

# Wpływ pestycydów na zdrowie człowieka

Pestycydy – niebezpieczne mikrozanieczyszczenia żywności,  
induktory stresu oksydacyjnego i  
składniki zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego  
EDC (*endocrine disrupting compounds*)

*dr hab. Agata Jabłońska-Trypuć, prof. PB*

*Politechnika Białostocka*

*Wydział Budownictwa i Nauk o Środowisku*

*Katedra Chemii, Biologii i Biotechnologii*

*ul. Wiejska 45E*

*15-351 Białystok*

# Pestycydy

- Substancje chemiczne biologicznie czynne stosowane dla ochrony upraw i produktów pochodzenia roślinnego
- Używane przez różne gałęzie przemysłu
- Rozpoznawane jako substancje niebezpieczne a nawet toksyczne



# Pestycydy

- Wdrożono rygorystyczne kontrole ich stosowania
- Istnieje poważne ryzyko, że zanieczyszczą wodę, glebę i żywność
- Roczne zużycie pestycydów w latach 1993-2003 w Unii Europejskiej **nie zmniejszyło się**\*

\* Bjørling-Poulsen M, Andersen HR, Grandjean P. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environ Health*. 2008 Oct 22;7:50.

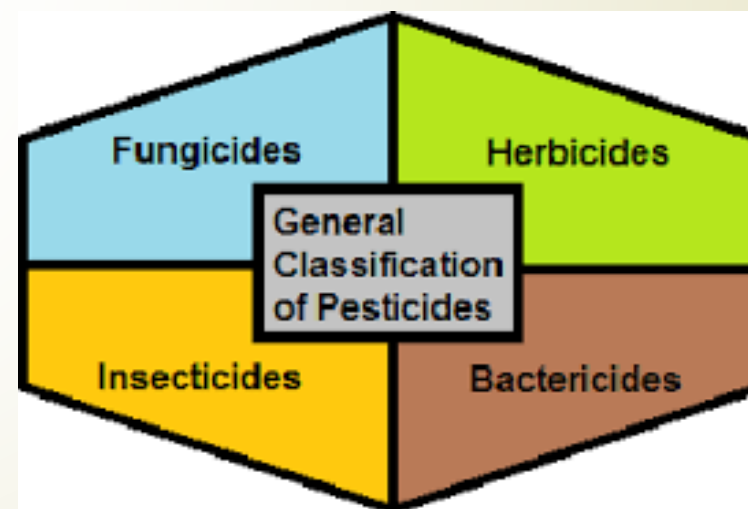
# Pestycydy

- powinny:
- ✓ Być toksyczne dla szkodników
- ✓ Wykazywać niską toksyczność dla organizmów ludzkich i zwierzęcych
- ✓ Posiadać zdolność do ulegania biodegradacji



# Klasyfikacja pestycydów w oparciu o organizmy docelowe

- Zoocydy (zwalczanie szkodników zwierzęcych)
- Środki przeciwdrobnoustrojowe/bakteriocydy (zwalczanie bakterii)
- Herbicydy (zwalczanie chwastów)
- Fungicydy (zwalczanie grzybów)
- I inne....



# Klasyfikacja pestycydów na podstawie ich struktury chemicznej

## Pestycydy nieorganiczne

- ✓ Pestycydy arsenowe
- ✓ Pestycydy fluorowe

## Pestycydy organiczne

- ✓ Pestycydy chloropochodne (zakazane w UE, wysoka toksyczność dla organizmów nie docelowych; DDT, DDE, dieldryna, chlordan, heptachlor)
- ✓ Pestycydy fosforoorganiczne (kumafos, chloropiryfos, paration metylowy)
- ✓ Karbaminiany (mankozeb, maneb)
- ✓ Pochodne kwasu fenoksyoctowego
- ✓ Pochodne triazyny

# Pestycydy

- Powszechnie stosowane w produktach rolniczych, powodują zanieczyszczenie środowiska i zagrożenia dla zdrowia
- Najbardziej skażone produkty wg PAN Europe (Pesticide Action Network 2013 r.):
  - Salata
  - Pomidor
  - Ogórek
  - Jabłka
  - Por
  - Nektarynki
  - Truskawki
  - Gruszki
  - Winogrona zielone
  - Żółta papryka
- Przypadki ciężkiej i przewlekłej toksyczności u ludzi\*

\*Abdollahi M, Jalali N, Sabzevari O, Hoseini R, Ghanea T A retrospective study of poisoning in Tehran. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(4):387-93.

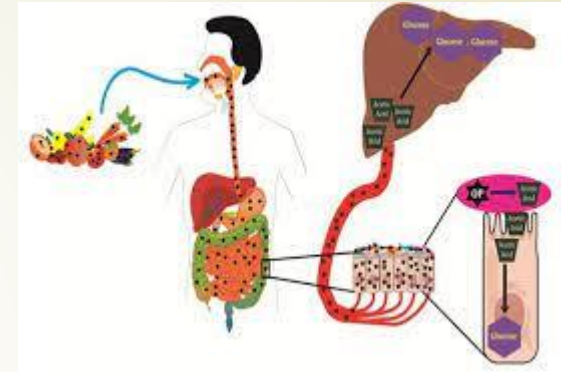
Jalali N, Pajoumand A, Abdollahi M, Shadnia S. Epidemiological survey of poisoning mortality in Teheran during 1997-1998. *Toxicol. Lett.* 2000, Suppl. 1/116:P309.

Abdollahani M, Jalali N, Sabzevari O et al: Pesticide poisoning during an 18-month period (1995-1997) in Teheran, Iran. *Irr. J Med Sci* 1999; 24: 77-81.

# Narażenie na pestycydy

## ➤ Przewód pokarmowy

- ✓ Obecność pozostałości pestycydów w żywności i wodzie
- ✓ Ich zastosowanie w przechowywaniu żywności
- ✓ W UE ponad połowa warzyw, owoców i zbóż jest zanieczyszczona produktami rozkładu pestycydów\*



\*Costa LG, Giordano G, Guizzetti M, Vitalone A. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:1240-1249.

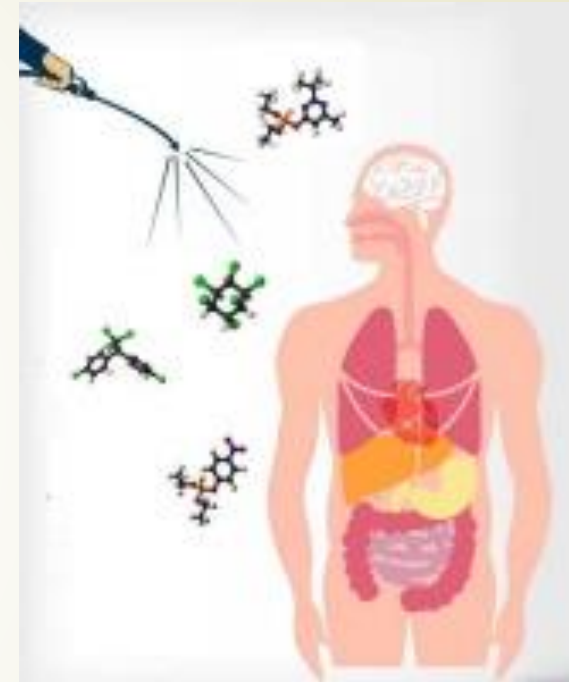
Ray DE. Pesticide neurotoxicity in Europe: real risks and perceived risks. *Neurotoxicology.* 2000 Feb-Apr;21(1-2):219-21.

