

PREGLEDNI RAD / REVIEW

Organoklorovi insekticidi – mehanizmi toksičnog djelovanja *Organochlorinated insecticides – mechanisms of toxic action*

Teuta Murati¹, Branimir Šimić¹, Jasna Kniewald¹, Jelka Pleadin², Ivana Kmetič^{1*}¹Laboratorij za toksikologiju, Prehrambeno-biotehnoški fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Pierottijeva 6, 10 000 Zagreb, Hrvatska²Laboratorij za analitičku kemiju, Hrvatski veterinarski institut, Savska 143, 10000 Zagreb, Hrvatska**Sažetak**

Organoklorovi insekticidi spadaju u skupinu teško razgrađivih pesticida. Temeljni mehanizmi djelovanja većine insekticida iz ove skupine su izraženi kao stimulacija centralnog živčanog sustava do koje dolazi uslijed anti-GABA-ergičkog efekta, a dodatno mnogi od njih inhibiraju specifične ATP-aze u neuronima. To su derivati alifatskih ili aromatskih ugljikovodika, vrlo otporni na biorazgradnju, koji se obzirom na kemijsku strukturu dijele na klorirane ciklodieni, insekticide strukture i djelovanja sličnih DDT-u, heksaklorcikloheksane te toksafen. Fizikalno-kemijska svojstva kao kemijska stabilnost i izraziti lipofilni karakter doprinose njihovoj progresivnoj kumulaciji posebno u masnim tkivima pojedinih životinja ili biljkama u hranidbenom lancu, te time predstavljaju veliku opasnost za čovjeka. Unatoč tome što je danas upotreba mnogih spojeva iz ove skupine potpuno ili djelomično zabranjena, njihove ostatke nalazimo prisutne u hrani i vodi te je izloženost čovjeka niskim, subletanim dozama gotovo svakodnevna. Posebnu opasnost predstavlja činjenica da se mogu prenijeti na novorođenčad dojenjem, ali i umanjiti plodnost te odrediti demografski pad nekih populacija. Molekularni mehanizmi toksičnosti organoklorovih insekticida uključuju promjenu signalnih puteva u stanici kao posljedicu endokrine modulacije i/ili oksidacijskog stresa. Dokazani su njihovi brojni štetni učinci na zdravlje ljudi kao što je neurotoksičnost, imunotoksičnost, ometanje endokrine homeostaze, toksičnosti na reprodukcijski sustav te karcinogeni potencijal. Povećana potrošnja pesticida, pa tako i organoklorovih insekticida, koja pored određenih korisnih efekata, izaziva i smanjenje kvalitete okoliša zahtjeva stalni nadzor uporabe, točnu prosudbu o toksičnosti svakog pojedinog spoja te ugradnju toksikoloških studija u zakonske propise o dozvoljivim koncentracijama u hrani, čime je moguće postići kontrolu i restrikcije pri primjeni. Ovaj rad donosi analizu mehanizama insekticidnog djelovanja te pregled štetnih učinaka po ljudsko zdravlje.

Cljučne riječi: heksaklorcikloheksani, insekticidi strukture i djelovanja sličnih DDT-u, klorirani ciklodieni, toksafen, toksičnost**Summary**

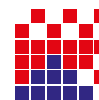
Organochlorine insecticides are a group of highly persistent pesticides, derivatives of aliphatic or aromatic hydrocarbons, very resistant to biodegradation. The basic mechanisms of the majority insecticides of this group are expressed as stimulation of central nervous system that occurs due to non-GABAergic effect, and additionally many of them inhibit specific ATPases in neurons. Due to the chemical structure they include chlorinated cyclodienes, DDT-type insecticides, hexachlorocyclohexanes and toxaphene. Physical and chemical properties like chemical stability and outstanding lipophilic character contribute to their progressive cumulation, especially in fatty tissues of certain animals or in plants in the food chain, and thus represent a major threat to humans. These days the use of many compounds belonging to this group is completely or partially forbidden, but their residues are found in food, water and humans which are almost daily exposed to their low sublethal doses. Special risk represents the fact that they can be transferred to breastfeeding infants, but also they are able to reduce fertility and determine a demographic decline of some populations. Molecular mechanisms of toxicity of organochlorine insecticides include alteration of signaling pathways in the cell as a result of endocrine modulation and/or oxidative stress. Numerous adverse effects on human health caused by the exposure to organochlorine insecticides are scientifically proven, such as neurotoxicity, immunotoxicity, disruption of endocrine homeostasis, reproductive system toxicity and carcinogenic potential. Increased consumption of pesticides, including organochlorine insecticides, which in addition to certain beneficial effects, causes reduction of environmental quality, requires constant monitoring of use, accurate judgment on the toxicity of each compound and implementation of the toxicological studies in legislation on allowable concentrations in food, which is achieved by the control and restrictions in application. This article provides analysis of the insecticidal activity mechanisms and a review of the harmful effects on human health.

Keywords: hexachlorocyclohexanes, DDT-type insecticides, chlorinated cyclodienes, toxaphene, toxicity**Uvod**

Organoklorovi insekticidi su po svojoj strukturi klorirani alifatski ili aromatski ciklički spojevi. Zbog slične strukture slična su i njihova fizikalno-kemijska svojstva. Karakterizira ih nedostatak reaktivnih intramolekulskih mjesta, nepolarnost, lipofilnost i kemijska stabilnost (Deshpande, 2002; Kang i Chang, 2011). Vrlo su postojani u okolišu i bioakumuliraju se unutar hranidbenog lanca (Kniewald, 2001). Iako su pesticidi namijenjeni ciljanom uništavanju štetnih biljnih i životinjskih

organizama, procjenjuje se da manje od 0,1% apliciranog pesticida djeluje selektivno na ciljni organizam, dok preostala količina ostaje dispergirana u okolišu kontaminirajući vodu, tlo i zrak (Pimentel i Levitan, 1995). Posljedice negativnih učinaka organoklorovih insekticida i pesticida na okoliš uočene su već 60-tih godina prošlog stoljeća, kada je i počeo rasti interes javnosti za tu problematiku. Tako se, na primjer, pokazalo da ljuska jaja pojedinih vrsta ptica pod utjecajem organoklorovih insekticida postaje tanka i krhka što je dovelo u pitanje opstanak tih vrsta. Štetne učinke koje može prouzročiti nekontrolirani

*Corresponding author: ikmeti@pbf.hr



rana uporaba pesticida na slikovit način opisuje knjiga Rachel Carson "*Silent Spring*" iz 1962. godine koja upozorava da će zbog odumiranja mnogobrojnih ptičjih vrsta utihniti proljeća. Dokazi o toksičnosti ovih spojeva dobiveni su nizom znanstvenih studija i rasprava te je danas upotreba mnogih pesticida potpuno ili djelomično zabranjena. Međutim, unatoč strogoj zakonskoj regulativi i mnogobrojnim ograničenjima uporabe, ova je vrsta pesticida još uvijek u znatnoj količini prisutna u svim sastavnicama ekosustava.

U Hrvatskoj se više desetljeća provodi kontrolirani monitoring pesticida u skladu s važećim propisima o najvećim dopuštenim količinama (NDK) tih spojeva u hrani. Sumirani pregled rezultata analiza tijekom 1990-tih godina (Krauthacker, 2000) potvrđuje prisustvo organoklorovih insekticida u pojedinim namirnicama životinjskog podrijetla uključujući goveđe i svinjsko meso, ribu, perad, kravlje mlijeko i maslac. Razine su se kretale od onih ispod granice detekcije do najviših koje su pronađene u ribi bez obzira na podrijetlo (domaće/uvoz) i domaćem kravljem mlijeku. U svim analiziranim uzorcima prisutan je bio *p,p'*-DDE (*p,p'*-diklordifenildikloretilen), glavni metabolit DDT-a (diklordifeniltrikloretan), no uspoređuju li se rezultati dobiveni tijekom niza godina uočljiv je pad razina pesticida (Krauthacker, 2000), što je nesumljivo rezultat spomenutog ograničenja njihove uporabe i u RH. Opsežno istraživanje (Šimundić i sur., 2004) unutar kojeg je provedena analiza pesticida u pojedinim vrsta povrća i različitih sorti voća prisutnih na hrvatskim tržnicama, pokazalo je prisutnost rezidua u svim uzorcima. Razine su bile niske, a ostaci iznad NDK su pronađeni samo u 1,52 % uzoraka. Analiza gotovih prehrambenih proizvoda važnih za sektor gospodarske djelatnosti poput autohtonog djevičanskog maslinovog ulja potvrdila je prisutnost ovih spojeva u pojedinim uzorcima do razine od 3,7 ng g⁻¹ (Herceg Romanić i sur., 2011). U Hrvatskoj, u novije vrijeme, provedeno je niz studija u kojima su određivani organoklorovi spojevi (prvenstveno organoklorovi insekticidi i poliklorbifenili) u različitim uzorcima prikupljenim iz okoliša: u borovim iglicama - bioindikator onečišćenja zraka (Herceg Romanić i Krauthacker, 2007; Kožul i Herceg Romanić, 2008); zraku urbanog područja - dva lokaliteta grada Zagreba (Herceg Romanić i Krauthacker, 2003); snijegu i kiši u urbanim i suburbanim područjima (Fingler i sur., 1994); tlu (Periš i sur., 2000), morskim organizmima - školjkama (Kožul i sur., 2011); divljači - crvenom jelenu i jelenu lopataru (Herceg Romanić i sur., 2012). Također, prisutnost je utvrđena analizom različitih humanih uzoraka: serum pripadnika opće populacije i profesionalno izloženih radnika, uzorci mlijeka skupljeni od majki u općem stanovništvu (Krauthacker i Reiner, 2001).

Utvrđeni ostaci ispitivanih pesticida potvrđuju stalnu, dugotrajnu izloženost opće populacije niskim koncentracijama iz okoliša, a koji putem vode i hrane ulaze u organizam uzrokujući posljedice tipične za kroničnu izloženost toksičnim tvarima te vrste.

Klasifikacija organoklorovih insekticida i temeljni mehanizmi insekticidnog djelovanja

Obzirom na kemijsku strukturu u organoklorove insekticide ubrajamo: klorirane ciklodieni (Tablica 1), insekticide koji po strukturi i djelovanju sličje DDT-u (Tablica 2), heksaklorcikloheksane (lindan i ostali izomeri heksaklorcikloheks-

sana) te toksafen (sintetiziran iz prirodnog terpena kamfena) (Murphy, 1986; Deshpande, 2002).

Klorirani ciklodieni

Insekticidi čiji je glavni intermedijer u sintezi i struktura okosnica heksaklorciklopentadienski prsten, pripadaju skupini kloriranih ciklodiena (Slika 1A). Visoke su djelotvornosti i vrlo niskih oralnih LD₅₀ vrijednosti (Kaushik i Kaushik, 2007).

