

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK**

**HORMOLAŠCI - ILITI O MOLEKULAMA KOJE
OMETAJU HORMONSKO DJELOVANJE**

**HORMONE DISRUPTORS – THE MOLECULES THAT
MIMIC THE HORMONES**

SEMINARSKI RAD

Mentor: doc. dr. sc. Nenad Judaš

Sanja Babić
Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of Biology)

Zagreb, 2011.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. HORMONI; SIGNALI ŽIVOTA	3
2.1. UTJECAJ NA SPOL.....	5
2.1.1. UČINAK UNUTARMATERNIČNE POZICIJE	8
3. DOZA (NE) ČINI OTROV	11
3.1. POLIKLORIRANI BIFENILI (PCB).....	11
3.2. DIETILSTILBESTROL (DES)	15
3.2.1. UČINAK MALIH DOZA.....	18
3.2.2. MEHANIZAM OBRANE	19
3.3. DIKLORDIFENILTRIKLORETAN (DDT).....	20
3.4. DIOKSINI.....	25
3.5. FENOLI	28
4. KEMIJSKA KASTRACIJA	31
5. PSIHOLOŠKI UČINAK.....	35
6. IZVORI.....	38
7. ZAKLJUČAK.....	40
8. SAŽETAK	41
9. SUMMARY	41

1. UVOD

U vrijeme drugog svjetskog rata nove tehnologije i otkrića na području znanosti potakle su širenje sintetskih spojeva diljem svijeta. No, tada nitko nije razmišljao kakav je mogući utjecaj tih spojeva na žive organizme.

Četrdesetih godina dvadesetog stoljeća primijećeno je neobično ponašanje životinja. Te životinje nisu bile zainteresirane za pronalazak partnera, nisu vodile brigu o potomcima te su imale defektan reproduksijski sustav. Sve je to bilo dovoljno kako bismo se, između ostaloga, zapitali hoće li zanemarivanje potomstva za par godina ili desetljeća karakterizirati i ljudsku vrstu.

Pošto su tadašnje kemijske analize mogle potvrditi svega 6 % sintetskih spojeva, ljudi su bili nemoćni otkriti uzrok takvog ponašanja životinja. No, današnjom tehnologijom dokazano je kako su uzrok upravo hormolašci.

Pod nazivom "hormolašci" podrazumijevamo sve kemijske spojeve koji ometaju djelovanje hormona te koji su se ljudskim posredovanjem proširili okolišom i na taj način ušli u tkivo svakog živog bića na Zemlji. Unosom u tijelo akumuliraju se u masnom tkivu, a pošto te kemijske spojeve karakterizira izrazita trajnost, period njihovog postojanja u organizmu nije određen.

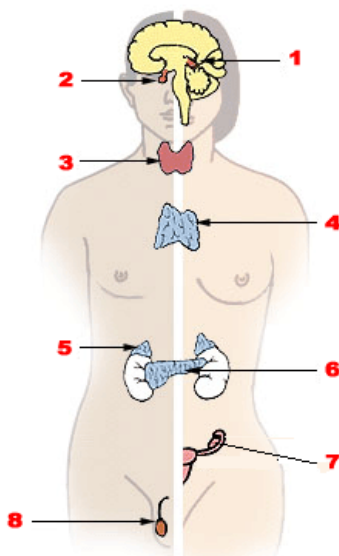
Dok smo tražili metode kojima ćemo dokazati uzrok i dok su mnogi pokušavali negirati identičan utjecaj na životinje i čovjeka, hormolašci su već ušli u masno tkivo te su se putem placente i majčinog mlijeka prenosili na potomke.

Ovaj seminarski rad bavi se upravo spoznajama koje su ljudi stekli nakon mnogobrojnih i dugotrajnih promatranja utjecaja hormolažaca na hormonalni, reproduksijski, imunološki te neurološki sustav živih bića. Bavi se aktualnim znanjima kako nedovoljno istraženi sintetski spojevi mogu ugroziti zdravlje naše djece nastanivši naš organizam na neodređeni period.

2. HORMONI; SIGNALI ŽIVOTA

Hormoni su prirodni spojevi koje proizvodi endokrini sustav; sustav specijaliziranih stanica, tkiva i organa.

Endokrini sustav čovjeka čine epifiza (1), hipofiza (2), štitna žlijezda (3), prsna žlijezda (4), nadbubrežna žlijezda (5), gušterača (6), jajnici (7), testisi (8).



Slika 1. Prikaz glavnih žlijezda endokrinog sustava
(www.en.wikipedia.org)

Koncentracijske vrijednosti hormona u organizmu najčešće se iskazuju u ppt-ima¹, no čak i u tako niskim koncentracijama uspjevaju učinkovito kontrolirati funkcije bazalnog metabolizma i reprodukcije.

U stalnoj interakciji s hormonom je njemu pripadajući hormonski receptor koji se nalazi u organu na koji hormon djeluje. To je protein čija je uloga primanje točno određenog kemijskog signala iz krvotoka. Upravo zato ne čudi činjenica da se u organizmu nalazi nekoliko stotina receptora koji vjerno čekaju sebi predodređen signal.

No, kako čekanje signala nebi bilo uzaludno Priroda se pobrinula da hormon i njemu pripadajući receptor odgovaraju strukturom. Svaki receptor specifično reagira sa samo

¹ ppt – parts per trillion, 10^{-12}

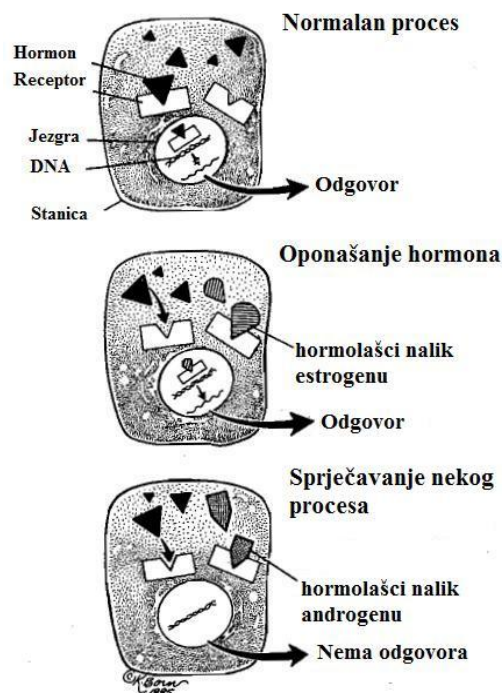
jednom vrstom hormona. Jednom tako spojeni, iz krvi odlaze do stanične membrane gdje utječu na oslobađanje specifičnih iona ili malih molekula te na taj način podešavaju biološku aktivnost ovisno o kemijskom signalu, odnosno zadaći koju hormon mora izvršiti.

Primjerice estrogen vezan na receptor u stanicama maternice potiče staničnu diobu pripremajući uvjete za moguću oplodnju, dok s druge strane štitna žlijezda između ostalog u krvotok otpušta hormone koji potiču organizam na zagrijavanje.

No, iako se dugi niz godina smatralo kako model njihovog djelovanja nema izuzetaka, nažalost dokazano je suprotno.

U normalnim uvjetima hormon se po modelu ključa i brave veže na njemu pripadajući receptor te se tako vezani odnose u stanicu. No, postoje spojevi koji imaju sposobnost maskiranja ili blokiranja receptora te ćemo ih u daljnjem tekstu navoditi kao hormolašce. Kao što je prikazano na Slici 2. hormolašci mogu izazvati različite ishode.

Mogu oponašati djelovanje hormona te na taj način aktivirati specifičan proces, dok s druge strane spajanjem na receptor mogu spriječiti neki proces.



Slika 2. Shematski prikaz mogućih posljedica učinka hormolašaca.

(Prilagođeno na temelju Colborn i sur. 1997.)

Kao što se vrlo često za odnos hormona i njemu pripadajućeg receptora koristi usporedba ključa i brave, vezivanje hormolašca na receptor moglo bi se usporediti s modelom pogrešnog ključa i brave. Iako oblikom ne odgovaraju u potpunosti, tvore slabu vezu te još danas nije u potpunosti razjašnjena mogućnost njihovog spajanja.

Pojedini hormolašci su čak učinkovitiji u spajanju s određenim receptorom nego li sâm, njemu pripadajući hormon. Tako dietilstilbestrol (DES) vezan na receptor brže pokrene hormonsku reakciju nego li sam estradiol.

Dugo se smatralo kako je to zanemarivo pošto je veza između hormolašca i receptora vrlo slaba te kako taj signal nije dovoljno jak da uzrokuje prijenos informacije i načini štetu.

No, u eksperimentima koji su provedeni na miševima dokazan je utjecaj slabo vezanih hormolašaca na njihov spolni, imunološki te živčani sustav.

Ukoliko uzmemo u obzir da su koncentracije hormolažaca nekoliko tisuća pa ponekad čak i milion puta veće od uobičajne koncentracije hormona u krvi, nameće nam se pitanje kakav može biti učinak na jedinku i u budućnosti na vrstu (Colborn i sur. 1997).

2.1. UTJECAJ NA SPOL

Još su stari Grci vjerovali da postoje neke tvari u našem organizmu koje određuju našu osobnost, a vjerovali su da imaju čak i utjecaj na određivanje spola. Oni su te tvari nazivali *humori*. U novije vrijeme među glavnim čimbenicima koji određuju spol navode se kromosomi koji se nalaze u gametama.

Jajna stanica nosi X kromosom, dok spermiji mogu nositi X ili Y kromosom. Oplodi li spermij s X kromosomom jajnu stanicu nastat će žensko dijete, dok s druge strane dođe li do oplodnje sa spermijem koji nosi Y kromosom nastat će muško dijete. Shodno s time dolazimo do zaključka da je Y kromosom taj koji određuje spol.

Dugo se smatralo da je sama kromosomska kombinacija koja sadrži Y dovoljna da odredi spon, no danas znamo da je potrebno još nešto.

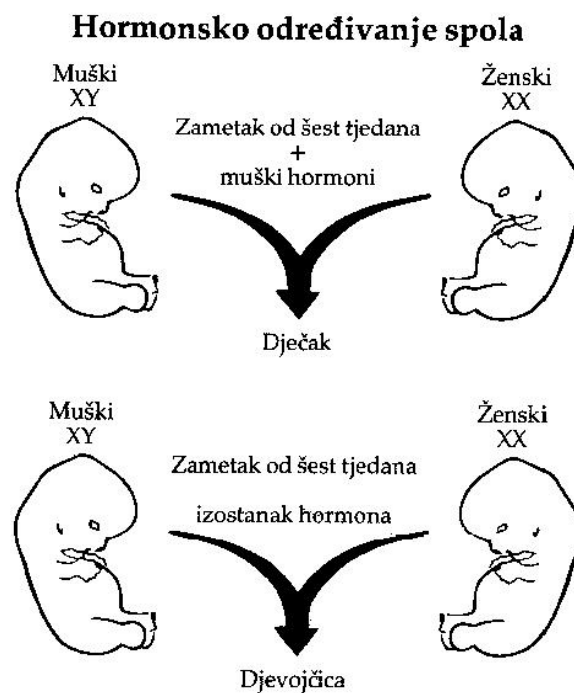
Konačan spol djeteta ovisi o prisustvu, odnosno nepostojanju nekad nepoznatih tvari koju su Grci nazivali *humori*, a mi ih danas nazivamo hormonima.

Čak do šestog tjedana nakon oplodnje zadržava se mogućnost razvoja ženskog, odnosno muškog fetusa.

U to vrijeme istovremeno se razvijaju Wolffov kanal kao dio muškog te Müllerov kanal kao dio ženskog reproduktivnog sustava. Müllerov kanal je parna embriološka struktura iz koje se razvija gornji dio vagine, maternica i jajovodi.

Neovisno o kojem se genskom zapisu radi, ukoliko su prisutni muški hormoni zametak će se razviti u dječaka. Ukoliko dođe do pomanjkanja istih, razvit će se djevojčica.

