. 1983; 28(2): 91–95.
9. Auger J., Kunstmann J.M., Czyglik F., Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*. 1995; 332(5): 281-285.
10. Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect*. 1997; 105(11): 1228–1232.
11. Tummon I.S., Mortimer D. Decreasing quality of semen. *BMJ : British Medical Journal*. 1992; 305(6863): 1228-1229.
12. Irvine S., Cawood E., Richardson D., MacDonald E., Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ*. 1996; 312(7029): 467–471.
13. Van Waeleghem K., De Clercq N., Vermeulen L., Schoonjans F., Comhaire F. Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men. *Hum Reprod*. 1996; 11(2): 325–329.
14. Fisch H., Goluboff E.T. Geographic variations in sperm counts: a potential cause of bias in studies of semen quality. *Fertil Steril*. 1996; 65(5): 1044–1046.
15. Menkveld R., Van Zyl J.A., Kotze T.J., Joubert G. Possible changes in male fertility over a 15-year period. *Arch Androl*. 1986; 17: 143–144.
16. Murature D.A., Tang S.Y., Steinhardt G., Dougherty RC. Phthalate esters and semen quality parameters. *Biomed Environ Mass Spectrom*. 1987; 14: 473–477.
17. Osser S., Liedholm P., Ranstam J. Depressed semen quality: A study over two decades. *Arch Androl*. 1984; 12: 113–116.

18. Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992; 305: 609–613.
19. Molina R.I., Martini A.C., Tissera A., Olmedo J., Senestrari D., de Cuneo M.F., et al. Semen quality and aging: Analysis of 9.168 samples in Cordoba. Argentina *Arch Esp Urol*. 2010; 63: 214–222.
20. Geoffroy-Siraudin C., Loundou A.D., Romain F., Achard V., Courbière B., Perrard M.H., et al. Decline of semen quality among 10 932 males consulting for couple infertility over a 20-year period in Marseille, France. *Asian J Androl*. 2012; 14: 584–590.
21. Mosher W.E., Pratt W.F. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril*. 1991; 56: 192-193.
22. Bushnik T., Cook J.L., Yuzpe A.A., Tough S., Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2012; 27(3): 738-746.
23. Brugo-Olmedo S., Chillik C., Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online*. 2001; 2(1): 41-53.
24. Boivin J., Bunting L., Collins J.A., Nygren K.G. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum. Reprod.* 2007; 22 (6): 1506-1512.
25. The National Infertility Association. Fast Facts About Infertility. <http://www.resolve.org/about/fast-facts-about-fertility.html> (Updated 04/19/2015)
26. Skakkebaek N.E. Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res*. 2002; 57 Suppl 2: 43.
27. Toppari J., Virtanen H.E., Main K.M., Skakkebaek N.E. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88(10): 910-919.
28. Sharpe R.M. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20: 91–110.
29. Macleod D.J., Sharpe R.M., Welsh M., Fiskens M., Scott H.M., et al. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. *Int J Androl*. 2010; 33: 279–287.
30. Ferlin A., Bogatcheva N.V., Giansello L., Pepe A., Vinanzi C., AgoulNIK A.I., Foresta C. Insulin-like factor 3 gene mutations in testicular dysgenesis syndrome: clinical and functional characterization. *Mol Hum Reprod*. 2006; 12: 401–406.
31. Kaleva M., Toppari J. Cryptorchidism: an indicator of testicular dysgenesis? *Cell Tissue Res*. 2005; 322: 167–172.
32. van der Plas E.M. The undescended testis: Putting the pieces together. Universiteit van Amsterdam; 2014.
33. Virtanen H.E., Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update*. 2008; 14(1): 49-58.

34. Kumanov Ph., Tomova A., Robeva R., Hubaveshki S. Prevalence of Cryptorchidism Among Bulgarian Boys. *J Clin Res Ped Endo*. 2008; 1(2): 72–79.
35. Bua J., Tornese G., Piras G., Toffol G., Ronfani L. and the Italian Study Group on Undescended Testes (ISGUT). Management of cryptorchidism: a survey of clinical practice in Italy. *BMC Pediatrics*. 2012; 12: 4-12.
36. Abdullah N.A., Pearce M.S., Parker L., Wilkinson J.R., Jaffray B., McNally R.J. Birth prevalence of cryptorchidism and hypospadias in northern England, 1993-2000. *Arch Dis Child*. 2007; 92(7): 576-579.