Mehanizmi djelovanja ovih insekticida uglavnom su identični i izraženi su kao stimulacija centralnog živčanog sustava do koje dolazi na specifičan način. Njihov efekt je sličan djelovanju alkaloida pikrotoksina koji je antagonist γ -aminomaslačne kiseline (GABA). Inhibicijski neurotransmiteri poput GABA hiperpolariziraju postsinaptičke membrane većine centralnih neurona tako što otvaraju Cl⁻ kanale koji su integralni dio odgovarajućih ionotropnih receptora (GABA_A receptor), čime se smanjuje membranski potencijal i udaljava od praga za postizanje akcijskog potencijala (Judaš i Kostović, 1997). Mehanizam insekticidnog djelovanja svodi se na inhibiciju GABA posredovanog utoka Cl⁻ iona u postsinaptički neuron tijekom provođenja živčanih impulsa. Kao rezultat ovog djelovanja dolazi do nepotpune repolarizacije neurona i stanja nekontrolirane ekscitacije zbog čega nastaju konvulzije (Jokanović, 2001; Deshpande, 2002; Ware i Whitacre, 2013). Parcijalna repolarizacija dovodi dalje do inhibicije Na⁺/K⁺ ATP-aze (adenozin trifosfataze) i Ca²⁺/Mg²⁺ ATP-aze i do kumulacije slobodnog intracelularnog kalcija (Heinzow i Andersen, 2006).

Insekticidi strukture i djelovanja sličnih DDT-u

Osnovna kemijska struktura većine aktivnih tvari insekticida strukture i djelovanja sličnih DDT-u (Slika 1B) se sastoji od dva *p*-supstituirana fenilna prstena međusobno povezana mono-supstituiranim metilenskim mostom (Coats, 1990). X supstitueni na *para*-položaju fenilnih prstenova mogu biti ili halogeni elementi ili kratkolančane alkil- ili alkoksil- grupe. Y je uglavnom atom vodika, a Z može biti CCl₃, CHCl₂, CH(NO₂)CH₃ ili C(CH₃)₃ (Kaushik i Kaushik, 2007). U molekuli DDT-a X je atom klora, a Z - triklorometilna skupina koja zbog svoje veličine i steričke konformacije onemogućava slobodnu rotaciju planarnih fenilnih prstenova čime je postignuta visoka insekticidna aktivnost ovog spoja.

Postoje najmanje četiri moguća mehanizma toksičnog djelovanja DDT-a i nekih drugih insekticida ove skupine. DDT inhibira ATP-aze u neuronima i to, poput ciklodiena, posebno Na⁺/K⁺ ATP-aze i Ca²⁺/Mg²⁺ ATP-aze, koje kako je već naglašeno, imaju značaj u repolarizaciji staničnih membrana. DDT remeti homeostazu i membranski gradijent Na⁺ iona na aksonima neurona tako što usporava ili inaktivira zatvaranje Na⁺ ionskih transportnih kanala, pri čemu oni mogu biti otvoreni čak i do nekoliko sekundi (Narahashi, 2002). Dodatno, uz blokiranje zatvaranja kanala za Na⁺ ione, DDT suprimira permeabilnost membrane neurona za K⁺ ione (Carr i Chambers, 2005). Kao četvrti mehanizam djelovanja dokazano je da DDT smanjuje afinitet kalmodulina da u hidrofobni džep veže i prenosi kalcij. Sveukupno, u aksonima izloženih DDT-u, silazna faza akcijskog potencijala je produljena, čime je usporeno vraćanje na bazni potencijal (Guimarães i sur., 2007) i svi navedeni mehanizmi smanjuju brzinu repolarizacije u neuronima povećavajući osjetljivost, odnosno reaktivnost prema stimulansima (Jokanović, 2001). Simptomi takvog djelovanja su drhtanje,

trzanje mišića, hiperosjetljivost, konvulzije i eventualno paraliza i smrt.

Heksaklorcikloheksani

Heksaklorcikloheksani (HCH) se, ovisno o prostornom položaju atoma klora (aksijalan/ekvatorijalan), pojavljuju u više stereoizomernih formi (Slika 1D), a tehnički HCH je smjesa od najmanje 5 izomera od kojih je najzastupljeniji γ -izomer (1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β -heksaklorcikloheksan). Tipična distribucija izomera (maseni udio) u tehničkom HCH je: γ - HCH od 40 do 45 %; δ - HCH od 20 do 22 %; α - HCH od 18 do 22 %; β - HCH 4 %; ϵ - HCH i ostali HCH - izomeri 1 % (IPCS INCHEM, 2014).

Aktivnost pojedinog izomera visoko je ovisna o steričkoj konfiguraciji te je dokazano da najveća insekticidna svojstva posjeduje upravo γ -izomer ili lindan. Poput kloriranih ciklodiena i lindan djeluje na GABA-ergičke neurone i to na na postsinaptičkim receptorima tipa A gdje svoj anti-GABA_A-ergički efekt ostvaruje vezanjem za pikrotoksin/*tert*-butilciklofosforotatnu (PXT/TBPS) stranu receptora. Na taj način lindan inhibira ulazak iona klora u stanicu, čime dovodi do hipopolarizacije membrane neurona i nastanka epileptičnih konvulzija (Abalis i sur., 1985; Suñol i sur., 1998; Vale i sur., 2003). Prvu demonstraciju lindanom blokirano - GABA posredovanog transmitsijskog prijenosa živčanih impulsa izveo je Narahashi i sur. elektrofiziološkom metodom priljubljene elektrode (engl. *patch clamp*) (Narashi, 2000).

Pokazano je da osim ovog anti-GABA_A-ergičkog efekta lindan ispoljava svoj epileptogeni potencijal povećanjem intracelularne koncentracije Ca²⁺, kako influsom iona iz ekstracelularnog prostora, tako i mobilizacijom iz intracelularnih depoa. Ovaj efekt otkriven je u studijama gdje je značajno reducirana citotoksičnost lindana njegovom primjenom u kombinaciji s Ca²⁺ antagonistima: verapamilom, dantrolenom, nifedipinom i dr. (Rosa i sur., 1997). Uz γ -izomer heksaklorcikloheksana i α -izomer djeluje stimulatorno, ali umjerenije, izazivajući konvulzije, dok je β -HCH slab depresant, a δ -HCH jak depresant središnjeg živčanog sustava (Nagata i sur., 1996). Izomeri ϵ - HCH i η - HCH vjerojatno su neaktivni (Murphy, 1986).

Toksafen

Toksafen (Slika 1C), također poznat kao kamfektor, je postojan organoklorov insekticid složenog sastava. Pod pojmom toksafen podrazumijeva se smjesa koja se sastoji od kombinacije više stotina kemijski različitih spojeva tehnički dobivenih fotoklorinacijom kamfena s plinovitim elementarnim klorom pod ultraljubičastim zračenjem (Kapp i sur., 2006). Točan sastav pojedine smjese je nepoznat, a kemijski najzastupljeniji spojevi u toksafenu su poliklorirani bornani. Također, prisutni su i poliklorirani kamfeni, poliklorirani dihidrokamfeni te poliklorirani borneni (Vetter i sur., 2000). Teoretski, moguća su 32768 kongenera polikloriranih bornana - 512 akiralnih i 16128 enantiomernih parova. Ipak, realno je u smjesi tehničkog toksafena utvrđen znatno manji broj kongenera (oko 670) zbog specifičnosti u mehanizmima sinteze i steričkih prepreka (Hainzl i sur., 1994; Bonefeld Jørgensen i sur., 1997). Kemijska formula većine supstancija određenih u toksafenu je C₁₀H_{18-n}Cl_n ili C₁₀H_{16-n}Cl_n, gdje je n broj atoma klora koji može biti od 6 do 10 (Parlar, 1985). Prosječni elementni sastav tok-

safena je C₁₀H₁₀Cl₈, a prosječna molekulska masa 414 g mol⁻¹ (US EPA, 2013).

Toksafenom inducirani neurološki efekti rezultat su inhibicije ATP-aza u mozgu i opće disfunkcije živčanog sustava. *In vitro* testovi (ATSDR, 2010) su pokazali da su polarne frakcije toksafena potentniji inhibitori ATP-aza mozga štakora od nepolarnih, dok je u *in vivo* istraživanjima na modelu miša i kućne muhe određen jači toksični učinak nepolarnih frakcija (Pollock i Kilgore, 1980; ATSDR, 2010). Ove različitosti u djelovanju objašnjavaju se činjenicom da su *in vivo* ATP-aze vezane uz membrane unutar hidrofobnog okruženja, dok kod *in vitro* testova dolazi do razgradnje staničnih membrana i izlaganja polarnih grupa. Toksafen nadalje inhibira ATP-aze u jetri i bubregu dovodeći do poremetnje stanične aktivnosti i normalnih fizioloških procesa na razini spomenutih organa (ATSDR, 2010). Učinci toksafena na središnji živčani sustav manifestiraju se i kroz modulaciju aktivnosti neurotransmitera. Toksafen, poput nekih drugih organoklorovih insekticida, također djeluje kao nekompetitivni antagonist GABA blokirajući influks Cl⁻ iona i inducirajući konvulzije. Kuz'minskaya i Ivanitskiĭ (1979) su utvrdili da pod utjecajem toksafena dolazi do povećane razgradnje kateholamina u mozgu što dovodi do poremećaja funkcija vitalnih organa i sustava.

Molekularni mehanizmi toksičnih učinaka organoklorovih insekticida

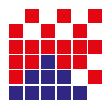
Molekularni mehanizmi toksičnosti organoklorovih insekticida uključuju promjenu signalnih puteva u stanici kao odgovor na izloženost. Predloženi (Tebourbi i sur., 2011), eksperimentalno potvrđeni modeli su:

- endokrina disrupcija potaknuta: A) inhibicijom ili stimulacijom izlučivanja hormona koja je posljedica narušenih mehanizama kontrole otpuštanja hormona iz endokrino aktivnih stanica i/ili interferiranja u procesu sinteze hormona B) narušavanjem hormon-receptor interakcija C) modifikacijom metabolizma cirkulirajućih hormona čime se utječe na brzinu njihovog izlučivanja

- oksidacijski stres koji rezultira povišenom razinom reaktivnih kisikovih (ROS) i dušikovih (RNS) spojeva u stanici čime se induciraju antioksidacijski enzimi, mijenja ravnoteža drugih antioksidansa i/ili dolazi do biokemijskih lezija povezanih s oksidativnim oštećenjima.