Dakle, u koliko u maternici zametak genskog zapisa XX izložimo testosteronu razvit će se muška jedinka. Ukoliko pak zametak genetskog zapisa XY biva uskraćen za određenu količinu testosterona, ta će osoba u budućnosti imati osobine normalne ženske osobe.



Slika 3. Pojednostavljeni prikaz utjecaja testosterona na spol djeteta.

(Moir i sur. 1995.)

Stoga možemo zaključiti da su upravo muški hormoni odgovorni za spol djeteta.

Ukoliko u sedmom tjednu trudnoće zametak genskog zapisa XY dobije potrebnu količinu testosterona iz Wolffovog kanala početak će se razvijati testisi. U isto vrijeme Müllerov kanal će propasti pošto više nema razloga za njegovo postojanje.

Kod zametaka genskog zapisa XX suprotan slučaj događa se nešto kasnije, između trećeg i četvrtog mjeseca života.

Ukoliko u tom periodu između trećeg i četvrtog mjeseca života dođe do izostanka značajne količine testosterona reproduktivni sustav počeo će poprimiti ženska obilježja zadržavajući Müllerov kanal iz kojeg će se razviti dijelovi ženskog reproduktivnog sustava te će to ujedno biti i okidač za propadanje Wolffovog kanala.

Ostatak nepotrebnog dijela reproduktivnog sustava propada do četrnaestog tjedna ukoliko ne dobije drugačiju naredbu.

Ukoliko tijekom razvoja fetusa genetski predodređene djevojčice dođe do povećanja količine testosterona doći će do nastanka djelomično razvijenih muških genitalija uz potpuno razvijen ženski unutarnji reproduktivni sustav. Isti efekt mogu polučiti i druge molekule koje su sposobne oponašati hormonsko djelovanje; hormolašci.

Iako će takva osoba imati vanjska obilježja muških jedinki, njena osobnost bit će svojstvena ženama. Takve jedinke ne mogu proizvoditi spermiju budući da su biološki zapravo žene.

Također, hormolašci mogu utjecati na nepotpuni razvoj Müllerovih kanala. U tom slučaju povećana je učestalost smanjene plodnosti, neplodnosti, veća vjerojatnost spontanih pobačaja, menstrualnih poremećaja te endometrioze.

Smatra se da spolni organi svoju glavnu ulogu dobivaju tek u pubertetu, no niti to nije u potpunosti točno. Čim su stvoreni, muški spolni organi počinju proizvoditi testosteron koji je presudan u razvoju mozga. U tom trenutku količina testosterona je čak četiri puta veća nego li u bilo kojoj kasnijoj fazi života.

Ukoliko dođe do slučaja da zametak genotipskog zapisa dječaka ima dovoljno testosterona da potakne nastanak muškog reproduktivnog sustava, ali istovremeno nedovoljno da utječe na razvoj mozga nastat će muškarac s potpuno razvijenim muškim genitalijama, ali sa *ženskim mozgom*. Takva feminizirana muška jedinka ne samo da se ponaša kao žena nego čak i sam sebe smatra pripadnikom ženskog roda.

Slično, ukoliko ženski zametak u maternici biva izložen djelovanju testosterona nastat će muški mozak u ženskom tijelu (Moir i sur. 1995).

Tridesetih godina prošlog stoljeća predlagala se “endokrinološka eutanazija homoseksualnosti” smatrajući da se radi o bolesti.

No, kod homoseksualnosti treba imati na umu nekoliko činjenica.

Homoseksualnost nije bolest nego je orijentacija uzrokovana niskom koncentracijom testosterona, odnosno kod ženskih osoba uzrokovana je višom razinom androgena koji ovisno o koncentraciji potiče sklonost ka istom spolu.

Stopa homoseksualnosti je znatno viša kod muškaraca nego li kod žena upravo iz razloga što uslijed djelovanja androgena muškarci moraju proći puno složeniji put razvoja mozga. Njihov razvoj uključuje pretvorbu mozga iz prvotnog ženskog oblika. Prilikom te pretvorbe razumljivo je da postoji veća mogućnost pogreške nego li kod ženskih osoba, kod kojih se mozak gotovo niti ne mijenja.

Osobe sa tako oblikovanim mozgom ostaju takve doživotno te je svaka kasnija intervencija hormonima suprotnog spola uzaludna.

Možemo zaključiti da samo pravi hormon prave doze u pravo vrijeme određuje spol jedinke, a shodno tome i njenu osobnost i poimanje odnosa jedinke i okoline (Colborn i sur. 1997).

2.1.1. UČINAK UNUTARMATERNIČNE POZICIJE

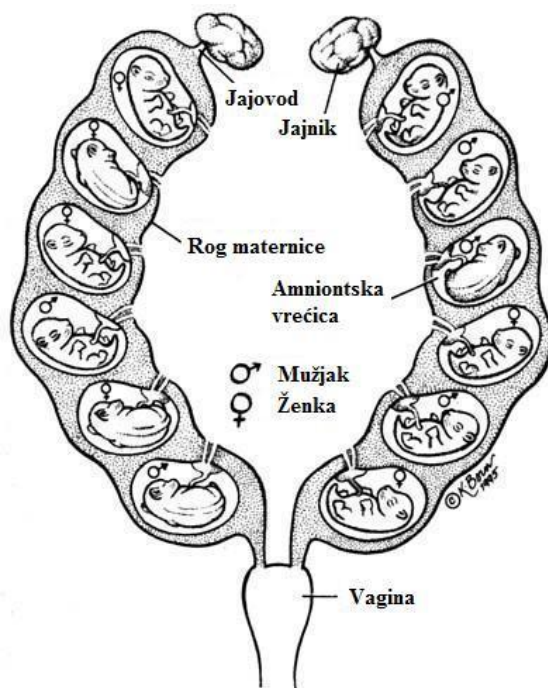
1976. godine Frederick vom Saal uspio je razjasniti kako hormolašci mogu utjecati na kasniji život jedinke. U početku se bavio promatranjem ponašanja štakora u kavezima te je primijetio različito ponašanje između jedinki gotovo identičnog genetskog zapisa iako ništa nije upućivalo na mogući razlog. Ono što je svakodnevno primjećivao bila je izrazita agresivnost najčešće jedne od šest štakorica u kavezu.

Štakorice koje su bile agresivne, manje atraktivne mužjacima, koje su sporije sazrijevale te koje su općenito imale manju mogućnost biti oplodene nazvao je *ružnim ženkama*.

Suprotno njima sve ostale ženke koje su bile atraktivne drugom spolu, nisu bile agresivne te su brže sazrijevale nazvao je *lijepim ženkama*.

Također, identičan slučaj primijetio je i kod mužjaka. Štakore s povećanom razinom seksualne aktivnosti koji su bili skloniji ubijanju mladunaca nazvao je *playboy mužjacima*, dok je *dobre očeve* karakterizirala izrazita odgovornost i briga oko potomaka.

Pošto je agresivnost najčešće svojstvena mužjacima pretpostavio je da bi razlog mogla biti izloženost ženki muškom hormonu. No kako je moguće da je testosteron utjecao na agresivnost pojedinih ženki?



Slika 4. Prikaz fetusa štakora u maternici te njihovih položaja kao utjecaj na kasniju spolnost.

(Prilagođeno na temelju Colborn i sur. 1997.)

Tjedan dana prije nego li se izlegu, testisi fetusa počinju lučiti testosteron koji je presudan u razvoju mužjaka.

Pošto je uterus štakorice podijeljen, polupropusna placenta omogućuje izravan kontakt između fetusa.

U skladu s time ženke na unutar maternice smještene između dva mužjaka (Slika 4.) bivaju izložene testosteronu. Taj androgen hormon koji nije namjenjen ženkama prolazi kroz njihovu placentu te utječe na njihov daljnji život.

Također, ukoliko je mužjak smješten između dvije ženke direktno biva izložen kupki estrogena koja uzrokuje povećanu prostatu osjetljivu na testosteron u kasnijem stadiju života.

Upravo zato što karakteristike ponašanja i spolne značajke u daljnjem životu ovise o smještaju fetusa u maternici, ovaj efekt nazvan je *učinkom unutar maternične pozicije*.

Da bi nastala *ružna ženka* potrebna je iznimno malena koncentracija (približno 1ppb-a) testosterona, a da bi nastao *promiskuitetni mužjak* potrebna je nešto veća koncentracija od približno 35 ppt estradiola.

Kao što vidimo radi se o izrazito malim koncentracijama, no čak i u tako rekli bismo neznatnim količinama, imaju presudnu ulogu u daljnjem razvoju.

Unutarmaternični učinak detaljno je proučen i kod ljudi. Slučaj blizanaca različitog spola može karakterizirati pojačanu muškobanjastost kod djevojčice zbog kupke testosterona kojoj je bila izložena tokom razvoja u maternici.

Ukoliko se radi o blizancima istog spola, mužjake karakterizira povećana agresija zbog uvećane količine androgena (Colborn i sur. 1997).

Na ovaj način dokazano je da placenta nije *svemogući štiti* koji će zaštititi zametak od neželjenih utjecaja. Placenta je polupropusna membrana koja ne može raspoznati štetne spojeve, pa tako niti hormolažce koji bi mogli negativno utjecati na budući život jedinke. Ona je samo zaštitna membrana koja zametku donosi hranjive tvari i kisik, a istovremeno tom prečicom vrlo lako prijeđu i neželjene tvari koje trenutno odrede jedinku za cijeli život.

3. DOZA (NE) ČINI OTROV

Četrdesetih i pedesetih godina dvadesetog stoljeća počelo se primjećivati neobično ponašanje životinja što nam je trebalo biti jedno od prvih znakova kako nešto nije u redu. Osamdesetih godina u jezeru Apopka na Floridi populacija aligatora smanjena je na 10% od prvotnog broja jedinki. Daljnjim promatranjima utvrđeno je kako se izlegne svega 18 % aligatora iako bi vrijednost njihova preživljavanja trebala dostizati čak 90 %. Stopa smrtnosti mladih jedinki dosegla je skoro maksimalnu vrijednost, dok su odrasle mužjake karakterizirali izrazito smanjeni penisi.

No, to nije bio problem karakterističan samo za Floridu. Slični slučajevi počeli su se očitovati na različitim područjima. Zabilježen je velik broj jedinki različitih vrsta nezainteresiran za parenje, sterilan i defektnog reproduktivnog sustava. Većina životinja nije vodila brigu o potomcima, a i u većini slučajeva mladunci koji su uspjeli doći na svijet nisu dugo opstali.

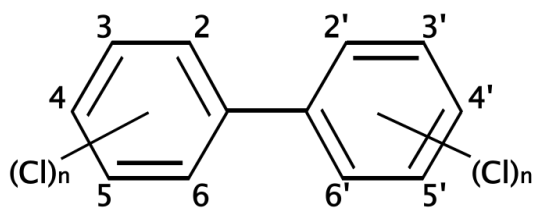
Sve je to privuklo pažnju upravo iz straha da se slično nebi počelo dešavati ljudskoj vrsti.

Danas je poznato kako su glavni uzrok bili postojani kemijski spojevi koje je stvorio čovjek. Ogromne količine tih spojeva, u prethodnom tekstu nazvanih hormolažcima, ispušteni su u okoliš te se kao takvi nalaze u izravnom doticaju sa svim živim bićima.

Najpoznatiji hormolašci, od kojih ću neke navesti u daljnjem tekstu su diklordifeniltrikloretan (DDT) te njegovi produkti diklorodifenildikloroetilen (DDE) i diklorodifenildikloroetan (DDD), poliklorirani bifenili (PCB), dietilstilbestrol (DES), pentaklorfenol (PCP), lindan (HCH), bisfenol-A (BPA), heksaklorbenzol (HCB), ftalati, dioksini, furani, keponi, dieldrin i mnogi drugi (Colborn i sur. 1997).

