

# Utjecaj endokrinih disruptora na neurorazvoj

---

**Antonina, Dora Matija**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*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:217:138218>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-15**



*Repository / Repozitorij:*

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



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Dora Matija Antonina

# Utjecaj endokrinih disruptora na neurorazvoj

Završni rad

Zagreb 2023.

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Dora Matija Antonina

**The influence of endocrine disruptors on  
neurodevelopment**

Bachelor thesis

Zagreb 2023.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu Preddiplomskog sveučilišnog studija Biologija na Zavodu za animalnu fiziologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Vesne Benković.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Završni rad

# Utjecaj endokrinih disruptora na neurorazvoj

Dora Matija Antonina

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Poznato je da izloženost endokrinim disruptorima može imati kobne zdravstvene posljedice jer njihova ingestija ili apsorpcija dovodi do promjene aktivnosti hormona i poremećaja endokrinog sustava, što posljedično nosi štetne učinke na zdravlje organizma, njegovog potomstva ili (sub)populacije. Posljednjih se godina sve više istražuju endokrini disruptori s neurotoksičnim djelovanjem i njihov utjecaj na neurorazvoj. Ovu vezu potvrđuju brojne *in vivo* i *in vitro* studije, čiji je fokus pretežno na značajkama poremećaja iz spektra autizma (ASD) i poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (ADHD). Te studije ukazuju na to kako bi prenatalna izloženost određenim endokrinim disruptorima mogla biti povezana s etiologijom ovih i njima sličnih neurorazvojnih poremećaja. Iako točni biokemijski mehanizmi zaslužni za ove interakcije nisu u potpunosti razjašnjeni, poznato je da endokrini disruptori najčešće dovođeni u vezu s neurorazvojnim poremećajima uključuju organofosfatne pesticide, polibromirane difeniletere (PBDE-i), poliklorirane bifenile (PCB-i) i bisfenol A (BPA). Ovaj rad predstavlja pregled do sada poznatih saznanja o utjecaju navedenih endokrinih disruptora na neurorazvoj.

Ključne riječi: ASD, ADHD, endokrini sustav, BPA, PCB, PBDE  
(23 stranice, 4 slike, 0 tablica, 42 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)  
Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Vesna Benković

## BASIC DOCUMENTATION CARD

---

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Bachelor thesis

# The influence of endocrine disruptors on neurodevelopment

Dora Matija Antonina

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Exposure to endocrine disruptors (EDs) is known to have caused fatal health problems due to their ingestion or absorption leading to changes in hormone activity. Disruption of the endocrine system has adverse effects on an organism's health, its offspring or (sub)population. Over the last years, an increasing number of studies has been conducted regarding the effect certain neurotoxic EDs tend to have on neurodevelopment. This link is confirmed by numerous in vivo and in vitro studies, which focused predominantly on autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). These studies indicate that prenatal exposure to certain EDs could be related to the etiology of these and similar neurodevelopmental disorders. Although the exact mechanisms underlying these interactions still remain to be deciphered, it is known that EDs associated with neurodevelopmental disorders include organophosphate pesticides, polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and bisphenol A (BPA). This paper presents an overview of known evidence regarding the effect mentioned chemicals have on neurodevelopment.

Keywords: ASD, ADHD, endocrine system, BPA, PCB, PBDE  
(23 pages, 4 figures, 0 tables, 42 references, original in: Croatian)  
Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: Prof. dr. sc. Vesna Benković

## Sadržaj

<b>POPIS SKRAĆENICA .....</b>	<b>5</b>
<b>1. <u>UVOD</u> .....</b>	<b>6</b>
<b>2. <u>NEURORAZVOJ</u> .....</b>	<b>6</b>
• <b>2.1. NEURORAZVOJNI POREMEĆAJI .....</b>	<b>7</b>
• <b>2.2.1. POREMEĆAJ(I) SPEKTRA AUTIZMA .....</b>	<b>8</b>
• <b>2.2.2. POREMEĆAJ PAŽNJE I HIPERAKTIVNOSTI .....</b>	<b>9</b>
<b>3. <u>VEZA ENDOKRINOG SUSTAVA I NEURORAZVOJNIH</u></b>	
<b><u>POREMEĆAJA</u> .....</b>	<b>11</b>
• <b>4.1. ENDOKRINI DISRUPTORI .....</b>	<b>11</b>
• <b>4.2. POVIJESNI PREGLED RAZVOJA ISTRAŽIVANJA ED-a .....</b>	<b>12</b>
• <b>4.3. PREGLED ED-a S NEUROTOKSIČNIM DJELOVANJEM .....</b>	<b>14</b>
• <b>4.3.1. BISFENOL A (BPA) .....</b>	<b>15</b>
• <b>4.3.2. POLIKLORIRANI BIFENILI (PCB-i) I DIOKSINI .....</b>	<b>16</b>
• <b>4.3.3. ORGANOFOSFATI (PESTICIDI, HEBICIDI) .....</b>	<b>18</b>
• <b>4.3.4. POLIBROMIRANI DIFENIL ETERI (PBDE-i) .....</b>	<b>19</b>
<b>4. <u>ZAKLJUČAK</u> .....</b>	<b>20</b>
<b>5. <u>LITERATURA</u> .....</b>	<b>21</b>
<b>6. <u>ŽIVOTOPIS</u> .....</b>	<b>23</b>