Burns CJ, McIntosh LJ, Mink PJ, Jurek AM, Li AA. Pesticide exposure and neurodevelopmental outcomes: review of the epidemiologic and animal studies. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2013;16(3-4):127-283.



# Narażenie na pestycydy

- **Drogi oddechowe i skóra**
- ✓ Szczególnie ważne dla osób pracujących z pestycydami
- ✓ Bezpośrednie narażenie podczas mieszania, ładowania i rozpylania \*



\* Shadnia S., Azizi E., Hosseini R., Khoei S., Fouladdel S., Pajoumand A., Jalali N., Abdollahi M. Evaluation of oxidative stress and genotoxicity in organophosphorus insecticide formulators. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005, 24, 439–445.



# Pozostałości pestycydów w żywności

***Suma związków chemicznych obecnych w produktach spożywczych w wyniku stosowania pestycydów (według WHO).***

Maksymalne poziomy pozostałości pestycydów są określone dla niektórych produktów spożywczych i składników żywności, a wartości są wyrażane w mg/kg produktu.

Akt prawny dotyczący pestycydów w żywności:

<http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN>

# Pestycydy

Pestycydy to toksyczne substancje chemiczne, które stały się integralną częścią ekosystemu i stanowią zagrożenie dla organizmów niebędących przedmiotem zwalczania, w tym dla ludzi.

Jednak ich wpływ na zdrowie ludzi nie został jeszcze dokładnie zbadany.

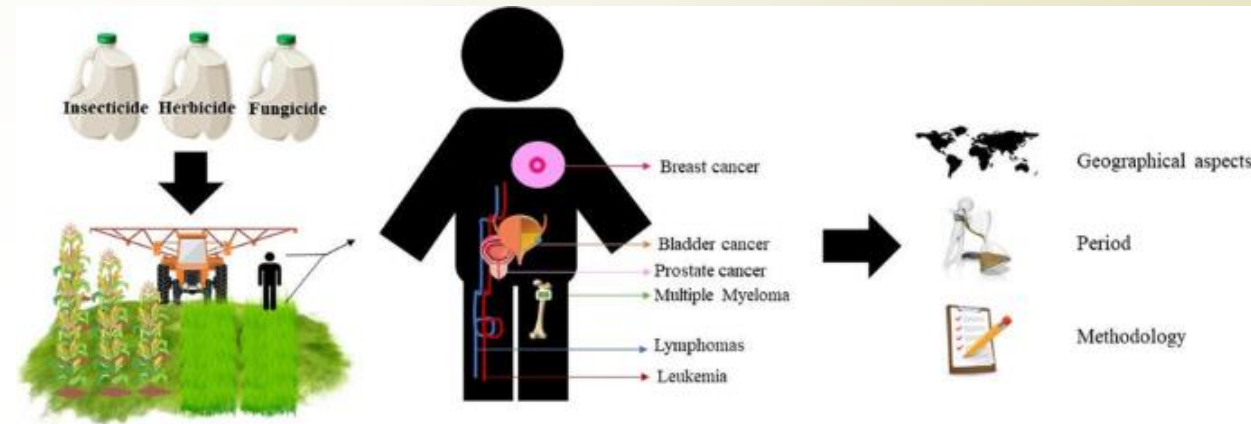


# Pestycydy a nowotwory

**Metylacja DNA** – nowotwory mózgu, jajników, szyjki macicy, nerek, wątroby i płuc – arsen, DDT, metoksychlor, permetryna

**Modyfikacja histonów** – białaczki – dieldryna, parakwat

**Zmiany profilu ekspresji miRNA** – rak prostaty - fungicydy



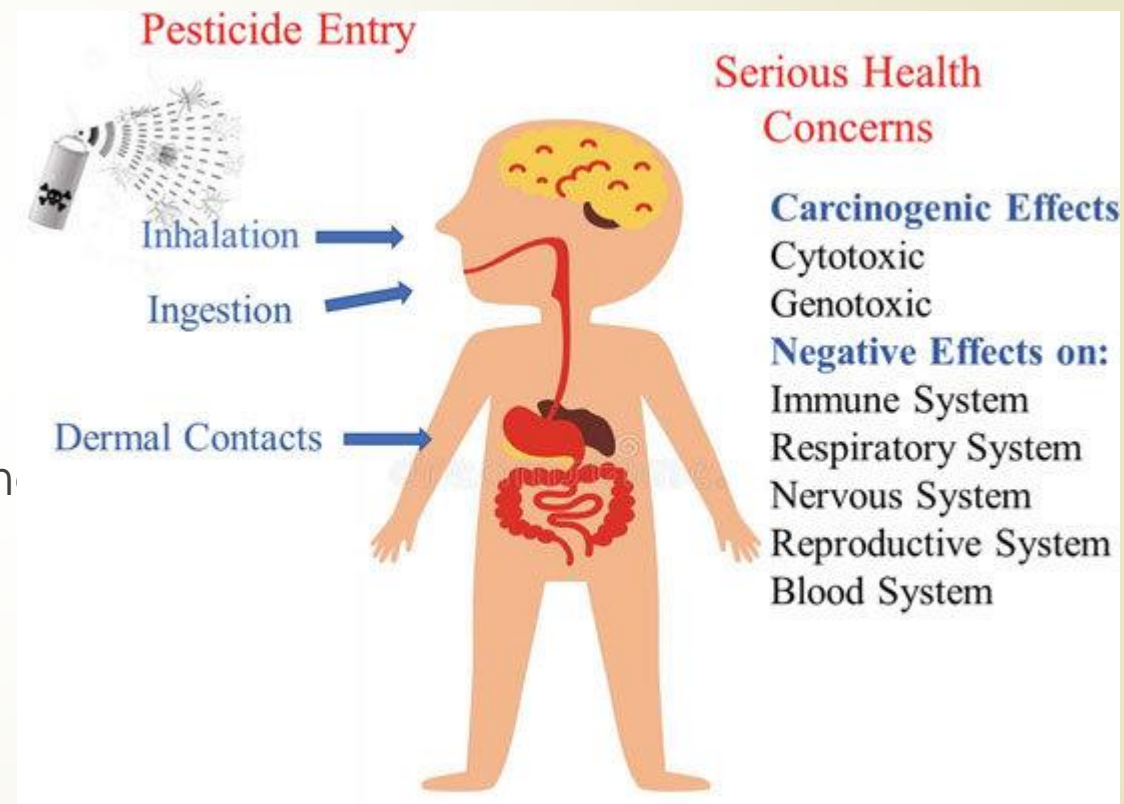
# Pestycydy

Badania laboratoryjne dotyczą wyjaśnienia mechanizmów, poprzez które pestycydy wpływają na metabolizm człowieka, np. poprzez wywoływanie zwiększonego poziomu stresu oksydacyjnego i wytwarzania **wolnych rodników**.