37. Chilvers C., Forman D., Pike M.C., Fogelman K., Wadsworth M.E.J. Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 1962-81. *The Lancet*. 1984; 324(8398): 330–332.
38. Ferguson L., Agoulnik A.I. Testicular Cancer and Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4: 32.
39. Thorup J., Cortes D., Petersen B.L. The incidence of bilateral cryptorchidism is increased and the fertility potential is reduced in sons born to mothers who have smoked during pregnancy. *J Urol*. 2006; 176(2): 734-737.
40. Toppari J., Kaleva M., Virtanen H.E. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update*. 2001; 7(3): 282-286.
41. Berkowitz G.S., Lapinski R.H., Dolgin S.E., Gazella J.G., Bodian C.A., Holzman I.R. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics*. 1993; 92(1): 44-49.
42. Virtanen H.E, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum. Reprod Update*. 2008; 14 (1): 49-58.
43. Virtanen H.E., Adamsson A. Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 355(2): 208-220.
44. Fernandez M.F., Olmos B., Granada A., López-Espinosa M.J, Molina-Molina J.M., Fernandez J.M., Cruz M., Olea-Serrano F., Olea N. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect*. 2007; 115 Suppl 1: 8-14.
45. Gaspari L., Paris F., Jandel C., Kalfa N., Orsini M., Daurès J.P., Sultan C. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. *Hum Reprod*. 2011; 26(11): 3155-3162.
46. Virtanen H.E., Adamsson A. Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012; 355(2): 208–220.
47. Pierik F.H., Klebanoff M.A., Brock., J. W., Longnecker M.P. Maternal pregnancy serum level of heptachlor epoxide, hexachlorobenzene, and β -hexachlorocyclohexane and risk of cryptorchidism in offspring. *Environ Res*. 2007; 105(3): 364–369.
48. Damgaard I.N., Jensen T.K., The Nordic Cryptorchidism Study Group, Petersen J.H., Skakkebaek N.E., Toppari J., Main K.M. Risk Factors for Congenital Cryptorchidism in a Prospective Birth Cohort Study. *PLoS ONE*. 2008; 3(8): e3051.

49. Weidner I.S., Møller H., Jensen T.K., Skakkebaek N.E. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers *Environ Health Perspect.* 1998; 106(12): 793-796.
50. Giordano F., Carbone P., Nori F., Mantovani A., Taruscio D., Figà-Talamanca I. Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008; 22(3): 249-260.
51. Fouad R. Kandeel [Ed.]. *Male Reproductive Dysfunction: Pathophysiology and Treatment.* CRC Press; 2007.
52. Damgaard I.N., Skakkebaek N.E., Toppari J., Virtanen H.E., Shen H., Schramm K.W., Petersen J.H., Jensen T.K., Main K.M. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(7): 1133-1138.
53. García-Rodríguez J., García-Martín M., Nogueras-Ocaña M., de Dios Luna-del-Castillo J., Espigares García M., Olea N., Lardelli-Claret P. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect.* 1996; 104(10): 1090-1095.
54. Shevtsov S., Petrotchenko E.V., Pedersen L.C., Negishi M. Crystallographic analysis of a hydroxylated polychlorinated biphenyl (OH-PCB) bound to the catalytic estrogen binding site of human estrogen sulfotransferase. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(7): 884-888.
55. Stec M., Kurzeja E., Kościółek A., Pawłowska-Góral K. Zagrożenia wynikające z narażenia na dioksyny i dioksynopodobne polichlorowane bifenyle. *Probl Hig Epidemiol.* 2012; 93(4): 639-646.
56. Kiyamaa R., Wada-Kiyamab Y. Estrogenic endocrine disruptors: Molecular mechanisms of action. *Environment International.* 2015; 83: 11-40.
57. Connor K., Ramamoorthy K., Moore M., Mustain M., Chen I., Safe S., Zacharewski T., Gillesby B., Joyeux A., Balaguer P. Hydroxylated polychlorinated biphenyls (PCBs) as estrogens and antiestrogens: structure-activity relationships. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997; 145(1): 111-1123.
58. Ludewig G., Robertson L.W. Polychlorinated biphenyls (PCBS) as initiating agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2013; 334(1): 46-55.
59. Thompson L.U., Boucher B.A., Liu Z., Cotterchio M., Kreiger N. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestrol. *Nutrition and Cancer.* 2006; 54(2): 184-201.
