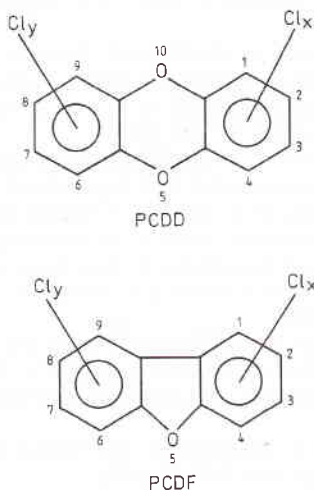


Toksyczność i mechanizm działania dioksyn

Zakład Farmakologii i Toksykologii Państwowego Instytutu Weterynaryjnego, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Od czasu katastrofy ekologicznej w okolicach Seveso (Włochy) w 1976 r., gdzie w wyniku wybuchu w fabryce chemicznej do środowiska przeniknęło kilkaset gramów dioksyn, polichlorowane-p-dibenzo dioksyny oraz polichlorowane dibenzofurany (PCDD i PCDF) stały się symbolem zagrożenia, jakie stanowi obecność w środowisku toksycznych związków chemicznych.

Powszechnie używany termin „dioksyna” stanowi skrót od nazwy chemicznej związku 2, 3, 7, 8, -tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). TCDD jest tylko jednym z przedstawicieli tej dużej rodziny chlorowanych dibenzo-p-dioksyn (ang. polychlorinated dibenzo-p-dioxin, PCDD), w której istnieje 75 możliwych izomerów i kongenerów, a których struktura i właściwości zmieniają się w zależności od ilości i lokalizacji atomów chloru w cząsteczce (ryc. 1). Terminem „dioksyna” określa się zarówno TCDD jak również całą rodzinę PCDD. Biologicznie TCDD jest najsilniejszą toksyną spośród PCDD, a pozostałe PCDD są nawet kilkaset do kilkaset tysięcy razy mniej aktywne.



Ryc. 1. Struktura chemiczna PCDD i PCDF

PCDF (polichlorowane dibenzofurany), podobnie jak dioksyny, są przemysłowymi produktami ubocznymi powstającymi m.in. w procesach spalania komunalnych i przemysłowych odpadów, podczas wybielania masy celulozowej podczas pożarów lasów, spalania olejów napędowych zawierających dodatki chloru oraz w zwykłych paleniskach domowych (3, 8, 9, 52, 54).

Struktura poszczególnych kongenerów PCDF różni się stopniem chlorynacji oraz liczby podstawni-

ków (ryc. 1). Istnieje 135 izomerów i kongenerów PCDF (tab. 1). Faktycznie generacja PCDD i PCDF może nastąpić wszędzie tam, gdzie materiał organiczny i odpowiednie źródło chloru są spalane w warunkach deficytu tlenu.

Tab. 1. Liczba możliwych izomerów i kongenerów PCDD i PCDF

Liczba atomów Cl	Liczba kongenerów PCDD	Liczba kongenerów PCDF
1	2	4
2	10	16
3	14	28
4	22	38
5	14	28
6	10	16
7	2	4
8	1	1
suma	75	135

PCDD i PCDF, te wyjątkowo toksyczne związki, nie posiadają znaczenia praktycznego. Nie są celowo wytwarzane przez człowieka, ale są obecne w środowisku (16, 52, 64, 65, 69). Skład mieszanin dioksyn i związków pokrewnych (PCDD i PCDF) występujących w środowisku jest bardzo zmienny i zależy od źródła pochodzenia. Mieszanina PCDD i PCDF powstająca w procesach spalania zawiera wiele kongenerów i izomerów, natomiast w preparatach chlorowanych fenoli skład jest prosty i nieskomplikowany, a zależnie od prekursora np. w preparacie Agent Orange (defoliant stosowany w wojnie wietnamskiej) głównie występuje 2, 3, 7, 8-TCDD.