Jabłońska – Trypuć, A., Wiater, J. Protective effect of plant compounds in pesticides toxicity. *J Environ Health Sci Engineer* (2022). <https://doi.org/10.1007/s40201-022-00823-0>

# Stres oksydacyjny – główna przyczyna

- neurodegeneracja w chorobie Alzheimera
- choroba Parkinsona
- Zaćma
- Miażdżyca
- choroby nowotworowe
- Cukrzyca
- przewlekłe choroby zapalne przewodu pokarm.
- Astma
- starzenie się skóry
- choroby autoimmunologiczne



# Stres oksydacyjny

Stres oksydacyjny jest definiowany jako konsekwencja wzrostu poziomu **wolnych rodników** i jednoczesnego obniżenia **ochrony antyoksydacyjnej** przeciwko nim.

**prooksydanty** ↔ **antyoksydanty**



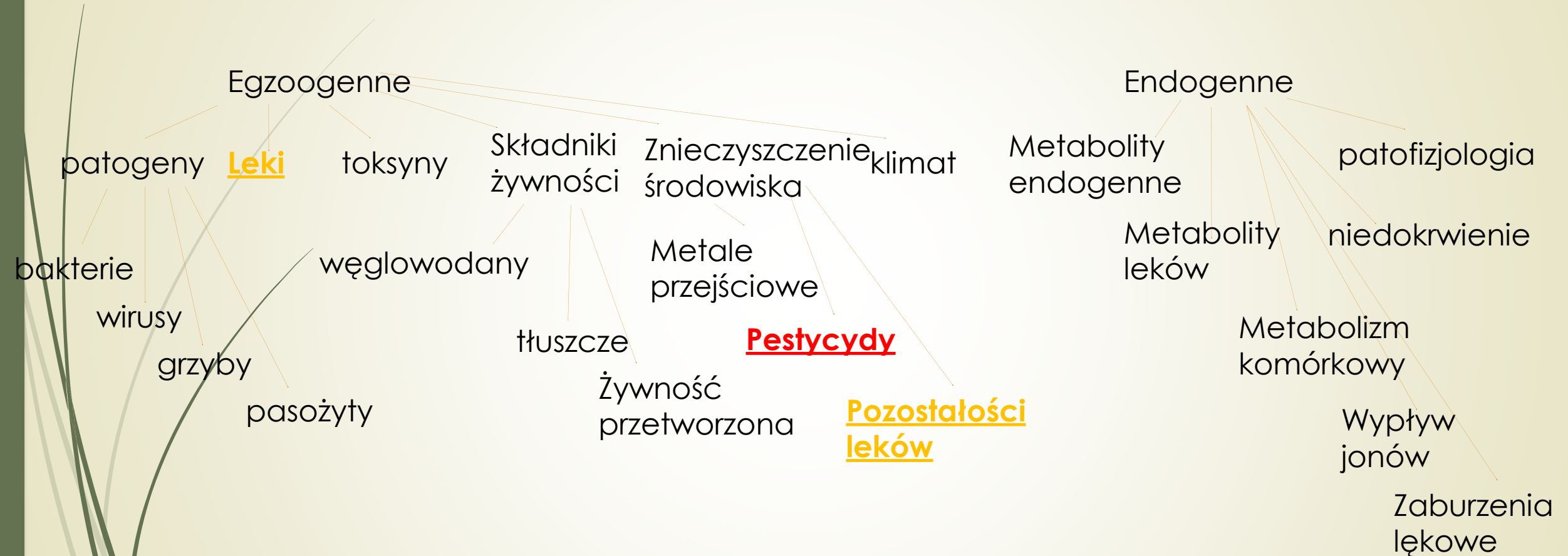
# Pestycydy - Prooksydanty

Endobiotyk lub ksenobiotyk wywołują stres oksydacyjny poprzez:

- ▶ Inhibicję systemu antyoksydacyjnego
  - ▶ Produkcja ROS



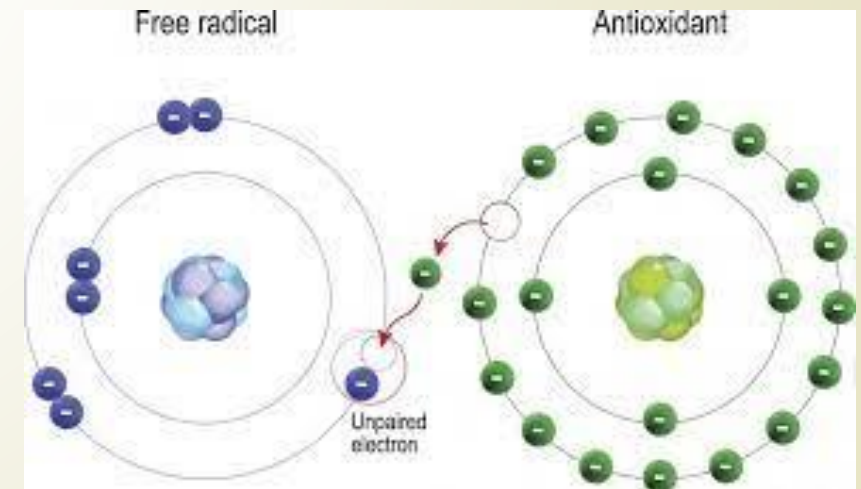
# Klasyfikacja prooksydantów



# Wolne rodniki

Pod względem struktury chemicznej są to cząsteczki z jednym lub większą liczbą **niesparowanych elektronów**, a zatem są niezwykle **niestabilne i wysoce reaktywne**, tj. rodniki nadtlenkowe, tlenku azotu lub lipidów peroksydowych

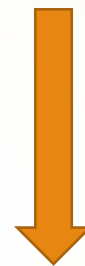
Atakują one sąsiednie cząsteczki, aby uzyskać elektron, a ta aktywność powoduje uszkodzenie struktury i funkcji ważnych makrocząsteczek, takich jak białka, węglowodany, lipidy i kwasy nukleinowe