60. Ahamed S., Foster J.S., Bukovsky A., Wimalasena J. Signal transduction through the Ras/Erk pathway is essential for the mycoestrogen zearalenone-induced cell-cycle progression in MCF-7 cells. *Mol Carcinog.* 2001; 30(2): 88-98.
61. Cummings A.W. Methoxychlor as a model for environmental estrogens. *Crit Rev Toxicol.* 1997; 27(4): 367-379.
62. Grimm F.A., Hu D., Kania-Korwel I., Lehmler H.J., Ludewig G., Hornbuckle K.C., Duffel M.W., Bergman Å., Robertson L.W. Metabolism and metabolites of polychlorinated biphenyls. *Crit Rev Toxicol.* 2015; 45(3): 245-272.
63. Bonefeld Jørgensen E.C., Autrup H., Hansen J.C. Effect of toxaphene on estrogen receptor functions in human breast cancer cells. *Carcinogenesis.* 1997; 18(8): 1651-1654.

64. Kuladip J., Parimal C. Sen. Environmental Toxicants Induced Male Reproductive Disorders: Identification and Mechanism of Action. [in:] Acree W. Toxicity and Drug Testing. in Tech. Janeza Trdine 9, 51000 Rijeka, Croatia; 2012.
65. Huang H., Du G., Zhang W., Hu J., Wu D., Song L., Xia Y., Wang X. The in vitro estrogenic activities of triclosan and triclocarban. *J Appl Toxicol.* 2014; 34(9): 1060-1067.
66. Kojima H., Katsura E., Takeuchi S., Niiyama K., Kobayashi K. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ. Health Perspect.* 2004; 112: 524–531.
67. Andersen H.R., Vinggaard A.M., Rasmussen T.H., Gjermansen I.M., Bonfeld-Jørgensen E.C. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002; 179(1): 1-12.
68. Gee R.H., Charles A., Taylor N., Darbre P.D. Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells. *J Appl Toxicol.* 2008; 28(1): 78-91.
69. Christen V., Crettaz P., Oberli-Schrämml A., Fent K. Antiandrogenic activity of phthalate mixtures: validity of concentration addition. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012; 259(2): 169-176.
70. Fisher J.S. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction.* 2004; 127(3): 305-315.
71. Gray L.E., Ostby J., Furr J., Wolf C.J., Lambright C., Parks L., Veeramachaneni D.N., Wilson V., Price M., Hotchkiss A., Orlando E., Guillette L. Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Human Reproduction Update.* 2001; 7: 248–264.
72. Ostby J., Kelce W.R., Lambright C., Wolf C.J., Mann P., Gray L.E. Jr. The fungicide procymidone alters sexual differentiation in the male rat by acting as an androgen- receptor antagonist in vivo and in vitro. *Toxicol Ind Health.* 1999; 15(1-2): 80-93.
73. Svechnikov K., Supornsilchai V., Strand M.L., Wahlgren A., Seidlova-Wuttke D., Wuttke W., Söder O. Influence of long-term dietary administration of procymidone, a fungicide with anti-androgenic effects, or the phytoestrogen genistein to rats on the pituitary-gonadal axis and Leydig cell steroidogenesis. *J Endocrinol.* 2005; 187(1): 117-124.
74. Gray L.E. Jr , Ostby J., Furr J., Price M., Rao Veeramachaneni D.N., Park L. Perinatal Exposure to the Phthalates DEHP, BBP, and DINP, but Not DEP, DMP, or DOTP, Alters Sexual Differentiation of the Male Rat. *Toxicol Sci.* 2000; 58(2): 350-365.
75. Chen J., Ahn K.C., Gee N.A., Gee S.J., Hammock B.D., Lasley B.L. Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 221(3): 278-284.
76. Laier P., Metzdorff S.B., Borch J., Hagen M.L., Hass U., Christiansen S., Axelstad M., Kledal T., Dalgaard M., McKinnell C., Brokken L.J., Vinggaard A.M. Mechanisms of action underlying the antiandrogenic effects of the fungicide prochloraz. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006; 213(2): 160-171.
77. Hosokawa S., Murakami M., Ineyama M., Yamada T., Yoshitake A., Yamada H., Miyamoto J. The affinity of procymidone to androgen receptor in rats and mice. *J Toxicol Sci.* 1993; 18(2): 83-93.
