

# Ometanje endokrinog sustava

---

**Tomašević, Ružica**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:583467>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Kemijski odsjek

Ružica Tomašević

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# **OMETANJE ENDOKRINOG SUSTAVA**

**Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

Mentor rada i neposredni voditelj: izv. prof. dr. sc. Nenad Judaš

Zagreb, 2018. godina.



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

6. srpnja 2018.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

21. rujna 2018.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Nenad Judaš

Potpis:



## Sadržaj

|  |             |
|--|-------------|
| <b>§ SAŽETAK.....</b>  | <b>VIII</b> |
| <b>§ 1. UVOD.....</b>  | <b>1</b>    |
| <b>1.1. ENDOKRINI SUSTAV I TVARI KOJE OMETAJU NJEGOV RAD.....</b>                | <b>1</b>    |
| 1.1.1. <i>Hormoni i njihova uloga u organizmu.....</i>                           | <i>1</i>    |
| 1.1.2. <i>Istraživanja o hormolaščima.....</i>                                   | <i>2</i>    |
| <b>§ 2. UTJECAJ I IZVORI HORMOLAŽACA.....</b>                                    | <b>3</b>    |
| <b>2.1. IZVORI I MEHANIZMI DJELOVANJA HORMOLAŽACA .....</b>                      | <b>3</b>    |
| <b>2.2. OSNOVNA PODJELA HORMOLAŽACA .....</b>                                    | <b>4</b>    |
| 2.2.1. <i>Ogledni primjeri hormolažaca i posljedice.....</i>                     | <i>5</i>    |
| <b>2.3. NAJRASPROSTRANJENIJI HORMOLAŠCI.....</b>                                 | <b>8</b>    |
| 2.3.1. <i>Bisfenol A (BPA).....</i>  | <i>8</i>    |
| 2.3.2. <i>Dioksini.....</i>  | <i>9</i>    |
| 2.3.3. <i>Ftalati.....</i>   | <i>10</i>   |
| 2.3.4. <i>Glikolski eteri.....</i>   | <i>11</i>   |
| 2.3.5. <i>Parabeni.....</i>  | <i>11</i>   |
| 2.3.6. <i>Perklorati.....</i>  | <i>12</i>   |
| 2.3.7. <i>Pesticidi.....</i>   | <i>12</i>   |
| 2.3.8. <i>Poliklorirani bifenili (PCB).....</i>                                  | <i>13</i>   |
| 2.3.9. <i>Teški metali.....</i>  | <i>14</i>   |
| 2.3.10. <i>Usporivači gorenja.....</i>   | <i>15</i>   |
| 2.3.11. <i>Prirodni hormolašci.....</i>  | <i>16</i>   |
| <b>2.4. HORMOLAŠCI KOJI UTJEČU NA ŽIVOTINJE.....</b>                             | <b>16</b>   |
| 2.4.1. <i>Utjecaj na štakore.....</i>  | <i>17</i>   |
| 2.4.2. <i>Utjecaj na ptice.....</i>  | <i>17</i>   |
| 2.4.3. <i>Utjecaj na morske puževe.....</i>                                      | <i>17</i>   |
| 2.4.4. <i>Utjecaj na polarne medvjede.....</i>                                   | <i>18</i>   |
| <b>2.5. VRSTE TESTIRANJA I METODE ZA ISTRAŽIVANJE UTJECAJA HORMOLAŽACA .....</b> | <b>18</b>   |
| <b>2.6. ZAŠTITA ČOVJEKA I OKOLIŠA .....</b>                                      | <b>19</b>   |
| <b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>  | <b>XXI</b>  |







## § Sažetak

Zagađenje okoliša raznovrsnim kemikalijama zbog velikog razvoja industrije (metalne, petrokemijske, farmaceutske, naftne...) širom svijeta, ima velik utjecaj i na čovjeka (preko zagađenja vode, zraka, hrane, kemikalija prisutnih u predmetima iz svakodnevne upotrebe...). Mnoge kemikalije utječu na reproduktivni, neurološki, metabolički i imunološki sustav čovjeka. Oko 800 kemikalija smatra se (potencijalnim) *hormolašcima*, tj. ometačima endokrinog sustava (endokrinim disruptorima)\*. Brojna istraživanja, kao ona koja provodi EPA (eng. *United States Environmental Protection Agency* – Američka agencija za zaštitu okoliša) ili koja podupire ECHA (eng. *European Chemicals Agency* – Europska agencija za kemikalije), a koja su vezana uz endokrini sustav, temelje se na proučavanju utjecaja kemikalija na estrogenski receptor (ER), androgenski receptor (AR), štitnu žlijezdu i puteve sinteze steroidnih hormona. Testiranja se provode *in vivo* (na štakorima), ali i *in vitro*, izoliranjem stanica. Izloženost ovim tvarima (molekulama) može izazvati smanjenje plodnosti, uzrokovati pretilost, dijabetes, kožne bolesti, poremećaje menstrualnog ciklusa, neke oblike raka (primjerice rak dojke, rak prostate), endometriozu, deformacije u razvoju djeteta u majčinoj utrobi i mnoge druge bolesti.

*Hormolašci* utječu na životinje i čitav okoliš pa i na čovjeka. Najranjivija skupina su djeca, tijekom prenatalnog razvoja i ranog djetinjstva, zbog naglog razvoja kod kojeg endokrini sustav ima ključnu ulogu, ali i zbog velike količine kemikalija kojima mogu biti izloženi preko posteljice ili majčinog mlijeka. Velik je broj kemikalija koje se nekontrolirano ispuštaju iz različitih tvornica te zagađuju vodu, zrak i tlo pa na taj način narušavaju ravnotežu u biljnom i životinjskom svijetu, a što pak ima utjecaj i na čovjeka.

Zbog mnogobrojnih poremećaja i bolesti koje ove tvari mogu prouzročiti u ljudskom organizmu, ali i u biljnom i životinjskom svijetu, od velike je važnosti provoditi istraživanja na

---

\* U studenom mjesecu 1998. godine Nenad Judaš održao je predavanje *Hormolašci* za Obrazovnu sekciju Hrvatskog kemijskog društva. Naslov tog predavanja odnosio se na molekule (tvari) koje oponašaju (ometaju) djelovanje hormona. Naime, u to doba nije bilo (i još uvijek nema) službenog stručnog hrvatskog prijevoda engleskog pojma *endocrine disruption* i njemu srodnih termina – u uporabi je pohrvaćena kovanica *endokrini disruptori*. Kako bi ovaj rad bio u skladu s prethodnim završnim i srodnim radovima, koji su tijekom proteklih 20-tak godina napisani pod mentorstvom Nenada Judaša, i u ovom će radu biti korišten pojam *hormolašci*.

svim kemikalijama koje industrija proizvodi, kako bi se mogla dokazati povezanost kemikalija s poremećajima i bolestima te smanjiti ili u potpunosti spriječiti utjecaj takvih kemikalija.

## § 1. UVOD

### 1.1. ENDOKRINI SUSTAV I TVARI KOJE OMETAJU NJEGOV RAD

Endokrini sustav je sustav žlijezda koji proizvodi i luči hormone koje ljudski organizam koristi za regulaciju različitih metaboličkih i fizioloških procesa, poput reprodukcije i disanja, te je stoga ključan za svakodnevno funkcioniranje svakog ljudskog organizma.