Właściwości toksyczne

Właściwości toksyczne jak i zmiany biochemiczne wywołane zarówno pojedynczymi związkami, jak i ich mieszaninami zależą od budowy chemicznej związków. Jak wykazały badania, zależności między budową chemiczną tych związków a ich efektem działania (structure-activity relationships) najbardziej toksycznymi związkami każdej rodziny są te, które posiadają zajęte przez co najmniej trzy z czterech bocznych pozycji w cząsteczce tj. pozycje 2, 3, 7 i 8 (20, 26, 30, 32, 62). Toksyczność dioksyn i zwią-

ków pokrewnych objawia się m.in. spadkiem masy ciała, atrofią grasicy, hepatotoksycznością, immunotoksycznością, toksycznością embrionalną i rozwojową, właściwościami kancerogennymi dla zwierząt (1, 4, 13, 23, 38). Jednakże to pełne spektrum objawów rzadko występuje u jednego gatunku zwierząt. Zwykle objawy toksyczności są różne i zależą od gatunku zwierzęcia. Spadek masy ciała i wychudzenie jest najczęściej powtarzającym się objawem toksyczności u różnych gatunków zwierząt. „Wasting syndrome” charakteryzuje utrata tkanki tłuszczowej (lub brak przyrostów masy ciała), po której następuje śmierć (7, 23). Przyczyną takiego działania nie są zmiany w metabolizmie tłuszczów i węglowodanów, nie towarzyszy temu również zwiększony pobór O_2 lub zwiększenie tempa przemian metabolicznych. Jest spowodowany zmniejszonym przyswajaniem pożywienia. Ekspozowane na TCDD zwierzęta pomimo dożywiania parenteralnego umierają, a śmiertelność nie wydaje się być spowodowana niedożywieniem czy głodem (17). Przyczyna tego zjawiska pozostaje nieznana. „Wasting syndrome” jest częściowo regulowany przez hormony tarczycy, ponieważ jej usunięcie powoduje obniżenie tempa spadku masy ciała u szczurów ekspozowanych na działanie TCDD (57).

Najbardziej czułym organem na działanie TCDD jest grasicca. U zwierząt niedojrzałych dioksyny i związki pokrewne powodują inwolucję grasicy oraz atrofię śledziony i gruczołów limfatycznych. Towarzyszy temu obniżenie produkcji przeciwciał, zmniejszenie aktywności układu immunologicznego (12, 24, 29, 67, 69). Prawdopodobnie TCDD wywiera swój toksyczny efekt poprzez działanie na różnicowanie komórek w szpiku kostnym albo różnicowanie limfocytów w grasicy.

Dioksyny powodują również akumulację porfiryń w wątrobie z powodu obniżenia aktywności dekarboksylazy uroporfirynogenu, enzymu uczestniczącego w syntezie hemu (53, 71).

U samic szczura ekspozowanych na działanie TCDD obserwuje się obniżenie masy macicy a także płodności. Płody narażonych matek są znacznie mniejsze i mają opóźniony okres dojrzewania (4, 18, 51). Wpływ na reprodukcję samic może być spowodowany oddziaływaniem dioksyn na zwiększony metabolizm estrogeny i progesteronu, a u samców myszy i małp TCDD podwyższa metabolizm testosteronu. U ekspozowanych samców następuje obniżenie masy jąder spowodowane zanikaniem kanalików nasiennych i obniżeniem produkcji spermy (36, 63).

TCDD oddziałuje również na rozwój płodów, powoduje śmierć i resorpcje, zaś u myszy działa jako teratogen wywołując powstawanie rozszczenia podniebienia i wodonercze (4, 18, 51).

Jak już wspomniano toksyczność dioksyn jest gatunkowo i tkankowo specyficzna (34, 48, 49, 56, 59). Głównym objawem toksyczności u ludzi jest

chloracne (zmiany trądzikowe skóry), ale takie same objawy chorobowe występują u małp oraz u bezwłosych myszy, natomiast brak ich zupełnie u szczurów, świnek morskich czy chomików. U kurcząt w przeciwieństwie do innych zwierząt głównym objawem toksyczności są obrzęki (chick oedema disease), podczas gdy u królików toksyczność objawia się silną nekrozą wątroby, której nigdy nie stwierdzono u świnek morskich (2, 23, 37, 50, 55, 59).