Endokrino modulatorni efekti organoklorovih pesticida

Toksični efekti pesticida u većini slučajeva su posredovani djelovanjem na receptore koji se dijele u isključive ksenosenzore (poput AhR što dovodi do indukcije biotransformacijskih enzima s ciljem eliminacije ksenobiotika) i hormonalne receptore (Kojima i sur., 2010; Tebourbi i sur., 2011). Više različitih superfamilija transkripcijskih faktora u sisavaca uključeno je u indukciju enzima odgovornih za biotransformacije ksenobiotika. Obzirom da su organoklorovi insekticidi molekule malih molekularnih masa lipofilne prirode oni mogu aktivirati npr. aril-ugljikovodični receptor (AhR) ili receptor za pregnan X (PXR) te potaknuti ekspresiju gena koji kodiraju enzime faze I i II biotransformacije (Androutsopoulos i sur., 2013). U novijoj znanstvenoj literaturi zabilježeni su agonistički i antagonistički efekti pesticida ostvareni putem AhR i PXR receptora te povi-



šana i snižena metabolička aktivnost detoksifikacijskih enzima, osobito jetrenih CYP450 izoformi (Coumoul i sur., 2002; Han i sur., 2007; Long i sur., 2007; Chan i sur., 2009; Ng i sur., 2010). U prepoznavanje i eliminaciju ksenobiotika su također uključeni konstitutivni androstan receptor (CAR), farnesoid X receptor (FXR), jetreni X receptor (LXR) i peroksisom proliferator-aktivirani receptor (PPAR) (Handschin i Meyer, 2005; Xu i sur., 2005; Tebourbi i sur., 2011). Znanstvenim studijama o endokrino modulirajućem djelovanju organoklorovih insekticida većinom se istražuju estrogene receptori (ERs), androgeni receptor (AR) i receptori tiroidnih hormona (TRs). Tako npr. DDT i metabolit DDT-a – DDE (Jaga, 2000), metoksiklor i metabolit metoksiklora - 2,2-bis(p-hidroksifenil)-1,1,1-triklorretan (HPTE) (Waters i sur., 2001), toksafen, endosulfan i dieldrin (Soto i sur., 1994) imaju estrogene učinak. Prvi sintetski spojevi koji su uopće identificirani kao modulatori estrogenog odgovora putem ER bili su pesticidi. Simptomi u muškarcima profesionalno izloženih DDT-u doveli su do identifikacije DDT-a kao prvog otkrivenog ksenoestrogena - ER agonista (Tebourbi i sur., 2011). Za organoklorove insekticide je dodatno utvrđeno da djeluju osobito kao agonisti ER α i/ili antagonisti ER β . Agonisti ER α stimuliraju staničnu proliferaciju što se povezuje s karcinom inducirajućim procesima (Lemaire i sur., 2006). Osim interakcije s ER, organoklorovi insekticidi interferiraju u procesu metabolizma i sinteze estrogenih hormona. Nakon tretmana MCF-7 stanične linije s 10⁻⁵ M organoklorovih insekticidima, poput DDT-a, lindana, klordekona i endosulfana određena je povišena razina 16 α -hidroksiestrona (16 α -OHE) u estrogen pozitivnim stanicama (Bradlow i sur., 1995). Omjer 16 α -OHE/2-OHE (2-hidroksiestron) u tretiranoj staničnoj kulturi je viši u odnosu na netretirane stanice, a obzirom da je 16 α -OHE znatno potentniji estrogen u odnosu na 2-OHE krajnji ishod je estrogene učinak (Mrema i sur., 2013). Nadalje aktivnost α -aromataze, enzima koji sudjeluje u pretvorbi androstendiona u estron i testosterona u 17 β -estradiol, inducirana je brojnim organoklorovih (OC) insekticidima npr.: p,p'-DDE, o,p'-DDT, o,p'-DDE (Wójtowicz i sur., 2007), klordanom, aldrinom, metoksiklorom i endosulfanom (Laville i sur., 2006). Na taj način povećava se koncentracija endogenih estrogena u tkivima pa tako i u tumorskih tkiva bolesnih osoba. Mehanizmi ksenoestrogenih učinaka organoklorovih insekticida na primjeru DDT-a prikazani su na Slici 2 (Bradlow i sur., 1995; Park i sur., 2011). Modulacija signalnih puteva u stanicama kao posljedica izloženosti određenim OC insekticidima osim *via* ER može biti ostvarena i preko, već spomenutog AR. Testosteron i njegov aktivni metabolit dihidrotestosteron (DHT) vežu se na AR koji je eksprimiran u ciljnim tkivima poput hipotalamusa, hipofize, jetre, prostate i testisa te tako posreduju u biološkom odgovoru. Izomeri DDT-a p,p'-DDT i o,p'-DDT i metabolit p,p'-DDE reduciraju AR vezanje DHT-a *in vivo* dok p,p'-DDE inhibira DHT-om induciranu aktivaciju transkripcije *in vitro* (Luccio-Camelo i Prins, 2011). Također, p,p'-DDE u visokim dozama djeluje kao inhibitor 5 α -reduktaze, enzima koji konvertira testosteron u dihidrotestosteron (Lo i sur., 2007), što ukazuje opet na višestruke mehanizme kojima OC insekticidi mogu opstruirati fiziološke AR signalne puteve. Metoksiklor ima afinitet prema AR (Fang i sur., 2003), dok je za lindan dokazano da je ligand AR u stanicama prostate štakora (Šimić i sur., 1991). Za AR kompetitivno se vežu i slijedeći insekticidi: aldrin, dieldrin, endrin, endosulfan i klordan (Mnif

i sur., 2011). Lemaire i suradnici (2004) u *in vitro* studiji na staničnoj liniji prostate (PALM) odredili su antiandrogeni potencijal OC insekticida, od najačeg prema najslabijem, kako slijedi: o,p'-DDT > DDT > metoksiklor > endosulfan \approx klordan > dieldrin > endrin > aldrin. Uz narušavanje fiziološke ravnoteže estrogenih i androgenih hormona OC insekticidi uzrokuju promjene u homeostazi tiroidnih hormona. U većini slučajeva radi se o sniženoj razini tiroidnih hormona u krvi, pogotovo o nižoj razini tiroksina (T4) (Rathore i sur., 2002) iako su pojedine studije pokazale pozitivnu korelaciju između izloženosti pesticidima i porasta koncentracije tiroidnih hormona u krvi. Novijim istraživanjem provedenim u Brazilu u kojem su sudjelovala djeca u dobi do 15 godina cilj je bio odrediti koncentracije pesticida u serumu porijeklom iz lokalne industrije kojima su djeca bila izložena i odgovarajuće razine slobodnog tiroksina (T4), ukupnog trijodotironina (T3) i tiroid-stimulirajućeg hormona (THS). U ovoj je studiji za ukupni T3 određen značajan linearni porast u koncentraciji bez obzira o tipu pesticida, dok je razina slobodnog T4 značajno porasla nakon izlaganja p,p'-DDD-u, endosulfanu i dieldrinu (Freire i sur., 2012).

Oksidacijski stres i apoptoza potaknuta OC insekticidima

Predloženi zajednički model toksičnog učinka različitih pesticida je induciranje apoptotskog puta stanične smrti do kojeg može doći uslijed npr. OC insekticidima izazvanog poremećaja redoks homeostaze u stanici. OC insekticidima prouzročen oksidacijski stres nastaje zbog: (1) akumulacije ROS-a u stanici kao nusprodukta detoksificirajućeg metabolizma pesticida, (2) promjena u mitohondrijima i staničnoj respiraciji, (3) oksidacijsko/redukcijskog potencijala pesticida *per se* (Tebourbi i sur., 2011).

Negativni učinci nastalih slobodnih radikala uključuju oštećenja različitih biološki važnih makromolekula (DNA, proteini, lipidi, ugljikohidrati), uzrokuju indukciju ili inhibiciju važnih signalnih puteva (djelovanje na protein kinaze, fosfataze, faktore transkripcije), djeluju na staničnu proliferaciju, moduliraju ekspresiju gena i u konačnici mogu inducirati staničnu smrt (apoptozu i nekrozu). Neke od molekula ciljnog djelovanja ROS-a su: kaspaza 8 (aktivirana), EGFR (receptor epidermalnog faktora rasta; *epidermal growth factor receptor* - aktiviran), ERK (ekstracelularnim signalima regulirana kinaza; *extracellular signal-regulated kinases* - aktivirana), IL1 β (interleukin-1 β - povećana aktivnost), IL6 (interleukin 6 - smanjena aktivnost), p53 (povećana akumulacija proteina, ali smanjeno vezanje na DNA), HIF -1 (hipoksija inducirajući faktor; *hypoxia-inducible factor* - stimulacija) i dr. (Seifried i sur., 2007).

Oksidacijskim stresom izazvana apoptoza nakon izloženosti pesticidima većinom se povezuje s aktivacijom unutarstaničnog mitohondrijskog signalnog puta iako može biti potaknuta i vezanjem liganda na komplementarne receptore stanične membrane (Slika 3) (Tripathi i sur., 2009). Mitohondrijska je DNA (mtDNA) obzirom na nedostatak histona izložena ciljnom djelovanju ROS-a. Oksidativna mtDNA oštećenja mogu uzrokovati staničnu smrt preko respiratorne disfunkcije, mijenjanja mitohondrijskog transmembranskog potencijala ($\Delta\Psi_m$) i nemogućnosti sinteze ATP-a (Tebourbi i sur., 2011). Zbog promjena u vanjskoj membrani mitohondrija, citokrom

C se oslobađa u citosol, veže na Apaf-1 (čimbenik aktivacije apoptotske proteaze 1; *apoptosis protease activation factor-1*) i ATP te aktivira kaspazu 9 i nadalje kaskadu kaspaza što dovodi do apoptoze (Žlender, 2003; Ambriović Ristov i sur., 2007). U induciranoj mitohondrijskog puta apoptoze uključeni su evolucijski očuvani proapoptotski (Bax, Bik, Bak, Bad, Bcl-xs) i antiapoptotski (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1) mitohondrijski proteini Bcl-2 porodice (Nagata, 1997). U navedenom apoptotičkom putu dodatno participiraju: apoptoza inducirajući faktor (AIF), endonukleaza G (EndoG), adenin nukleotid translokaza (ANT), ciklofilin D, Bit1, Smac/Diablo, HtrA2/Omi i dr. (Ekert i Vaux, 2005).

Vanjski mehanizam pokretanja apoptoze aktivira se vezanjem citokinskih liganada (FasL, TNF i TRAIL) na proteine porodice TNF α (faktor tumorske nekroze α ; tumor necrosis factor α)-receptorske porodice, tzv. receptore smrti Fas (Apo-1 ili CD95), TNF-receptor-1 (TNF-R1), receptor smrti 3 (DR3 ili Apo-3), TRAIL-1 (DR4), TRAIL-2 (DR5 ili Apo-2) i DR6 (Khosravi-Far i Esposti, 2004). Vezanjem liganda na pripadajući receptor smrti dolazi do trimerizacije receptora i regrutacije adapterskih proteina i stvaranja signalnog kompleksa koji inducira smrt (DISC - *death inducing signaling complex*). Adapterski proteini koji sudjeluju u ovom procesu su: domena smrti povezana s Fas-om (FADD - *Fas associated death domain*) i domena smrti povezana s TNFR1 (TRADD - *TNFR1-associated DD containing protein*). Pozicioniranjem prokaspaze 8 i/ili 10 proksimalno u DISC-u putem efektorske domene smrti (DED - *death effector domain*) dolazi do aktivacije navedenih kaspaza (Janković i Markotić, 2007). Prelaskom u aktivni oblik kaspaza 8 zatim potiče kaskadu kaspaza i dovodi do stanične smrti.