Potencijalni *hormolažac* (endokrini disruptor) je egzogena tvar ili smjesa tvari koja posjeduje svojstva kojima može dovesti do endokrinih poremećaja u zdravom organizmu, njegovom potomstvu i podpopulaciji (podskupu populacije koji dijeli jedno ili više dodatnih svojstava). Ove tvari u određenim dozama mogu međudjelovati s hormonskim sustavom na više razina. Nastali poremećaji mogu rezultirati pojavom zdravstvenih posljedica poput razvoja tumora, funkcijskih poremećaja (kao što je poremećaj funkcije bubrega ili razvoj dijabetesa) te razvojnih poremećaja (poput nespuštanja testisa ili ostalih oštećenja ploda u slučaju izloženosti tijekom trudnoće).<sup>1</sup>

#### 1.1.1. Hormoni i njihova uloga u organizmu

Hormoni (grč. *hormao* – potičem) su male molekule ili proteini koje se u organizmu proizvode u jednom tkivu te prenose u druga tkiva u kojima djeluju preko receptora te dovode do promjena stanične aktivnosti.<sup>2</sup> Hormoni reguliraju različite procese u organizmu pri vrlo niskim koncentracijama (već pri pikomolarnim množinskim koncentracijama). Zbog složenosti funkcioniranja ljudskog organizma, procesi koji se događaju u tijelu moraju biti specifično i točno regulirani. Iz tog su razloga receptori za pojedine hormone smješteni u posebnim staničnim odjeljcima i specifične su građe, a ponekad postoji i vremenska regulacija (primjerice receptori su prisutni samo tijekom ranog razvoja djeteta). Hormoni su dio endokrinog sustava koji utječe na rast, reproduktivnost, metabolizam, sve pokrete tijela, respiratorni sustav i ljudska osjetila. Androgeni i estrogenski hormoni su steroidni hormoni koji nastaju u testisima i jajnicima.<sup>3</sup> Utječu na spolni razvoj i ponašanje te mnogobrojne druge reproduktivne i nereproduktivne funkcije.<sup>4</sup> Tiroidni hormoni (tiroksin, T<sub>4</sub> i trijodotironin, T<sub>3</sub>) kontroliraju biološke procese kao što su rast, razvoj, reproduktivnost i metabolizam, a luče ih tiroidne

žlijezde.<sup>5</sup> Neki hormoni sintetiziraju se tijekom određenog razdoblja ljudskog života, kao što je prolaktin koji se sintetizira samo za vrijeme dojenja. Drugi se pak hormoni mogu sintetizirati cijeli život, kao što je hormon rasta, što je dodatni dokaz složenosti endokrinog sustava.

### *1.1.2. Istraživanja o hormolašcima*

Svjedoci smo povećanja broja pretilih ljudi, ljudi oboljelih od različitih vrsta tumora, dijabetesa (preko 422 milijuna ljudi, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji)<sup>6</sup>, a što se povezuje s različitim tvarima koje su prisutne u svakodnevnom životu čovjeka. *Hormolašci* su značajni uzročnici naglog porasta broja raznih oboljenja zato što utječu na precizno regulirani endokrini sustav i narušavaju njegovu ravnotežu. Zbog velike globalne proizvodnje različitih tvari poput plastike, pesticida, usporivača gorenja i mnogih drugih, nužno je provoditi istraživanja na svim sintetiziranim kemikalijama kako bi se ustvrdilo jesu li one i u kojoj mjeri ometači rada endokrinog sustava. Za primjer, samo godišnja proizvodnja plastike premašuje  $3 \cdot 10^8$  tona, a plastici se dodaju različite kemikalije kako bi imala što bolja svojstva.

## § 2. UTJECAJ I IZVORI *HORMOLAŽACA*

### 2.1. IZVORI I MEHANIZMI DJELOVANJA *HORMOLAŽACA*

Oko 800 kemikalija danas se smatra potencijalnim *hormolašcima*. Izvori su mnogobrojni i često su to predmeti koje ljudi svakodnevno koriste. Najčešći izvori su, zbog velike proizvodnje, predmeti od plastike: boce, čaše, maske za mobitele... Osim toga, *hormolašci* mogu utjecati na ljudski organizam putem zagađenog zraka ili vode (dioksini, poliklorirani bifenili, diklorodifeniltrikloroetan, DDT), igračkaka, kozmetike (paste za zube, kreme, sapuni), nekih lijekova (dietilstilbestrol, DES), limenki za konzerviranje hrane, ali i putem prirodnih izvora (soja). Dakle, ljudi *hormolašce* unose u organizam prehranom, udisanjem, preko kože, ali mogu se prenijeti i s majke na dijete preko posteljice ili mlijeka (dojenjem).

*Hormolašci* djeluju na endokrini sustav u svom izvornom obliku ili u organizmu prolaze metaboličku promjenu. Dva su načina djelovanja:

- izravno, utjecanjem na membranske ili nuklearne receptore i
- neizravno, utjecanjem na proteine kojima je funkcija osigurati pravu i dovoljnu količinu hormona.

Neki *hormolašci* nakupljaju se u tkivima, dok se drugi brzo metaboliziraju u jetri, a zbog svoje sličnosti s estrogenim, androgenim i tiroidnim hormonima mogu ih imitirati. Na taj način blokirat će ili poremetiti preciznu hormonsku regulaciju u ljudskom organizmu. Vezanje *hormolažaca* na receptore, koji su predviđeni za vezanje hormona, može uzrokovati inaktivaciju receptora ili njegovu aktivaciju *u pogrešnom trenutku* (primjerice započne proizvodnja inzulina kada organizmu nije potreban). Moguće je i izazivanje reakcija većeg intenziteta u odnosu na intenzitet reakcije koju bi izazvao odgovarajući hormon. Osim toga, *hormolašci* se mogu vezati na transportne proteine u krvi te i time mijenjati količinu hormona koji krvlju kruže kroz organizam. Zbog toga je bitno istražiti sklonost (afinitet) receptora prema pojedinim tvarima (kemikalijama) i potencijal tih kemikalija za izazivanje reakcije na određenom receptoru.

## 2.2. OSNOVNA PODJELA *HORMOLAŽACA*

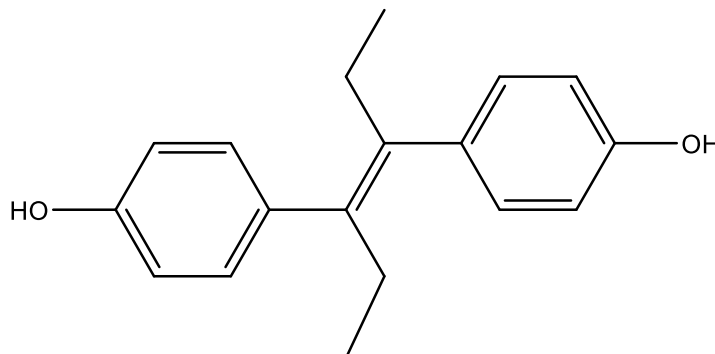
Zbog velike raznolikosti izvora i djelovanja na ljudski organizam Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) razvrstala je *hormolašce* u jedanaest kategorija (Tablica 1).

**Tablica 1.** Podjela *hormolažaca* u jedanaest kategorija, prema dokumentu Svjetske zdravstvene organizacije *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012*<sup>7</sup>

| KLASIFIKACIJA  | PRIMJERI <i>HORMOLAŽACA</i>  |
|--|--|
| Trajne i bioakumulativne halogenirane kemikalije                                 |  |
| Trajni organski polutanti (POP)  | PCB, PFOS, PBDE, lindan, klordan, toksafen, endosulfan                       |
| Ostale bioakumulativne kemikalije  | oktaklorostiren, PFCA, HBCDD   |
| Manje trajne i bioakumulativne kemikalije  |  |
| Plastifikatori i ostali aditivi u materijalima i proizvodima                     | esteri ftalata (DHEP), trifenilfosfat  |
| Policikličke aromatske kemikalije (POC) uključujući PAH                          | piren, benzopiren, antracen, benzoantracen                                   |
| Halogenirane fenolske kemikalije (HPC)   | 2,4-diklorfenol, pentaklorfenol, triklosan, tetrabrombisfenol A              |
| Nehalogenirane fenolske kemikalije (non-HPC)                                     | bisfenol A, bisfenol F, bisfenol S, resorcinol, nonilfenol                   |
| Sastojci pesticida, farmaceutskih proizvoda i proizvoda za osobnu higijenu       |  |
| Pesticidi koji su trenutno u uporabi   | atrazin, vinklozolin, kloripirifos, fenitroton, linuron                      |
| Sastojci farmaceutskih proizvoda, promotora rasta i proizvoda za osobnu higijenu | dietilstilbestrol, tamoksifen, levenorgestrel, parabeni, 3-benziliden kamfor |
| Ostale kemikalije  |  |
| Metali i organometalne kemikalije  | arsen, kadmij, živa, olovo, TBT, TPT   |
| Prirodni hormoni   | 17 $\beta$ -estradiol, testosteron, estron                                   |
| Fitoestrogeni  | izoflavoni, prenilflavonoidi, kumestrol                                      |