## POPIS SKRAĆENICA

Commented [VB1]: Ne numerirati kao poglavlje

ADHD (eng. *Attention deficit hyperactivity disorder*) = poremećaj pažnje i hiperaktivnosti

AhR (eng. *Aryl hydrocarbon receptor*) = arilni ugljikovodični receptor

AR = androgeni receptor

ASD (eng. *Autism spectrum disorder*) = poremećaji spektra autizma

BPA = bisfenol A

CPF (eng. *chlorpyrifos*) = klorpirofos

DDT = diklorodifeniltrikloroetan

DES = dietilstilbestrol

DOHaD (eng. *Developmental Origins of Health and Disease*) = istraživačko područje razvojnog podrijetla zdravlja i bolesti

ED = endokrini disruptor

ER = estrogenski receptor

GPR30 (eng. *G protein-coupled receptor for estrogen*) = G protein-vezani estrogenski receptor

HPA (eng. *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*) = hipotalamus – hipofizno – nadbubrežna os

NCR1 (eng. *Natural Cytotoxicity Triggering Receptor*) = genski prirodni receptor za aktiviranje citotoksičnosti

NRP = neurorazvojni poremećaj

PAH (eng. *Polycyclic aromatic hydrocarbon*) = policiklički aromatski ugljikovodici

PBDE = polibromirani difenil eteri

PCB = poliklorirani bifenil

PPAR $\gamma$  (eng. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$* ) = receptor aktiviran proliferatorom peroksisoma

T3 = trijodtironin

T4 = tiroksin ili 3,5,3',5'-tetrajodtironin

TR (eng. *thyroid hormone receptor*) = receptor hormona štitnjače

AChE (eng. *Acetylcholinesterase*) = enzim acetilkolinesteraza

ACh (eng. *Acetylcholin*) = acetilkolin

## 1. UVOD

Commented [VB2]: 1.UVOD



Kemikalije koje ometaju endokrini sustav – endokrini disruptori (ED) – postale su sveprisutne u našem okolišu, hrani i potrošačkim proizvodima. Zahvaljujući njihovoj tendenciji bioakumulacije i dugom poluvremenu života, neki su ED-i još uvijek prisutni u okolišu unatoč tome što su regulacije za zabranu njihove proizvodnje provedene prije 50ak godina, dok se neke vrste ED-a i dalje neometano proizvode. Ovi egzogeni kemijski spojevi djeluju na hormonske sustave i signalne puteve ometajući time fiziološku homeostazu, što zauzvrat dovodi do štetnih učinaka na zdravlje organizma, njegovog potomstva i (sub)populacije općenito. Istraživanja na životinjskim modelima i kohortne studije na ljudima utvrdile su da prenatalna izloženost ED-ima može poremetiti neuroendokrini sustav, ostavljajući trajne posljedice na mozak, kao što su promjene u ponašanju, socijaliziranju, učenju, pamćenju i inteligenciji (Özel i Rüegg, 2023). Štoviše, posljednjih je godina uočeno da stopa poremećaja iz spektra autizma (ASD) i poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (ADHD) raste te su ova dva poremećaja najučestalija među populacijom. Smatra se da su za porast najvećim dijelom zaslužni porast svijesti roditelja i ljudi općenito o postojanju i načinima manifestiranja ovih poremećaja, promjena dijagnostičkih kriterija te bolje uočavanje onoga što je uvijek bilo tu od strane kliničara (Autism Rates by Country 2023). Shodno tome, u svrhu boljeg razumijevanja samih poremećaja u tijeku su istraživanja uloge genskih, okolišnih i mnogih drugih čimbenika na pojavu ASD-a i ADHD-a.

U ovom preglednom radu cilj je sažeti i objasniti istraživanja i učinke endokrinih disruptora, s naglaskom na četiri glavna razreda s neurotoksičnim učincima (bisfenol A (BPA), poliklorirani bifenili (PCB-i), dioksini, organofosfati i polibromirani difenil eteri (PBDE-i)) i njihovom poveznicom s dva najučestalija neurorazvojna poremećaja među populacijom, ASD i ADHD.

## **2. NEURORAZVOJ**

Neurorazvoj je kompleksan i dugotrajan proces pri kojem se neuroni šire i tvore sinaptičke veze koje definiraju neurokrug pojedinca. Riječ je o kritičnom vremenskom prozoru osjetljivosti tijekom kojeg okolina, utječući na neuronske supstrate, igra ključnu ulogu u oblikovanju tih procesa.