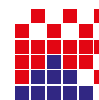
Neki od OC insekticida za koje je dokazana indukcija oksidacijskog stresa su: DDT i metaboliti p'p-DDE i p'p-DDD. Tako je dokazano da nakon tretmana humanih mononuklearnih stanica periferne krvi dolazi do povećanja razine ROS-a što je prethodilo apoptozi (Pérez-Maldonado i sur., 2005); metoksiklor nakon inkubacije sperme jaraca uzrokuje smanjenu aktivnost superoksid dizmutaze, glutation reduktaze i glutation peroksidaze dok je lipidna peroksidacija porasla ovisno o dozi (Gangadharan i sur., 2001); lindan pokazuje prooksidativni karakter u različitim tkivima i organima sisavaca (Abdollahi i sur., 2004); endrin, endosulfan i dieldrin te drugi ciklodieni izazivaju koncentracijski ovisne učinke na nivou oksidacijskog stresa (Abdollahi i sur., 2004). Aktivacija mitohondrijskog apoptotičkog puta kao posljedica oksidacijskog stresa i pada razine glutationa utvrđena je za OC insekticide –DDT, p,p'-DDE, endosulfan i dieldrin (Kitazawa i sur., 2004; Ahmed i sur., 2008; Song i sur., 2008; Franco i sur., 2009). Pesticidi također aktiviraju obrambene stanične mehanizme poput mehanizama popravaka DNA, MAPK/PI3K signalne kaskade (mitogenom aktivirana protein kinaza/fosfatidilinozitol 3-kinaza) (Ledirac i sur., 2005) i podizanja razine stanične antioksidativne obrane.

Toksični učinci organoklorovih insekticida

Toksični učinci organoklorovih insekticida koji se povezuju sa zdravljem ljudi uključuju neurotoksičnost, imunotoksičnost, smetnje u reprodukciji, neplodnost i razvojnu toksičnost te karcinogeni potencijal (Kamel i Hoppin, 2004).

Većina znanstvenih studija usmjerenih na određivanje korelacije između izloženosti pesticidima i pojave neurotoksičnosti potvrdila je povećanu učestalost neuroloških simptoma (npr. glavobolju, bol, slabost, slabu usklađenost pokreta, smanjene ili nenormalne osjete, naglo gubljenje svijesti i zbunjenost) i promjena u ponašanju (Calvert i sur., 2004). Literaturni podaci koji obuhvaćaju najiscrpnije dokumentirane kliničke slučajeve odnose se upravo na neurotoksične efekte (neurobihevioralni poremećaji i narušena fiziologija neurotransmisije) nakon ekspozicije akutnim dozama pesticida. Novija istraživanja (Kamel i sur., 2005) dokazuju da i dugotrajna izlaganja niskim koncentracijama pesticida dovode do neuroloških oštećenja kako središnjeg tako i perifernog živčanog sustava. Među pojedinim skupinama pesticida najizraženiji toksički učinak pokazuju organofosforni i organoklorovi insekticidi. Kronična izloženost pesticidima rezultira simptomima koji obuhvaćaju glavobolju, vrtoglavicu, nesvijest, slabost, mučninu, stezanje u prsima, teškoće u disanju, nesanicu i poteškoće u koncentraciji. Istraživanja također ukazuju i na moguću povezanost između Parkinsonove bolesti i djelovanja pesticida (McCauley i sur., 2006; Van den Mark i sur., 2012), a posebno organoklorovih insekticida (Hancock i sur., 2008; Elbaz i sur., 2009). *Post mortem* analizom tkiva mozga osoba oboljelih od Parkinsonove i Alzheimerove bolesti dokazano je prisustvo organoklorovih insekticida - pp-DDT-a, DDE, lindana i dieldrina (Fleming i sur., 1994; Corrigan i sur., 2000). U patogenezi Parkinsonove bolesti odlučujuća je izloženost ciklodienima, dok za insekticide strukture i djelovanja sličnih DDT-u i heksaklorcikloheksane, iako je njihovo prisustvo potvrđeno u moždanom tkivu oboljelih, postoji znatno manji broj eksperimentalnih dokaza koji ih dovode u korelaciju sa ovim oboljenjem (Hatcher i sur., 2008; Franco i sur., 2010). Mnogo studija ukazuje da je oksidacijski stres važan intracelularni mehanizam toksičnog učinka OC insekticida, koji se povezuje s razvojem mnogih neurodegenerativnih (Alzheimerova ili Parkinsonova bolest) i ostalih bolesti koje uključuju: katarakte, aterosklerozu, neoplastične bolesti, dijabetes, kronične upalne bolesti, starenje kože, astmu i mnoge druge (Abdollahi i sur., 2004).

Također je utvrđeno da izloženost pojedinim organoklorovim insekticidima utječe imunomodulacijski i na humoralni i na stanični tip imunosti. Kao imunomodulatori djeluju: lindan i ostali izomeri heksaklorocikloheksana, klordan, heptaklor, DDT, metabolit DDE, pentaklorfenol i dr. (Colosio i sur., 2005). Ako kao primjer uzmemo imunotoksični učinak pentaklorfenola (skupina klorfenola koji se također prema određenim klasifikacijama ubrajaju u OC insekticide), vidi se da on suprimira proliferaciju limfocita potaknutu mitogenima (Colosio i sur., 1993; Daniel i sur., 1995). Nadalje, u pacijenata kod kojih je u krvi određena visoka razina pentaklorfenola utvrđena je i povećana proporcija monocita, porast IL-8 te je u određenog broja bolesnika nađen snižen omjer CD4+/CD8+ limfocita. Ovi rezultati pokazuju da povećana razina pentaklorfenola u krvi može dovesti do narušenog pomoćničko - supresorskog učinka i do teške disfunkcije T limfocita (Daniel i sur., 1995). Recidivirajuće respiratorne infekcije i opća slabost organizma mogu potjecati iz pentaklorfenolom povezane imunosupresije (Daniel i sur., 2001). Pojava sinusitisa, bronhitisa i migrene u istraživanju Menconi i suradnika (1988) dovedena je u korelaciju s povišenim razinama klordana u zraku i njegovim mogućim utjecajem na humani imuni sustav. Klorirani ciklo-



dieni, aldrin i dieldrin, reduciraju otpornost miša prema virusnim infekcijama primarno djelujući na makrofage. Kao rezultat djelovanja navedenih insekticida u konačnici je smanjena sposobnost fagocitiranja inficiranih stanica, ali je i modulirano prezentiranje viralnih antigena na membrani makrofaga u humoralnom tipu obrane. Usporedbom literaturnih podataka za pojedine organoklorove insekticide npr. lindan (Colosio i sur., 2005), uočava se i nepodudarnost u rezultatima vezanim uz praćenje imunotoksičnih učinaka (hipersenzitivnosti, virusnih infekcija gornjeg respiratornog trakta, alergija i dr.).

Pesticidi, kako je već naglašeno, djeluju i kao endokrini modulatori vežući se na unutarstanične hormonske receptore čime mogu pojačati hormonski odgovor, izazvati nenormalan odgovor ili zaustaviti proces blokirajući receptor tako da je vezanje normalnih hormona onemogućeno (Bretveld i sur., 2006). Za 127 pesticida je potvrđen modulirajući učinak na endokrini sustav, uključujući njih 91 koji se nalazi i na listi PAN-a (*Pesticide Action Network*) iz 2005. godine (Tebourbi i sur., 2011). Neki od organoklorovih insekticida mogu utjecati na seksualnu diferencijaciju u sisavaca. Tako DDT-em provocirani estrogene odnosno antiandrogeni učinak utječe *intra utero* na diferencijaciju spola fetusa (Paris i sur., 2006). Utvrđeni su toksični učinci pesticida na reproduktivni sustav u sisavaca, gdje uzrokuju promjene na hormon - ovisnim organima (ovariji, testisi, prostata, hipotalamus i hipofiza) i utječu na gonadotropni sustav povratne sprege, spermatogenezu i oogenezu što za posljedicu ima smanjenje plodnosti ili potpunu neplodnost, oštećenje kromosoma i pojavu malformacija (Sultan i sur., 2001; McKinlay i sur., 2008). Toksični učinci organoklorovih insekticida aldrina i dieldrina na reproduktivni sustav potvrđeni su morfološkom evaluacijom reproduktivnih tkiva, analizom produkcije spermija, analizom veličine legla i sl. Utvrđena je značajna korelacija između smanjenja broja spermija i povišene razine organoklorovih spojeva u sjemenoj tekućini (Swan i sur., 1997). Kriptorhizam, hipospadija, oligospermija te rak testisa povezuju se sa sindromom testikularne disgeneze (TDS) što proizlazi iz poremećenog prenatalnog razvoja testisa uslijed izloženosti endokrino modulirajućim tvarima (Diamanti-Kandarakis i sur., 2009). Uz spomenuti aldrin i dieldrin, kao često istaknuti ksenobiotik s također izraženim toksičnim učincima na reproduktivni sustav, u literaturi se spominje heptaklor. Utvrđeno je da heptaklor utječe na broj i pokretljivost spermija, na sazrijevanje oocita, razvoj embrija te na morfološke promjene endokrinih žlijezda u sisavaca. Istraživanje provedeno na folikularnim i luteinskim stanicama štakora pokazalo je da heptaklor značajno inhibira produkciju progesterona i estradiola čak i uz prisustvo hormonskih prekursora pregnenolona i androstendiona (Oduma i sur., 2006). *In vivo* istraživanja pokazala su da i heksaklorcikloheksani - prvenstveno lindan, toksično djeluju na reproduktivni sustav štakora mužjaka pri čemu dolazi do degenerativnih promjena na testisima, promjena u metabolizmu testosterona, pojave smanjenog broja i pokretljivosti spermija te ostalih promjena vezanih uz spermatogenezu (Ronco i sur., 2001). U studijama gdje je provedena patohistološka analiza tkiva testisa nakon izlaganja štakora lindanu u koncentracijama 9 i 18 mg kg⁻¹ tjelesne mase dva puta tjedno tijekom 60 dana, jasno je vidljivo propadanje stanica (Šimić i sur., 2012). Također je pokazano da lindan utječe na enzimsku aktivnost sustava uključenog u metabolizam testosterona, inhibira njihovu aktivnost kao i

aktivnost 5 α -reduktaze u hipotalamusu (Šimić i sur., 1985). Istraživanjem provedenim na Leydig-ovim stanicama štakora inkubiranim ljudskim gonadotropinom utvrdilo se da pod utjecajem lindana od 10 do 200 mg mL⁻¹ tijekom tri sata dolazi do smanjenja produkcije testosterona (Ronco i sur., 2001). Kod *in vivo* testova sa ženjkama kunića i štakora utvrđeno je da kronična izloženost lindanu uzrokuje poremećaj estrus ciklusa, a uočeno je da može uzrokovati i promjene u neuroendokrinoj kontroli funkcije ovarija štakora (Cooper i sur., 1989). U staničnoj liniji JEG-3 (humane placentalne stanice) 25 – 75 μ M lindan je modulirao aktivnost aromataze, enzima uključenog u prevođenje androgenih hormona u estrogene (Nativelle-Serpentini i sur., 2003). Sva navedena istraživanja pokazuju da organoklorovi insekticidi mogu izazvati različite reproduktivske poremećaje, te je potrebno više pažnje usmjeriti razjašnjenju učinaka ostataka postojećih pesticida upravo na reproduktivske ishode (Kmetič i sur., 2003; Kmetič i sur., 2009; Šimić i sur., 2012).