78. Kapp R.W., Rochelle W.[Eds]. *Reproductive Toxicology.* Third Edition. CRC Press; 2010.

79. Australian Government. Department of Health. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). Commonwealth of Australia; 2008.
80. Krüger T., Long M., Bonefeld-Jørgensen E.C. Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology*. 2008; 246(2-3): 112-123.
81. Xiao-feng Z., Nai-qiang Q., Jing Z., Zi L., Yang Z. Di (n-butyl) phthalate inhibits testosterone synthesis through a glucocorticoid-mediated pathway in rats. *Int J Toxicol*. 2009; 28(5): 448-456.
82. Lee H.J., Chattopadhyay S., Gong E.Y., Ahn R.S., Lee K. Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicol Sci*. 2003; 75(1): 40-46.
83. Darbre P.D., Harvey P.W. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol*. 2008; 28(5): 561-578.
84. Wilson V.S., Lambright C.R., Furr J.R., Howdeshell K.L., Earl Gray L. Jr. The herbicide linuron reduces testosterone production from the fetal rat testis during both in utero and in vitro exposures. *Toxicol Lett*. 2009; 186(2): 73-77.
85. Svechnikov K., Izzo G., Landreh L., Weisser J., Söder O. Endocrine Disruptors and Leydig Cell Function. *J Biomed Biotechnol*. 2010; Article ID 684504.
86. Pereira T.S., Boscolo C.N., Silva D.G., Batlouni S.R., Schlenk D., Almeida E.A. Anti-androgenic activities of diuron and its metabolites in male Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquat Toxicol*. 2015; 164: 10-15.
87. Abd el-Aziz M.I., Sahlab A.M., Abd el-Khalik M. Influence of diazinon and deltamethrin on reproductive organs and fertility of male rats. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 1994; 101(6): 230-232.
88. Kang H.G., Jeong S.H., Cho J.H., Kim D.G., Park J.M., Cho M.H. Chlropyrifos-methyl shows anti-androgenic activity without estrogenic activity in rats. *Toxicology*. 2004; 199(2-3): 219-230.
89. Foote R.H. Effects of metronidazole, ipronidazole, and dibromochloropropane on rabbit and human sperm motility and fertility. *Reprod Toxicol*. 2002; 16(6): 749-755.
90. Rao M.S., Subbarao V., Scarpelli D.G. Carcinogenic effect of N-nitrosobis (2-oxopropyl)amine in newborn rats. *Carcinogenesis*. 1985; 6(9): 1395-1397.
91. Spade D.J., Hall S.J., Saffarini C.M., Huse S.M., McDonnell E.V., Boekelheide K. Differential Response to Abiraterone Acetate and Di-n-butyl Phthalate in an Androgen-Sensitive Human Fetal Testis Xenograft Bioassay. *Toxicol. Sci*. 2014; 138(1): 148-160.
92. Parks L.G., Ostby J.S., Lambright C.R., Abbott B.D., Klinefelter G.R., Barlow N.J., Gray L.E. Jr. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicological Sciences*. 2000; 58: 339-349.
93. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction*. 2001; 16: 972-978.
94. Fisher J.S., Macpherson S., Marchetti N., Sharpe R.M. Human 'testicular dysgenesis syndrome': a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Human Reproduction*. 2003; 18: 1383-1394.

95. Mylchreest E., Sar M., Wallace D.G., Foster P.M. Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di(n-butyl) phthalate. *Reproductive Toxicology*. 2002; 16: 19–28.
96. Campion S., Catlin N., Heger N., McDonnell E.V., Pacheco S.E., Saffarini C., Sandrof M.A., Boekelheide K. Male reprotoxicity and endocrine disruption. *EXS*. 2012; 101: 315-360.
97. Manikkam M., Haque M.M., Guerrero-Bosagna C., Nilsson E.E., Skinner M.K. Pesticide Methoxychlor Promotes the Epigenetic Transgenerational Inheritance of Adult-Onset Disease through the Female Germline *PLoS One*. 2014; 9(7): e102091.
98. Zhang C., Fang C., Liu L., Xia G., Qiao H. Disrupting effects of polychlorinated biphenyls on gonadal development and reproductive functions in chickens. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2002; 37(4): 509-519.