### 2.2.1. Ogledni primjeri hormolažaca i posljedice

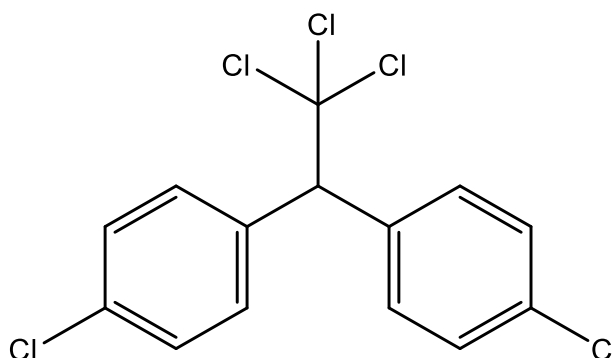
Jedan od najpoznatijih primjera utjecaja kemikalija na endokrini sustav je lijek dietilstilbestrol (DES, IUPAC: 4-[(E)-4-(4-hidroksifenil)heks-3-en-3-il]fenol, Slika 1) koji je zabranjen za upotrebu sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća zbog razvijanja raka rodnice kod djevojčica (tijekom puberteta) čije su majke uzimale dietilstilbestrol tijekom trudnoće. Liječnici su smatrali da dietilstilbestrol smanjuje komplikacije tijekom trudnoće, vjerojatnost spontanog pobačaja i preuranjenog poroda, a istraživanja su pokazala upravo suprotno. Postotak pojavnosti pojedinog problema u skupini žena koje su bile izložene DES-u u odnosu na postotak iste vrste u skupini žena koje mu nisu bile izložene uvijek je veći, npr.: za neplodnost (33,3 % : 15,5 %), za spontani pobačaj (50,3 % : 38,6 %) te za preuranjeni porod (53,3 % : 17,8 %).<sup>8</sup> Osim raka rodnice, dietilstilbestrol uzrokuje neplodnost, rak dojke i pretilost te kriptorhizam (nespuštanje testisa) i rak prostate kod muškaraca. Dietilstilbestrol je primjer ometača endokrinog sustava koji djeluje s odgodom, tj. posljedice njegova uzimanja (ulaska u tijelo) vidljive su tek tijekom razdoblja puberteta sljedeće generacije. Slučaj s dietilstilbestrolom ukazuje na to da izloženost djeteta *hormolašcima* tijekom trudnoće može izazvati različite bolesti i komplikacije u razvoju djeteta, unatoč tome što je majka sasvim zdrava.



**Slika 1.** Dietilstilbestrol (4-[(E)-4-(4-hidroksifenil)heks-3-en-3-il]fenol, DES)

Drugi poznati primjer utjecaja tvari na endokrini sustav čovjeka je insekticid diklordifeniltrikloretan (DDT, IUPAC: 1,1,1-triklor-2,2-di(4-klorfenil)etan, Slika 2, str 6) koji u ljudski organizam ulazi udisanjem ili preko kože. DDT je kancerogena kemikalija koja utječe na reproduktivni sustav, izaziva mučninu, bolove u trbuhu, glavobolju, povraćanje te uzrokuje endometriozu, dijabetes tipa 2 i rak dojke. U nekim zemljama (Indija, Uganda, Etiopija, Madagaskar, Maroko) DDT se i dalje koristi kao insekticid *u borbi* protiv malarije i denga groznice. Prema istraživanjima Svjetske zdravstvene organizacije (od 2001. do 2013. godine)<sup>9</sup>,

DDT je pronađen u mlijeku dojilja u sljedećim državama: Etiopija (2013), Tadžikistan (2009), Salomonski otoci (2011), Indija (2009), Haiti (2005), Moldavija (2009), Uganda (2009), Sudan (2006), Filipini (2002), Ukrajina (2001), ali i mnogim drugim, što je dokaz da se, unatoč zabranama, DDT i dalje koristi u velikim količinama. Drugi razlog velikih koncentracija ovog *hormolašca* u ljudskom organizmu jest njegovo vrijeme poluraspada koje je procijenjeno na između četiri do deset godina.<sup>9</sup> Zbog toga, pri stalnoj izloženosti s godinama može doći do kumulativnog nakupljanja DDT-a (primjerice izloženost zbog življenja blizu tvornica u kojima se proizvodio insekticid DDT).



**Slika 2.** Diklordifeniltrikloretan (1,1,1-triklor-2,2-di(4-klorfenil)etan, DDT)

Treći primjer djelovanja *hormolažaca* na čovjeka je takozvani *Agent orange* – mješavina TCDD-a (IUPAC: 2,3,7,8-tetraklordibenzo-*p*-dioksin) i 2,4-diklorfenoksioktene kiseline. *Agent orange* je herbicid kojeg je američka vojska koristila tijekom Vijetnamskog rata radi uništavanja šumskih područja i usjeva koji su *hranili neprijatelje*. Tada je na području Vijetnama, Laosa i Kambodže raspršeno oko 73 000 m<sup>3</sup> različitih herbicida, među kojima je najzastupljeniji bio *Agent orange* (Slika 3, str. 7). Prema izvješću Vijetnamskog Crvenog križa oko milijun vojnika i civila zadobilo je zdravstvene probleme radi raspršenih kemikalija nazvanih *Rainbow herbicides*.

*Hormolažac* TCDD, koji spada u skupinu dioksina, uzrokuje rak prostate, endometriozu, dijabetes tipa 2, Hodgkinovu bolest te razne vrste kongenitalnih anomalija.<sup>10</sup>

Još jedan primjer utjecaja TCDD-a na čovjeka je eksplozija koja se dogodila u Sevesu u Italiji, 1976. godine. Naime, tada je došlo do eksplozije reaktora koji je sadržavao TCP (IUPAC: 2,4,5-triklorfenol) pri čemu je u atmosferu ispušten i TCDD. Ljudi su se morali iseliti s područja bliskog mjestu nesreće, mnoge životinje su uginule ili su bile ubijene kako ne bi dospjele u ljudsku prehranu. Oko 200 djece i odraslih zadobilo je *klorakne* (kožnu bolest popraćenu



lezijama, kožnim bubuljicama i pustulama, koje izazivaju klorirane kemikalije, Slika 4). Velik broj muškaraca umro je tijekom godina od posljedica srčanih bolesti, a žene su oboljele od raka dojke.



**Slika 3.** Raspršivanje *hormolašca Agent orange* (koji sadrži TCDD) u Vijetnamskom ratu<sup>11</sup>

Nakon te nesreće ustanovljena je takozvana *Seveso direktiva*, a kasnije i niz drugih direktiva Europske unije koje služe kao mjere predostrožnosti ne bi li se osigurala visoka razina zaštite i spriječilo ponavljanje takvih nesreća u svrhu zaštite čovjeka i okoliša.



**Slika 4.** *Klorakne* – posljedica ispuštanja TCDD-a u atmosferu, Seveso, 1976.<sup>12</sup>

Ovi primjeri očiti su dokaz štetnosti kemikalija koje utječu na endokrini sustav. Također, pokazuju raznolikost izvora *hormolažaca* i teške zdravstvene posljedice zbog njihova utjecaja na složenu hormonsku regulaciju ljudskog organizma.

### 2.3. NAJRASPROSTRANJENIJI *HORMOLAŠCI*

Od 1940. godine velik je porast broja novosintetiziranih kemikalija. U skladu s tim, raste i broj tvari koje (potencijalno) mogu ometati rad endokrinog sustava. Te tvari (kemikalije) imaju nezanemariv utjecaj na čovjeka i okoliš te su uzrok klimatskih promjena, ali i povećanja broja oboljelih od raka prostate, raka dojke, dijabetesa, neuroloških poremećaja ili broja preranih poroda – od 1981. godine do danas broj preranih poroda u svijetu povećao se za 30 %.<sup>13</sup> Zato slijedi kratak opis najrasprostranjenijih *hormolažaca*.