3.1. POLIKLORIRANI BIFENILI (PCB)

Najpoznatija i najraširenija skupina kemijskih hormolažaca su poliklorirani bifenili (PCB). Ovu skupinu spojeva, ovisno o uvjetima kloriranja i položaju atoma klora (Slika 5.), čini 209 različitih vrsta molekula.



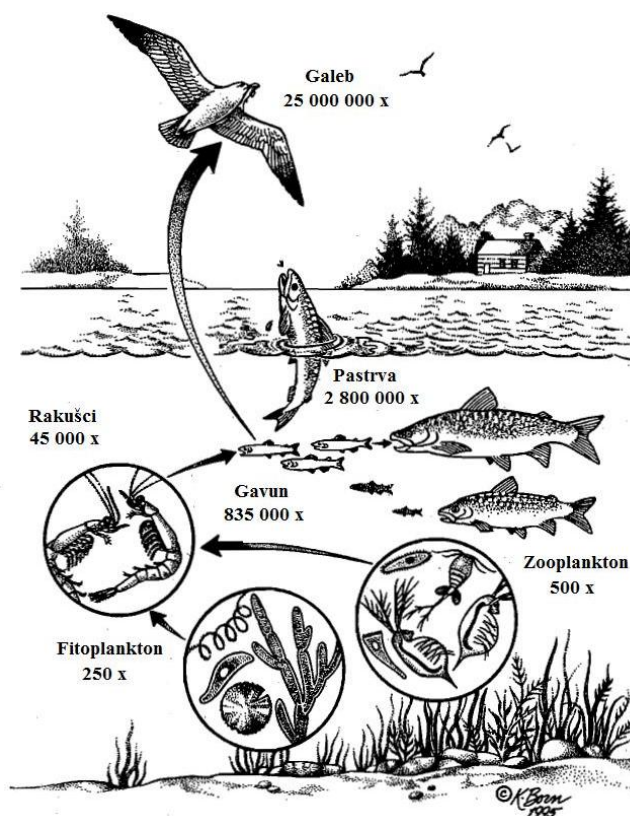
Slika 5. Strukturna formula molekule PCB.

(www.sl.wikipedia.org)

Ti organski aromatski spojevi sintetizirani su 1929. godine te su naišli na široku upotrebu kao rashladne i izolacijske tekućine u transformatorima i kondenzatorima, sve do 1966. godine. U Hrvatskoj je najraširenija upotreba piralena i askarela.

Molekule PCB-a spajaju se sa česticama iz tla te taloženjem dospjevaju na dno jezera.

Količina PCB-a akumulira se kroz hranidbeni lanac porastom koncentracije po jedinici mase (Slika 6.), iz čega slijedi da je najveća koncentracija hormolašaca u tkivima predatora.



Slika 6. Shema koja prikazuje kako se povećava koncentracija PCB-a kroz hranidbeni lanac.

(Prilagođeno na temelju Colborn i sur. 1997.)

Upravo iz tog razloga koncentracija PCB-a u tkivu ptice može biti čak 25 000 000 puta veća od koncentracije u sedimentu.

Ako uzmemo u obzir da se ti postojani spojevi akumuliraju u tkivu, ne čudi činjenica da najveću koncentraciju nalazimo upravo na samom vrhu hranidbenog lanca.

Koncentracija u tkivima predatora u odnosu na koncentraciju u sedimentu može biti uvećana čak i do 25 miliona puta.

Nadalje, ukoliko čovjek uđe u hranidbeni lanac kao glavni predator, PCB se akumulira u masnom tkivu te se, kao i kod svih placentarnih životinja prenosi na zametak preko placente te putem majčinog mlijeka (Colborn i sur. 1997).

1968. godine u zapadnim djelovima Japana oko 1600 stanovnika bilo je izloženo velikim količinama smjese polikloriranih bifenila; polikloriranom dibenzofuranu (PCD) te PCQ. Put unosa ovih spojeva u njihove organizme bio je putem rižinog ulja.

Nakon dva mjeseca stanovnici koji su bili izloženi navedenoj smjesi polikloriranih bifenila počeli su oboljevati od kroničnog bronhitisa, narušenog rada jetre. Povećao se broj žena s neredovitim menstrualnim ciklusom i to čak u 60 % slučajeva te je porasao broj osoba s poremećajima živčanog sustava.

Kod novorođenčati došlo je do pojave tamnije pigmentacije kože, smanjenja bilirubina, problema s očima, čestih konjuktivitisa. Djeca su bila smanjene težine te im je narastao abnormalan broj, najčešće defektnih zubiju.

Pet godina nakon ovog slučaja u Japanu, dogodio se još jedan sličan u gradu Michiganu.

Prilikom proizvodnje hrane za stoku slučajno je došlo do onečišćenja hrane smjesom tri polibromiranih bifenila (PBB); heksabromiranim bifenilom, oktabromiranim bifenilom te dekabromiranim bifenilom.

Seljaci su postali zabrinuti kada je stoka počela gubiti na težini, prinos mlijeka bio je smanjen te je došlo je do rasta izobličeni kopita. Broj spontanij pobačaja kod svinja se povećao. Nakon obdukcije svinja primjećena je povećana jetra.

No kao što to uvijek biva, kada su se simptomi počeli primjećivati već je bilo kasno.

Konsumacijom mlijeka i mesa polibromirani bifenili počeli su se nakupljati u organizmima više od 10 000 stanovnika grada Michigana.

Ukočenost, povećana jetra, umor, dijabetes, bolesti želuca, gubitak kose te anksioznost bili su samo neki od prvih simptoma. Daljnjim istraživanjima potvrđena je prisutnost abnormalnih

limfocita te u malom postotku i povećana učestalost karcinoma. Također, povećala se učestalost pobačaja te prijevremenih porođaja (Reggiani i sur. 1985).

Pošto je povećana učestalost karcinoma bila jasan znak da se nešto ozbiljno dešava, ne čudi da se većina istraživanja bazirala upravo na tome.

Tako su švicarska istraživanja proučavala mogućnost nastanka raka dojke kod žena u menopauzi u ovisnosti o kloriranim spojevima poput dioksina i pesticida. Ispitivan je utjecaj PCB-a na ekspresiju citokromskih enzima CYP). Pretpostavljali su da žene s većom aktivnosti CYP1A1 i CYP1B1 imaju veći rizik za nastanak karcinoma dojke predviđajući kako estrogen, pa tako i hormolažci mogu uzrokovati štetu na DNA lancu te genske mutacije. Predviđanje je bilo ispravno.

U serumima koji su sadržavali veće koncentracije PCB-a, pronašli su specifičnu gensku različitost kod CYP1A1.

No, tu se naišlo na dva pitanja.

Postigne li ikad PCB u organizmu takvu vrijednost da postane okidač genetske promjene te ima li na to utjecaj sam PCB ili pak određena kombinacija različitih pesticida koji se nakupljaju u organizmu?

Na ova pitanja nije dan konačan odgovor, ali ono što je sigurno je to da u normalnom slučaju estrogen može onemogućiti ekspresiju CYP1A1, što nas dovodi do zaključka da i hormolažci mogu djelovati na isti način (Dip i sur. 2008).

Iako smo na kraju krajeva mi ti koji smo ove sintetske spojeve unijeli u okoliš, Priroda je našla načina kako se pobrinuti za njih. Poliklorirane bifenile s više atoma klora uništava Sunčevo ultraljubičasto zračenje (UVB, 280-320 nm), dok one s manje atoma klora razgrađuju bakterije roda *Achromobacter* (Colborn i sur. 1997).

No nažalost, ovakav način samopročišćavanja je spor te je njegov utjecaj na sveukupnu količinu PCB-a u okolišu neznatan.

Prema podacima Carinske uprave Republike Hrvatske količina uvezenih PCB-a u razdoblju od 1996. do 2001. godine iznosi nešto više od 167 tona, iako je prema *Zakonu o otpadu (NN 34/95 članak 38. Stavak 2)* uvoz opasnog otpada, među kojim se podrazumijeva i PCB, u RH zabranjen! Razlog njegovog uvoza nije naveden. Republika Hrvatska ne proizvodi PCB pa u skladu s time niti opremu koja sadrži PCB. Izvoz PCB-a iz Hrvatske temelji se na izvozu otpada koji sadrži PCB. U skladu s time, od 1994. godine do danas iz Republike Hrvatske

izvezeno je ukupno 267,7 tona otpada s PCB-om. Taj izvoz isključivo se temelji na izvozu transformatora i kondenzatora.

Ukupna količina PCB-a u zatvorenim sustavima Republike Hrvatske 2003. godine iznosila je 1.384.382,4 kg. Do 2025. godine u skladu sa *Stockholmskom konvencijom* sva oprema s PCB-om trebala bi biti uklonjena iz upotrebe, no unatoč tome u Republici Hrvatskoj ne postoje zakonski alati koji zabranjuju uvoz PCB-a te njegovu u potrebu u zatvorenim sustavima. Ne postoji niti zadan rok do kojeg bi trebalo isključiti opremu s PCB-om iz uporabe. Osim toga, u Hrvatskoj ne postoji zabrana uvoza uređaja s PCB-om pa tako niti samog PCB-a, što je u mnogim drugim zemljama ograničeno.

Za jednom tako uvezene uređaje s PCB-om ne postoji čak niti propis koji bi regulirao rokove njihove zamjene ili pak prijavljivanje kvarova i nesretnih slučajeva (HEP grupa, 2003).

Premda je 1966. godine zabranjena upotreba polikloriranih bifenila, prosječna koncentracija u mastima ljudske populacije ostala je više-manje konstantna. Vrlo brzo proširio se i najkompleksnijim hranidbenim lancima te je danas sveprisutan u organizmima svih živih bića.

Dvije trećine ikad proizvedenog PCB-a još uvijek se nalaze u upotrebi u transformatorima i kondenzatorima. Većina te tekućine nije pod nadzorom i nije odgovarajuće zbrinuta. No, kakav god bio ishod s tom tekućinom posljedice koje je prouzročio PCB već su se odavno počele očitovati na brojnim vrstama.

Iako moramo biti svjesni da se hormolašci nalaze u svakom živom organizmu na Zemlji, ne smijemo odustati jer još uvijek nismo nemoćni.

Još uvijek adekvatnim zbrinjavanjem, kako PCB-a tako i ostalih hormolašaca možemo spriječiti katastrofu.

3.2. DIETILSTILBESTROL (DES)

Jedan od prvih dokaza o neželjenom utjecaju hormona na naš razvitak bili su umjetni hormoni. Od 1938. godine započela je upotreba dietilstilbestrola, kojeg su doktori propisivali kao "lijek za sve". Tijekom narednih desetljeća imao je raznoliku upotrebu te se koristio za otklanjanje simptoma menopauze, liječenje gonoreje kod djece, spriječavanje gubitka mlijeka

u mliječnim žlijezdama trudnica, liječenje kožnih problema, raka prostate, sprječavanje pretjeranog rasta djevojčica u visinu, kao kontracepcijsko sredstvo te kao tableta za spavanje. Također, korišten je pri tovu pilića, krava i ostale stoke.

Jedna od najvećih pogrešaka bila je njegova upotreba u vidu sprječavanja pobačaja i prijevremenog rađanja jer se u tadašnje vrijeme smatralo da je jedini uzrok tome nedostatak estrogena kod žena.

No tek tri desetljeća nakon potvrđeno je kako je ovaj, vjerovalo se savršen lijek povećao učestalost spontanih pobačaja te rađanja nedonoščadi i mrtvorodjenih.

Nedostatak udova, sljepoća, autizam, epilepsija, oštećenja mozga i deformacije organa kod novorođenčadi izazvalo je dosta pozornosti i panike te je dan povod za istraživanje uzroka.

Tijekom trideset godina dvadesetog stoljeća DES je koristilo više od četiri tisuće žena, a do danas je zabilježeno preko osam tisuća deformacija u četrdeset šest zemalja.