99. Committee on the Health Risks of Phthalates, National Research Council. *Phthalates and Cumulative Risk Assessment: The Tasks Ahead*. The National Academies Press. Washington, D.C.; 2015.
100. Mylchreest E., Sar M., Wallace D.G., Foster P.M. Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di(n-butyl)phthalate. *Reprod Toxicol*. 2002; 16(1): 19-28.
101. Noriega N.C., Ostby J., Lambright C., Wilson V.S., Gray L.E. Late gestational exposure to the fungicide prochloraz delays the onset of parturition and causes reproductive malformations in male but not female rat offspring. *Biol Reprod*. 2005; 72: 1324-1335.
102. Lambrot R., Muczynski V., Lécureuil Ch., Angenard G., Coffigny H., Pairault C., Moison D., Frydman R., Habert R., Rouiller-Fabre V. Phthalates Impair Germ Cell Development in the Human Fetal Testis in Vitro without Change in Testosterone Production. *Environ Health Perspect*. 2009; 117(1): 32–37.
103. Johnson L., Wilker C.E., Safe S.H., Scott B., Dean D.D., White P.H. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin reduces the number, size, and organelle content of Leydig cells in adult rat testes. *Toxicology*. 1994; 89(1): 49-65.
104. Uzumcu M., Suzuki H., Skinner M.K. Effect of the anti-androgenic endocrine disruptor vinclozolin on embryonic testis cord formation and postnatal testis development and function. *Reproductive Toxicology*. 2004; 18(6): 765-774.
105. Hughes P.J., McLellan H., Lowes D.A., Kahn S.Z., Bilmen J.G., Tovey S.C., Godfrey R.E., Michell R.H., Kirk C.J., Michelangeli F. Estrogenic alkylphenols induce cell death by inhibiting testis endoplasmic reticulum Ca(2+) pumps. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 277(3): 568-574.
106. Gong Y., Wu J., Huang Y., Shen S., Han X. Nonylphenol induces apoptosis in rat testicular Sertoli cells via endoplasmic reticulum stress. *Toxicol Lett*. 2009; 186(2): 84-95.
107. Oshima A., Yamashita R., Nakamura K., Wada M., Shibuya K. In ovo exposure to nonylphenol and bisphenol A resulted in dose-independent feminization of male gonads in Japanese quail (*Coturnix japonica*) embryos. *Environ Toxicol Chem*. 2012; 31(5): 1091-1097.

- 108.Hirsch K.S., Adams E.R., Hoffman D.G., Markham J.K., Owen N.V. Studies to elucidate the mechanism of fenarimol-induced infertility in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1986; 86(3): 391-399.
- 109.de Castro V.L., de Mello M.A., Poli P., Zucchi T.M. Prenatal and perinatal fenarimol-induced genotoxicity in leukocytes of in vivo treated rats. *Mutat Re.* 2005; 583(1): 95-104.
- 110.Rojas M., Bustos-Obregón E., Martínez-García F., Contreras H., Regadera J. The effect of parathion on mouse testicular and epididymal development cultured in chicken allantochorion. *Adv Exp Med Biol.* 1998; 444: 201-206.
- 111.Golub M.S., Macintosh M.S., Baumrind N. Developmental and reproductive toxicity of inorganic arsenic: animal studies and human concerns. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 1998; 1(3): 199-241.
- 112.Kumar P., Prasad A.K., Mani U., Maji B.K., Dutta K.K. Trichloroethylene induced testicular toxicity in rats exposed by inhalation. *Hum Exp Toxicol.* 2001; 20(11): 585-589.
- 113.Liu L., Wang Y.R., Wang F.S., Liu J. Pathological changes of major organs after rats inhaled methyl ethyl ketone peroxide aerosol. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2013; 1(7): 526-530.
- 114.Aydoğan Ahabab M., Barlas N. Developmental effects of prenatal di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate exposure on reproductive tract of male rats: Postnatal outcomes. *Food Chem Toxicol.* 2013; 51: 123-136.
- 115.Hou L., Zhang X., Dong Wang D., Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. *Int. J. Epidemiol.* 2012; 41 (1): 79-105.
116. McGlynn K.A., Cook M.B. Etiologic factors in testicular germ cell tumors. *Future Oncol.* 2009; 5(9): 1389-1402.
- 117.Hardell L., van Bavel B., Lindstrom G., et al. Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 930–934.