#### 2.3.1. *Bisfenol A (BPA)*

Bisfenol A (BPA, IUPAC: 4-[2-(4-hidroksifenil)propan-2-il]fenol) se primjenjuje u proizvodnji plastike te kao epoksidna smola za premazivanje limenki za konzerviranje hrane, a prvi put je sintetiziran 1891. godine u Rusiji.<sup>14</sup> Također, bisfenol A se koristi i pri dentalnom zapečaćivanju zuba te pri izradi medicinskih pomagala (implantati, kateteri). Bisfenol A oponaša estrogenske hormone te se veže i stimulira estrogene receptore. Mehanizam djelovanja BPA ide preko metilacije DNA pri čemu BPA uzrokuje promjene u ekspresiji gena.<sup>14</sup> Problem tako velike prisutnosti bisfenola A je u tome što se nalazi u predmetima od plastike kojima se svakodnevno služimo. Godišnje se samo u Europi proizvede  $1,2 \cdot 10^6$  tona BPA, s time da godišnja proizvodnja raste za 6 – 8 %. Iako BPA nije bioakumulativna kemikalija, on iz plastike može prijeći u vodu ili hranu (pa tako doći i u naš organizam) pod utjecajem topline (držanje plastike s hranom na suncu ili zagrijavanje u mikrovalnoj pećnici), kiselosti hrane (veća je vjerojatnost da se rajčica zbog svoje kiselosti kontaminira s BPA iz plastične posude) ili deterdženata.<sup>15</sup>

Zbog velike primjene plastičnih proizvoda, prema podacima organizacije NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) za razdoblje od 2003. do 2014. godine, kod 93 % Amerikanaca (u dobi od 6 ili više godina) utvrđena je prisutnost BPA u urinu.<sup>16</sup> U posteljici trudnica pronađene su masene koncentracije BPA i do 100 ng/g.<sup>17</sup> Zbog toga, sve više plastičnih proizvoda (ponajprije plastičnih boca) nosi oznaku **BPA-free (ne sadrži BPA)**, Slika 5, str. 9). U siječnju 2015. godine dozvoljeni dnevni unos (TDI) za BPA smanjen je s 50 µg/kg na 4 µg/kg tjelesne mase, za područje Europske unije.<sup>18</sup> BPA je *hormolažac* koji uzrokuje poremećaje reproduktivnog sustava, rak dojke, prerani pubertet, pretilost, hiperplaziju prostate (rast stanica

prostate) i srčane bolesti. Pri većim koncentracijama BPA može uzrokovati i oštećenja jetre i bubrega. Istraživanja pokazuju i da izloženost bisfenolu A u ranoj životnoj dobi može povećati vjerojatnost razvoja raka prostate.<sup>19</sup> BPA se može izbjeći smanjenjem količine plastičnih proizvoda koje koristimo, korištenjem plastičnih proizvoda s oznakom **BPA-free** te smanjenim konzumiranjem hrane iz konzervi. Najvažnije je ne koristiti bočice za bebe koje sadrže BPA, zbog toga što su bebe i mala djeca najosjetljiviji na utjecaj *hormolažaca*. Utjecaj BPA na prenatalni razvoj ima posljedice i na neurološki sustav u obliku povećane anksioznosti i agresije. BPA djeluje i na tiroidni sustav tako da smanjuje aktivnost tiroidnog receptora trijodotironina (T<sub>3</sub>) zbog čega ga se smatra mogućim uzročnikom ADHD-a (eng. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) – deficita pažnje, tj. hiperaktivnog poremećaja. BPA je veliki problem za okoliš zato što plastika čini 90 % smeća koje pluta u oceanima što utječe na njihovu floru i faunu.



**Slika 5.** Plastični proizvod s oznakom **BPA-free** (ne sadrži bisfenol A)<sup>20</sup>

### 2.3.2. Dioksini

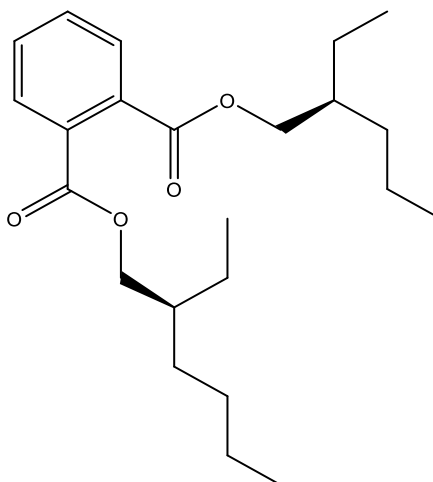
Dioksini spadaju u skupinu trajnih organskih polutanta (onečišćivača, POP). Nastaju izgaranjem organskih tvari (spaljivanjem otpada i kao nusprodukti nekih industrijskih procesa pri sintetiziranju kloriranih pesticida). Jednom kad dospiju u okoliš, tamo ostaju godinama, a kod životinja i ljudi nakupljaju se u masnom tkivu. Također, mogu nastati vulkanskom aktivnošću i izgaranjem šuma. Dioksini su kancerogene kemikalije koje uzrokuju rak dojke, rak

pluća, sarkome mekog tkiva, utječu na reproduktivni sustav, uzrokuju aterosklerozu i dijabetes. Pri velikim koncentracijama uzrokuju oštećenja jetre i *klorakne*. Glavni izvori dioksina su: izgaranje goriva za kućnu upotrebu (~30 %), izgaranje otpada (~15 %), premazi i zaštite za drvo (~15 %), željezna i čelična industrija (~8 %), kemijska industrija (~15 %).<sup>21</sup> Jedan od najpoznatijih dioksina je već spomenuti 2,3,7,8-tetraklordibenzo-*p*-dioksin. Dioksini su metodom plinske komatografije i masene spektrometrije pronađeni i u dimu cigareta. Maksimalna ukupna masena koncentracija svih polikloriranih dibenzo-*p*-dioksina (PCDD) iznosila je 5 µg/m<sup>3</sup>. Za dioksin 2,3,7,8-tetraklordibenzo-*p*-dioksin (TCDD) ustanovljeno je da se nalazi u dimu cigareta u količinama od otprilike 1,8 ng/m<sup>3</sup>. Dnevni unos PCDD-a pušenjem 20 cigareta iznosi otprilike 4,3 pg/kg tjelesne mase.<sup>22</sup>

### 2.3.3. Ftalati

Ftalati spadaju u skupinu *hormolažaca* koji se nalaze u kozmetici (sapuni, lakovi za nokte, šamponi, losioni) i općenito većini kozmetičkih proizvoda sa sastojkom *fragrance/parfum*, tj. miris, farmaceutskim proizvodima, dječjim igračkama, plastici za automobile, kabanicama, folijama za hranu, medicinskoj opremi... Ftalati su esteri ftalne kiseline i lako se ispiru s plastičnih proizvoda zbog toga što nisu vezani za plastični materijal kemijskom vezom.<sup>23</sup> Najčešće se koriste kao plastifikatori, tj. čine plastiku fleksibilnijom i savitljivijom. U ljudski organizam se unose kroz kožu, hranom, pićem i udisanjem. Uzrokuju endometriozu, smanjenu plodnost kod muškaraca, pretilost, poremećaje u radu štitnjače i prerani porod (koji je velik uzrok smrtnosti novorođenčadi).

DEHP [di(2-etilheksil)ftalat, IUPAC: bis(2-etilheksil)benzen-1,2-dikarboksilat, slika 6, str. 11] se, zbog toga što je jeftin, najčešće koristi kao plastifikator za PVC koji se dalje koristi u medicinskim napravama, kablovima, igračkama, elektroničkim uređajima, bojama, gumi i građevinskom materijalu. Izloženost niskoj razini DEHP-a može utjecati na reproduktivni sustav dječaka. Također DEHP može izazvati astmu, dijabetes, tumor maternice i endometriozu.