# Normalne warunki fizjologiczne



Źródło wolnych rodników



Normalny metabolizm człowieka



## Źródła wolnych rodników

chemikalia  
przemysłowe

promieniowanie

Palenie tytoniu

ozon

Pestycydy

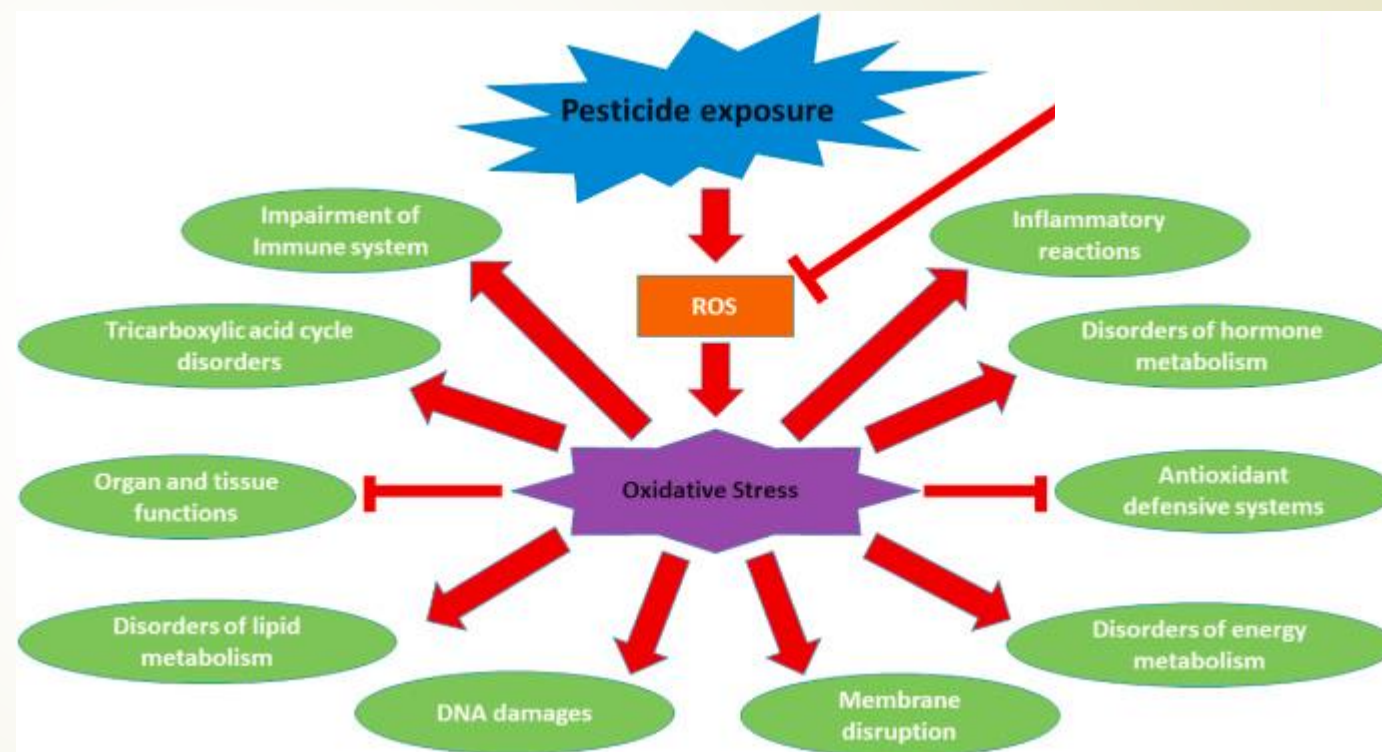
Leki

Zanieczyszczenia  
powietrza



# Pestycydy jako induktory stresu oksydacyjnego

- Insektycydy
- Fungicydy
- Herbicydy



Jabłońska-Trypuć A, Wołejko E, Wydro U, Butarewicz A. The impact of pesticides on oxidative stress level in human organism and their activity as an endocrine disruptor. *J Environ Sci Health B*. 2017 Jul 3;52(7):483-494.

# Pestycydy jako induktory stresu oksydacyjnego

- ▶ Powodują zmiany parametrów stresu oksydacyjnego
- ▶ Są niebezpiecznymi, zaburzającymi gospodarkę hormonalną substancjami chemicznymi
- ▶ **Ich wpływ na ludzki metabolizm na poziomie komórkowym wciąż nie jest dokładnie zdefiniowany!!!**

Jabłońska-Trypuć A, Wołejko E, Wydro U, Butarewicz A. The impact of pesticides on oxidative stress level in human organism and their activity as an endocrine disruptor. *J Environ Sci Health B*. 2017 Jul 3;52(7):483-494.

# Pestycydy jako induktory stresu oksydacyjnego

- ▶ badania przeprowadzone na ssakach przy użyciu pestycydów, które bezpośrednio wiązały toksyczność zanieczyszczeń i stres oksydacyjny są bardzo rzadkie
- ▶ dlatego rozpoczęto badania z wykorzystaniem linii komórek ludzkich, które są obecnie coraz szerzej prowadzone\*

\*Agata Jabłońska-Trypuć, Elżbieta Wołejko, Urszula Wydro & Andrzej Butarewicz (2017): The impact of pesticides on oxidative stress level in human organism and their activity as an endocrine disruptor, *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, DOI:10.1080/03601234.2017.1303322

# pestycydy a układ hormonalny

- **Glifosat** – modulator hormonalny zaburzający układ wewnątrzwydzielniczy; nieprawidłowości w stężeniu testosteronu i estradiolu, przerost organów wewnętrznych
- **Choroby tarczycy** – zahamowanie wchłaniania jodu, oddziaływanie na receptory tarczycowe
- **DDT i amitrol** – działanie goitrogenne, spadek hormonów FT3 i FT4, podwyższenie poziomu THS
- Żony rolników i kobiety zamieszkujące przy lub pracujące na polach uprawnych są bardziej narażone na choroby tarczycy





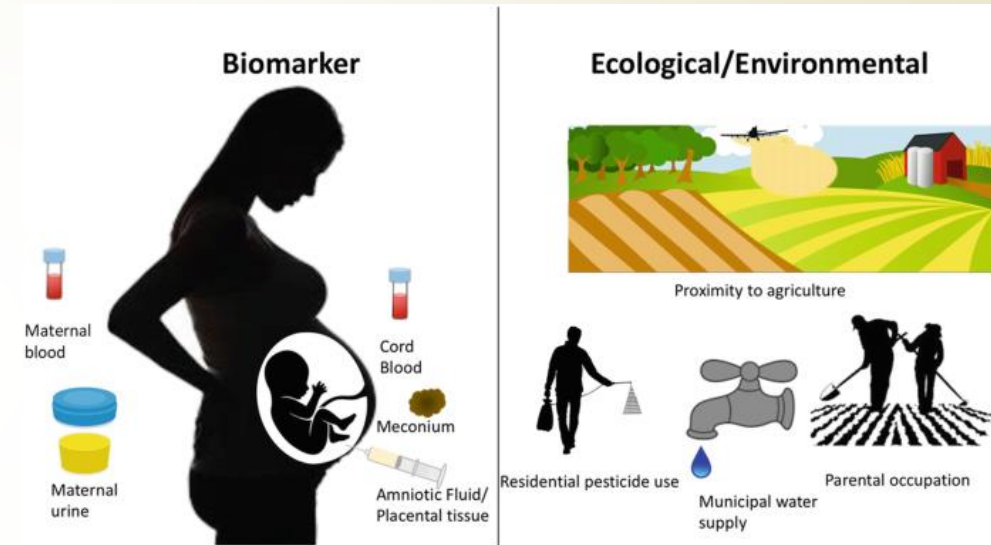
# Pestycydy a rozwój płodu

Zaburzenia odległe w czasie – ADHD, zaburzenia motoryki, kłopoty z pamięcią, niepłodność