Toksyczność ostra jest także różna u poszczególnych gatunków zwierząt. Dawka toksyczna DL_{50} wynosi od 1-5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (odpowiednio świnka morska i chomik). Co leży u podstaw tak dużych różnic trudno określić. Dla większości związków chemicznych toksyczność jest zależna od metabolicznej inaktywacji, ale w przypadku TCDD nie wydaje się to przyczyną różnic w toksyczności. Okres eliminacji z ustroju szczurów i świnek morskich jest taki sam i wynosi 30 dni, ale TCDD jest znacznie bardziej toksyczna dla świnki morskiej niż szczura. Z drugiej strony chomik wydalą znacznie szybciej dioksyny niż szczur czy świnka morska i dlatego dla tych gatunków zwierząt zmniejszona wrażliwość może być spowodowana szybszym wydalaniem toksyny (6, 37).

Różne drogi metabolicznej degradacji także nie wydają się wystarczającym wytłumaczeniem różnic w toksyczności tych związków, ponieważ metabolizm TCDD jest minimalny, a efekt toksyczny wywołuje głównie związek macierzysty (43). Podobnie dystrybucje w tkankach nie wydają się czynnikiem różnicującym toksyczność dla różnych gatunków zwierząt. U królików nekroza wątroby jest pierwszym objawem zatrucia, podczas gdy u świnki morskiej jest słabo zaznaczona pomimo istnienia silnej bioakumulacji tego związku w wątrobie.

Dlatego różnice w metabolizmie, wydalaniu i gromadzeniu dioksyn w tkankach tylko w minimalnym stopniu tłumaczą różnice w aktywności biologicznej TCDD u różnych gatunków zwierząt. Szeroko dyskutowane jest potencjalne działanie kancerogenne dioksyn i związków pokrewnych. Wiele dowodów przemawia za tym, że TCDD nie jest kancerogenem dla ludzi, a raczej podwyższa tumorogenną innych związków działając jako promotor guzów (1, 56).

Mechanizm działania

PCDD i PCDF a także PCB (polichlorowane bifenyle) i inne chlorowane węglowodory aromatyczne wywołują podobny zespół objawów toksycznych i uważa się, że posiadają identyczny mechanizm działania.

Badania genetyczne oraz badania zależności pomiędzy strukturą a aktywnością biologiczną tych związków wykazały, że większość (jeśli nie wszystkie) reakcje biologiczne wywołane przez te związki powstają poprzez związanie się toksyn z cytoplaz-

matycznym białkiem zwanym receptorem Ah (aryl hydrocarbon receptor) (26, 31, 39, 44, 47, 48, 56).

Funkcjonalnie receptor Ah jest białkiem wiążącym się z DNA, a jego aktywność regulowana jest allelsterycznie po przyłączeniu liganda. Stereoselektywna interakcja między receptorem a szerokim spektrum ligandów oraz ścisła korelacja pomiędzy budową chemiczną a siłą wiązania ligandu do receptora, są głównymi wyznacznikami zarówno toksycznych jak i biochemicznych reakcji (20, 25, 30, 32, 56). Po przyłączeniu do DNA aktywnego kompleksu ligand-receptor następuje transkrypcja genów (22, 26, 39, 62, 70). Mechanizmy molekularne związane z wywoływaniem toksycznych efektów przez dioksyny i związki pokrewne nie są do końca poznane, ale uważa się, że są one wynikiem zmienionej transkrypcji genów, w której pośredniczy receptor Ah (39, 70).

Receptor cytoplazmatyczny Ah zwany też receptorem dioksynowym odkryto prawie 20 lat temu (47). Uzyskał rozgłos jako model doświadczalny służący badaniom mechanizmów działania ksenobiotyków. Ciągłe pojawiające się nowe dowody sugerują, że ten receptor może odgrywać kluczową rolę w proliferacji i różnicowaniu komórek i musi posiadać jakiś endogenne ligand. Ostatnio, technika klonowania tego receptora oraz jego niezbędnego partnera nazwanego białkiem ARNT (Ah receptor nuclear translocator) otworzyła nowe możliwości określenia naturalnej funkcji receptora Ah, jego biologicznej ewolucji jak i roli jaką mógłby spełniać w normalnych warunkach fizjologicznych (21).

Fizjologiczna rola tego receptora, jego natura jak i rodzaj endogenne liganda pozostają jednak do dziś nieznanne. Nie ustalono również przyczyny śmierci osobników narażonych na dawki toksyczne oraz krytycznego narządu docelowego dla tych toksyn.