**Slika 6.** Di(2-etilheksil)ftalat (IUPAC: bis(2-etilheksil)benzen-1,2-dikarboksilat, DEHP)

#### 2.3.4. Glikolski eteri

Glikolski eteri su vrsta *hormolažaca* koji služe kao otapala u deterdžentima, kremama za sunčanje, tekućim sapunima, bojama, parfemima, lijekovima i kozmetici. Dobivaju se iz nafte i dijele se na E seriju (proizvedeni iz etilen-oksida) i P seriju (PGE, proizvedeni iz propilen-oksida). Uzrokuju oštećenja jetre i bubrega, glavobolje, konjuktivitis, anemiju i plućni edem (zatajivanje lijeve klijetke uz plućnu vensku hipertenziju i preplavljenost alveola)<sup>24</sup>. Primjeri glikolskih etera kao *hormolažaca* su 2-(2-butoksietoksi)etanol, DEGBE i 2-(2-metoksietoksi)etanol, DEGME, koji su zabranjeni 2010. godine za korištenje u proizvodima u količinama većim od 3 % po masi proizvoda (DEGBE) i 0,1 % po masi proizvoda (DEGME).<sup>25</sup>

#### 2.3.5. Parabeni

Parabeni su esteri *p*-hidroksibenzojeve kiseline. Parabeni se koriste kao konzervansi u kozmetičkim i farmaceutskim proizvodima te hrani, tj. koriste se za sprječavanje rasta štetnih mikroorganizama poput gljivica i plijesni. Veća koncentracija parabena od propisane izaziva alergije, dermatitis i rak dojke. Prema uredbi Europske unije zabranjeni parabeni su izopropilparaben (IUPAC: propan-2-il-4-hidroksibenzoat), izobutilparaben (IUPAC: 2-metilpropil-4-hidroksibenzoat), pentilparaben (IUPAC: pentil-4-hidroksibenzoat), fenilparaben (IUPAC: fenil-4-hidroksibenzoat) i benzilparaben (IUPAC: benzil-4-hidroksibenzoat).<sup>26</sup> Uredbom br. 1004/2014/EZ butilparaben (IUPAC: butil-4-hidroksibenzoat) i propilparaben (IUPAC: propil-4-hidroksibenzoat) ne smiju se upotrebljavati u proizvodima koji se ne ispiru,

a namijenjeni su primjeni u području pelena za djecu mlađu od tri godine, jer nije moguće isključiti opasnost zbog nedovoljno razvijenog metabolizma djece te dobi i mogućeg oštećenja kože na tom području.<sup>26</sup> Estrogena aktivnost parabena raste s porastom broja C atoma.

### 2.3.6. Perklorati

Perklorati su *hormolašci* koji su se koristili u raketnom gorivu, eksplozivima, zračnim jastucima i vatrometu kao oksidansi. Vrlo su postojani i akumuliraju se u okolišu. U ljudskom organizmu smanjuju količinu joda dostupnog tiroidnim receptorima te tako smanjuju aktivnost tiroidnog sustava, što utječe na smanjenje porođajne težine i smanjenje kvocijenta inteligencije djece. Najčešći izvor perklorata su voda i onečišćena hrana.

### 2.3.7. Pesticidi

Zbog ogromne proizvodnje i korištenja pesticida, izloženost pesticidnim *hormolašcima* je gotovo neizbježna – primarno putem hrane i vode. Veliki problem je i bioakumulativnost većine pesticida pa su takvi pesticidi većinom zabranjeni. Oko 60 pesticida smatra se (potencijalnim) *hormolašcima*. Jedan od najpoznatijih među njima je već spomenuti diklordifeniltrikloretan (DDT), koji je u većini zemalja zabranjen za upotrebu. Slijede klorpirifos-etil, vinklozolin, tributilkositrov oksid, atrazin, endosulfan, glifosat, organofosfatni pesticidi, organoklorini pesticidi i mnogi drugi. Uzrokuju neplodnost kod muškaraca, rak dojke, rak prostate, ADHD i spontane pobačaje.

Klorpirifos-etil (IUPAC: *O,O*-dietil-*O*-3,5,6-triklor-2-piridil tiofosfat, Slika 7, str. 13) je organofosforni insekticid koji se čvrsto veže za čestice tla. Koristi se za zaštitu voćaka, šećerne repe, uljane repice, duhana, kukuruza i pšenice.<sup>27</sup> Često se koristi u šumarstvu, u bojama, u izradi ušnih markica za goveda, za dezinfekciju termita i za zaštitu golf-igrališta. Pronađen je i u nekim igračkama i namještaju, mliječnim proizvodima, voću, povrću, ribi, vodi i riži.<sup>28</sup> Na endokrini sustav djeluje već pri niskim koncentracijama. Uzrokuje neurološke probleme kao što su ADHD i Parkinsonova bolest, kod djece uzrokuje oštećenja u razvoju motornih i mentalnih vještina. Osim za ljude, štetan je i za gujavice i pčele. Ne nakuplja se u tijelu, nego daje metabolite (primjerice 3,5,6-triklor-2-piridinol) koji su štetni za ljudski organizam. Klorpirifos-etil i njegovi metaboliti kod čovjeka su pronađeni u urinu, krvi pupčane vrpce, kosi male djece, mlijeku dojilja, spermiji i cervikalnoj sluzi.<sup>28</sup> Istraživanje provedeno u jednoj školi u Čileu pokazalo je da 80 % djece u toj školi ima metabolite klorpirifos-etila u urinu zbog voća i

povrća koje su jeli, a koje je bilo zagađeno klorpirifos-etilom.<sup>28</sup> Nadalje, dokazano je da se veća količina klorpirifos-etila unese u organizam disanjem nego prehranom. Novorođenčad, koja je boravila u kućama koje su tretirane klorpirifos-etilom, dnevno je udisanjem apsorbirala otprilike 2,7 mg/kg klorpirifos-etila po jedinici tjelesne mase, dok je u urinu pronađeno otprilike 120 ng/kg metabolita klorpirifos-etila po jedinici tjelesne mase po danu.<sup>28</sup>



**Slika 7.** Klorpirifos-etil (IUPAC: *O,O*-dietil-*O*-3,5,6-triklor-2-piridil tiofosfat)

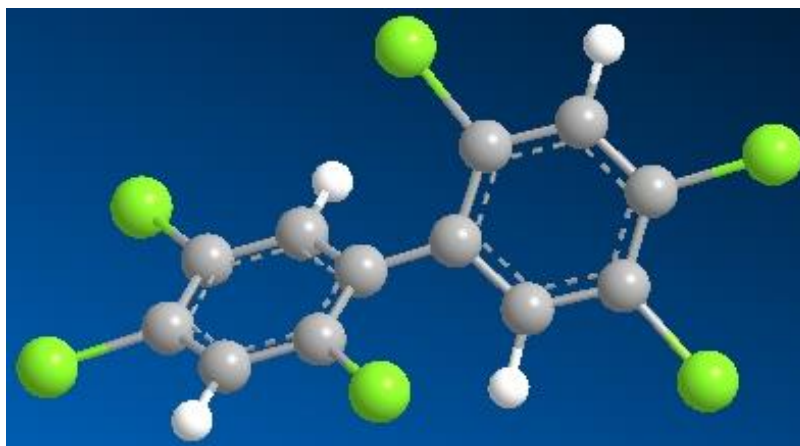
Vinklozolin (IUPAC: *R,S*-3-(3,5-diklorfenil)-5-vinil-1,3-oksazolidin-2,4-dion) je herbicid koji se u Hrvatskoj nalazi na Listi otrova koji se mogu stavljati u promet.<sup>29</sup> Koristi se za zaštitu voća i povrća. Metaboliti vinklozolina poput 3,5-dikloranilina antagonisti su androgenog receptora (AR) te djeluju već pri malim koncentracijama (kao i klorpirifos-etil). Također, metabolit 3,5-dikloranilin potencijalno je kancerogen.

### 2.3.8. Poliklorirani bifenili (PCB)

Poliklorirani bifenili (PCB) su sintetski proizvedene aromatske molekule s različitim brojem klorovih atoma vezanim na različitim mjestima. Kancerogeni su (primjerice utječu na razvoj tumora maternice) i kemijski su stabilni pa se nakupljaju u okolišu i dugo se zadržavaju u ljudskom organizmu te su zato zabranjeni sedamdesetih godina prošlog stoljeća. Također, uzrokuju usporeni razvoj dojki i usporeni genitalni razvoj, endometriozu, kardiovaskularne bolesti, poremećaje kognitivnih sposobnosti djece, ADHD, rak dojke, rak prostate (uzročnik: PCB-153, IUPAC: 2,2',4,4',5,5'-heksaklorbifenil), pretilost i dijabetes tipa 2. Nalaze se u bojama i građevinskom materijalu (proizvedenima prije zabrane korištenja PCB-a), mogu dospjeti u zrak spaljivanjem otpada ili u tlo i vodu odlaganjem otpada. Koristili su se u

fluorescentnim svjetlima, televizorima, kao plastifikatori u gumama i smolama te za izolaciju električnih materijala. U ljudsku prehranu mogu doći i nakupljanjem u masnom tkivu životinja (primjerice jedenjem ribe koja je zagađena polikloriranim bifenilima) ili jedenjem onečišćene riže, voća i povrća. Istraživanje u Tajvanu pokazalo je smanjenu plodnost kod muškaraca koji su koristili ulje za kuhanje zagađeno polikloriranim bifenilima i kod muške djece čije su majke tijekom trudnoće koristile to isto ulje.<sup>30</sup> Lako se prenose zrakom i vodom na velike udaljenosti. Vrijeme poluraspada polikloriranih bifenila u ljudskom organizmu prosječno je 10 – 15 godina.<sup>31</sup> Što je veći broj atoma klora to su poliklorirani bifenili otporniji.