- 118.McGlynn K.A., Quraishi S.M., Graubard B.I., Weber J.P., Rubertone M.V., Erickson R.L. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 663–671.
- 119.Veeramachaneni D.N. Deteriorating trends in male reproduction: idiopathic or environmental? *Anim Reprod Sci.* 2000; 60-61: 121-130.
- 120.Baccarelli A., Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21(2): 243–251.
- 121.Goyer R.A., Liu J., Waalkes M.P. Cadmium and cancer of prostate and testis. *Biometals.* 2004; 17(5): 555-558.
- 122.DuMond J.W. Jr., Singh K.P. Gene expression changes and induction of cell proliferation by chronic exposure to arsenic of mouse testicular Leydig cells. *Environ Health A.* 2007; 70(13): 1150-1154.

123. Gupta A., Ketchum N., Roehrborn C.G., Schecter A., Aragaki C.C., Michalek J.E. Serum dioxin, testosterone, and subsequent risk of benign prostatic hyperplasia: a prospective cohort study of Air Force veterans. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(11): 1649-1654.
124. Paoli D., Giannandrea F., Gallo M., Turci R., Cattaruzza M.S., Lombardo F., Lenzi A., Gandini L. Exposure to polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene, semen quality and testicular cancer risk. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38(7): 745-752.
125. Monograph IARC. Working Group Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 287-288.
126. De Coster S., van Larebeke N. Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. *Journal of Environmental and Public Health.* 2012 (2012); Article ID 713696, 52 pages.
127. McGlynn K.A., Quraishi S.M., Graubard B.I., Weber J.P., Rubertone M.V., Erickson R.L. Polychlorinated biphenyls and risk of testicular germ cell tumors. *Cancer Res.* 2009; 69: 1901-1909.
128. Cook M.B., Trabert B., McGlynn K.A. Organochlorine compounds and testicular dysgenesis syndrome: human data. *Int J Androl.* 2011; 34(4 Pt 2): e68–e85.
129. Parviz M. Pour. Transplacental Induction of Gonadal Tumors in Rats by a Nitrosamine. *Cancer Research.* 1986; 46: 4135-4138.
130. Béranger R., Le Cornet C., Schüz J., Fervers B. Occupational and Environmental Exposures Associated with Testicular Germ Cell Tumours: Systematic Review of Prenatal and Life-Long Exposures. *PLoS ONE.* 2013; 8(10): e77130.
131. Reichart M., Kahane I., Bartoov B. In vivo and in vitro impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted *Ureaplasma urealyticum* infection. *Biol Reprod.* 2000; 63(4): 1041-1048.
132. Balhorn R., Cosman M., Thornton K., Krishnan V.V., Corzett M., Bench E., Kramer C., et al. Protamine mediated condensation of DNA in mammalian sperm. In: Gagnon C., editor. *The male gamete: from basic knowledge to clinical applications.* Illinois: Cache River Press; 1999: 55–70.
133. Hammadeh M., Zeginiadov T., Rosenbaum P., Georg T., Schmidt W., Strehler E. Predictive value of sperm chromatin condensation (aniline blue staining) in the assessment of male fertility. *Arch Androl.* 2001; 46(2): 99–104.
134. Tsenden K., Topaloglu O., Meinhardt A., Dev A., Adham I., Muller C., et al. Premature translation of transition protein 2 mRNA causes sperm abnormalities and male infertility. *Mol Reprod Dev.* 2007; 74(3): 273–279.
135. Torregrosa N., Dominguez-Fandos D., Camejo M.I., Shirley C.R., Meistrich M.L., Balleca J.L., et al. Protamine 2 precursors, protamine 1/protamine 2 ratio, DNA integrity and other sperm parameters in infertile patients. *Human Reprod.* 2006; 21(8): 2084–2089.
136. Baker M.A., Aitken R.J. Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005; 3: 67–75.
137. Balercia G., Moretti S., Vignini A., Magagnini M., Mantero F., Boscaro M., et al. Role of nitric oxide concentrations on human sperm motility. *J Androl.* 2004; 25(2): 245–249.

- 138.Hekmatdoost A., Lakpour N., Reza Sadeghi M. Sperm Chromatin Integrity: Etiologies and Mechanisms of Abnormality, Assays, Clinical Importance, Preventing and Repairing Damage. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2009; 1(3): 147–160.