Efekty natychmiastowe ekspozycji na metoksychlor – przebieg ciąży, procesy rozrodcze, rozwój jąder u samców

Badania krwi pępowinowej – 21 pestycydów wykrytych na 28 związków chemicznych zidentyfikowanych

Wady wrodzone i białaczka - u dzieci rodziców pracujących z pestycydami



# Pestycydy jako induktory stresu oksydacyjnego

- ▶ Wykryto je w ludzkim łożysku, powodujące niższą masę urodzeniową, zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego i stres oksydacyjny
- ▶ U rolników i kobiet w ciąży pestycydy powodowały peroksydację lipidów i uszkodzenie DNA\*

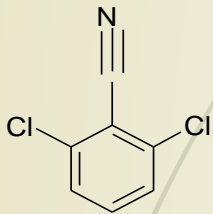


\*Rastogi, S.K.; Satyanarayan, P.V.; Ravishankar, D.; Tripathi, S. A study on oxidative stress and antioxidant status of agricultural workers exposed to organophosphorus insecticides during spraying. *Indian J. Occup. Environ. Med.* 2009, 13, 131–134.

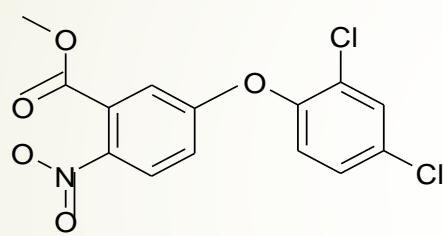
# Pestycydy, które badamy w naszym zespole badawczym

zostały wybrane do badań ze względu na brak informacji dotyczących ich toksyczności na poziomie molekularnym

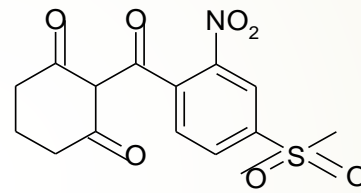
dichlobenil



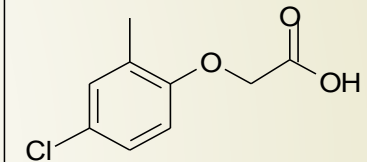
bifenox



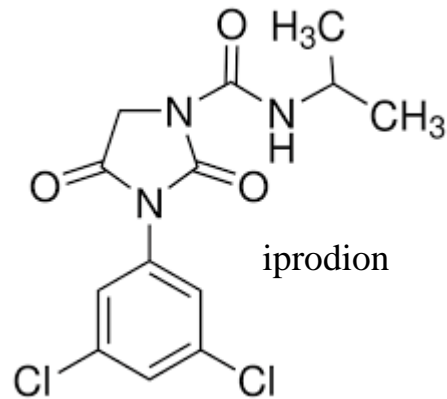
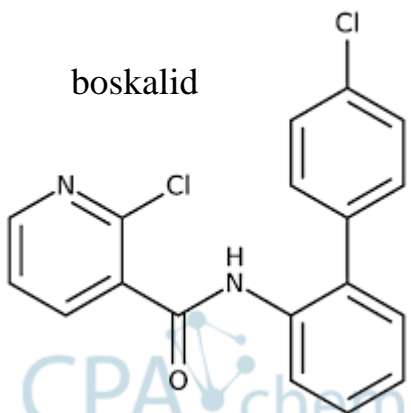
mesotrione



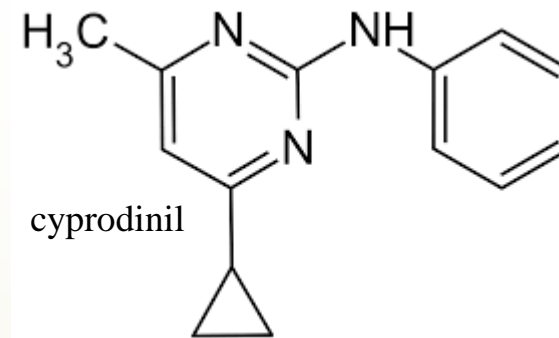
MCPA



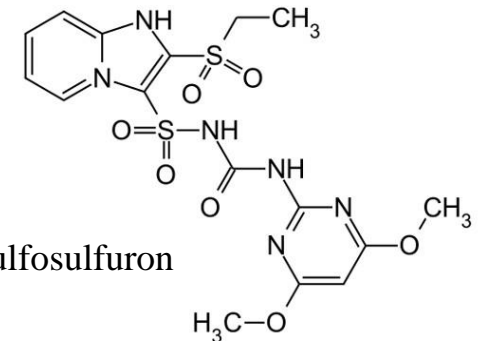
boskalid



iprodion



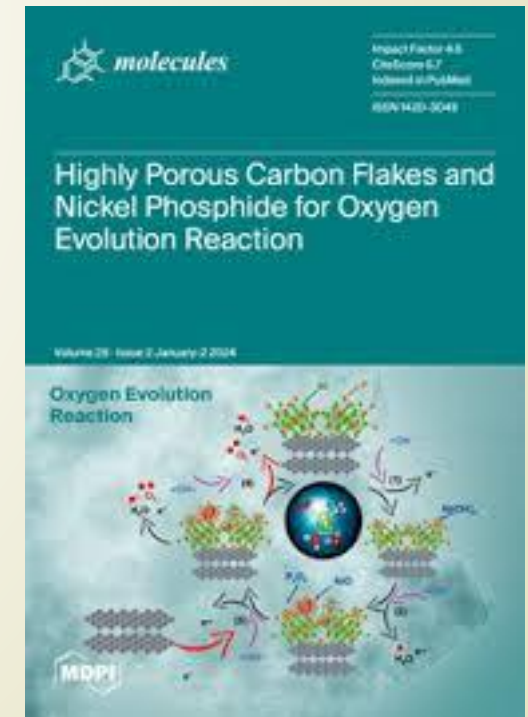
cyprodinil



sulfosulfuron

Jabłońska-Trypuć, A.; Wydro, U.; Wołejko, E.; Butarewicz, A.  
Toxicological Effects of Traumatic Acid and Selected Herbicides on Human Breast Cancer Cells: In Vitro  
Cytotoxicity Assessment of Analyzed Compounds.  
*Molecules* **2019**, *24*, 1710