PCB-153 (IUPAC: 2,2',4,4',5,5'-heksaklorbifenil, Slika 7) bioakumulativni je ometač endokrinog sustava koji uzrokuje rak prostate. Istraživanja provedena na radnicima (koji su više od 90 dana bili izloženi 2,2',4,4',5,5'-heksaklorbifenilu) u pogonima za proizvodnju električnih kondenzatora u New Yorku i Massachusettsu pokazala su povezanost PCB-153 s povećanim rizikom od razvoja raka prostate (pa time i sa smrtnošću). PCB-135 u ljudskom organizmu inhibira aktivnost estrogen sulfotranferaze u jetri što uzrokuje povećanje koncentracije estrogena u organizmu. Također, osim raka prostate, PCB-153 kao *hormolažac* uzrokuje nisku koncentraciju estradiola.<sup>32</sup>



**Slika 8.** *Hormolažac*: PCB-153 (IUPAC: 2,2',4,4',5,5'-heksaklorbifenil)

### 2.3.9. Teški metali

Određeni teški metali izrazito su otrovni za ljudski organizam, a smatramo ih i ometačima endokrinog sustava. Takvi su arsen, živa, kadmij, olovo i spojevi teških metala kao što su tributil kositar (TBT) ili trifenil kositar (TPT).



Arsen se može naći u zagađenoj hrani ili u vodi koja prolazi kroz tlo bogato arsenom te motornim uljima. Arsen ometa normalnu funkciju glukokortikoidnih hormona (već pri koncentracijama od  $0,1 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$ ). Također, arsen kao *hormolažac* djeluje na estrogenski receptor (ER). Nakuplja se u ljudskom organizmu i uzrokuje dijabetes tipa 2, kardiovaskularne bolesti, poremećaje reproduktivnog sustava, pretilost i rak prostate.

Kadmij je *hormolažac* koji oponaša estrogene hormone i izravno se veže na estrogenske (ER) i androgenske receptore (AR). Nalazi se u dimu cigareta, industrijskoj proizvodnji, nekim motornim uljima i mulju. Kao i arsen, nakuplja se u ljudskom organizmu i uzrokuje rak prostate. Utječe na smanjenje porođajne mase beba te izaziva poremećaje reproduktivnog sustava (kao što je povišenje koncentracije progesterona), može izazvati pobačaj i endometriozu, smanjuje pokretnost spermija te smanjuje plodnost.

Olovo izaziva oštećenje mozga, probleme sa sluhom, neurološke probleme, ali djeluje i kao *hormolažac*. Može se nalaziti u igračkama, nakitu, bojama, starim cijevima za vodu, elektroničkom otpadu, kozmetici... U ljudski organizam može doći i zagađenom hranom i vodom ili udisanjem zraka onečišćenog olovom. Izaziva mentalnu retardaciju, ADD (poremećaj deficita pažnje), povećava rizik od pobačaja, utječe na reproduktivni sustav djevojčica i žena (primjerice odgođena prva menstruacija, ranija menopauza). Istraživanje koje je proveo IPEN (eng. *International POPs (Persistent Organic Pollutant) Elimination Network – Svjetska mreža za eliminaciju trajnih organskih polutanata*) na djeci iz Armenije, Bjelorusije, Kazahstana, Kirgistana, Rusije i Ukrajine pokazalo je da je 18 % djece u organizmu imalo razinu olova koja premašuje razinu olova dozvoljenu u poljoprivrednom tlu u tim zemljama.<sup>33</sup> Slično istraživanje (iz 2011. godine) koje je proveo IPEN na igračkama koje su proizvedene u Kini pokazalo je da 10 % igračaka sadrži olovo u razini većoj od propisane razine za tu državu.<sup>33</sup>

### 2.3.10. Usporivači gorenja

Kao usporivači gorenja najčešće se koriste difenil eteri, heksabromciklododekan (HBCD) i tetrabrombisfenol A (TBBA), a prije zabrane koristili su se i polibromirani difenileteri (PBDE). Koriste se za zaštitu odjeće, namještaja, elektronike, građevinskog materijala, tepiha, plastike i dijelova automobila. Zbog uporabe za zaštitu namještaja pronađeni su i u kućnoj prašini pa su na taj način mala djeca dodatno izložena. To su uglavnom postojane i bioakumulirajuće molekule. Većinom su lipofilne pa se nakupljaju u masnom tkivu ljudi i životinja. Smanjuju

količinu joda koju tiroidni sustav može učinkovito koristiti te na taj način remete ravnotežu sustava, uzrokuju pretilost i dijabetes tipa 2.

Polibromirani difenileteri (PBDE) bromirani su aromatski usporivači gorenja. Vrlo su postojani te se lako rasprostranjuju okolišem strujama vjetra i mora ili oceana. Nisu kemijski vezani za plastični ili neki drugi materijal pa se mogu lakše otpustiti u okoliš te na taj način doći i u ljudski organizam. To su *hormolašci* čiji metaboliti (hidroksilirani polibromirani difenileteri, OH-PBDE) utječu na tiroidni sustav, tako što se vežu na tiroidne receptore zbog sličnosti u strukturi s tiroidnim hormonima. Uzrokuju dijabetes tipa 2 te neurološke probleme kod djece kao što su smanjena koncentracija i smanjen motorički razvoj.

### 2.3.11. Prirodni hormolašci

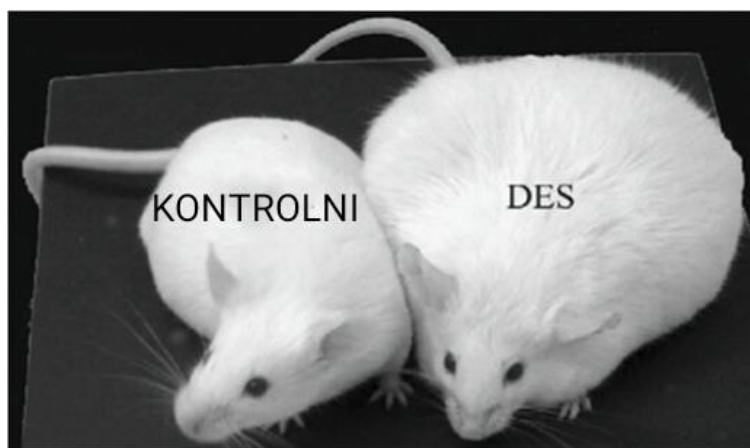
Prirodni *hormolašci* nisu sintetizirane tvari, nego se nalaze u prirodnim izvorima kao što su biljke. Istraživanja su pokazala da su dječaci, čije su majke tijekom trudnoće bile na vegetarijanskoj prehrani, imali pet puta veće predispozicije da se rode s genitalnim malformacijama.<sup>34</sup>

Fitoestrogeni su biljni hormoni slični ljudskim estrogenima, ali bitno manje djelotvornosti u ljudskom organizmu. Primjeri fitoestrogena su genistein (5,7-dihidroksi-3-(4-hidroksifenil)kromen-4-on) i daidzein (7-hidroksi-3-(4-hidroksifenil)kromen-4-on) koji se nalaze u sojinim produktima. Nalaze se u pšenici, sojinim produktima (tofu, sojino mlijeko), komoraču i celeru. Dakle, glavni izvor fitoestrogena je hrana. Mogu utjecati na ženski reproduktivni sustav (poremećaje u menstrualnom ciklusu) i uzrokovati autoimunu tiroidnu bolest te astmu.