No, ukoliko je tada DES bio gotovo sinonim za vitamine, kako to da broj deformacija nije bio čak i veći?

Glavni odgovor na ovo pitanje je - tempiranje, vrijeme upotrebe lijeka.

Neželjene pojave nisu povezane s količinom primjenjenog umjetnog estrogena, već s vremenom njegove primjene tokom trudnoće.

Ukoliko je trudnica uzela svega jednu tabletu dietilstilbestrola između petog i šestog tjedna trudnoće kada se razvijaju ruke i noge, rodilo se dijete bez udova.

Rizik od raka maternice kod djevojaka čije su majke nakon dvadesetog tjedna trudnoće popile DES dosegao je vjerojatnost od gotovo 90%.

Možemo zaključiti da mala doza tog lijeka u nekritičnom periodu ne bi imala nikakav učinak na zametak, dok bi možda samo tjedan dana prije prouzročila koban efekt.

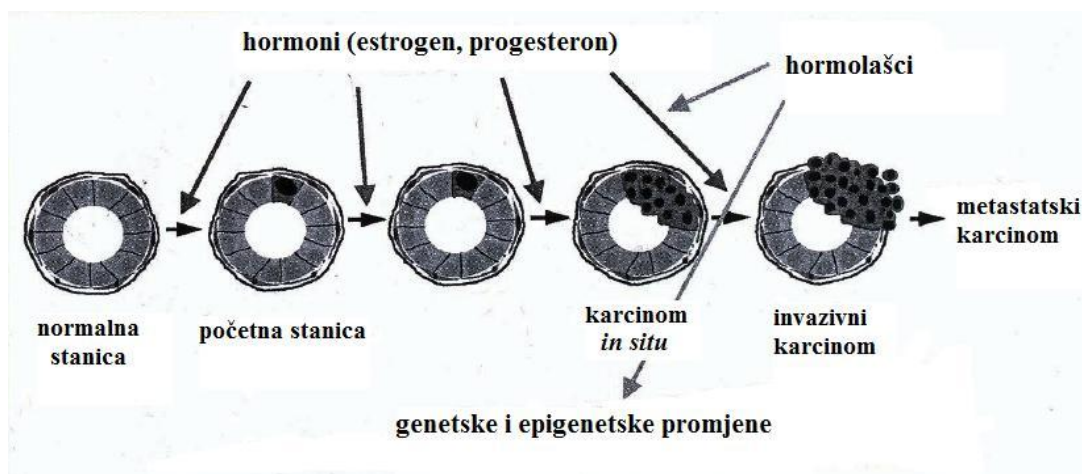
Kod djece majki koje su konzumirale DES, ovaj umjetni estrogen utjecao je na njihov imunološki sustav, razvoj mozga, povećao vjerojatnost reumatoidnog artritisa, smanjio broj T-limfocita u krvi te povećao njihovu osjetljivost na estrogen što tijekom života može rezultirati nastankom karcinoma.

Utjecaj na mozak rezultirao je depresijama, fobijama, anksioznošću te psihičkim problemima. Također, sve je više opaženih slučajeva dječaka s nespuštenim testisima, cistama na sjemenovodu, muškaraca s abnormalnom spermom, malim spolnim organima, smanjenom fertilitetom te genitalnim tumorima. Također, neki su imali i djelove ženskog reproduktivnog sustava (Colborn i sur. 1997).

Premda se nespušteni testisi smatraju slučajnim događajem dokazano je kako u većini slučajeva glavnu ulogu igraju upravo hormolašci. Spuštanje testisa hormonski je regulirano Leydigovim stanicama koje proizvode testosteron i inzulinski faktor 3 (Insl3, eng. *insulin-like factor 3*). Ovaj faktor uzrokuje kontrakcije i rast gubernakuluma.

Majke dječaka rođenih s nespuštenim testisima imale su visoke doze DES-a u prvom tromjesečju trudnoće. Prilikom prijenosa “krivih signala” došlo je do mutacije u lokusima Insl3 koja je onemogućila ekspresiju gena i uvjetovala nespuštanje testisa, što može biti ponavljano kroz nekoliko generacija. Govorimo o izrazito maloj količini hormolašaca mjerljivoj u ppt-ima (Cederroth i sur. 2008).

Jedna od danas najučestalijih bolesti žena je karcinom dojke. Bolest obuhvaća čak osamnaest različitih histoloških podtipova, no samo u deset posto slučajeva je genetski uvjetovana. Samo u tom slučaju uzrokovana je promjenom u genima BRCA1, BRCA2, p53 ili ATM.



Slika 7. Stupnjevi nastanka karcinoma dojke uslijed djelovanja hormona.

(Prilagođeno na temelju Colborn i sur. 1997.)

Karcinogeneza koja nije genetski predodređena uključuje nekoliko stupnjeva razvoja, od kojih je na Slici 7. prikazano pet faza.

Prva faza prikazuje stanicu epitelnog tkiva koju oblaže mliječni kanal u dojki. Stanica posjeduje receptore za estrogen i progesteron te na taj način hormoni potiču njenu diobu. Osim što stanica posjeduje ove hormonske receptore, na površini ima “nastavke” koji joj omogućuju komunikaciju i stalnu povezanost sa susjednim stanicama.

No, hormolašci ometaju normalnu međustaničnu komunikaciju.

Neovisno radi li se o desetljećima akumuliranim hormolašcima ili pak o hormolašcima koji su se nakupili za par mjeseci, daljnjim utjecajem u stanici mogu izazvati genetske i epigenetske promjene. U ovom slučaju nebitno je vrijeme akumulacije, bitna je činjenica da povećana koncentracija hormolašaca u krvi može imati veliki utjecaj na onemogućavanje međustanične komunikacije i nastanak karcinoma.

U sljedećim stadijima nakon nastanka karcinoma tkivo probija bazalnu membranu i ulazi u obližnje tkivo te je na slici označen kao invazivni karcinom. Istovremeno, moguće je i da metastazira, odnosno da zahvati ostale organe.

Ovaj *in vitro* postupak bio je jedan od prvih dokaza da hormolašci mogu utjecati na nastanak karcinoma dojke (Briskin 2008).

“DES je bio jedan od mnogih novih sintetskih spojeva koji nam je jamčio moć nad silama prirode.” (Colborn i sur. 1997.)

No, što smo na kraju zapravo dobili?

3.2.1. UČINAK MALIH DOZA

Iako je u prethodnom tekstu spomenut velik broj bolesti, deformacija i psihičkih stanja koje uzrokuju, hormolašce ipak ne smijemo smatrati otrovima ili kancerogenima.

Hormolašci ne ubijaju stanice niti ne uništavaju DNA.

Oni utječu na djelovanje hormona.

Iako ne djeluju svi hormolašci na jednak način, zajedničko im je to da ometaju prijenos signala te prosljeđuju dezinformacije. Upravo zato hormolašce smatramo “lažnim glasnicima”.

Dok se još otkrivala prava istina oko hormolašaca vjerovalo se da nam niske doze ne mogu štetiti pošto se organizam smatra savršenim sustavom koji ne bi dozvolio takvu štetu.

No, dokazano je upravo suprotno.

Kao što hormolašce ne smijemo smatrati otrovom, tako se ne smijemo pouzdati u dobro nam poznatu tvrdnju da je doza ta koja čini otrov.

Što se tiče njihovog utjecaja, puno su opasnije manje doze nego li veće.

Kada su prisutni u manjoj količini ti lažni glasnici ulaze u stanice te se vežu na hormonski receptor. Pošto je ulazak hormona u stanicu te vezivanje za receptor uobičajan proces, organizam to ne prepoznaje kao grešku koju treba ispraviti.

Porastom koncentracije hormolažaca u krvi prijenos imformacije na početku napreduje do određenog nivoa te kada dostigne taj nivo, smanjuje se. Daljnji porast koncentracije hormolažaca hormonski sustav protumači kao suvišak i isključi se.

Ukoliko ne dođe do promjene, receptori se blokiraju te ne odgovaraju na podražaje dok razina hormona ne padne na normalu. U takvim uvjetima hormolašci neće napraviti štetu. No, najčešće su hormolašci, kao i hormoni, prisutni u malenim koncentracijama te ne dolazi do isključenja sustava već upravo do izazivanja štete.

3.2.2. MEHANIZAM OBRANE

Kada govorimo o hormolašcima, pretežno mislimo na sintetski proizvedene spojeve koji preuzimaju mjesto prirodnim hormonima i remete njihovo djelovanje.

Iako se broj sintetski proizvedenih hormolašaca u prirodi svakim danom povećava, trebamo uzeti u obzir da postoje i prirodni hormolašci.

Prirodne hormolašce unosimo svakodnevno u organizam putem biljaka.

Većina biljaka koje mi koristimo u prehrani kao što su mrkva, grašak, grah, rajčica, peršin, zob, raž, ječam, soja, trešnja, jabuka, šljiva, soja i mnogi drugi sadrže hormolašce koji, kao i njihove umjetne varijante DES i DDT mogu zavarati hormonske receptore.

Ove biljke proizvode hormolašce koji ometaju hormonske sustave insekata, čine ih sterilnim. Tako se biljke štite se od insekata, reduciraju njihovu populaciju.

Glavna razlika između prirodnih i sintetski proizvedenih hormolašaca je u tome što je organizam sposoban poništiti djelovanje prirodnih hormolašaca te ih izbaciti iz organizma u roku od svega 6-8 sati, dok sintetski proizvedeni ostaju u organizmu dugoročno.

No, iako ih organizam može eliminirati u kratkom periodu, povišena koncentracija estrogena (pa čak i nekoliko dana) u krvi majke može utjecati na daljnji razvoj fetusa. Stoga su razvijeni mehanizmi obrane.

U krvi trudnice nalaze se posebni proteini koji vežu na sebe gotovo sav estrogen koji cirkulira te ga na taj način čini nedostupnim za receptore.

No, i ovaj put sintetski hormolašci odstupaju od pravila te posebni proteini ne prepoznaju DES kao estrogen, ne vezuju ga na sebe i ne eliminiraju iz krvotoka.

Stoga, u krvotoku nema viška estrogena, ali ima DES-hormolažaca.

Na taj način fetus je zaštićen od djelovanja prirodnog estrogena, ali je izložen direktnom utjecaju hormolažaca.

Učinak hormolažaca postaje zamjetljiv tek nakon rođenja djeteta i može se očitovati kao deformacija reproduktivnog sustava, tjelesne građe ili pak ponašanja.

Upravo zato što se odgođeni učinak može manifestirati i desetljeće ili dva nakon rođenja, ponekad je teško povezati posljedice s pravim uzrokom.

Bitno je napomenuti da doza hormolašca koja utječe na razvoj ploda u maternici nije ona koju je majka tijekom trudnoće unijela u organizam, već je to ukupna količina hormolašca koja se nakupljala u organizmu majke tijekom cijelog dotadašnjeg života.

3.3. DIKLORDIFENILTRIKLORETAN (DDT)

Kao jedan od primjera da se ne unose svi hormolašci u organizam u obliku pilula poput dietilstilbestrola, navodim diklordifeniltrikloretan poznatiji kao DDT.

Spoj je kao takav poznat od 1874. godine kada je prvi puta sintetiziran u laboratoriju, no tek od 1938./1939. godine su poznata njegova insekticidna svojstva.

Tijekom 2. svjetskog rata izrazito uspješno je korišten u sprječavanju malarije i tifusa.

1948. godine Paul Herman Müller dobio je Nobelovu nagradu u području fiziologije i medicine za otkriće visoke učinkovitosti DDT-a kao kontaktnog otrova protiv nekoliko artropoda.

Iako su spojevi korišteni u posve različite svrhe, molekule DES-a i DDT-a imaju vrlo sličan oblik što nas navodi na zaključak da bi njihova uporaba mogla imati slične nuspojave.