Analizowano wpływ wybranych herbicydów na komórki nowotworowe i nienowotworowe w stężeniach fizjologicznych na 3 różnych liniach komórek raka piersi i jednej linii normalnej/zdrowej

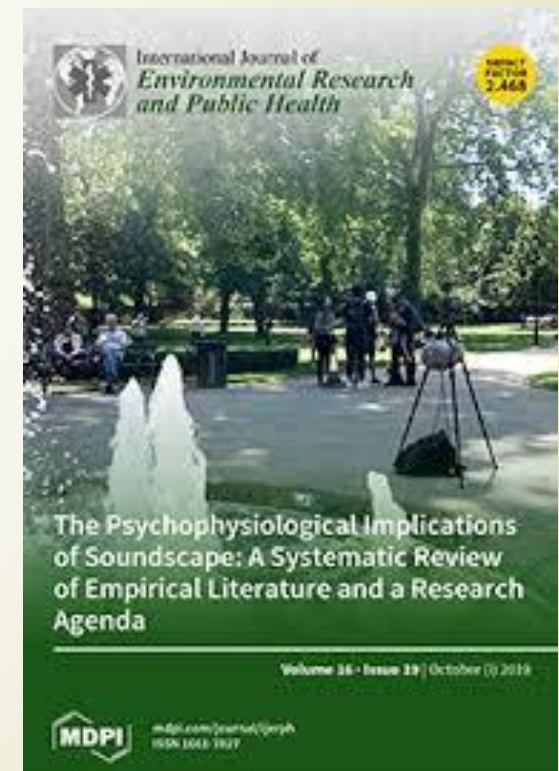


Jabłońska-Trypuć, A.; Wydro, U.; Serra-Majem, L.; Wołejko, E.; Butarewicz, A.  
The Analysis of Bifenox and Dichlobenil Toxicity in Selected Microorganisms and Human Cancer Cells.  
*Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 4137.

Badano toksyczność Bifenoxu i Dichlobenilu



International Journal of  
*Environmental Research  
and Public Health*



Jabłońska-Trypuć, A., Wołejko, E., Wydro, U., Butarewicz, A., & Łozowicka, B. (2018).  
MCPA (2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid) and sulfosulfuron - pesticides with potential endocrine  
disrupting compounds properties.  
*Desalination and Water Treatment*, 117, 194–201

*Desalination and Water Treatment*  
www.deswater.com  
doi: 10.5004/dwt.2018.22370

117 (2018) 194–201  
June

MCPA (2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid) and sulfosulfuron – pesticides  
with potential endocrine disrupting compounds properties

Agata Jabłońska-Trypuć<sup>a,\*</sup>, Elżbieta Wołejko<sup>a</sup>, Urszula Wydro<sup>a</sup>,  
Andrzej Butarewicz<sup>a</sup>, Bożena Łozowicka<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Division of Chemistry, Biology and Biotechnology, Faculty of Civil Engineering and Environmental Engineering,  
Białystok University of Technology, Wiejska 45E Street, 15-351 Białystok, Poland, emails: a.jablonska@pob.edu.pl (A. Jabłońska-Trypuć),  
e.wolejko@pob.edu.pl (E. Wołejko), u.wydrol@pob.edu.pl (U. Wydro), a.butarewicz@pob.edu.pl (A. Butarewicz)  
<sup>b</sup>Laboratory of Pesticide Residues, Institute of Plant Protection – National Research Institute, Chelmonskiego 22 Street, 15-195,  
Białystok, Poland, email: B.Lozowicka@iorib.poznan.pl

Received 4 December 2017; Accepted 7 April 2018

ABSTRACT

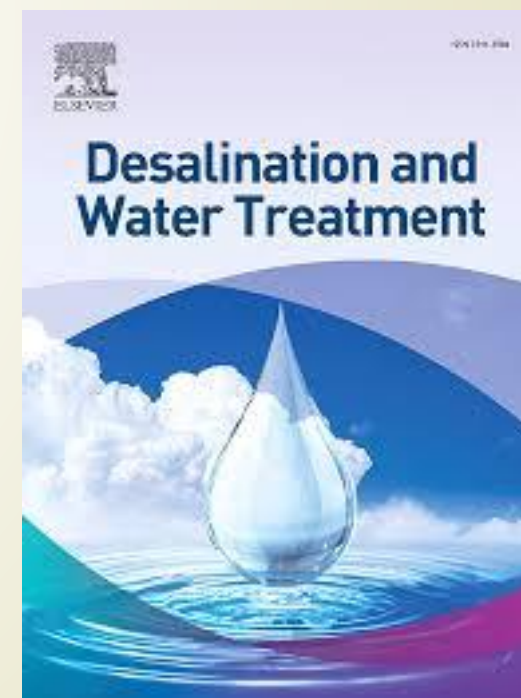
Pesticides are commonly used in agriculture and therefore their residues are constantly detected in soil and water. Contrary to the insecticides, which are widely investigated in terms of carcinogenic action, selected herbicides, such as MCPA and sulfosulfuron, are poorly studied in this respect, especially there are few reports regarding their action on the cellular level. The aim of the study was to evaluate the effect of MCPA and sulfosulfuron on estrogen-dependent MCF-7 breast cancer cell line, therefore, cells viability, proliferation and apoptosis were determined. In addition, pesticides impact on selected oxidative stress parameters and the level of reactive oxygen species (ROS) generated in MCF-7 cells were investigated. Both test compounds exhibit stimulatory effects on proliferation and viability of breast cancer cells. The results showed that the tested pesticides do not significantly stimulate apoptosis in the cells under study and these parameters correlate positively with the induction of oxidative stress in MCF-7 breast cancer cells. Investigated pesticides stimulate oxidative stress in cells by the generation of high levels of ROS in tumor cells, which can lead to their adaptation and resistance to the standard treatment regimen. MCPA and sulfosulfuron exhibit potential carcinogenic activity acting as a possible risk factor for human health.

**Keywords:** Pesticides; Herbicides; MCPA; Sulfosulfuron; MCF-7; Breast cancer

\* Corresponding author.