- 139.De Rosa M., Zarrilli St., Paesano L., Carbone U., Boggia B., Petretta M., Maisto A., Cimmino F., Puca G., Colao A., Lombardi G. Traffic pollutants affect fertility in men. *Hum. Reprod.* 2003; 18(5): 1055-1061.
- 140.Rocco L., Peluso C., Cesaroni F., Morra N., Cesaroni D., Stingo V. Genomic Damage in Human Sperm Cells Exposed In Vitro to Environmental Pollutants. *Environment Analytic Toxicol.* 2012; 2: 117.
- 141.Joffe M. Infertility and environmental pollutants. *Br Med Bull.* 2003; 68(1): 47-70.
- 142.Jurewicz J., Hanke W., Radwan M., Bonde J.P. Environmental factors and semen quality. *Int J Occup Med Environ Health.* 2009; 22(4): 305-329.
- 143.Orisakwe O.F., Afonne O.J., Nwobodo E., Asomugha L., Dioka C.E. Low-dose mercury induces testicular damage protected by zinc in mice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 95: 92–96.
- 144.Murthy R.C., Saxena D.K., Gupta S.K., Chandra S.V. Ultrastructural observations in testicular tissue of chromium-treated rats. *Reprod Toxicol.* 1991; 5(5): 443-447.
- 145.Messaros B.M., Rossano M.G., Liu G. et al. Negative effects of serum p, p'-DDE on sperm parameters and modification by genetic polymorphisms. *Environ Res.* 2009; 109: 457-464.
- 146.Martenies S.E., Perry M.J. Environmental and occupational pesticide exposure and human sperm parameters: a systematic review. *Toxicology.* 2013; 307: 66–73.
- 147.Mocarelli P., Gerthoux P.M., Patterson D.G. Jr, Milani S., Limonta G., Bertona M., Signorini S., Tramacere P., Colombo L., Crespi C., Brambilla P., Sarto C., Carreri V., Sampson E.J., Turner W.E., Needham L.L. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(1):70-77.
- 148.Guo Y.L., Hsu P.C., Hsu C.C., Lambert G.H. Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet.* 2000; 356(9237): 1240-1241.
- 149.Swan S.H., Kruse R.L., Liu F., Barr D.B., Drobnis E.Z., Redmon J.B., Wang C., Brazil C., Overstreet J.W. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(12): 1478-1484.
- 150.Salazar-Arredondo E., de Jesús Solís-Heredia M., Rojas-García E., Hernández-Ochoa I., Quintanilla-Vega B. Sperm chromatin alteration and DNA damage by methyl-parathion, chlorpyrifos and diazinon and their oxon metabolites in human spermatozoa. *Reprod Toxicol.* 2008; 25(4): 455-460.
- 151.National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chloroprene (CAS No. 126-99-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 1998; 467: 1-379.
- 152.Xiao G., Pan C., Cai Y., Lin H., Fu Z. Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Ind Health.* 2001; 39(2): 206-210.

153. Tillett T. Sperm Alert: Semen Quality Decline Linked to Ozone Pollution Environ Health Perspect. 2006; 114(3): A177.
154. Ingermann R.L., Holcomb M., Robinson M.L., Cloud J.G. Carbon dioxide and pH affect sperm motility of white sturgeon (*Acipenser transmontanus*). J Exp Biol. 2002; 205(Pt 18): 2885-2890.
155. Kilian E., Delport R., Bornman M.S., de Jager C. Simultaneous exposure to low concentrations of dichlorodiphenyltrichloroethane, deltamethrin, nonylphenol and phytoestrogens has negative effects on the reproductive parameters in male Sprague-Dawley rats. Andrologia. 2007; 39(4): 128-135.
156. Salem M.H., Abo-Elezz Z., Abd-Allah G.A., Hassan G.A., Shaker N. Effect of organophosphorus (dimethoate) and pyrethroid (deltamethrin) pesticides on semen characteristics in rabbits. J Environ Sci Health B. 1988; 23(3): 279-290.
157. Duty S.M., Silva M.J., Barr D.B., Brock J.W., Ryan L., Chen Z., Herrick R.F., Christiani D.C., Hauser R. Phthalate exposure and human semen parameters. Epidemiology. 2003; 14(3): 269-277.
158. Vernet P., Fulton N., Wallace C., Aitken R.J. Analysis of reactive oxygen species generating systems in rat epididymal spermatozoa. Biol Reprod. 2001; 65(4): 1102-1113.