Działanie biochemiczne

Czułą biologiczną reakcją na działanie dioksyn i związków pokrewnych jest indukcja cytochromu P-450 (P4501A1) (10, 19, 27, 29, 34, 68, 70). Podobnie jak wiele związków egzogenne dioksyny indukują syntezę enzymów, które odpowiadają za ich własny metabolizm. System enzymów metabolizujących dioksyny występuje powszechnie u *Procarioria* i *Eucariota*, a najwyższy poziom w tkankach ssaków występuje w wątrobie. W komórce enzymy te związane są głównie z gładkim *reticulum* endoplazmatycznym.

Dwoma głównymi enzymami tego systemu są: katalityczny komponent, cytochrom P-450, który jest hemoproteiną i który wiąże i utlenia substrat poprzez przyłączenie tlenu atmosferycznego oraz flawoproteina, reduktaza cytochromu P-450 zależna od zredukowanego NADPH, enzym przenoszący elektrony ze zredukowanego NADPH na cytochrom P-450. Specyficzność substratową determinuje koń-

cowa oksydaza cytochromu P-450. Zdolność metabolizowania strukturalnie różnych związków chemicznych jest spowodowana istnieniem wielu form cytochromu P-450. Chociaż dokładna liczba izozymów cytochromu P-450 jest nieznana postuluje się istnienie od 30 do 200 izozymów. Izozymy te katalizują przemiany wielu endogenne i egzogenne związków w tym: estrogenów, testosteronu, progesteronu, tyroksyny, amin biogenne, leków, pestycydów oraz wielopierścieniowych węglowodórów aromatycznych, wśród których znajdują się dioksyny i związki pokrewne. Nebert i wsp. zaproponowali nową spójną nomenklaturę dla genów i białek cytochromu P-450 opartą na podobieństwach sekwencji aminokwasów poszczególnych form molekularnych (40).

Mechanizm indukcji cytochromu P4501A1 odbywa się poprzez wspomniany już specyficzny receptor cytoplazmatyczny (receptor Ah). TCDD jest 30 000 razy silniejszym induktorem dla P4501A1 niż znany kancerogen 3-metylocholanren. Wraz z indukcją cytochromu P-450 następuje skoordynowana indukcja co najmniej 20 monoooksygenaz, w tym hydroksylazy benzo(a)pyrenu zwanej też hydroksylazą arylową lub AHH (ang: aryl hydrocarbon hydroxylase). Pomiar aktywności tego enzymu są najczęściej stosowaną metodą oceny biochemicznej działania dioksyn (60, 69).

Pomimo badań prowadzonych od wielu lat nie do końca poznano wpływ TCDD i związków pokrewnych na zdrowie ludzi. Odkrycie przed prawie 20 laty receptora Ah oraz przybliżenie w wyniku tego mechanizmu działania halogenowych związków aromatycznych okazało się niezwykle wartościowe m.in. z punktu widzenia dokonania oceny ilościowej wywołanych efektów toksycznych tych związków oraz określenia poziomu stężeń jakie mogą stanowić znaczące ryzyko dla zdrowia.

Ocena narażenia

Chlorowane węglowodory aromatyczne (ang. halogenated aromatic hydrocarbons) wśród wielu ksenobiotyków o znaczeniu toksykologicznym budzą szczególne zainteresowanie. Oprócz PCDD i PCDF zalicza się do nich polichlorowane bifenyle (PCB), polichlorowane naftaleny (PCN), polichlorowane trifenyle (PCT), polibromowane bifenyle (PBB) a także insektycydy polichlorowane i inne związki. Wszystkie wywołują podobny zespół objawów toksycznych, mają wspólny mechanizm działania, a ich siła aktywności biologicznej zależy od liczby atomów chloru i ich rozmieszczenia w cząsteczce oraz od powinowactwa do receptora Ah. Ponieważ występują w środowisku w postaci mieszanin związków o różnym stopniu aktywności biologicznej ocena łącznego narażenia jakie stanowi ich obecność w środowisku stwarza wiele trudności. Ustalenie ro-

działów występujących w środowisku 75 kongenerów PCDD i 135 PCDF (a także 209 kongenerów PCB i wielu innych związków pokrewnych) wymaga bardzo kosztownej aparatury badawczej i dobrego przygotowania analitycznego. Stosowane obecnie metody z użyciem spektrometrii masowej (MS) i metody rezonansu magnetycznego (NMR) w znacznym stopniu rozwiązały ten problem.