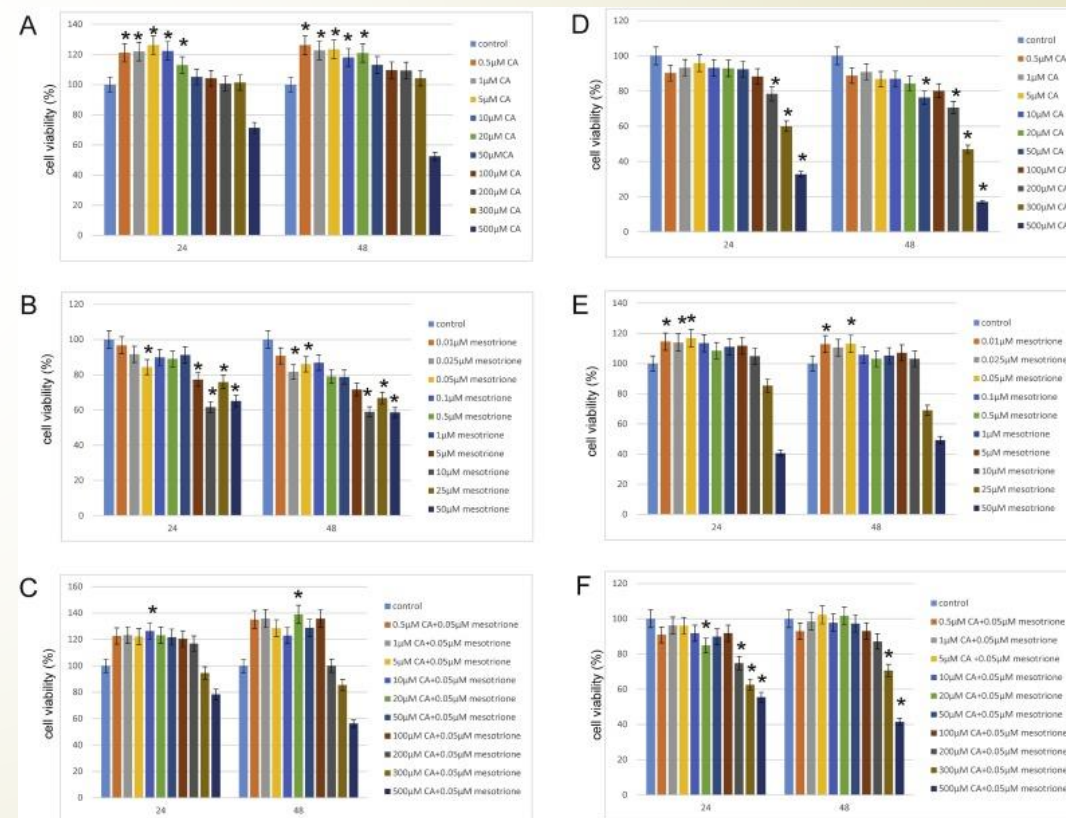
Presented at the 13th Conference on Microcontaminants in Human Environment, 4–6 December 2017, Częstochowa, Poland.  
1944-3994/1944-3986 © 2018 Desalination Publications. All rights reserved.

Działanie **MCPA** i **sulfosulfuronu** było badane w linii nowotworowej MCF-7 pozyskanej z American Type Culture Collection (ATCC)

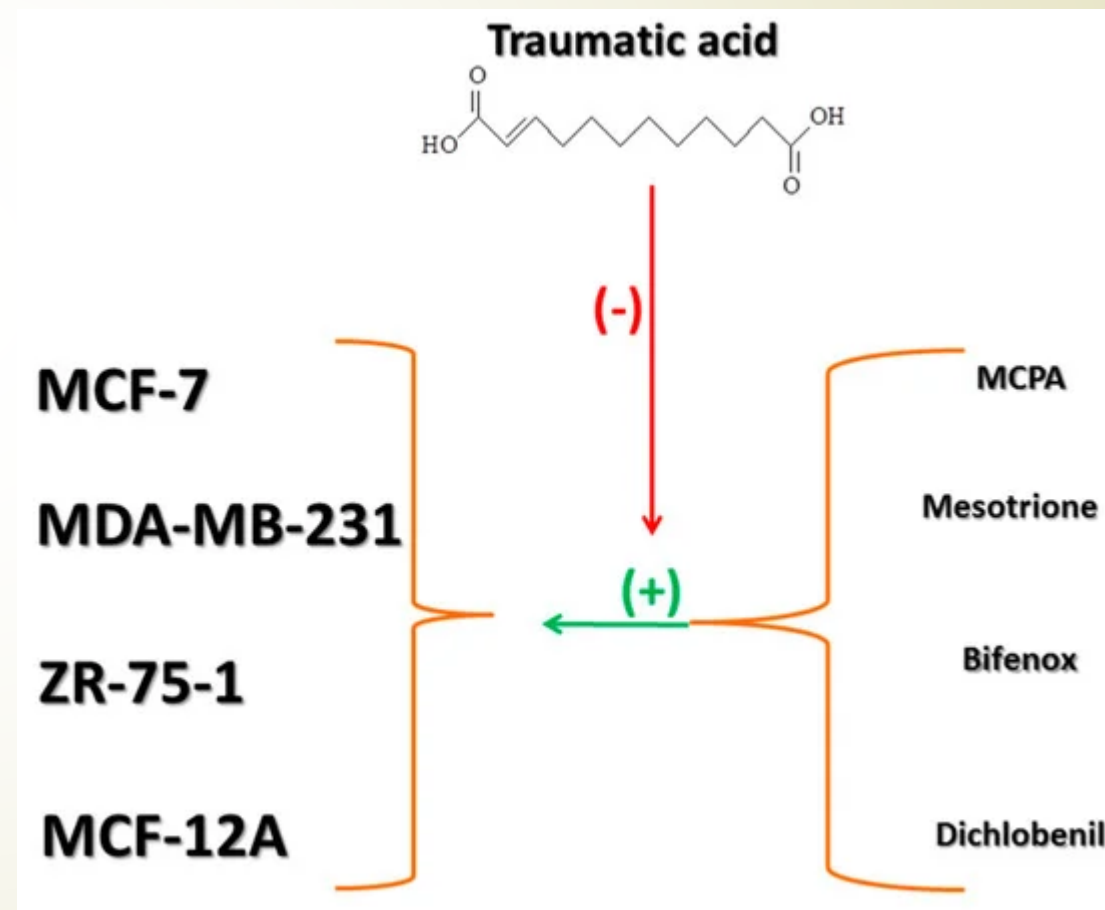
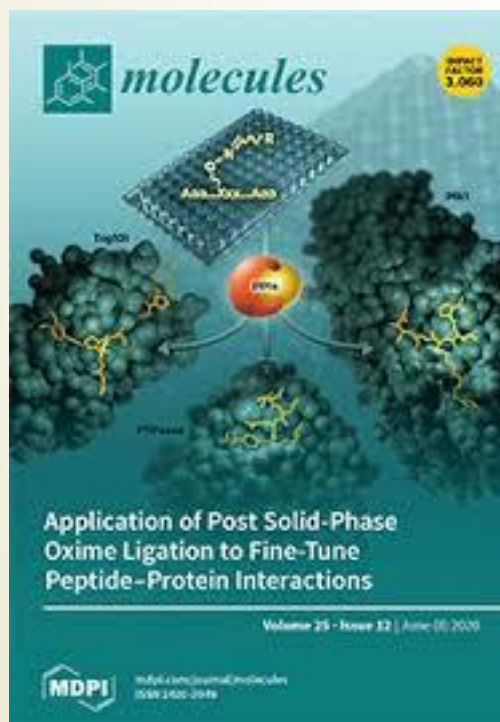


Jabłońska-Trypuć A, Krętowski R, Świderski G, Cechowska-Pasko M, Lewandowski W.  
 Cichoric acid attenuates the toxicity of mesotrione. Effect on in vitro skin cell model.  
*Environ Toxicol Pharmacol.* 2020 Jul;77:103375.