## 2.4. HORMOLAŠCI KOJI UTJEČU NA ŽIVOTINJE

Osim na ljude, *hormolašci* utječu i na životinje zbog zagađenja okoliša i hrane (tj. životinja kojima se hrane, a koje su već pod utjecajem *hormolažaca*). Zbog velike rasprostranjenosti i bioakumulativnosti, utjecaj na životinje je gotovo neizbježan (kao i na čovjeka). Izvor im može biti voda (jajašca položena u vodi nezaštićena su od *hormolažaca*), industrija blizu koje se nalaze šume ili životinjska staništa, kontracepcijske pilule, antidepresivi i drugi farmaceutski proizvodi koji u okoliš dospijevaju kao otpad... Takav utjecaj odražava se i na ljudski

organizam zbog životinja pod utjecajem *hormolažaca* (primjerice ako čovjekova prehrana sadrži ribu koja pak sadrži živu).



**Slika 9.** Utjecaj lijeka dietilstilbestrola (DES) na pretilost kod štakora. Na fotografiji su prikazani kontrolni štakor (lijevo) i štakor pod utjecajem DES-a (desno)<sup>35</sup>

#### 2.4.1. Utjecaj na štakore

Na štakorima se najčešće provode istraživanja o *hormolašcima*. Primjer utjecaja takvih tvari na štakore je utjecaj bisfenola A pri čemu dolazi do smanjenja koncentracije testosterona i razvoja karcinoma *in situ*. Drugi primjer je utjecaj ftalata pri čemu se javljaju kriptorhizam i smanjenje veličine testisa, a treći primjer je utjecaj dietilstilbestrola (Slika 9) pri čemu dolazi do pretilosti i smanjenja plodnosti.

#### 2.4.2. Utjecaj na ptice

Diklordifeniltrikloretan (DDT) je *hormolažac* koji je velike posljedice, osim kod ljudi, ostavio i kod ptica. Posljedica zagađenja DDT-om kod ptica bilo je smanjivanje debljine ljuske jaja, što je dovelo do pucanja ljuske tijekom inkubacije zbog diklordifeniltrikloretanovog metabolita DDE-a (IUPAC: 1-klor-4-[2,2-diklor-1-(4-klorfenil)etenil]benzen) koji blokira stanični signal kojim se regulira ispuštanje kalcija u ljusku (što ljusci daje čvrstoću). Time je onemogućeno razmnožavanje ptica.

#### 2.4.3. Utjecaj na morske puževe

Utjecaj tributil kositra (TBT) na morske puževe, već pri niskim koncentracijama, primjer je utjecaja *hormolažaca* na potpunu promjenu reproduktivnog sustava. Naime, zbog tributil

kositra ženke morskih puževa postale su muževne na dva načina: uočen je rast muškog spolnog organa, uz netaknut ženski spolni organ ili je došlo do promjene ženskog spolnog organa u muški spolni organ. U oba slučaja ženke morskih puževa postale su sterilne što je onemogućilo daljnje razmnožavanje populacije na području kontaminiranom tributil kositrom.<sup>36</sup>

#### 2.4.4. Utjecaj na polarne medvjede

Istraživanje provedeno 2003. godine na polarnim medvjedima na Grenlandu dokazalo je utjecaj postojanih organskih zagađivača (POP) na polarne medvjede, točnije na njihov reproduktivni sustav (smanjenje količine testosterona i smanjenje veličine testisa) te utjecaj na tiroidni sustav polarnih medvjeda. Zabrinjavajuće je i to što se postojani organski zagađivači akumuliraju u masnom tkivu polarnih medvjeda. Također je dokazano da je veća koncentracija postojanih organskih zagađivača u mladunčadi polarnih medvjeda nego u majkama zbog majčinog mlijeka (koje sadrži postojane organske zagađivače) kojim se mladunčad hrani, a što pak može utjecati na smanjene kognitivne sposobnosti mladunaca (pa time i smanjenu sposobnost prilagodbe promjenama klimatskih uvjeta).<sup>37</sup>

## 2.5. VRSTE TESTIRANJA I METODE ZA ISTRAŽIVANJE UTJECAJA HORMOLAŽACA

Istraživanja se provode *in vitro* na stanicama i organima te *in vivo* standardnim eksperimentalnim metodama. Putem *in vitro* istraživanja proučavaju se učinci djelovanja *hormolažaca* na stanice, organe ili tkiva. *In vivo* istraživanja provode se uglavnom na štakorima. Testiranja koja se provode kako bi se otkrio mehanizam djelovanja *hormolažaca* u većini slučajeva ne daju konkretne odgovore zbog složenosti ljudskog organizma i zbog teško provedivih mjerenja kod malih koncentracija *hormolažaca*. Također, testiranja se ne mogu provoditi na ljudima (mogu se samo tražiti poveznice između prepoznatih *hormolažaca* u ljudskom organizmu i vidljivih bolesti i poremećaja na čovjeku). Isto tako, zbog velikog broja *hormolažaca* te zbog velike izloženosti, na ljudski organizam uglavnom djeluje više *hormolažaca* istovremeno te govorimo o mješavini EDC-a pa je istraživanja o djelovanju pojedinih *hormolažaca* ili njihovih kombinacija teško provesti. Još jedan problem je i to što su posljedice djelovanja pojedinih *hormolažaca* vidljive tek nakon nekoliko godina i često tek u sljedećoj generaciji, tj. imaju prenatalni utjecaj pri čemu su posljedice vidljive tek u pubertetu.

Istraživanja prisutnosti ftalata u prehrambenim proizvodima može se provesti plinskom kromatografijom (GC) spregnutom sa spektrometrijom masa (MS). Primjer takvog istraživanja provela je Hrvatska agencija za hranu (HAH) na 43 prehrambena proizvoda na prisutnost 7 različitih ftalata pri čemu je utvrđeno da je u 14 proizvoda prisutna barem 1 vrsta ftalata, ali u vrijednostima unutar vrijednosti dozvoljenog dnevnog unosa (TDI) pri čemu je zaključeno da takve namirnice ne predstavljaju rizik za zdravlje ljudi.<sup>38</sup>

*In vitro* testiranja, koja simuliraju utjecaj kemikalija na tkivo prostate, razvijaju se kako bi u potpunosti zamijenila Hershbergerova testiranja na štakorima. Ova vrsta istraživanja provodi se na tkivu prostate jer je ono najosjetljivije tkivo muškog reproduktivnog sustava. *In vitro* testiranja provode se agregiranjem stanica ljudskog tumora prostate na mikrotkivo i promatranjem njihovog rasta 90 dana. Pri tome se slike skupljaju svakih par dana pomoću fluorescentnog mikroskopa, kako bi se mogao pratiti i zabilježiti rast stanica.<sup>39</sup>

Još jedan način testiranja koji pomaže u identificiranju *hormolažaca* je takozvana *efektivna analiza* (kombinacija *in vitro* testiranja i kemijske analize). To je metoda koju je razvio Bertold Hock, a koja se temelji na tome da se sumnjive kemikalije u uzorcima vode vežu na estrogene receptore te se zatim izoliraju i analiziraju.<sup>40</sup>

## 2.6. ZAŠTITA ČOVJEKA I OKOLIŠA

Razvojem industrije i znanosti, mnogobrojne sintetizirane tvari postale su neizostavan dio svakodnevnog života. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, broj pretilih ljudi gotovo se utrostručio od 1975. godine do danas<sup>41</sup>, a rak je uzročnik smrti u jednom od šest smrtnih slučajeva.<sup>42</sup> Tome je razlog i to što su mnoge tvari koje se naveliko koriste u različitim ljudskim djelatnostima potencijalni *hormolašci* (njih oko 800) i utječu na zdravlje čovjeka već od prenatalne dobi (mogu prouzročiti rak dojke, rak prostate, pretilost, dijabetes tipa 2, astmu, ADHD, neplodnost, endometriozu i mnoge druge bolesti). Zbog toga je od velike važnosti ispitati utjecaj *hormolažaca* na ljudski organizam i spriječiti doticaj čovjeka s tvarima koje mogu ugroziti njegovo zdravlje. Svatko može, na različite načine, smanjiti udio takvih tvari u svojoj svakodnevici: nekorištenjem krema, šampona i ostale kozmetike koja sadrži sintetizirane mirise (*fragrance*) i ostale *hormolašce* poput parabena i ftalata, izbjegavanjem grijanja hrane u mikrovalnoj pećnici u plastičnim posudama, izbjegavanjem plastične ambalaže za vodu i ostalo piće, prehranom koja sadrži svježe voće i povrće te izbjegavanjem hrane iz limenke, čitanjem