Postęp w metodyce analizy chemicznej tych związków, możliwość identyfikacji i oznaczenia ilościowego poszczególnych kongenerów pozwoliły ustalić, że związki te powszechnie występują. PCDD i PCDF stwierdzono w osadach dennych, w słonowodnych organizmach, w żywności pochodzenia zwierzęcego i roślinnego oraz we krwi, mleku i tkance tłuszczowej ludzi (5, 16, 33, 46, 52, 54, 64, 65, 66, 67). W próbkach powietrza, zarówno z obszarów uprzemysłowionych jak i rolniczych, skład mieszaniny jest zwykle odbiciem składu mieszaniny toksyn powstających w procesach spalania. Taki sam skład dioksyn występuje w próbkach ziemi i na powierzchni igieł sosnowych. W próbkach tych dominują ośmio-, siedmio- i sześciochlorowane dioksyny oraz cztero- i pięciochlorowane dibenzofurany. W rybach i zwierzętach wolno żyjących dominuje 2, 3, 7, 8-TCDD i TCDF i pięciochlorowane dioksyny i dibenzofurany. W próbkach pochodzących od ludzi przeważa ośmiochlorodibenzo-p-dioksyna, a tylko jej ilości śladowe stwierdzono w rybach (58). Pierwsze pomiary w tkance tłuszczowej ludzi dokonano we wczesnych latach siedemdziesiątych, w próbkach pochodzących z Wietnamu Południowego, gdzie zastosowano Agent Orange oraz po wypadku w Seveso. Stężenia we krwi ludzi wynosiły od 2000 do 56 000 ng/kg. Bieżące badania zawartości dioksyn w próbkach pochodzących od ludzi (mleko, krew, tkanka tłuszczowa) z terenu Syberii, Wietnamu, Tajlandii, Chin, Kambodży, Stanów Zjednoczonych i Niemiec wykazały obecność tych związków w stężeniach od 137 do 2276 ppt (46, 65).

Oprócz ustalenia mechanizmu działania ważnym czynnikiem motywującym prace nad dioksynami dla środowiska naukowego jest określenie dawek toksycznych dla ludzi. Pomimo wielu wysiłków badawczych do dnia dzisiejszego nie określono jednoznacznie stopnia zagrożenia dioksyn obecnych w środowisku dla zdrowia ludzi. Różnice we wrażliwości zwierząt modelowych oraz różnorodność reakcji biologicznych wywołanych przez TCDD jest przyczyną trudności znalezienia odpowiedniego zwierzęcego modelu doświadczalnego mogącego służyć ustaleniu poziomu bezpiecznego dla ludzi (39, 49, 58).

Dla określenia toksyczności mieszanin dioksyn i dibenzofuranów występujących w środowisku w mieszaninach kongenerów o zróżnicowanym stopniu toksyczności poszczególnych związków opracowano tzw. TEF (toxicity equivalent factor). Współczynniki toksyczności (TEF) wyrażają względną siłę

działania poszczególnych kongenerów w stosunku do związku standardowego tj. do 2, 3, 7, 8-TCDD. Tę względną toksyczność chlorowanych kongenerów obliczono na podstawie efektów biologicznych uzyskanych w badaniach *in vivo* i *in vitro* na zwierzętach (58, 60, 61).

TEF dla 2, 3, 7, 8-TCDD wynosi 1, a dla przykładu 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD oraz 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF wynosi 0,5, zaś dla 1, 2, 3, 7, 8-PeCDF tylko 0,05. Jednym z głównych zastosowań współczynników TEF jest przekształcenie danych analitycznych uzyskanych w wyniku analizy chemicznej badanej próbki do tzw. równoważników toksyczności TCDD (ang. TCDD TEQ). Pozwala to na oszacowanie całkowitej toksyczności mieszaniny kongenerów występujących w badanej próbce. TEQ stanowi sumę iloczynów stężenia poszczególnych kongenerów i współczynników TEF tych kongenerów.