Indukcija oštećenja u molekuli DNA te sekundarni učinci poput mutacija i kromosomskih rearanžmana, koji iz nje proizlaze, primarni su mehanizmi uključeni u nastanak raka. Rezultati istraživanja pokazali su da su ti događaji uključeni u aktiviranje mirujućih onkogenih i inaktiviranje tumor-supresorskih gena (Garaj Vrhovac, 2000). Karcinogeni potencijal pesticida ostvaruje se kroz niz mehanizama uključujući direktne genotoksične učinke, narušavanje homeostaze endokrinog sustava, imunotoksične učinke te djelovanje mehanizmima tumorskih promotora. Dostupna znanstvena literatura većinom analizira citogenetske krajnje ishode u cilju procijene potencijalne genotoksičnosti pesticida u populaciji koja je izložena na radnom mestu. U većini studija otkivena je pozitivna povezanost između izloženosti složenim mješavinama pesticida na radnom mjestu i prisustva kromosomskih aberacija, izmjena sestrinskih kromatida i mikronukleusa (Palani Kumar i Panneerselvam, 2008). Epidemiološke studije potvrdile su korelaciju između profesionalne izloženosti pesticidima i nastanka određenih malignih oboljenja u ljudi koja uključuju: sarkome mekih tkiva, maligne limfome (obje skupine i non-Hodgkin limfome i Hodgkin limfome), multiple mijelome, leukemiju te pojavu karcinoma kože, prostate, testisa, pluća i mozga (Davis i sur., 1993; Dich i sur., 1997). Dodatno, dokazana je i u literaturi opsežno opisana povišena incidencija raka dojke, endometrija, bubrega, jetre, mokraćnog mjehura, ovarija, želuca i štitnjače. Za pojedine organoklorove insekticide (aldrin, lindan, klordan, DDT, dieldrin, heptaklor, klordekon) koji ispoljavaju estrogene/antiestrogene modulirajući učinak dokazan je karcinogeni potencijal, a dominantno se razvija karcinom i adenom jetre u štakora (Dich i sur., 1997). Podaci vezani uz karcinogenost DDT-a vrlo su brojni - u miša nakon aplikacije DDT-a potvrđen je razvoj hepatocelularnog karcinoma, malignog limfoma (ženke), leukemije i karcinoma pluća. Također, mnoge *in vivo* studije na različitim animalnim modelima su potvrdile pojavu tumora jetre. U sklopu organizacija US NCI (*US National Cancer Institute*) i NTP (*National Toxicology Program*) evaluiran je karcinogeni potencijal 47 pesticida (u štakora i miša), od kojih je za 23 potvrđena karcinogenost. Njih 18 dodatno je potvrdila i klasificirala kao humane karcinogene Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC - *International Agency for Research on Cancer*), a među njima su i organoklorovi insekticidi (Dich i sur., 1997). Tako prema trenutno dostupnoj IARC

klasifikaciji DDT, klordan, heptaklor, toksafen, heksaklorcikloheksani i poliklorfenoli pripadaju skupini 2B - mogući karcinogeni za ljude (*Possibly carcinogenic to humans*), dok se aldrin, dieldrin, dikofol i metoksiklor svrstavaju u skupinu 3 – ne mogu se klasificirati kao karcinogeni za ljude (*Not classifiable as to its carcinogenicity to humans*) (IARC, 2014). Na kraju, može se općenito zaključiti da se genetska oštećenja izazvana pesticidima u pravilu javljaju u ljudskoj populaciji koja je izložena visokim razinama pesticida, što je rezultat intenzivne upotrebe, zloupotrebe ili nezadovoljavajućeg monitoringa.

Povećana potrošnja pesticida, pa tako i organoklorovih insekticida, koja pored određenih korisnih efekata, izaziva i smanjenje kvalitete okoliša zahtjeva stalni nadzor uporabe, točnu prosudbu o toksičnosti svakog pojedinog spoja te ugradnju toksikoloških studija u zakonske propise o dozvoljivim koncentracijama u hrani. Time je moguće postići kontrolu i restrikcije pri njihovoj primjeni. Program *Integrated Pest Management*, kao alternativa stihijskoj potrošnji pesticida, uključuje primjenu razrađenih propisa pomoću kojih se uporaba pesticida ograničava na najmanju moguću mjeru koja je nužna da se razina štetnika održi na razini nižoj od one koja izaziva ekonomsku štetu. Iako su pesticidi prisutni u pojedinim vrstama namirnica najčešće tek u tragovima, a njihove koncentracije i do par stotina puta niže od zakonski dozvoljivih, kronična izloženost i takvim dozama rezultira mogućim toksičnim učincima u ljudi od kojih su najizraženiji neurotoksični, imunotoksični i genotoksični učinci te toksično djelovanje na reprodukcijski sustav.

Zahvale

Autori se zahvaljuju Ministarstvu znanosti, obrazovanja i sporta RH za financijsku pomoć na projektu broj 058-0582184-2232.

Literatura

Abalis I.M., Eldefrawi M.E., Eldefrawi A.T. (1985) High-affinity stereospecific binding of cyclodiene insecticides and hexachlorocyclohexane to γ -aminobutyric acid receptors of rat brain. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 24, 95-102.

Abdollahi M., Ranjbar A., Shadnia S., Nikfar S., Rezaie A. (2004) Pesticides and oxidative stress: a review. *Medical Science Monitor* 10, 141-147.

Ahmed T., Tripathi A.K., Ahmed R.S., Das S., Suke S.G., Pathak R., Chakraborti A., Banerjee B.D. (2008) Endosulfan-induced apoptosis and glutathione depletion in human peripheral blood mononuclear cells: Attenuation by N-acetylcysteine. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 22, 299-304.

Ambriović Ristov A., Brozović A., Bruvo-Madžarić B., Četković H., Herak-Bosnar M., Hranilović D., Katušić-Hećimović S., Meštrović-Radan N., Mihaljević S., Slade N., Vujačklija D. (2007) *Metode u molekularnoj biologiji*, Institut Ruđer Bošković, Zagreb.

Androutsopoulos V.P., Hernandez A.F., Liesivuori J., Tsatsakis A.M. (2013) A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology* 307, 89-94.

ATSDR (2010) Toxicological profile for toxaphene. ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Dostupno na: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp94.pdf>. Pristupljeno: 11.02.2014.

Bonefeld Jørgensen E.C., Autrup H., Hansen J.C. (1997) Effects of toxaphene on estrogen receptor functions in human breast cancer cells. *Carcinogenesis* 18, 1651-1654.

Bradlow H.L., Davis D.L., Lin G., Sepkovic D., Tiwari R. (1995) Effects of pesticides on the ratio of 16 alpha/2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk. *Environmental Health Perspectives* 103, 147-150.

Bretveld R.W., Thomas C.M.G., Scheepers P.T.J., Ziehluis G.A., Roeleveld N. (2006) Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? *Reproductive Biology and Endocrinology* 4, 30-44. doi:10.1186/1477-7827-4-30.

Calvert G.M., Plate D.K., Das R., Rosales R., Shafey O., Thomsen C., Male D., Beckman J., Arvizu E., Lackovic M. (2004) Acute occupational pesticide-related illness in the US, 1998-1999: Surveillance findings from the SENSOR-pesticides program. *American Journal of Industrial Medicine* 45, 14-23.

Carlson R. (1962) *Silent Spring*, Houghton Mifflin, Boston.

Carr R.L., Chambers J.E. (2005) Toxic responses of the nervous system. U: Schlenk D.M., Benson W.H. (ured.): *Target Organ Toxicity in Marine and Freshwater Teleosts*, str. 27-95. Taylor and Francis, London.

Chan W.H., Liao J.W., Chou C.P., Chan P.K., Wei C.F., Ueng T.H. (2009) Induction of CYP1A1, 2B, 2E1 and 3A in rat liver by organochlorine pesticide dicofol. *Toxicology Letters* 190, 150-155.

Coats J.R. (1990) Mechanisms of toxic action and structure-activity relationship for organochlorine and synthetic pyrethroid insecticides. *Environmental Health Perspective* 87, 255-262.

Colosio C., Maroni M., Barcellini W., Meroni P., Alcini D., Colombi A., Cavallo D., Foa V. (1993) Toxicological and immune findings in workers exposed to pentachlorophenol (PCP). *Archives of Environmental Health* 48, 81-88.

Colosio C., Birindelli S., Corsini E., Galli C.L., Maroni M. (2005) Low level exposure to chemicals and immune system. *Toxicology and Applied Pharmacology* 207, 320-328.

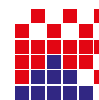
Cooper R.L., Chadwick R.W., Rehnberg G.L., Goldman J.M., Booth K.C., Hein J.F., McElroy W.K. (1989) Effect on lindane on hormonal control of reproductive function in the female rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 99, 384-394.

Corrigan F.M., Wienburg C.L., Shore R.F., Daniel S.E., Mann D. (2000) Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 59, 229-234.

Coumoul X., Diry M., Barouki R. (2002) PXR-dependent induction of human CYP3A4 gene expression by organochlorine pesticides. *Biochemical Pharmacology* 64, 1513-1519.

Daniel V., Huber W., Bauer K., Opelz G. (1995) Impaired in-vitro lymphocyte responses in patients with elevated pentachlorophenol (PCP) blood levels. *Archives of Environmental Health* 50, 287-292.

Daniel V., Huber W., Bauer K., Suesal C., Mytilineos J., Melk A., Conrad C., Opelz G. (2001) Association of elevated blood levels of pentachlorophenol (PCP) with cellular and hu-



moral immunodeficiencies. *Archives of Environmental Health* 56, 77-83.

Davis D.L., Blair A., Hoel D.G. (1993) Agricultural exposures and cancer trends in developed countries. *Environmental Health Perspective* 100, 39-44.

Deshpande S.S. (2002) *Handbook of Food Toxicology*, Marcel Dekker, Inc., New York/Basel.

Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., Zoeller R.T., Gore A.C. (2009) Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews* 30, 293-342.

Dich J., Zahm S.H., Hanberg A., Adami H.O. (1997) Pesticides and cancer. *Cancer Causes & Control* 8, 420-443.

Ekert P.G., Vaux D.L. (2005) The mitochondrial death squad: hardened killers or innocent bystanders? *Current Opinion in Cell Biology* 17, 626-630.

Elbaz A., Clavel J., Rathouz P.J., Moisan F., Galanaud J.P., Delemotte B., Alperovitch A., Tzourio C. (2009) Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Annals of Neurology* 66, 494-504.

Fang H., Tong W., Branham W.S., Moland C.L., Dial S.L., Hong H., Xie Q., Perkins R., Owens W., Sheehan D.M. (2003) Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. *Chemical Research in Toxicology* 16, 1338-1358.

Fingler S., Tkalčević B., Fröbe Z., Drevenkar V. (1994) Analysis of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and chlorophenols in rain and snow. *Analyst* 119, 1135-1140.

Fleming L., Mann J.B., Bean J., Briggles T., Sanchez-Ramos J.R. (1994) Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Annals of Neurology* 36, 100-103.

Franco R., Sánchez-Olea R., Reyes-Reyes E.M., Panayiotidis M.I. (2009) Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: ménage à trois. *Mutation Research – Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 674, 3-22.