Cytotoksyczność **mezotrienu** w komórkach linii czerniaka i zdrowych fibroblastach



Jabłońska-Trypuć, A.; Wydro, U.; Wołejko, E.; Butarewicz, A.  
 Toxicological Effects of Traumatic Acid and Selected Herbicides on Human Breast Cancer Cells: In Vitro  
 Cytotoxicity Assessment of Analyzed Compounds.  
*Molecules* 2019, 24, 1710.



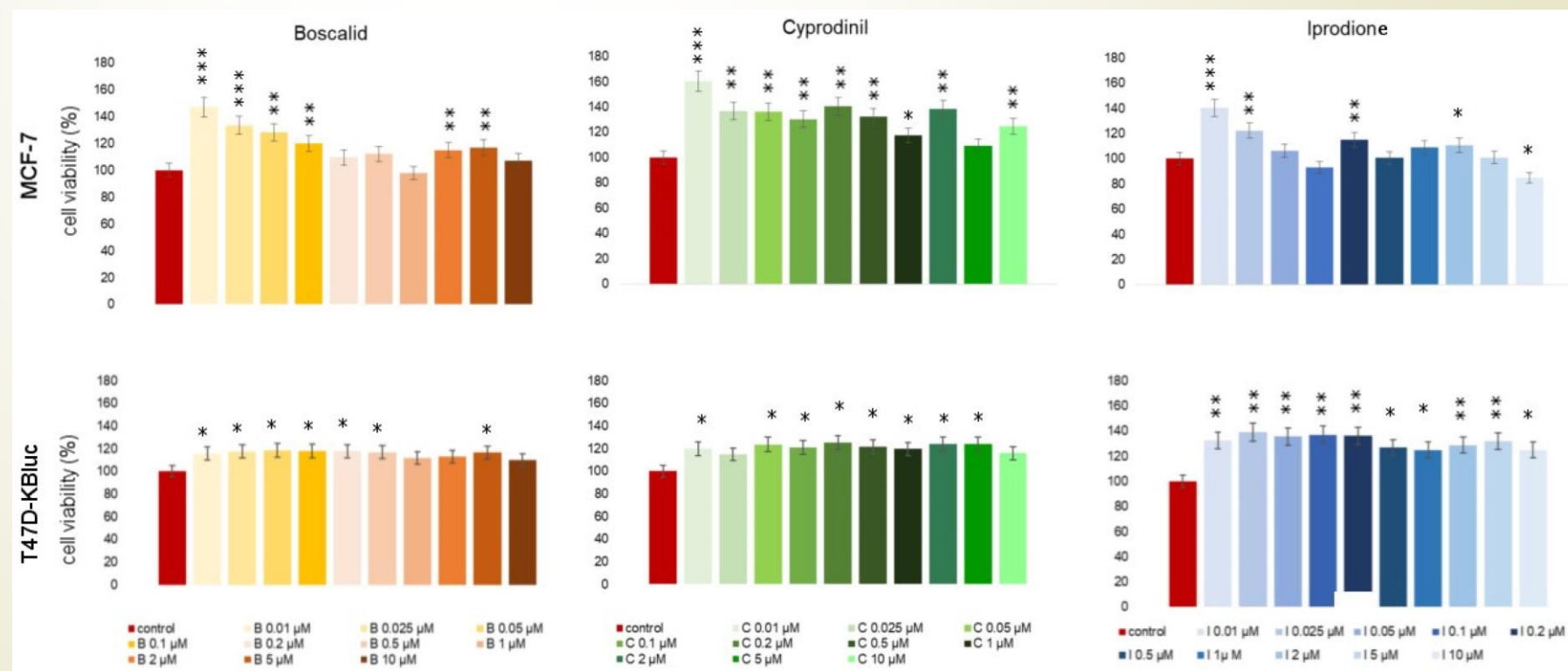


Jabłońska-Trypuć, A.; Wydro, U.; Wołejko, E.; Makuła, M.; Krętowski, R.; Naumowicz, M.; Sokołowska, G.; Serra-Majem, L.; Cechowska-Pasko, M.; Łozowicka, B.; et al.

*Selected Fungicides as Potential EDC Estrogenic Micropollutants in the Environment.*


*Molecules* 2023, 28, 7437.

- Linie komórkowe **MCF-7** i **T47D-KBluc** zostały wybrane ze względu na ich odpowiedź na  $17\beta$ -estradiol.
- Wybrano fungicydy powszechnie stosowane w Polsce do ochrony upraw przed grzybami



Porównanie zastosowanych dawek fungicydów z ilością każdego związku oszacowaną w komórkach MCF-7 przy użyciu analizy LC-ESI-MS/MS

Fungicide	Applied dose (µg/L)	Amount within the MCF-7 cells (µg/L)	% content
Boscalid (0.01µM)	0.34	0.24	70.5
Boscalid (0.025µM)	0.85	0.36	42.35
Cyprodinil (0.01µM)	0.22	0.17	77.27
Cyprodinil (0.025µM)	0.56	0.22	39.28
Iprodione (0.01µM)	0.33	0.21	63.63
Iprodione (0.025µM)	0.825	0.26	31.5



Jabłońska-Trypuć, A.; Wydro, U.; Wołejko, E.; Makuła, M.; Krętowski, R.; Naumowicz, M.; Sokołowska, G.; Serra-Majem, L.; Cechowska-Pasko, M.; Łozowicka, B.; et al. Selected Fungicides as Potential EDC Estrogenic Micropollutants in the Environment. *Molecules* 2023, 28, 7437.

- badane fungicydy powodowały znaczący wzrost żywotności i proliferacji komórek,
- aktywność estrogenowa była obecna we wszystkich badanych związkach w zależności od ich stężeń
- stres oksydacyjny aktywował niekontrolowaną proliferację komórek rakowych poprzez indukowanie produkcji ROS i hamowanie obrony antyoksydacyjnej.
- Nasze ustalenia potwierdzają, że badane fungicydy mogą potencjalnie wykazywać właściwości zaburzające gospodarkę hormonalną i należy unikać narażenia

Dziękuję