No, kako je DDT bio prvenstveno namijenjen suzbijanju insekata, nitko nije ni pomišljao na njegov mogući neposredan utjecaj na ljude.

Kao što je bio slučaj sa molekulama DES-a, i molekule DDT-a reagiraju s estrogenskim receptorima koji se nalaze u mnogim dijelovima organizma, uključujući stanice maternice, dojke, mozga i jetre.

Obitelji DDT-a pripada više spojeva, npr. DDE, a svima je zajedničko to da osim estrogenskih receptora blokiraju i androgenske receptore. Po tome se razlikuju od molekula DES-a koji blokira samo estrogenske receptore.

Tako je vinklozolin, koji je prije par desetljeća korišten za uništavanje gljivica na voću, dospio u organizme dječaka koji su konzumirali dječje voćne kašice.

Molekule vinklozina blokirale su testosteronske receptore i onemogućile prijenos signala, što je bilo presudno u njihovom daljnjem razvoju. Bez normalnog funkcioniranja tog signala djeca se nisu mogla razviti ni kao normalni muškarci ni kao normalne žene. Razvile su se osobe poznatije kao *intersex*.

Svi androgen-hormolašci ove familije djeluju poput vinklozolina, vežu se na testosteronski receptor i onemogućavaju signalizaciju.

No, estrogenski hormolašci imaju raznoliko i nepredvidivo djelovanje.

DDT-hormolašci povećavaju udio hormona, dok DDE-hormolašci imaju suprotan način djelovanja. DDE ubrzava procese razgradnje svih steroidnih hormona, stvarajući u krvi njihov manjak. Iako se najčešće ističe utjecaj veće doze hormona na fetus, premalene koncentracije djeluju jednako loše kao i prevelike (Colborn i sur. 1997).

Prilikom ispitivanja učinka DDT-a na reproduktivni sustav i promjene u ponašanju glodavcima i pticama svakodnevno su davane male doze istog.

Za vrijeme istraživanja ni jedan glodavac nije uginuo, ali je njihovo ponašanje postalo sličnije ponašanju hijena.

Prilikom tretiranja ptica većim dozama DDT-a, došlo je do feminizacije muškog reproduktivnog sustava. Iako su ptice izvana izgledale normalno, mužjaci su imali jajovod te su njihovi seksualni organi narasli svega 18 % od prosječne veličine.

Osim deformacija i promjene ponašanja, utvrđen je i porast broja slučajeva karcinoma kod primata.

Nastanak karcinoma jetre kod mužjaka miševa zabilježen je u 50-tom tjednu izloženosti 250 ppm-a te u 60-tom tjednu ukoliko su davane manje vrijednosti od 50, 10 ili pak samo 2 ppm-a. Kod ženki su zabilježeni duži vremenski periodi potrebni za pojavu karcinoma. Tako je

kod njih nastanak karcinoma jetre uočen nakon 60-tog tjedna izloženosti 250 ppm-a te nakon 100-tog tjedna ukoliko se radilo o dozi od 50 ppm-a.

Prestankom izlaganja miševa dozama DDT-a tumor je nastavio i dalje rasti te stoga naveo znanstvenike na zaključak kako trajna izloženost nije nužan preduvjet za koban ishod.

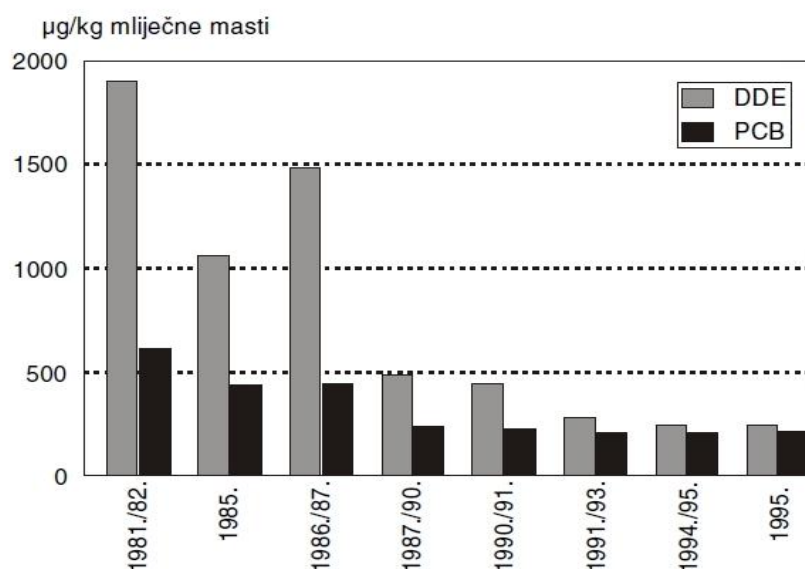
Izloženost miševa njegovom derivatu DDE-u, u vremenskom periodu od 50 tjedana povećala je vjerojatnost nastanka karcinoma jetre na maksimalnih 100 % kod oba spola (Turusov i sur. 2002).

Pošto je konačan ishod bio neočekivan, istraživači su počeli promatrati koji učinak ima na ostale životinje, a samim time i na ljude.

U istraživanjima koji su provedena u Republici Hrvatskoj analizirani su uzorci seruma stanovnika i mlijeka dojlja na području Jastrebarskog, Zagreba, Osijeka, Labina, Karlovca, Siska te otoka Krka. Svi prikupljeni uzorci sadržavali su p,p'-DDE te PCB.

Iako su uzorci prikupljeni s različitih područja, nije uočena razlika u koncentracijama u odnosu na geografski položaj.

Tablica 1. Koncentracije DDE-a i PCB-a u mlijeku dojlja iz Zagreba u periodu od 1981. do 1995. godine (Krauthacker 2000).



Iako je došlo do izrazitog pada koncentracije DDE-a u odnosu na 1981./82. godinu, nema značajnih promjena tijekom posljednjih godina prikazanih u tablici.

Razlog smanjenja je ograničenje upotrebe DDT-a, a samim time i smanjenje unosa u organizam. No, unatoč smanjenju koncentracija fetus je dojenjem izravno ugrožen unosom hormolažaca u organizam.

U Tablici 2. također vidimo kako su putem hrane djeca izložena znatno većim koncentracijama nego li odrasli.

Pošto dojenje omogućuje stalan prijenos hormolažaca ne čudi da su dnevni unosi hormolažaca kod dojenčadi puno veći od dnevnih unosa kod odraslih (Krauthacker 2000).

Tablica 2. Dnevni unos PCB-a i ostalih pesticida (ng/kg tjelesne mase) hranom (Krauthacker 2000).

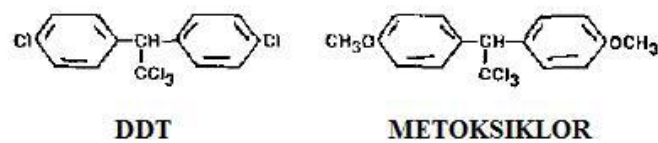
Vrsta hrane	HCB	γ -HCH	Ukupni DDT	Ukupni PCB	Literatura (broj referencije)
Unos u odrasle osobe					
meso+riba+perad domaće •	0,5	5,7	10,0	12	(13)
uvozno •	1,4	11,7	24,2	1,6	(13)
riba	–	–	0 – 158	8 – 3551	(13)
cjelodnevni obrok (unos u dojilje)	2 – 1100	3 – 1200	5 – 2400	NR	(12)
cjelodnevni obrok (unos u žene iste dobi kao dojilja)	2 – 700	20 – 600	200 – 1200	NR	(12)
Unos u dojenčad					
humano mlijeko	0 – 2400	0 – 200	700 – 25100	3000*, 8200*	(12)
humano mlijeko	NR	NR	1620*	1120*	(33)
ADI	600	8000	20000	2500 – 3000	(34,35)

• srednje vrijednosti; * medijan; * maksimum, NR=nije računano
ADI – prihvatljiv dnevni unos

Trebalo je skoro 35 godina da se shvati koji je pravi učinak DDT-a te da se zabrani njegova upotreba. No, u vrijeme kada se smatrao savršenstvom u vidu zaštite od insekata, proizvedene su tone zaliha koje su nakon zabrane upotrebe u razvijenim zemljama transportirane u siromašne i nerazvijene zemlje svijeta, gdje su još i danas u upotrebi. DDT je nažalost još i danas široko rasprostranjen te se po tom pitanju i u skorijoj budućnosti ništa neće promijeniti nabolje. Stoga, možda je DDT najbolji primjer kako nesavjesna uporaba

znanstvenog otkrića može načiniti ogromne posljedice. Istovremeno to je otkriće izrazito važno jer nam govori o tome koliko smo ranjivi te značajno utječe na naš pogled na svijet i ponašanje prema njemu. No nažalost, taj proces podizanja svijesti je izrazito spor.

Nakon što je zabranjena upotreba DDT-a zbog nemogućnosti njegove biorazgradnje na tržištu su ga zamijenili njegovi derivati. Jedan od njih poznat je kao Metoksiklor, a koristi se i danas. Izrazita sličnost strukture Metoksiklora u odnosu na DDT (Slika 8.) trebala je ranije izazvati sumnju da se radi o još jednom spoju izrazito štetnom za ljudsko zdravlje (Colborn i sur. 1997).



Slika 8. Strukturni prikaz molekule diklordifeniltrikloretana (DDT-a) i metoksiklora.
(Prilagođeno na temelju Reuber, 1980.)

U laboratoriju za eksperimentalnu patologiju obavljeno je istraživanje sa dvjesto miševa. Stotinu miševa, koji su bili stari tri tjedna, davane su doze od 750 ppm-a Metoksiklora, dok je drugih stotinu miševa činilo kontrolnu grupu. Prva razlika uočena između te dvije skupine bila je u trajanju života. Grupa miševa izloženih ovom hormolašcu u prosjeku je živjela nešto kraće nego li kontrolna grupa. Učestalost pojave karcinoma testisa kod BALB/c soja miševa bila je 53 % te se većinom radilo o malignom karcinomu. Pojava karcinoma jetre bila je vezana uz spol pa su prema tome mušjaci oboljevali u 27 %, dok se kod ženki radilo o nešto manjoj, ali ne zanemarivoj vjerojatnosti od 13 %. Ukoliko uzmemo u obzir da je kod kontrolne grupe učestalost karcinoma jetre bila 4 % kod mužjaka i svega 2 % kod ženki, dobivamo jasan uvid u štetnost ovog hormolašca.

Osim što je konzumacija Metoksiklora povećala vjerojatnost pojave karcinoma testisa i jetre, povećala se i učestalost nastanka karcinoma općenito.

Također, u sklopu ovog istraživanja provedeno je i istraživanje na štakorima. Davane su im doze od 0, 10, 25, 100, 200, 500 i 2000 ppm-a Metoksiklora.

Nakon 104 tjedna, koliko je promatranje trajalo, zaključeno je da s povećavanjem doze raste i učestalost pojave karcinoma. Tako je karcinom zabilježen kod 3 štakora kojima je davana doza od 10 ppm-a, 18 štakora koji su bili izloženi koncentraciji od 200 ppm-a te 22 štakora koji su unosili najveću dozu od 2000 ppm-a metoksiklora.

Kako bi se dokazao štetan utjecaj ovog hormolašca i na druge životinje napravljena su istraživanja i na svinjama. Nakon kratkog perioda testiranja zamjećeno je zadebljanje te nepravilan rast stanica maternice i mliječnih žlijezda, što je bio dokaz da ovaj spoj remeti hormonsko djelovanje (Reuber 1980).

Ovaj primjer dokazuje da iako kao društvo poznajemo štetnost DDT-a, te smo zabranili njegovu upotrebu, zanemarujemo jednako djelovanje njegovih derivata. Premda su brojne znanstvene studije dokazale negativan učinak mnogih spojeva koji su dostupni na tržištu, ipak će morati proći još nekoliko desetljeća pa možda čak i više da bismo ponovno naučili nešto na svojim pogreškama. Očito jednom nije bilo dovoljno.