Franco R., Li S., Rodriguez-Rocha H., Burns M., Panayiotidis M.I. (2010) Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease. *Chemico-Biological Interactions* 188, 289-300.

Freire C., Koifman R.J., Sarcinelli P., Rosa A.C., Clapach R., Koifman S. (2012) Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research* 117, 68-74.

Gangadharan B., Murugan M.A., Mathur P.P. (2001) Effect of methoxychlor on antioxidant system of goat epididymal sperm in vitro. *Asian Journal of Andrology* 3, 285-288.

Garaj Vrhovac V. (2000) Karcinogenost i mutagenaza: analiza somatskih mutacija. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* 51, 115-124.

Guimarães R.M., Rodrigues Fróes Asmus C.I., Meyer A. (2007) DDT reintroduction for malaria control: the cost-benefit debate for public health. *Cadernos de Saúde Pública* 23, 2835-2844.

Hainzl D., Burhenne J., Parlar H. (1994) Theoretical consideration of the structural variety in the toxaphene mixture taking into account recent experimental results. *Chemosphere* 28, 245-252.

Han E.H., Jeong T.C., Jeong H.G. (2007) Metoxychlor suppresses the 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-inducible CYP1A1 expression in murine Hepa-1c1c7 cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 70, 1304-1309.

Hancock D.B., Martin E.R., Mayhew G.M., Stajich J.M., Jewett R., Stacy M.A., Scott B.L., Vance J.M., Scott W.K. (2008) Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: A family-based case-control study. *BMC Neurology* 8, 6. doi:10.1186/1471-2377-8-6.

Handschin C., Meyer U.A. (2005) Regulatory network of lipid-sensing nuclear receptors: roles for CAR, PXR, LXR, and FXR. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 433, 387-396.

Hatcher J.M., Pennell K.D., Miller G.W. (2008) Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends in Pharmacological Sciences* 29, 322-329.

Heinzow B., Andersen H.R. (2006) Biocides and pesticides. U: Duffus J.H., Worth H.G.J. (ured.): *Fundamental Toxicology*, str. 290-304. RCS Publishing, Cambridge.

Herceg Romanić S., Krauthacker B. (2003) Comparison of ambient air levels of PCBs and organochlorine pesticides at two sites in Zagreb, Croatia. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 71, 1034-1041.

Herceg Romanić S., Krauthacker B. (2007) Are pine needles bioindicators of air pollution? Comparison of organochlorine compound levels in pine needles and ambient air. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* 58, 195-199.

Herceg Romanić S., Matek Sarić M., Klinčić D. (2011) Organochlorine contaminants and quality of olive oil collected from olive oil growers along the Adriatic coast. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 87, 574-579.

Herceg Romanić S., Marenjak T.S., Klinčić D., Janicki Z., Srebočan E., Konjević D. (2012) Organochlorine compounds in red deer (*Cervus elaphus* L.) and fallow deer (*Dama dama* L.) from inland and coastal Croatia. *Environmental Monitoring Assessment* 184, 5173-5180.

IARC (2014) Agents Classified by the IARC Monographs. IARC - International Agency for Research on Cancer. Dostupno na: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>. Pristupljeno: 12.02.2014.

IPCS INCHEM (2014) Hexachlorocyclohexane (mixed isomers). IPCS INCHEM - International Programme on Chemical Safety. Dostupno na <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim257.htm>. Pristupljeno 14.02.2014.

Jaga K. (2000) What are the implications of the interaction between DDT and estrogen receptors in the body? *Medical Hypotheses* 54, 18-25.

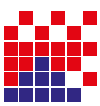
Janković M., Markotić A. (2007) Virusi i apoptoza. *Croatian Journal of Infection* 27, 63-70.

Jokanović M. (2001) *Toksikologija*, Elit Medica, Beograd.

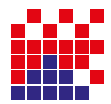
Judaš M., Kostović I. (1997) *Temelji neuroznanosti*, MD, Zagreb.

Kamel F., Hoppin J.A. (2004) Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environmental Health Perspective* 112, 950-958.

Kamel F., Engel L.S., Gladen B.C., Hoppin J.A., Alavanja M.C.R., Sandler D.P. (2005) Neurologic symptoms in licensed private pesticide applicators in the agricultural health study. *Environmental Health Perspective* 113, 877-882.



- Kang J.H., Chang Y.S. (2011) Organochlorine Pesticides in Human Serum. U: Stoytcheva M. (ured.): *Pesticides - Strategies for Pesticides Analysis*, str. 215-240. InTech, Rijeka.
- Kapp T., Kammann U., Vobach M., Vetter W. (2006) Synthesis of low and high chlorinated toxaphene and comparison of their toxicity by zebrafish (*Danio rerio*) embryo test. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25, 2884-2889.
- Kaushik P., Kaushik G. (2007) An assessment of structure and toxicity correlation in organochlorine pesticides. *Journal of Hazardous Materials* 143, 102-111.
- Khosravi-Far R., Esposti M.D. (2004) Death receptor signals to mitochondria. *Cancer Biology & Therapy* 3, 1051-1057.
- Kitazawa M., Anantharam V., Kanthasamy A., Kanthasamy A.G. (2004) Dieldrin promotes proteolytic cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase and apoptosis in dopaminergic cells: protective effect of mitochondrial anti-apoptotic protein Bcl-2. *Neurotoxicology* 25, 589-598.
- Kmetič I., Gaurina-Srček V., Šimić B., Kniewald Z., Kniewald J. (2003) Cytotoxic effects of organochlorine insecticides in Baby Hamster Kidney (BHK 21 C13) cell line. U: Kniewald Z. i sur. (ured.): *Current Studies of Biotechnology, Vol. III – Food*, str. 177-184. Hrvatsko društvo za biotehnologiju i Medicinska naklada, Zagreb.
- Kmetič I., Radošević K., Murati T., Šimić B., Kniewald Z., Kniewald J. (2009) Lindane-induced cytotoxicity and the role of vitamin E in Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells. *Toxicology Mechanisms and Methods* 19, 518-523
- Kniewald J. (2001) Pesticidi i okoliš – prisutnost i rizici. *Kemija u Industriji* 50, 343-350.
- Kojima H., Takeuchi S., Nagai T. (2010) Endocrine-disrupting potential of pesticides via nuclear receptors and aryl hydrocarbon receptor. *Journal of Health Science* 56, 374-386.
- Kožul D., Herceg Romanić S. (2008) Distribution of organochlorine compounds in pine needles collected in Zagreb. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 81, 339-342.
- Kožul D., Herceg Romanić S., Kljaković-Gašpić Z., Veža J. (2011) Distribution of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in wild mussels from two different sites in central Croatian Adriatic coast. *Environmental Monitoring and Assessment* 179, 325-333.
- Krauthacker B. (2000) Koncentracije organoklorovih spojeva u biološkom materijalu u skupinama ispitanika u Hrvatskoj i procjena unosa tih spojeva u organizam. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* 51, 75-87.
- Krauthacker B., Reiner E. (2001) Organochlorine compounds in human milk and food of animal origin in samples from Croatia. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* 52, 17-27.
- Kuz'minskaya U.A., Ivanitski'i V.A. (1979) Study of some biological indices of the state of the sympathoadrenaline system under the effect of polychlorocamphene. *Environmental Health Perspectives* 30, 91-95.
- Laville N., Balaguer P., Brion F., Hinfrey N., Casellas C., Porcher J.M., Aït-Aïssa S. (2006) Modulation of aromatase activity and mRNA by various selected pesticides in the human choriocarcinoma JEG-3 cell line. *Toxicology* 228, 98-108.
- Ledirac N., Antherieu S., d'Uby A.D., Caron J.C., Rahmani R. (2005) Effects of organochlorine insecticides on MAP kinase pathways in human HaCaT keratinocytes: key role of reactive oxygen species. *Toxicological Sciences* 86, 444-452.
- Lemaire G., Terouanne B., Mauvais P., Michel S., Rahmani R. (2004) Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology* 196, 235-246.
- Lemaire G., Mnif W., Mauvais P., Balaguer P., Rahmani R. (2006) Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sciences* 79, 1160-1169.
- Lo S., King I., Allera A., Klingmüller D. (2007) Effects of various pesticides on human 5alpha-reductase activity in prostate and LNCaP cells. *Toxicology in Vitro* 21, 502-508.
- Long M., Deutch B., Bonefeld-Jorgensen E.C. (2007) AhR transcriptional activity in serum of Inuits across Greenlandic districts. *Environmental Health* 23, 6-32.
- Luccio-Camelo D.C., Prins G.S. (2011) Disruption of androgen receptor signaling in males by environmental chemicals. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 127, 74-82.
- McCauley L.A., Anger W.K., Keifer M., Langley R., Robson M.G., Rohlman, D. (2006) Studying health outcomes in farmworker populations exposed to pesticides. *Environmental Health Perspectives* 114, 953-960.
- McKinlay R., Plant J.A., Bell J.N., Voulvoulis N. (2008) Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment. *Environment International* 34, 168-183.
- Menconi S., Clark J.M., Langenberg P., Hryhorczuk D. (1988) A preliminary study of potential human effects in private residences following chlordane applications for termite control. *Archives of Environmental Health* 43, 349-352.
- Mnif W., Hassine A.I.H., Bouaziz A., Bartegi A., Thomas O., Roig B. (2011) Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 8, 2265-2303.
- Mrema E.J., Rubino F.M., Brambilla G., Moretto A., Tzatsakis A.M., Colosio C. (2013) Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology* 307, 74-88.
- Murphy S.D. (1986) Toxic effects of pesticides. U: Klaassen C.D., Amdur M.O., Doull, J. (ured.): *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 3. izd., str. 519-81. Macmillan Publishing Company, New York/Toronto/London.
- Nagata K., Huang C.S., Hamilton B.J., Carter D.B., Narahashi T. (1996) Differential effects of hexachlorocyclohexane isomers on the GABA receptor subunits expressed in human embryonic kidney cell line. *Brain Research* 738, 131-137.
- Nagata S. (1997) Apoptosis by death factor. *Cell* 88, 355-365.
- Narahashi T. (2000) Neuroreceptors and ion channels as the basis for drug action: past, present, and future. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 294, 1-26.
- Narahashi T. (2002) Nerve membrane ion channels as the target site of insecticide. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 2, 419-432.
- Nativelle-Serpentini C., Richard S., Seralini G.-E., Sourdaine P. (2003) Aromatase activity modulation by lindane and bisphenol-A in human placental JEG-3 and transfected kidney E293 cells. *Toxicology in Vitro* 17, 413-422.