Dopuszczalne dzienne pobranie rekomendowane przez europejskie ciała ustawodawcze wynosi od 1-10 pg/kg/dzień. W 1990 r. grupa robocza powołana przez Biuro Europejskie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) ustaliła dopuszczalne dzienne pobranie (TDI) dla dioksyn na poziomie 10 pg TEQ/kg masy ciała. W Stanach Zjednoczonych EPA (Environmental Protection Agency) przyjęło niższą wartość tj. 0,006 pg TEQ/kg/dzień zakładając, że dioksyna jest kancerogenem dla ludzi (16, 64). Oblicza się, że średnio dziennie człowiek pobiera wraz z żywnością (w przeliczeniu na TEQ) 1-2 pg TCDD/kg masy ciała. Najwięcej dioksyny w żywności występuje w mleku i produktach mleczarskich oraz w mięsie ryb i ich przetworach. Szczególnie wysokie stężenie dioksyn stwierdza się w mleku kobiecym. Zarówno w Stanach Zjednoczonych jak i w Niemczech ustalono, że w czasie pierwszego roku życia niemowlęta karmione piersią przyjmują 35-53 pg TEQ/kg masy ciała/dzień co znacznie przekracza dopuszczalny limit np. ustalony w Niemczech, Wielkiej Brytanii, Szwajcarii na poziomie 10 pg/kg/dzień (16, 64, 65, 66, 67).

Najlepiej problem skażenia środowiska dioksynami rozpoznano w Stanach Zjednoczonych oraz w niektórych krajach europejskich jak Niemcy, Wielka Brytania, Szwecja, Szwajcaria. W tych krajach opracowano również odpowiednie dokumenty prawne ograniczające narażenie ludzi na toksyczne działanie dioksyn i innych halogenowych związków aromatycznych. Niemcy np. oprócz ADI ustalili limit równoważników dioksyn w gazach emisyjnych ze spalarni miejskich na poziomie 0,1 ng/m³ (66).

W Polsce także istnieje problem skażenia środowiska chlorowanymi węglowodorami aromatycznymi, na co wskazują liczne badania zawartości PCB w tkankach ludzi i zwierząt oraz obecność PCDD i PCDF w mięśniach ryb występujących w Bałtyku (15, 42, 67). Jednakże problem dioksyn pozostaje nie zbadany.

W ostatniej dekadzie jesteśmy świadkami niemal eksplozji badań nad występowaniem dioksyn. Stało się to możliwe dzięki ulepszeniu technik analitycznych, szerokiemu zastosowaniu spektrometrii masowej do identyfikacji tych związków oraz znacznemu obniżeniu kosztów analitycznych. Dlatego następne lata na pewno dostarczą wielu danych dla ostatecznego oszacowania wpływu dioksyn na zdrowie ludzi i z toksykologicznego punktu widzenia istniejące luki w tej wiedzy zostaną uzupełnione. Bowiern powszechne występowanie tych persystentnych związków oraz ich właściwości toksyczne upoważniają do stwierdzenia, że ich obecność w środowisku jest ważnym problemem toksykologicznym. Problem ten wymaga badań, które oprócz informacji poznawczych dostarczyłyby także danych do wprowadzenia aktów normatywnych, w naszym kraju, ograniczających narażenie ludzi na działanie tych niepożądanych związków chemicznych.