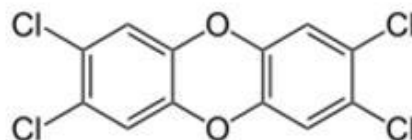
3.4. DIOKSINI

Dioksin je jedan od najpoznatijih toksina te ujedno i jedan od najvećih ekoloških problema širom svijeta. Nastaje prilikom izgaranja organskih tvari pri spaljivanju otpada ili pak kao nusprodukt prilikom odvijanja kemijskih reakcija u kemijskoj industriji. Osim toga, do nastajanja dioksina može doći i prilikom izbjeljivanja papira, proizvodnje nekih pesticida, taljenja, ali i prilikom prirodnih procesa poput šumskih požara te vulkanskih aktivnosti.

Pošto su znanstvenici prilikom ispitivanja djelovanja hormolažaca na životinjama vrlo često koristili velike doze za koje je upitno jesmo li im uopće izloženi tijekom života, naišli su na otpor pojedinaca koji nisu vjerovali u njihove tvrdnje o štetnosti. Unatoč različitim mišljenjima, istina je da se testiranjem visokih doza na životinjama ne očituju učinci koji bi bili jasno vidljivi da se testiranje obavlja s manjim dozama. Upravo zato, znanstvenici su prilikom ispitivanja štetnosti dioksina koristili izrazito malene doze.

Prvi od istraživanja bavio se ispitivanjem toksičnosti malenih doza na zamorcima kojima je davana minimalna doza od 1 µg/kg te su svi uginuli nakon samo jedne primjene. Time je potvrđena toksičnost dioksina. Iako klasa dioksina sadrži 74 spoja, 2,3,7,8-tetraklorodibenzodioksin (2,3,7,8-TCDD), prikazan na slici 9., spada među najotrovnije

spojeve pri oralnoj primjeni te je uspoređivan s arsenom od kojeg je čak tisuću puta otrovniji. Osim toksičnosti, dioksine karakterizira i izražena kancerogenost (Colborn i sur. 1997).



2,3,7,8 - TCDD

Slika 9. Strukturni prikaz molekule 2,3,7,8-tetraklorodibenzodioksina (2,3,7,8-TCDD-a)

(Prilagođeno na temelju www.en.wikipedia.org)

Prva studija utjecaja 2,3,7,8-TCDD-a na ženski reproduktivni sustav napravljena je 1976. godine u pokrajini Savese, Italija, u kojoj je prilikom eksplozije u industriji došlo do ispuštanja najveće količine ovog spoja u povijesti. Studija je uključivala ispitivanje, analizu krvi, te praćenje stanja 616 žena kako bi se utvrdila povezanost djelovanja TCDD-a na pojavljivanje ranije menopauze.

Ranija menopauza može imati izrazito negativan utjecaj na zdravlje žene pošto znatno povećava rizik od osteoporoze, kardiovaskularnih bolesti te različitih vrsta karcinoma reproduktivnog sustava. Nakon prikupljenih podataka, te obavljenih svih potrebnih analiza, zaključeno je da najmanja doza od 20,4 ppt-a TCDD-a povećava vjerojatnost pojave ranije menopauze za 10 %, koncentracija od 34,3 do 54,1 ppt-a za 40 % te 54,2 do 118 ppt-a za čak 60 %.

Koncentracija TCDD-a veća od 118 ppt-a nije povećala učestalost pojave menopauze na vrijednosti veće od 60 % kao što je bilo očekivano, nego je povisila vjerojatnost kao i najniža doza na svega 10 % (Eskenazi i sur. 2005.)

No, tu se pojavila sumnja kako najveća doza može imati isti učinak kao i najmanja doza. Kako bi se došlo do odgovora obavljena su istraživanja na odraslim životinjama kojima su davane letalne doze dioksina. Životinje su izgubile apetit te su uginule nakon par tjedana

od gladi, ali protivno očekivanjima nije nastupila trenutna smrt. Nakon ovakvog rezultata postavilo se novo pitanje: "Kako su pojedine životinje mogle uginuti od minimalne doze dioksina, dok su neke preživjele par tjedana iako im se u organizmu nalazila letalna doza istog?".

Odgovor je u tome što dioksin uzrokuje različitu reakciju. Iako je i dioksin hormolašac, njegovo djelovanje nije jednostavno kao primjerice djelovanje DES-molekula. Ovaj hormolašac ima estrogenske i protuestrogenske utjecaje; ponekad oponaša djelovanje estrogena te se signal normalno prenosi, dok s druge strane ponekad zauzima receptor i onemogućuje prijenos signala.

Također, izražen je i njegov utjecaj na razvoj fetusa u vidu smanjene mogućnosti razmišljanja, gubitka koncentracije te poremećaja psihičkog stanja tokom kasnijeg života. U odraslom stadiju života muškarca može uzrokovati smanjenu mogućnost proizvodnje sperme. Kako je dojenje najučinkovitiji unos ovog hormolašca u organizam, rađene su mnoge studije u kojima su proučavane koncentracije istog u ovisnosti o povećanju perioda dojenja. Predmet istraživanja činilo je više skupina djeca koje majke nisu dojile, koje su majke dojile 6 tjedana, 6 mjeseci, 1 godinu te 2 godine. U njihovoj krvi ispitivana je koncentracija spojeva nazvana kraticom TEQ (Toxic Equivalent). TEQ je uključivao 29 različitih dioksinских derivata te spojeva koji djeluju na jednak način kao i dioksini, uključujući 7 polikloriranih dibenzodioksina (PCDD-a), 10 polikloriranih dibenzofurana (PCDF-a) i 12 polikloriranih bifenila (PCB-a). U skladu s očekivanjima dokazano je da je koncentracija TEQ-a kod dojenčadi usko povezana s periodom dojenja. Proporcionalno s unosom majčinog mlijeka u organizam dojenčadi, rasla je i koncentracija hormolašaca u njihovim organizmima. Tako su djeca koja su hranjena šest ili više mjeseci imala u krvi čak 6 puta veću koncentraciju dioksina i dioksinima sličnih spojeva nego djeca koja nisu bila dojena. Nakon 10 godina koncentracija ovih spojeva bila je 2 puta veća nego kod djece koja nisu bila dojena. Također, tijekom ovog istraživanja uspoređivana je i koncentracije ovih tvari u krvi prvorodne i drugorođene djece.

Prvorodena djeca bila su izložena puno većim dozama TEQ-a nego drugorođena.

Razlog tome je što se velika količina hormolašaca taloženi u organizmu majke tijekom njenog života prenijela dojenjem na prvo dijete te je ta koncentracija bila znatno manja za vrijeme dojenja drugog djeteta. No, iako znatno manja, ne i zanemariva (Lorber i sur. 2002). Ovim istraživanjem dokazano je kako je upravo dojenje najbolji način eliminacije toksina iz

organizma majki. Iako se dugotrajno dojenje oduvijek smatralo nadasve korisnim i prijeko potrebnim za novorođenče, navodi se cijeli niz činjenica koji ne idu u prilog tome.

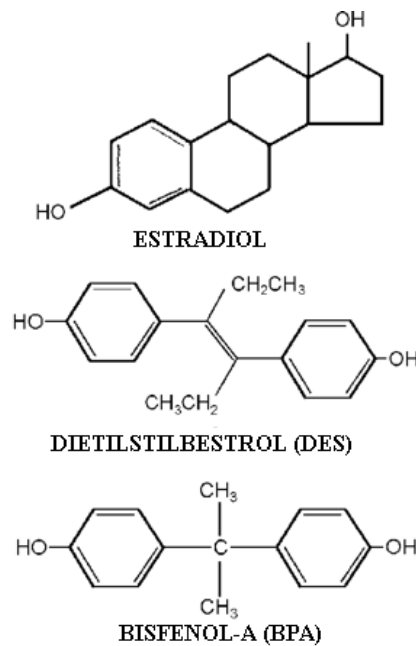
3.5. FENOLI

Plastika se dugo smatrala inertnim i neopasnim materijalom koji je naišao na široku upotrebu. Njenim najboljim karakteristikama smatra se nepropusnost i netopljivost. No, iako nam se čini da plastika nije topljiva u vodi, iz vode koja je par dana bila u plastičnoj boci lako bismo mogli izolirati čak nekoliko hormolašaca, pogotovo ukoliko je ta boca bila zagrijavana.

Prilikom industrijske proizvodnje plastike polistirenu se dodaje nonilfenol kako bi se dobio polivinil klorid, poznatiji kao PVC. Plastika čiji sastav navodi PVC čvršća je i otpornija na oštećenja. Hoće li plastika sadržavati polistiren ovisi isključivo o proizvođaču. Nonilfenol-9 dodaje se i u kreme za kontracepciju, detergente, proizvode za osobnu higijenu te kao takav nije štetan za jedinke, no u organizmu se raspada na nonilfenol koji utječe na djelovanje hormona. *p*-Nonilfenol izaziva kod štakorica pojačane kontrakcije i ljuštenje maternice, a potencijalno izaziva i spontane pobačaje.

Zašto je to vrijedno pažnje? Zato što su štakori najčešći modeli u takvim istraživanjima, a rezultati tih istraživanja pomažu da se predividi posljedice koje će za nekoliko generacija biti zamjetljive na ljudskoj vrsti.

Bisfenol-A (BPA), spoj strukturom vrlo sličan DES-u (Slika 10.), danas je jedan od najčešćih hormolašaca koje gotovo svakodnevno unosimo u organizam.



Slika 10. Prikaz oblika molekula prirodnog hormona estradiola te hormolašaca dietilstilbestrola i bisfenola-A.

(Prilagođeno na temelju www.edrv.endojournals.org)

Tijekom 2003. godine proizvedeno je čak 2,2 miliona tona BPA širom svijeta, a pretpostavlja se da je do danas količina proizvodnje vjerojatno i udvostručena. Prosječna koncentracija BPA u plazmi trudnica kreće se između 0,3 i 18,9 ng/mL (Briskin 2008). Iako je bisfenol-A par tisuća puta slabije aktivniji od prirodnog estrogena, koncentracija u plazmi od svega 2-3 ppb-a dovoljna je da izvrši veliki utjecaj na hormonsku aktivnost. Osim što se zbog sličnosti u obliku molekule s prirodnim estradiolom (Slika 10.) spaja s estrogenim receptorima, pokazuje i određeni afinitet prema androgenim i tiroidnim receptorima.

Kod djece koja su unutar maternice bila izložena bisfenolu-A zabilježena je veća stopa učestalosti preuranjenog puberteta, dok ga se kod žena u kasnijim stadijima života povezuje sa nastankom karcinoma dojke..

Kod mladunčadi miševa koji su kao zameci svakodnevno bivali izloženi koncentraciji od 2,5 µg/kg BPA-a došlo je do trajne promjene u epitelu. Naravno, postojala je i povećana vjerojatnost prelaska u malignu promjenu (Briskin 2008).

Ono što je dodatno zainteresiralo znanstvenike su priče ribara koji su opisivali čudne promjene na ribama pošto je bilo nemoguće razlikovati njihov spol. Oni su opisivali te

jedinke kao mješavinu oba spola, nešto između. Razlog tome je bila povećana količina vitelogenina kod mužjaka riba. Taj protein kod ženki proizvodi jetra kao odgovor na signal koji šalju jajnici. Vitelogenin se šalje do jajnika gdje se ugrađuje u jaje te ima važnu ulogu u nastanku žumanjka. Jetra mužjaka ne proizvode vitelogenin pošto nema potrebe za time, no ukoliko je mužjak izložen djelovanju estrogena to se naglo mijenja. Upravo iz tog razloga, vitelogenin u jetri mužjaka bio je jedan od prvih znakova zagađenosti vode većim količinama bisfenola-A, odnosno općenito estrogenskih analoga. Kasnijim istraživanjima dokazano je da pola konzervirane hrane sadrži ovaj sintetski spoj, i to u koncentracijama čak 27 puta većim od one koja je dovoljna koncentracija da izazove diobu stanica i karcinom dojke.