- Ng C.H., Janoo-Gilani R., Sipahimalani P., Gallagher R.P., Gascoyne R.D., Connors J.M., Weber J.P., Lai A.S., Leach S., Le N.D., Brooks-Wilson A.R., Spinelli J.J. (2010) Interaction between organochlorines and the AHR gene, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes & Control* 21, 11-22.
- Oduma J.A., Okelo D.O., Odongo H., Makawiti D.W. (2006) The pesticide heptachlor affects steroid hormone secretion in isolated follicular and luteal cells of rat. *Comparative Biochemistry and Physiology* 144, 76-84.
- Palani Kumar L., Panneerselvam N. (2008) Toxic effects of pesticides: a review on cytogenetic biomonitoring studies. *Facta Universitatis – Series Medicine and Biology* 15, 46-50.
- Paris F., Jeandel C., Servant N., Sultan C. (2006) Increased serum estrogenic bioactivity in three male newborns with ambiguous genitalia: A potential consequence of prenatal exposure to environmental endocrine disruptors. *Environmental Research* 100, 39-43.
- Park M.A., Hwang K.A., Choi K.C. (2011) Diverse animal models to examine potential role(s) and mechanism of endocrine disrupting chemicals on the tumor progression and prevention: Do they have tumorigenic or anti-tumorigenic property? *Laboratory Animal Research* 27, 265-273.
- Parlar H. (1985) Analysis of toxaphene. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry* 20, 141-158.
- Periš N., Vasilčić Ž., Flinger S., Drevenkar V. (2000) Trace enrichment of polychlorinated biphenyls in soil: efficiency of sonicated liquid-solid extraction with acetone/n-hexane mixture from different soil types. *Croatica Chemica Acta* 73, 229-246.
- Pérez-Maldonado I.N., Herrera C., Batres L.E., González-Amaro R., Díaz-Barriga F., Yáñez L. (2005) DDT-induced oxidative damage in human blood mononuclear cells. *Environmental Research* 98, 177-184.
- Pimentel D., Levitan L. (1995) Amounts of pesticides reaching target pests: environmental impacts and ethics. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics* 8, 17-29.
- Pollock G.A., Kilgore W. (1980) Excretion and storage of [¹⁴C]toxaphene and two isolated [¹⁴C]toxaphene fractions. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 6, 127-140.
- Rathore M., Bhatnagar P., Mathur D., Saxena G.N. (2002) Burden of organochlorine pesticides in blood and its effect on thyroid hormones in women. *Science of the Total Environment* 295, 207-215.
- Ronco A.M., Valdés K., Marcus D., Llanos M. (2001) The mechanism for lindane-induced inhibition of steroidogenesis in cultured rat Leydig cells. *Toxicology* 159, 99-106.
- Rosa R., Sanfeliu C., Suñol C., Pomés A., Rodríguez-Farré E., Schousboe A., Frandsen A. (1997) The mechanism for hexachlorocyclohexane-induced cytotoxicity and changes in intracellular Ca²⁺ homeostasis in cultured cerebellar granule neurons is different for the γ - and δ -isomers. *Toxicology and Applied Pharmacology* 142, 31-39.
- Seifried H.E., Anderson D.E., Fisher E.I., Milner J.A. (2007) A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 18, 567-579.
- Song Y., Liang X., Hu Y., Wang Y., Yu H., Yang K. (2008) p,p'-DDE induces mitochondria-mediated apoptosis of cultured rat Sertoli cells. *Toxicology* 253, 53-61.
- Soto A.M., Chung K.L., Sonnenschein C. (1994) The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environmental Health Perspectives* 102, 380-383.
- Sultan C., Balaguer P., Terouanne B., Georget V., Paris F., Jeandel C., Lumbroso S., Nicolas J. (2001) Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Molecular and Cellular Endocrinology* 178, 99-105.
- Suñol C., Vale C., Rodríguez-Farré E. (1998) Polychlorocycloalkane insecticide action on GABA- and glycine-dependent chloride flux. *Neurotoxicology* 19, 573-580.
- Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. (1997) Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environmental Health Perspectives* 105, 1228-1232.
- Šimić B., Kniewald J. (1985) Effects of lindane on testosterone metabolism in neuroendocrine organs of male rat. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* 36, 11-17.
- Šimić B., Kniewald Z., Davies J.E., Kniewald J. (1991) Reversibility of the inhibitory effect of atrazine and lindane on cytosol 5 alpha-dihydrotestosterone receptor complex formation in rat prostate. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 46, 92-99.
- Šimić B., Kmetič I., Murati T., Kniewald J. (2012) Effects of lindane on reproductive parameters in male rats. *Veterinarski Arhiv* 82, 211-220.
- Šimundić B., Krešić G., Živković A., Međugorac B. (2004) Pesticide residues in fruits and vegetables from Croatian market. *Acta Alimentaria* 33, 275-284.
- Tebourbi O., Sakly M., Rhouma K.B. (2011) Molecular Mechanisms of Pesticide Toxicity. U: Stoytcheva M. (ured.): *Pesticides in the Modern World - Pests Control and Pesticides Exposure and Toxicity Assessment*, str. 297-332. InTech, Rijeka. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/pesticides-in-the-modern-world-pests-control-and-pesticides-exposure-and-toxicity-assessment/molecular-mechanisms-of-pesticide-toxicity>. Pristupljeno: 5.02.2014.
- Tripathi R., Mishra D.P., Shaha C. (2009) Male germ cell development: turning on the apoptotic pathways. *Journal of Reproductive Immunology* 83, 31-35.
- US EPA (2013) Toxaphene. US EPA - United States Environmental Protection Agency. Dostupno na <http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/toxaphen.html>. Pristupljeno 11.02.2014.
- Vale C., Fonfría E., Bujons J., Messeguer A., Rodríguez-Farré E., Suñol C. (2003) The organochlorine pesticides gamma-hexachlorocyclohexane (lindane), alpha-endosulfan and dieldrin differentially interact with GABA(A) and glycine-gated chloride channels in primary cultures of cerebellar granule cells. *Neuroscience* 117, 397-403.
- Van der Mark M., Brouwer M., Kromhout H., Nijssen P., Huss A., Vermeulen R. (2012) Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environmental Health Perspectives* 120, 340-347.
- Vetter W., Pineiro Costas N., Bartha R., Gago Martinez A., Luckas B. (2000) Liquid chromatographic profiles of individual compounds of technical toxaphene. *Journal of Chromatography A* 886, 123-131.
- Waters K.M., Safe S., Gaido K.W. (2001) Differential gene expression in response to methoxychlor and estradiol through ERalpha, ERbeta, and AR in reproductive tissues of female mice. *Toxicological Sciences* 63, 47-56.



Ware G.W., Whitacre D.M. (2013) An introduction to insecticides, 4. izd., [online]. Meister Media Worldwide, Willoughby. Dostupno na <http://ipmworld.umn.edu/chapters/ware.htm>. Pristupljeno 7.02.2014.

Wójtowicz A.K., Kajta M., Gregoraszcuk E.L. (2007) DDT- and DDE-induced disruption of ovarian steroidogenesis in prepubertal porcine ovarian follicles: a possible interaction

with the main steroidogenic enzymes and estrogen receptor beta. *Journal of Physiology and Pharmacology* 58, 873-885.

Xu C., Li C.Y., Kong A.N. (2005) Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Archives of Pharmacal Research* 28, 249-268.

Žlender V. (2003) Apoptoza – programirana smrt stanice. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* 54, 267-274.

Tablica 1. Trivijalna imena kloriranih ciklodiena i pripadajuća nomenklatura prema Međunarodnoj uniji za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry)

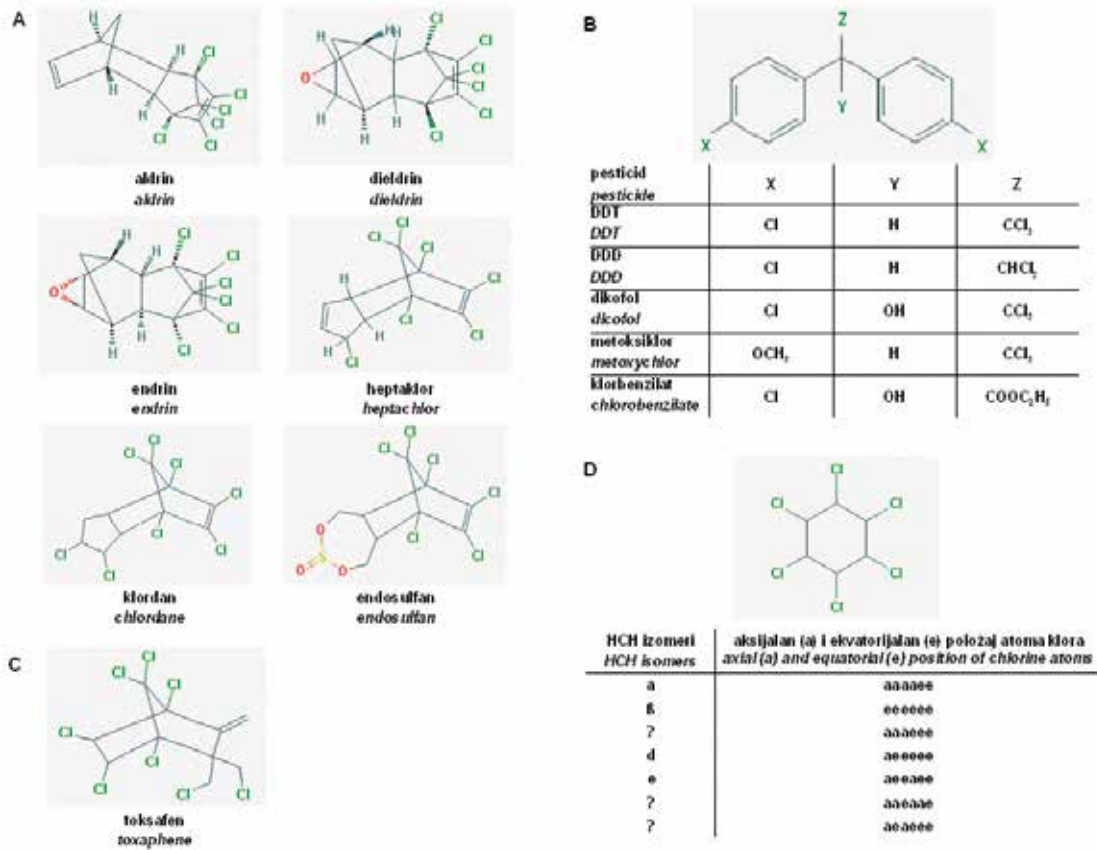
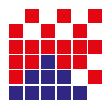
Table 1. Trivial names of chlorinated cyclodienes and associated IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) nomenclature