Piśmiennictwo

1. *Abemethy J., Greenlee W. F., Hubbard J. C., Boreiko C. J.*: Carcinogenesis 6, 651, 1985.
2. *Allen J. R., Barspotti D. A., van Miller J. P., Abrahamson L. J., Lalich J. J.*: Food Cosmet. Toxicol. 15, 401, 1977.
3. *Amendola G., Barna D., Blosser R., La Fleur L., McBride A., Thomas F., Tiernan T., Whitmore R.*: Chemosphere 18, 1181, 1989.
4. *Birnbaum L. S., Weber H., Harris M. W., Lamb J. C., McKinney J. D.*: Toxicol. Appl. Pharmacol. 77, 292, 1985.
5. *Beck H., Eckart K., Mathar W., Wittkowski R.*: Chemosphere 18, 507, 1989.
6. *Carlstedt-Duke J. M. B.*: Canc. Res. 39, 3172, 1979.
7. *Christian B. J., Inhorn S. L., Peterson R. E.*: Toxicol. Appl. Pharmacol. 82, 239, 1986.
8. *Christmann W., Koppel K. D., Partsch H., Rotard W.*: Chemosphere 18, 861, 1989.
9. *Chui C., Thomas R. S., Lockwood J., Li K., Halman R., Lao R. R. C.*: Chemosphere 12, 607, 1983.
10. *Conney A. H.*: Canc. Res. 42, 4875, 1982.
11. *Cook R. R., Bond G. G., Olsen R. A., Ott M. G.*: Chemosphere 16, 2111, 1987.
12. *Decker L., Hassoun E., Ardy R. D., Alm G.*: Mol. Pharmacol. 27, 133, 1985.
13. *Davis D., Safe S.*: Toxicol. Appl. Pharmacol. 94, 141, 1988.
14. *Faith R. E., Luster M. I.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 320, 564, 1979.
15. *Falandysz J., Rucińska L., Florek A.*: Acta Poloniae Toxicol. 1, 46, 1993.
16. *Felley M. M., Grant D. L.*: Regulat. Toxicol. Pharmacol. 18, 428, 1993.
17. *Gasiewicz A., Holscher M. A., Neal R. A.*: Toxicol. Appl. Pharmacol. 54, 469, 1980.
18. *Gavini E., Prati M., Vismaria C.*: Environ. Res. 29, 185, 1982.
19. *Goldstein J.*: Trends Pharmac. Sci. 5, 290, 1984.
20. *Harris M., Piskorska-Pliszczynska J., Zacharewski T., Romkes M., Safe S.*: Cancer Res. 49, 4531, 1989.
21. *Hoffman E. C., Reyes H., Chu F. F., Sander F., Conley L. H., Brooks B. A., Hankinson O.*: Science 252, 954, 1994.
22. *Jones P. B. C., Galeazzi D. R., Fisher J. M., Whitlock J. P.*: Science 227, 1499, 1985.
23. *Kelling C. K., Christian B. J., Inhorn S. L., Peterson R. E.*: Fund. Appl. Toxicol. 5, 700, 1985.
24. *Vecchi A., Sironi M., Canegrati M. A., Recchia M., Garattiru S.*: Toxicol. Appl. Pharmacol. 68, 434, 1983.
25. *Kociba R. J., Schwetz B. A.*: Assoc. Food Drug Off. Quart. Bull. 46, 163, 1982.
26. *Landers P. I., Bunce J.*: Biochem. J. 276, 273, 1991.
27. *Lu A. Y. H., West S. B.*: Pharmac. Rev. 31, 277, 1980.
28. *Lu A. Y. H.*: Drug Metab. 10, 187, 1979.
29. *Luster M. I., Ackerman M. F., Gernolac G. J., Rosenthal G. J.*: Environ. Health Perspect. 81, 157, 1989.
30. *Mason G., Farrell K., Keys B., Piskorska-Pliszczynska J., Safe S.*: Toxicol. 41, 21, 1986.
31. *Mason M. E., Okey A. B.*: Eur. J. Biochem. 123, 209, 1982.
32. *Mason G., Sawyer T., Keys B., Bandiera S., Romkes M., Piskorska-Pliszczynska J., Zmudzka B., Safe S.*: Toxicol. 37, 1, 1985.
33. *Masuda Y., Kuroki H., Haraguchi K., Nagayama J.*: Environ. Health Perspect. 59, 53, 1985.
34. *Matsumura F.*: Pharmac. Ther. 19, 195, 1983.
35. *Moore J. A., McConnell E. E., Dalgard D. W., Harris M. W.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 320, 151, 1979.
36. *Moore R. W., Potter C. L., Theobald H. M., Robinson J. A., Peterson R. E.*: Toxicol. Appl. Pharmacol. 79, 99, 1985.
37. *McConnell E. E., More J. A., Haseman J. K., Harris M. W.*: Toxicol. Appl. Pharmacol. 44, 335, 1978.