U današnje vrijeme ne možemo zamisliti život bez plastike. Plastika je ta koja nam je uvelike olakšala i pojednostavila život, no odgođenim učinkom odredila je kompliciran život našim potomcima. Je li to zaista ono što smo željeli?

4. KEMIJSKA KASTRACIJA

Iako su u početku mnogi negirali mogućnost da hormolašci djeluju jednako negativno na ljude kao i na životinje, ubrzo su se abnormalnosti opažene u okolišu, a zatim i na laboratorijskim životinjama počele pojavljivati na ljudskoj vrsti.

Premda ne postoji niti jedan valjan razlog zašto bismo mi bili otporni na te spojeve, često se to negiralo tvrdnjama da mi, ljudi, nismo miševi.

No, vrlo brzo dokazalo se da nema smisla očekivati da će naša vrsta biti pošteđena pošto je okoliš ono što sve povezuje u jednu cjelinu i čini jednako podložnima.

Abnormalnosti su se kod laboratorijskih životinja počele zamjećivati puno ranije pošto je njihov reproduksijski ciklus puno kraći od ljudskog te nam je to trebalo biti rano upozorenje.

4.1. UTJECAJ NA REPRODUKTIVNI SUSTAV

U prošlom stoljeću znanstvenici nisu pridavali pažnju mogućem utjecaju okoliša na reproduksijski potencijal ljudske vrste pošto su smatrali kako reproduktivni sustav nije ugrožen.

Tada se vjerovalo da između krvnih žila i tkiva u testisima gdje nastaje sperma postoji učinkovita barijera. Također, smatrali su da niti placenta nije iznimka. Danas smo itekako svjesni da je ta barijera propusna za gotovo sve hormolašce i mnoge druge kemijske spojeve. U zadnjih pola stoljeća izloženost fetusa estrogenu i estrogenskim analogima je sve veća. Razlozi tome su mnogobrojni. Moderna prehrana povećava unos prirodnih estrogena, dok s druge strane smanjuje količinu unesenih vlakana. Manjak vlakana uzrokuje lakšu resorpciju estrogena i estrogenskih analoga u krv, stoga fetus može biti izložen većoj razini prirodnih estrogena nego li fetus prije 50 godina.

Također, tri do četiri miliona žena konzumiralo je DES koji je utjecao na razvoj njihove djece. DES se koristio i za tovljenje stoke te je i na taj način ušao u hranidbeni lanac.

Osim navedenih primjera, u današnjem ubrzanom svijetu sve smo više izloženi utjecaju hormolašaca koje unosimo u organizam putem kontracepcije, otapanjem spojeva iz plastike, korištenjem pesticida i slično.

Danski tim znanstvenika pod vodstvom Dr. Skakkebaeka proučavao je količinu spermija u ejakulatu zdravih muškaraca. Svoja istraživanja nadopunio je sa šezdeset i jednom studijom koja je obuhvatila gotovo 50 000 muškaraca iz 20 zemalja.

Rezultati ovog dugoročnog rada bili su iznenađujući. Tijekom pedeset godina prosječna količina spermija u ejakulatu muškaraca, počevši sa 1940. godinom smanjila se za čak 45 %. Uzmemo li u obzir i smanjivanje volumena ejakulata, dobijemo podatak da se u tih 50 godina ukupna količina valjane sperme smanjila na svega 50 %.

Istovremeno broj sterilnih muškaraca porastao je mnogostruko te se daljnjim istraživanjima pokazao kao sveprisutan trend.

Pošto je taj vremenski period izrazito kratak možemo sa sigurnošću zaključiti da se ne radi o genetičkim promjenama, već da je uzrok u okolišu (Colborn i sur. 1997).

Veća količina unesenih hormolašaca u organizam trudnice utječe na količinu spermija koje muškarac proizvede u odraslom stadiju života utječući na razvoj Sertoli stanica.

Prije puberteta Sertoli stanice se dijele te omogućuju rast i razvoj testisa, dok u odraslom stadiju života omogućuju proizvodnju sperme.

Unutar Sertoli stanice nalazi se SMAD3 bjelančevina koja određuje njenu aktivnost prije, za vrijeme i nakon puberteta. Ukoliko zbog utjecaja hormolašaca dođe do manjka te bjelančevine, Sertoli stanice će teže reagirati na testosteron.

Konačan ishod bit će odgođeni pubertet kod dječaka i tijekom kasnijeg života smanjena plodnost (www.znano.st).

Kako ne bi sve bilo nagađanje, analizama je potvrđeno kako sterilni muškarci imaju povećanu koncentraciju PCB-a. Također, potvrđena je jasna veza između pokretljivosti spermija i količine ovih kloriranih spojeva u tijelu.

U studiji koja je pratila kvalitetu sperme kod 212 muškaraca praćena je kvaliteta spermija u ovisnosti o količini PCB-a u organizmu. Nakon uzimanja uzoraka i analize, dobiveni su rezultati prema kojima je 19 % muškaraca imalo manje od 20 miliona spermija po mililitru, kod njih 46 % bilo je manje od 50 % pokretnih spermija, dok je kod 27 % bilo manje od 4 % spermija normalnog oblika. Pošto hormolašci krvlju mogu dospjeti u testise, moguć je njihov utjecaj na spermatogenezu. Upravo iz tog razloga proučavao se i broj valjanih spermija u odnosu na koncentraciju PCB-a u ejakulatu. Istraživanjem je potvrđena odnos između smrtnosti spermija i PCB hormolašaca; 2,3',4,4',5-pentaklorobifenila (PCB 118),

2,2',3,4,4',5-heksaklorobifenola (PCB-a 138) i 2,2',4,4',5,5'-heksaklorobidenila (PCB-a 153) (Huser i sur. 2003).

Smanjenje broja ispravnosti i povećanje broja abnormalnosti spermija bilo je također usko povezano s godinom rođenja. Što su muškarci kasnije rođeni, odnosno što su bili mlađi imali su veću učestalost pojave abnormalne sperme.

Tako su tridesetogodišnjaci rođeni 1962. godine imali upola manji broj valjanih spermija u odnosu na tridesetogodišnjake rođene 1945. godine. Shodno s time možemo zaključiti da je utjecaj hormolašaca izvršen još u maternici.

Ukoliko je zametak u maternici izložen većim količinama hormolašaca koji oponašaju djelovanje estrogena nastaje veći broj androgenih receptora u prostati te muškarci postaju trajno osjetljivi na testosteron. Pošto se tokom cijelog njihovog života stvaraju znatne doze testosterona, osjetljivi muškarci biti će skloniji razvoju karcinoma. Također, hormolašci mogu poruzročiti znatno povećanje prostate koju je tada potrebno operativno izvaditi.

No, utjecaj hormolašaca nije zaobišao niti ženski reproduktivni sustav.

Hormolašci djeluju na reproduktivni sustav tako što potiču razvitak endometrioze; rasta tkiva unutarnjeg sloja maternice izvan maternice. U većini slučajeva žene koje su bolovale od endometrioze imale su u krvi značajnu koncentraciju nekih od navedenih hormolašaca. Kod ženki majmuna u laboratorijskim uvjetima do endometrioze je došlo nakon samo jedne doze dioksina. Osim toga, DES uzrokuje razvoj oplodene jajne stanice u jajovodu, što lako može dovesti do neplodnosti.

Do razvitka zametka izvan maternice može doći i slučajno prirodnim putem, no kod žena izloženih DES-u ta učestalost doseže 5 % veću vjerojatnost.

Također, tijekom trudnoće izrazito je važna povišena koncentracija progesterona kako ne bi došlo do neželjenog gubitka ploda. Tu povišenu koncentraciju mogu vrlo lako narušiti PCB-hormolašci koji potiču ubrzano raspadanje progesterona u jetri. Na taj način smanjuju koncentraciju progesterona u tijelu trudnice te dolazi do spontanog pobačaja.

Kao što znamo, iako samo jedan spermij oplodi jajnu stanicu potrebno ih je puno više kako bi uopće moglo doći do oplodnje prirodnim putem. Mnoge životinje proizvedu i do 1400 puta više sperme nego li je potrebno za moguću oplodnju. Za razliku od njih, muškarac prosječno proizvede svega 2-4 puta više. Pošto je tijekom prošlog stoljeća došlo do prepolovljenja broja spermija, radi se o još manjem iznosu. Ukoliko se broj spermija reducira ispod minimalne potrebne količine, oplodnja postaje nemoguća.

Također, kao što je zabilježeno i kod aligatora prije više desetljeća tako je i kod dječaka primjećeno smanjivanje spolnih organa. Muškarci koji su u maternici bili izloženi hormolašcima imali su značajno manje spolne organe nego li muškarci koji nisu bili pod utjecajem tih kemijskih spojeva. S druge strane, djelovanje hormolažaca na ženski reproduktivni sustav je podjednako agresivno. Poticanje pobačaja i deformacije spolnih organa samo su još jedan način koji nas vodi ka sterilnosti. Da se trenutno obustavi upotreba pesticida, količina spermija kod ljudske vrste počela bi se oporavljati tek oko 2060. godine. Naravno, moramo uzeti u obzir kako količina spermija nije uvjetovana samo brojem hormolažaca u organizmu, već i sa načinom života koji može biti narušen lošom prehranom te lošim navikama poput pušenja.

No unatoč dokazanim štetnim posljedicama hormolažaca na organizam, za sada ne postoje odredbe koje bi ograničile njihovu prodaju i upotrebu. Trenutno je u prodaji nekoliko stotina tisuća sintetskih kemikalija. Svake godine testira se nekoliko tisuća novih spojeva, no samo se nekolicina njih testira na hormonsko djelovanje.

Na taj način hormolašcima je omogućeno da djeluju tamo gdje smo najslabiji, a to je naš reproduktivni sustav.

Trenutno ne postoji organizam koji u sebi ne nosi akumuliranu količinu hormolažaca. Čak dapače, većina nas nosi nekoliko stotina sintetskih spojeva i to u koncentracijama nekoliko tisuća puta većim od koncentracije prirodnog hormona (Colborn i sur. 1997).

Hoće li za nekoliko desetljeća ili stoljeća upravo iz tog razloga sterilnost postati najveći problem ljudske vrste?

5. PSIHOLOŠKI UČINAK

Ukoliko mladog štakora kastriramo, poprimit će gotovo sve osobine ženke. U kasnijem periodu svog života on će biti manje agresivan, druželjubiv i pažljiv prema ostalima. No, što ga kasnije kastriramo zadržat će manje ženskih osobina. Razlog tome je količina testosterona koja utječe na razvitak njegovog mozga. Što je duže izložen tom androgenu, to će zadržati više karakteristika ponašanja mužjaka.

Kritični period u kojem se određuje spol štakora proteže se par dana prije okota pa sve do desetog dana nakon dolaska na svijet. Nakon što prođe taj kritičan period čak niti velike količine ubrizganog testosterona neće imati nikakav utjecaj.

Ukoliko pak netom rođenoj štakorici injektiramo testosteron, postat će izrazito agresivna i seksualno aktivnija.

Ovaj vrlo jednostavan pokus dokazao je kako je moguć izrazito veliki utjecaj na mozak tijekom njegovog razvoja (Moir i sur. 1995).

Mnogi, tada neobjašnjeni, ponašanje životinja poput nezainteresiranosti za pronalazak partnera, zanemarivanje i napuštanje potomaka izazvali su zabrinutost kod mnogih. Dugotrajnim istraživanjima dokazano je da su uzrok ponovno hormolašci.