deklaracija na proizvodima za čišćenje (što je olakšano mnogim aplikacijama poput *Think Dirty*, koja pomoću barkod skenera upozorava na moguće *hormolašce* u proizvodima), provjetravanjem prostorija u kući i na poslu (*hormolašci* se lako mogu nalaziti u prašini), izbjegavanjem pušenja i dima cigareta, pranjem plišanih igračaka prije prvog korištenja, izbjegavanjem plastičnih bočica koje sadrže BPA i ostale *hormolašce*, izbjegavanjem lijekova tijekom trudnoće koji sadrže *hormolašce* poput paracetamola. Posebno je zabrinjavajuće i to što bebe u prenatalnoj dobi i postnatalnoj fazi, izložene *hormolašcima*, mogu zadobiti trajna oštećenja i bolesti. Osim na ljude, veliki je utjecaj *hormolažaca* i na okoliš zbog velike količine industrijskog, građevinskog, farmaceutskog otpada, plastike kao otpada te izgaranja otpada pri čemu dolazi do otpuštanja *hormolažaca* u prirodu (vodu, tlo, zrak), što utječe na sav živi svijet u okolini, ali i na područjima na kojima nema razvijene industrije (jer se *hormolašci* mogu prenositi strujama vjetra i oceana).

Važno je da države provode mjere zaštite i informiranja svojih građana o *hormolašcima*, ali i mjere zaštite planeta Zemlje smanjenjem proizvodnje tvari koje ometaju rad endokrinog sustava kao i smanjenjem uporabe proizvoda u kojima se oni nalaze. Jednako tako valja i ulagati u istraživanja koja će omogućiti otkrivanje ili prepoznavanje *hormolažaca* i njihovih mehanizama djelovanja (pogotovo djelovanja *smjesa hormolažaca*) te traženja kvalitetnijih i sigurnijih zamjena (primjerice proizvodnjom plastifikatora koji će zamijeniti štetne plastifikatore poput BPA).

## § 3. LITERATURNI IZVORI

1. [http://zdravljezasve.hr/html/zdravlje10\\_ekologija-index.html](http://zdravljezasve.hr/html/zdravlje10_ekologija-index.html) (datum pristupa 25. srpnja 2018.)
2. M. Cox, D. L. Nelson, *Principles of Biochemistry*, W. H. Freeman and Company, New York, 2013, str. 929.
3. M. Cox, D. L. Nelson, *Principles of Biochemistry*, W. H. Freeman and Company, New York, 2013, str. 935.
4. Z. Kniewald, *Vitamini i hormoni: proizvodnja i primjena*, Hrvatska sveučilišna naklada, Zagreb, 1993, str. 11.
5. <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/what-endocrine-system> (datum pristupa 26. srpnja 2018.)
6. <http://www.who.int/news-room/detail/06-04-2016-world-health-day-2016-who-calls-for-global-action-to-halt-rise-in-and-improve-care-for-people-with-diabetes> (datum pristupa 26. srpnja 2018.)
7. Å. Bergman, J. J. Heindel, S. Jobling, K. A. Kidd, R. T. Zoeller, *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO), 191. str.
8. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1013961> (datum pristupa 26. srpnja 2018.)
9. <https://www.endocrine.org/-/media/endosociety/files/advocacy-and-outreach/important-documents/introduction-to-endocrine-disrupting-chemicals.pdf> (datum pristupa 26. srpnja 2018.)
10. [https://en.wikipedia.org/wiki/Agent\\_Orange](https://en.wikipedia.org/wiki/Agent_Orange) (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
11. <https://images02.military.com/sites/default/files/styles/full/public/media/benefits/2017/07/orange.jpg?itok=861ADE3S> (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
12. [https://1.bp.blogspot.com/-u\\_mYiPLhmGM/WGknx0YrjEI/AAAAAAAAAUW0/sQBCr49JELkX0RytjRcnzFaZ3tgN9c9NACEw/s1600/seveso-%2Bchloracne.jpg](https://1.bp.blogspot.com/-u_mYiPLhmGM/WGknx0YrjEI/AAAAAAAAAUW0/sQBCr49JELkX0RytjRcnzFaZ3tgN9c9NACEw/s1600/seveso-%2Bchloracne.jpg) (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
13. <https://www.familiesagainstchemicaltoxins.org/main-st/> (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143868/> (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
15. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472648313000692#b0230> (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
16. <https://ntp.niehs.nih.gov/results/areas/bpa/index.html> (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
17. [https://www.researchgate.net/publication/11061413\\_Maternal\\_serum\\_and\\_amniotic\\_fluid\\_Bisphenol\\_A\\_concentrations\\_in\\_the\\_early\\_second\\_trimester](https://www.researchgate.net/publication/11061413_Maternal_serum_and_amniotic_fluid_Bisphenol_A_concentrations_in_the_early_second_trimester) (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
18. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol> (datum pristupa 28. srpnja 2018.)

19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2726844/> (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
20. <https://www.dhresource.com/0x0s/f2-albu-g5-M01-93-9B-rBVaI1mGxY6AaFOxAADNs6NHAtk658.jpg/wholesale-550ml-sports-bpa-free-water-bottle.jpg> (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
21. <http://ec.europa.eu/environment/archives/dioxin/sources.htm> (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2751353> (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
23. <https://www.linkedin.com/pulse/pregled-spojeva-hormonski-disruptivnim-u%C4%8Dinkom-alen-%C4%8Duljak> (datum pristupa 28. srpnja 2018.)
24. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/zatajivanje-srca-i-kardiomiopatije/plucni-edem> (datum pristupa 29. srpnja 2018.)
25. <http://www.glycol-ethers.eu/index.php/regulatory-aspects/restrictions-in-marketing-and-use> (datum pristupa 29. srpnja 2018.)
26. [http://zdravljezasve.hr/html/zdravlje10\\_ekologija-index.html](http://zdravljezasve.hr/html/zdravlje10_ekologija-index.html) (datum pristupa 29. srpnja 2018.)
27. <https://www.agroklub.com/zastitna-sredstva/aktivne-tvari/klorpirifos-etil-180/> (datum pristupa 29. srpnja 2018.)
28. <https://www.endocrine.org/-/media/endosociety/files/advocacy-and-outreach/important-documents/introduction-to-endocrine-disrupting-chemicals.pdf> (datum pristupa 29. srpnja 2018.)
29. [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/1999\\_04\\_34\\_711.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/1999_04_34_711.html) (datum pristupa 29. srpnja 2018.)
30. Å. Bergman, J. J. Heindel, S. Jobling, K. A. Kidd, R. T. Zoeller, *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO), 65. str.
31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3040610/> (datum pristupa 29. srpnja 2018.)
32. J. Zubić, *Usporedba citotoksičnih učinaka PCB-153 određenih različitim in vitro metodama*, Doktorski rad, Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2007, str. 6.
33. <http://www.ipen.org/site/toxics-products-overview> (datum pristupa 29. srpnja 2018.)
34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3074428/> (datum pristupa 2. kolovoza 2018.)
35. [https://media.springernature.com/lw785/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs13679-017-0240-4/MediaObjects/13679\\_2017\\_240\\_Fig2\\_HTML.gif](https://media.springernature.com/lw785/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs13679-017-0240-4/MediaObjects/13679_2017_240_Fig2_HTML.gif) (datum pristupa 2. kolovoza 2018.)
36. <https://balticeye.org/globalassets/fokusomraden/farliga-amnen/edcs-in-the-marine-environment-report.pdf> (datum pristupa 2. kolovoza 2018.)
37. <http://www.dnva.no/binfil/download.php?tid=48845> (datum pristupa 2. kolovoza 2018.)
38. <https://www.hah.hr/doneseno-znanstveno-misljenje-hrvatske-agencije-za-hranu-o-prisutnosti-ftalata-u-hrani/> (datum pristupa 2. kolovoza 2018.)
39. <https://cleangredients.org/endocrine-disruptor-assays-go-fast-track/> (datum pristupa 2. kolovoza 2018.)



40. <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/2535.pdf> (datum pristupa 2. kolovoza 2018.)
41. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (datum pristupa 2. kolovoza 2018.)
42. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (datum pristupa 2. kolovoza 2018.)