38. *Murray F. J., Smith F. A., Nitschke K. D., Humiston G. G., Kociba R. J., Schetz B. A.*: Toxicol. Appl. Pharmacol. 50, 241, 1979.
39. *Nebert D. W., Jensen N. M.*: CRC Crit. Rev. Biochem. 6, 401, 1979.
40. *Nebert D. W.*: DNA 8, 1, 1989.
41. *Nebert D. W., Eisen H. J., Hankinson O.*: Biochem. Pharmacol. 33, 917, 1984.
42. *Niewiadowska A.*: Polichlorowane bifenyly w tłuszczu i mleku ludzi i zwierząt w Polsce. Praca dokt., Instytut Weterynarii Puławy, 1988.
43. *Neal R. R. A., Olcon J. R., Gasiewicz T. A., Geiger L. E.*: Drug Metabolism Rev. 13, 355, 1982.
44. *Neal R. R. A., Beatty P. W., Gasiewicz T. A.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 320, 204, 1979.
45. *Okey A. B., Vella L. M., Harper P. A.*: Mol. Pharmacol. 35, 823, 1989.
46. *Patterson D. G., Todd G. D., Turner W. E., Maggi V., Alexander L. R., Needham L. L.*: Environm. Health Persp. 102, 195, 1994.
47. *Poland A., Glover E., Kende S.*: Biol. Chem. 251, 4936, 1976.
48. *Poland A., Greenlee W. F., Kende A. S.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 320, 214, 1979.
49. *Poland A., Knutson J. S.*: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 22, 517, 1982.
50. *Poland A., Palen D., Glover E.*: Nature 300, 27, 1982.
51. *Pratt R. M., Dencker L., Diewert V. M.*: Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis 4, 427, 1984.
52. *Rappe C., Anderson R., Begquist P. A., Brohede C., Hansson M., Kjeller L. O., Lindstrom G., Marklund S., Nygren M., Swanson S. E., Tysklind M., Wiberr K.*: Chemosphere 16, 1603, 1987.
53. *Rifkind A. B., Sassa S., Reyes J., Muschick H.*: Toxicol. Appl. Pharmacol. 78, 268, 1985.
54. *Reggiani G.*: J. Toxicol. Environ. Hlth. 6, 27, 1980.
55. *Rice R. H., Cline P. R.*: Carcinogenesis 5, 367, 1984.
56. *Roberts J. E. A., Shear N. H., Okey A. B.*: Chemosphere 14, 661, 1985.
57. *Rozman K., Rozman T., Greim H.*: Toxicol. Appl. Pharmacol. 72, 372, 1984.
58. *Safe S.*: Environm. Health Persp. 101, 317, 1993.
59. *Safe S. H.*: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 26, 371, 1986.
60. *Safe S.*: Chemosphere 16, 791, 1987.
61. *Safe S., Mason G., Farrell K., Keys B., Piskorska-Pliszczynska J., Madge J. A., Chittim B.*: Chemosphere 16, 1723, 1987.
62. *Sanstefano M., Piskorska-Pliszczynska J., Morison V., Safe S.*: Arch. Biochem. Biophys. 297, 73, 1992.
63. *Sager D. B.*: Environ. Hlth. Res. 31, 76, 1983.
64. *Schechter A., Startin J., Wright Ch., Kelly M., Papke O., Lis A., Ball M., Olson J. R.*: Environ. Health Perspect. 102, 962, 1994.
65. *Schechter A., Furst P., Furst Ch., Papke O., Ball M., Ryan J. J., Cau H. D., Dai L. C., Quynh H. T., Coung H. Q., Phuong N. T. H., Phiet P. H., Beim A., Constable J., Startin J., Samedy M., Seng V. K.*: Environ. Health Perspect. 102, 159, 1994.
66. *Schlatter Ch.*: Clin. Chem. 40, 1405, 1994.
67. *Svensson B. G., Nilsson A., Hansson M., Rappe C., Akesson B., Skerfving S.*: N. Engl. M. J. 324, 8, 1991.
68. *Snyder, Remmer H.*: Pharmac. Ther. 7, 203, 1979.
69. *Vecchi A., Sironi M., Canegrati M. A., Recchia M., Garattiru S.*: Toxicol. Appl. Pharmacol. 68, 434, 1983.
70. *Whitlock J. P.*: Trends in Pharmacol. Sci. 10, 285, 1989.
71. *World Health Organisation, Regional Office for Europa, Consultation on tereleable daily intake from food of PCDDs and PCDFs, Copenhagen, WHO, 1991.*
72. *Yao C., Safe S.*: Toxicol. Appl. Pharmacol. 100, 208, 1989.

Adres autora: dr Jadwiga Piskorska-Pliszczynska, ul. Miła 6, 24-100 Puławy