Prilikom razmatranja mogućnosti njihovog utjecaja na živčani sustav, istraživanja se baziraju na tri hormonalna sustava - gonadne steroide, hormone štitnjače te glukokortikoide. Iako još nije u potpunosti jasno kako PCB djeluje na razvoj mozga, smatra se da PCB remeti djelovanje tiroidnih hormona T3 i T4. Tiroidni hormoni potiču diobu živčanih stanica i tijekom kasnijeg razvoja mozga diferencijaciju te preusmjerenje živčanih stanica na točno određena njima pripadajuća mjesta u mozgu.

Ukoliko PCB povisi ili pak snizi razinu tiroidnih hormona u kritičnom periodu razvoja mozga postoji veća vjerojatnost da će dijete patiti od mentalne retardacije, problema u ponašanju ili poteškoća u učenju, sve ovisno o fazi razvoja mozga.

Također, učestala je i hiperaktivnost te nemogućnost prostorne percepcije.

No, ne izaziva brigu samo PCB. Isti učinak imaju i mnogi drugi hormolašci koji imaju sposobnost interakcije s hormonima štitnjače.

Osim toga, veliki utjecaj imaju i glukokortikoidi. Netom prije rođenja koncentracija glukokortikoida je izrazito velika, no odmah nakon dolaska na svijet njihova se koncentracija

u krvi počne smanjivati te do drugog tjedna života dostiže izrazito malu vrijednost. Za pravilan razvoj mozga štakora tijekom prvih dva tjedna života potrebne su izrazito niske doze glukokortikoida. Ukoliko u tom periodu utjecajem hormolašaca dođe do trajnih promjena u količini glukokortikoidnih receptora, dolazi do trajno povećane osjetljivosti hipokampusa koja rezultira obustavljanjem diobe živčanih stanica te usporenim ili nepotpunim nastankom sinapse ili leđne moždine. Također, kasnije su česti poremećaji u ponašanju, učenju i pamćenju (Schantz i sur. 2001).

Mnoga istraživanja temeljena su upravo na proučavanju ponašanja te kognitivnih mogućnosti djece školske dobi. Smanjena mentalna sposobnost, problemi u ponašanju, snižene vrijednosti testova inteligencije, hiperaktivnost te usporeno razmišljanje uspješno su korelirani sa značajnim koncentracijama hormolašaca u krvi te djece.

Istovremeno, dok su se mnogi bavili terenskim istraživanjem te proučavanjem sposobnosti djece, drugi su se pak bazirali na laboratorijski kontrolirane uvjete u kojima su mogli nesmetano proučavati ponašanje životinja izloženih hormolašcima.

Jedna od potvrda da se zaista nešto dešava bio je laboratorijski pokus u kojem se štakor uslijed ubrizgavanja malih doza PCB-a počinje neprestano vrtiti u krug unutar kaveza.

Nakon što su im ubrizgane veće doze istog, imali su poteškoće u plivanju zbog neuravnoteženih pokreta. No, ponekad su dokazi da nešto zaista ometa normalan razvoj mozga i više nego li očiti te u zadnje vrijeme sve učestaliji.

Ptice su naselile gotovo svaki kutak našeg planeta te ih to čini valjanim organizmima za proučavanja. Prilikom jakog fizičkog napora tijekom migracija, u organizmima ptica dolazi do otapanja masnog tkiva te ulaska hormolašaca u krvotok. Krvotokom se hormolašci mogu prenijeti do organa reproduktivnog sustava ili do mozga. Ukoliko se prenesu do reproduktivnih organa, mogu direktno i nepovratno utjecati na fertilitet jedinke. Ako pak krvotokom dođu do mozga, mogu poremetiti orijentaciju ptice te onemogućiti dolazak ptice selice na odredište. Može li na taj način doći do masovnih pomora? Na ovo pitanje znanost još nije spremna dati odgovor, ali postoji velika vjerojatnost kobnog ishoda (Colborn i sur. 1997).

Statistički gledano, pokušaji da se odredi utjecaj pojedinog spoja na razvoj mozga otežani su činjenicom da su koncentracije hormolašaca međusobno ovisne (Schantz i sur. 2003).

U skladu s time, u krvi miševa su uz visoke doze 3,3',4,4'-tetraklorobifenila (PCB-a 77) zabilježene niske doze 3,3',4,4',5-pentaklorobifenila (PCB-a 126) (Bushnell i sur. 1999), dok su u mlijeku doilja istovremeno zabilježene visoke doze 2,2',3,4,4',5'-heksaklorobifenila (PCB-a 138), 2,2',4,4',5,5'-heksaklorobifenila (PCB-a 153) i 2,2',3,4,4',5,5'-heptaklorobifenila (PCB-a 180).

Toksikološki gledano, istraživanje utjecaja hormolažaca na neurološki razvoj ograničeno je još uvijek nepotpunim poznavanjem mehanizma djelovanja na razvoj mozga. Jedini optimalan način bio bi proučavanje svakog pojedinog hormolašca u svim dozama i kombinacijama s ostalim hormolašcima te promatranje njihovog utjecaja na razvoj mozga. No nažalost, za veliki broj spojeva akumuliranih u tkivima nije nikada ispitivana neurotoksičnost unutar laboratorija (Schantz i sur. 2003).

6. IZVORI

- HEP grupa, usluge zaštite okoliša, APO d.o.o. (2003): Inventar polikloriranih bifenila (PCB-a) u Republici Hrvatskoj, 27-50.
- Briskin C. (2008): Endocrine disruptors and breast cancer. *Chimia* 62, 406-409.
- Bushnell J.P., Rice C.D. (1999): Behavioral assessments of learning and attention in rats exposed perinatally to 3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl (PCB 126)¹. *Neurotoxicology and teratology* 21, 381-392.
- Cederroth R.C., Nef S. (2008): Diethylstilbestrol action on leydig cell function and testicular descent. *Chimia* 62, 401-405.
- Colborn T., Dumanoski D., Myers P.J. (1997): Our stolen future. *Abacus*, 1-258.
- Dip R., Buterin T., Wenger D., Schmid P., Naegeli H. (2008): Genetic reprogramming of human mammary cells by environmental carcinogens released into breast milk. *Chimia* 62, 410-416.
- Eskenazi B., Werner M., Marks R.A., Samuels S., Gerthoux M.P., Vercellini P., Olive L. D., Needham L., Patterson G.D., Mocarelli P. (2005): Serum dioxin concentrations and age at menopause. *Environmental health perspectives* 113, 858-862
- Huser R., Chen Z., Pothier L., Ryan L., Altshul L. (2003): The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. *Environmental health perspectives* 111, 1505-1511.
- Krauthacker B. (2000): Koncentracije organoklorovih spojeva u biološkom materijalu u skupinama ispitanika u Hrvatskoj i procjena unosa tih spojeva u organizam. *Arh Hig Rada Toksikol* 51, 75-87

Lorber M., Phillips L. (2002): Infant exposure to dioxin-like compounds in breast milk. Environmental health perspectives 110, 325-332.

Moir A., Jessel D. (1995): Muški spol ženski spol. Izvori, 1-233.

Reggiani G., Bruppacher R. (1985): Symptoms, signs and findings in humans exposed to PCBs and their derivatives. Environmental health perspectives 36, 205-219.

Reuber D.M. (1980): Carcinogenicity and toxicity of methoxychlor. Environmental health perspectives 36, 205-219.

Schantz L. S., Widholm J. J., Rice C. D. (2003): Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. Environmental health perspectives 111, 357-376

Schantz L. S., Widholm J. J. (2001): Cognitive effects of endocrine-disrupting chemicals in animals. Environmental health perspectives 109, 1917-1206.

Turusov V., Rakitsky V., Tomatis L. (2002): Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): Ubiquity, persistence, and risks. Environmental health perspectives 110, 125-128

<http://znano.st/zdravlje-i-medicina/3/nove-spoznaje-o-muskom-pubertetu/47/>

7. ZAKLJUČAK

Suprotno mišljenju kako su samo toksini ti koji ometaju pravilan rad organizma, dokazano je kako hormolašci neizravnim djelovanjem mogu poremetiti sve hormonski upravljane sustave u organizmu. Pošto ih organizam ne prepoznaje kao nepoželjni kemijski spoj, oponašajući prirodne hormone mogu aktivirati specifične procese u organizmu, dok s druge strane spajanjem na hormonski receptor mogu ih spriječiti. Na taj način mogućnosti njihovog djelovanja su mnogobrojne. Spriječavanjem nastanka određenog hormona u organizmu fetusa mogu utjecati na spol jedinke bez obzira na genski zapis, onemogućavajući djelovanje tiroidnih hormona mogu poremetiti diobu živčanih stanica te usporiti razvoj mozga, ometajući rad androgenih i estrogenskih receptora mogu utjecati na reprodukcijski sustav te nastanak karcinoma, dok spriječavanjem nastanka T-limfocita mogu negativno utjecati na imunološki sustav.

Način unosa tih postojanih kemijskih spojeva u organizam je putem hrane čiji su sastojci tretirani pesticidima, putem kozmetike, vode, preko placente, majčinog mlijeka pa čak i putem čestica iz zraka s kojima se hormolašci spajaju.

Prvi upozoravajući znakovi djelovanja hormolažaca bili su vidljivi na životinjama prije više od pola stoljeća. Šteta što smo se tada, iako smo bili u prednosti, osjećali neranjivima i nismo obraćali pažnju. Tada smo mogli spriječiti puno toga. Danas je kasno. Iako ne i prekasno.

8. SAŽETAK

Četrdesetih godina dvadesetog stoljeća nagla promjena ponašanja životinja izazvala je zabrinutost. Nakon dugotrajnih istraživanja dokazano je kako su uzrok hormolažci; spojevi koji zaustavljaju stvaranje ili pak blokiraju prijenos hormona u tijelu i tako narušavaju stanje organizma. Interekcijom s hormonima hormolažci negativno djeluju na endokrini, reprodukcijski, imunološki i neurološki sustav.

Iako u početku nismo mogli predvidjeti negativne utjecaje spojeva koje smo sintetizirali, nismo ništa učinili kako bismo učili na greškama. I dalje proizvodimo tone tih spojeva, iako je više nego očita njihova gotovo identična struktura molekule. Sličan oblik molekule očito nikoga ne navodi na moguće slično djelovanje i interakciju s hormonima. Upravo zbog zanemarivanja više nego očitih činjenica, dopustili smo da ti kemijski spojevi odrede spol, ponašanje i zdravlje jedinki još u majčinoj utrobi. Dopustili smo da se rađaju djeca pod utjecajem DES-a, DDT-a, fenola i mnogih drugih hormolažaca koje još uvijek bezobzirno ispuštamo u okoliš i unosimo u organizam.

Pošto je trenutno u prodaji više od 100 000 sintetskih spojeva od kojih su većina hormolažci, danas je nemoguće govoriti o trajnom rješenju. Trenutno je najvažnije širiti znanje i svjesnost o spojevima koji nam mogu otuđiti sve ono što nas čini individuum, što je ujedno i osnovni cilj ovog seminarskog rada.

9. SUMMARY

A sudden change in animal behaviour caused concern in the 1940-ies. After long-lasting researches it was proven that it was caused by hormone disruptors; compounds which stop formation or block the transmission of hormones within the body and impair the condition of the organism. In interaction with hormones they have negative effect on the endocrine, reproductive, immune and the neurological system.

Although in the beginning we weren't able to predict any negative effects of the compounds which we had synthesized, we didn't do anything to learn from our mistakes. We still produce tons of these compounds, although their molecule structures are obviously almost identical.

Similar shape of a molecule obviously does not suggest to anyone that there might be similar action and interaction with hormones.

Due to neglect of more than obvious facts, we allowed the chemical compounds to determine gender, behaviour and health of the individuals while still in the mother's womb. We allowed the birth of children under the influence of DES, DDT, phenol and many more hormone disruptors which are still recklessly released into the environment and entered into the organism.

Today it is impossible to speak of a permanent solution since there are more than 100 000 synthetic compounds on sale and most of them are hormone disruptors. Currently, the most important thing is to broaden the knowledge and awareness of the compounds which can take away everything that makes us an individual, which is the main aim of this paper.