Klorirani ciklodieni <i>Chlorinated cyclodienes</i>	
Trivijalno ime <i>Trivial name</i>	Nomenklatura prema IUPAC-u <i>The IUPAC nomenclature</i>
aldrin <i>aldrin</i>	(1R,4S,4aS,5S,8R,8aR)-1,2,3,4,10,10-heksaklor-1,4,4a,5,8,8a-heksahidro-1,4:5,8-dimetanonaftalen <i>(1R,4S,4aS,5S,8R,8aR)-1,2,3,4,10,10-hexachloro-1,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1,4:5,8-dimethanonaphthalene</i>
izodrin <i>isodrin</i>	(1R,4S,5R,8S)-1,2,3,4,10,10-heksaklor-1,4,4a,5,8,8a-heksahidro-1,4:5,8-dimetanonaftalen <i>(1R,4S,5R,8S)-1,2,3,4,10,10-hexachloro-1,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1,4:5,8-dimethanonaphthalene</i>
dieldrin <i>dieldrin</i>	(1R,4S,4aS,5R,6R,7S,8S,8aR)-1,2,3,4,10,10-heksaklor-1,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahidro-6,7-epoksi-1,4:5,8-dimetanonaftalen <i>(1R,4S,4aS,5R,6R,7S,8S,8aR)-1,2,3,4,10,10-hexachloro-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-6,7-epoxy-1,4:5,8-dimethanonaphthalene</i>
klordan <i>chlordane</i>	1,2,4,5,6,7,8,8-oktaklor-2,3,3a,4,7,7a-heksahidro-4,7-metanoinden <i>1,2,4,5,6,7,8,8-octachloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methanoindene</i>
heptaklor <i>heptachlor</i>	1,4,5,6,7,8,8-heptaklor-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanoinden <i>1,4,5,6,7,8,8-heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoindene</i>
endrin <i>endrin</i>	(1R,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-1,2,3,4,10,10-heksaklor-1,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahidro-6,7-epoksi-1,4:5,8-dimetanonaftalen <i>(1R,4S,4aS,5S,6S,7R,8R,8aR)-1,2,3,4,10,10-hexachloro-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-6,7-epoxy-1,4:5,8-dimethanonaphthalene</i>
endosulfan <i>endosulfan</i>	1,4,5,6,7,7-heksaklor-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-ilenebismetilen sulfid <i>1,4,5,6,7,7-hexachloro-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-ylenebismethylene sulfite</i>

Tablica 2. Trivijalna imena insekticida strukture i djelovanja sličnih DDT-u i pripadajuća nomenklatura prema IUPAC-u

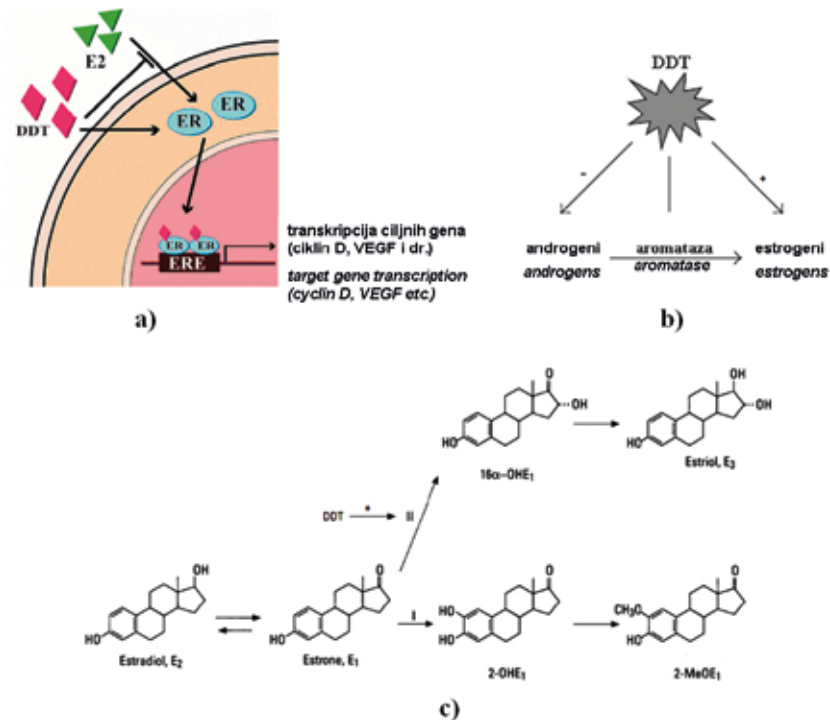
Table 2. Trivial names of insecticides with structure and function similar to DDT and related IUPAC nomenclature

Insekticidi strukture i djelovanja sličnih DDT-u <i>Insecticides with structure and function similar to DDT</i>	
Trivijalno ime <i>Trivial name</i>	Nomenklatura prema IUPAC-u <i>The IUPAC nomenclature</i>
DDT <i>DDT</i>	1,1,1-triklor-2,2-bis(4-klorfenil)etan <i>1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane</i>
DDD <i>DDD</i>	1,1-diklor-2,2-bis(4-klorfenil)etan <i>1,1-dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane</i>
dikofol <i>dicofol</i>	2,2,2-triklor-1,1-bis(4-klorfenil)etanol <i>2,2,2-trichloro-1,1-bis(4-chlorophenyl)ethanol</i>
metoksiklor <i>metoxychlor</i>	1,1,1-triklor-2,2-bis(4-metoksifenil)etan <i>1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane</i>
klorbenzilat <i>chlorobenzilate</i>	etil 4,4'-diklorbenzilat <i>ethyl 4,4'-dichlorobenzilate</i>



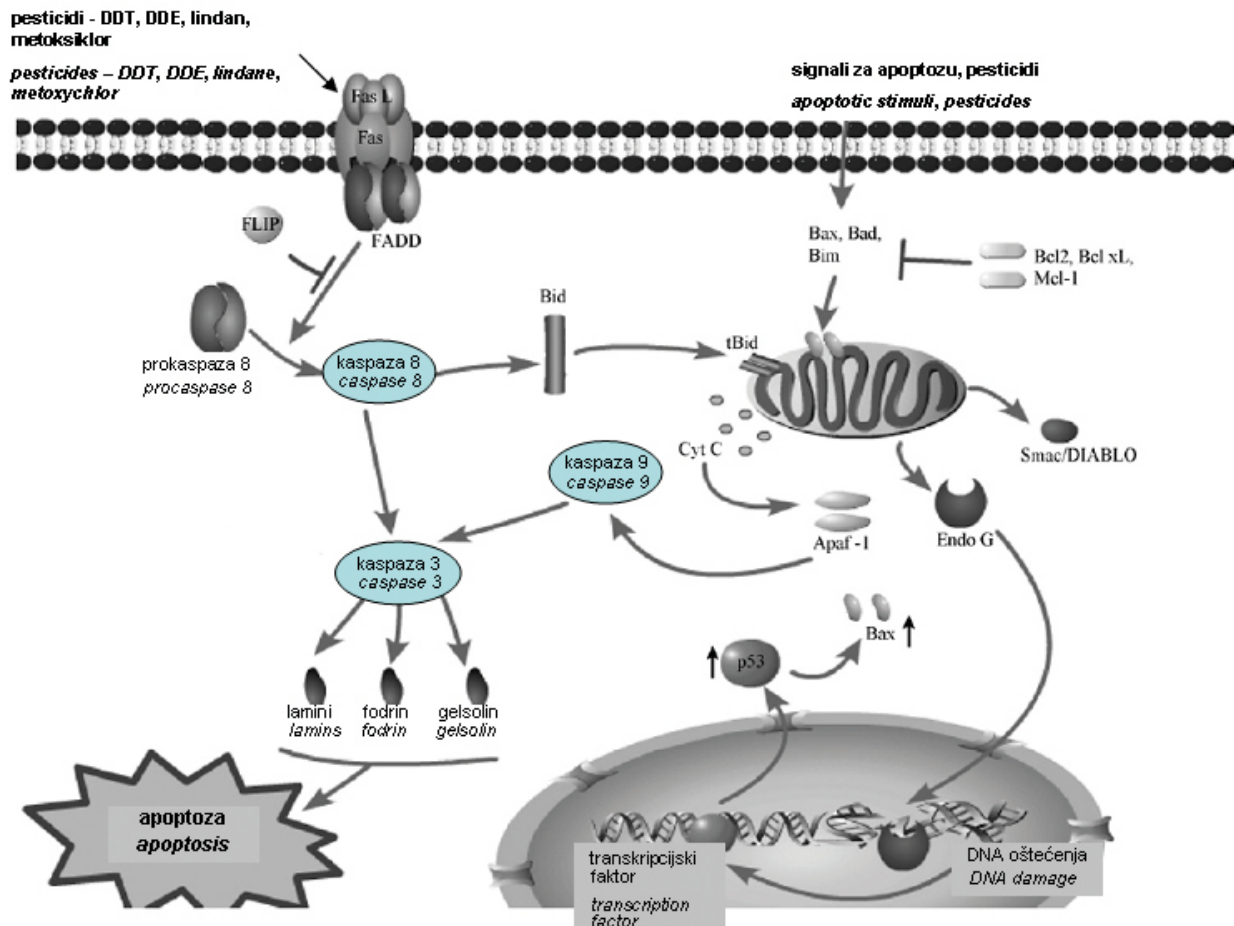
Slika 1. Strukturne formule organokloriranih insekticida: A kloriranih ciklodiena; B insekticida strukture i djelovanja sličnih DDT-u; C toksafena; D heksaklorocikloheksana.

Figure 1. Structural formulas of organochlorine insecticides: A chlorinated cyclodienes; B insecticides with structure and function similar to DDT; C toxaphene; D hexachlorocyclohexane.



Slika 2. Ksenoestrogeni učinak DDT-a. a) interakcija DDT-a s estrogenim receptorom; b) indukcija aromataze; c) usmjeravanje metabolizma estradiola prema 16 α -hidroksiestronu (prema Bradlow i sur., 1995; Park i sur., 2011).

Figure 2. Xenoestrogenic effects of DDT. a) the interaction of DDT with the estrogen receptor; b) induction of aromatase; c) directing the metabolism of estradiol to 16 α -hydroxyestrone (according to Bradlow et al., 1995; Park et al., 2011).



Slika 3. Organokloriranim insekticidima potaknuti mehanizmi apoptoze: vanjski i unutarstanični mitohondrijski signalni put (Fas L – Fas ligand; FADD – engl. Fas associated death domain - domena smrti povezana s Fas-om; FLIP – engl. FLICE-inhibitory protein - FasL inhibitor protein; Bax, Bad, Bim, Bid – proapoptotski signalni proteini; Bcl2, Bcl xl, Mcl-1 - antiapoptotski signalni proteini; tBid - engl. truncated Bid – otcijepljeni Bid; Cyt C – citokrom C; Apaf-1 – engl. apoptosis protease activation factor 1 – čimbenik aktivacije apoptotske proteaze 1; Smac/Diablo - engl. second mitochondria-derived activator of caspases/direct IAP binding protein with low pI – proapoptotski mitohondrijski protein eliminator inhibitory efekta IAP (engl. inhibitor of apoptosis proteins); Endo G - endonukleaza G; p53 – 53 kDa proapoptotski fosfoprotein) (prema Tripathi i sur., 2009 uz odobrenje Elsevier Copyright Clearance Center).

Figure 3. Mechanisms of apoptosis triggered by insecticides: the outer and intracellular mitochondrial signaling pathway (Fas L – Fas ligand; FADD – Fas associated death domain; FLIP – FLICE-inhibitory protein; Bax, Bad, Bim, Bid – proapoptotic signaling proteins; Bcl2, Bcl xl, Mcl-1 - anti-apoptotic signaling proteins; tBid - truncated Bid; Cyt C – cytochrome C; Apaf-1 – apoptosis protease activation factor 1; Smac/Diablo - second mitochondria-derived activator of caspases/direct IAP binding protein with low pI – proapoptotic mitochondrial protein eliminator inhibitory effect of IAP (inhibitor of apoptosis proteins); Endo G - endonuclease G; p53 – 53 kDa proapoptotic phosphoprotein) (according to Tripathi et al., 2009 with the approval of Elsevier Copyright Clearance Center).