Sam proces neurorazvoja započinje u prenatalnom životu, vođen genetskim informacijama, te se nastavlja odvijati do rane odrasle dobi. Tijekom pre-natalnog i ranog post-natalnog razdoblja mozak je najosjetljiviji na vanjske utjecaje koji oblikuju njegovu arhitekturu i podešavaju obrasce neuronske povezanosti prema zahtjevima okoline (An Overview of Brain

Development 2021). Modificirani razvoj mozga povezan je s kognitivnim problemima i problemima u ponašanju, a jedan od čimbenika koji onemogućuju pravilan neurorazvoj otrovne su tvari iz okoliša od kojih su mnoge klasificirane kao endokrini disruptori (Schug i sur. 2015). Povezanost iskustava iz okoline, razvoja epigenetskih modifikacija i bihevioralnih problema potvrđuju i studije na ljudima (Kajta i Wójtowicz 2013). Naime, pojedinci izloženi nedaćama u pre-natalnom ili ranom post-natalnom životu pokazuju izmijenjenu metilaciju gena uključenih u funkciju HPA (hipotalamus-hipofizno-nadbubrežna) osi koja čini ključni dio neuroendokrinog sustava uključenog u homeostazu odgovora tijela na stres. Metilacija tih gena, kao što je primjerice NR3C1 koji sudjeluje u kodiranju glukokortikoidnih receptora, povezana je s razvojem emocionalnih i bihevioralnih problema (Schantz i sur. 2003).

Unatoč ovim saznanjima neka su pitanja još uvijek neodgovorena, poput kaskade biokemijskih procesa kojima uvjeti iz okoline oblikuju biologiju pojedinca, utječući pritom na fiziologiju i ponašanje osobe. Iako je poznato da ne razviju svi pojedinci koji su tijekom ranog života bili izloženi poteškoćama i štetnim utjecajima okoline zdravstvene probleme, psihopatološke ili psihijatrijske poremećaje, čimbenici rizika i zaštite koji pojedince čine različito osjetljivima na utjecaje okoliša, nisu u potpunosti razjašnjeni.

## 2.1. NEURORAZVOJNI POREMEĆAJI

Opisi raznih neurorazvojnih poremećaja (NRP-ova) postojali su davno prije nego li su dijagnostički kriteriji i koncepti postavljeni sredinom dvadesetog stoljeća, a sam pojam "neurorazvojni poremećaji" ušao je u opću uporabu pojavom *Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM-5)* 2013. godine. Njime su razna mentalna stanja sa začetkom u razvojnom razdoblju koja izazivaju deficite što uzrokuju smetnje u svakodnevnom životu, grupirana u sveobuhvatnu kategoriju pod nazivom *neurorazvojni poremećaji (NRP)* (Morris-Rosendahl i Crocq 2020).

NRP uključuju: intelektualni invaliditet, komunikacijske poremećaje, poremećaje iz spektra autizma (ASD), poremećaj pažnje i hiperaktivnosti (ADHD), neurorazvojne motoričke poremećaje, uključujući tikove te specifične poremećaje učenja kao što su disleksija i diskalkulija. Do sad su utvrđene određene genske varijante koje mogu uzrokovati navedene poremećaje međutim, klinička se heterogenost NRP-ova ogleda i u iznimnoj genetskoj heterogenosti, zbog čega genetska dijagnoza nije moguća u većini slučajeva (Morris-Rosendahl i Crocq 2020). Heterogenost je prisutna i na razini neuralnih supstrata na neuroslikovnim pretragama te je poveznica svih NRP-a rani neurorazvojni uzrok koji remeti

Commented [VB3]: Dodati reference

Commented [VB4]: Navodite hrvatski verziju pa je treba staviti i u reference. U popisu literature imate englesku verziju.

Commented [VB5]: Referencu za ovaj odlomak

složeni slijed tipičnog razvoja mozga, a mogući su uzroci razne prirode, od genetskih, metaboličkih, infekcijskih, traumatskih do hipoksičko-ishemičkih, imunoloških i toksičkih (Tomasović i sur. 2023).

U samom DSM-5 priručniku uz sve NRP-ove može se nalaziti napomena “povezan s poznatim medicinskim ili genetskim stanjem ili čimbenikom iz okoliša” što ukazuje na to da će u nadolazećim desetljećima kategorija neurorazvojnih poremećaja biti obogaćena novim podacima koji proizlaze iz genetičkih istraživanja i istraživanja etioloških čimbenika (Morris-Rosendahl i Crocq 2020). Uz to, postoji tendencija odmicanja od dosadašnjih koncepcija viđenja ovih poremećaja kao diskretnih entiteta već se umjesto toga favorizira smještanje poremećaja unutar spektra, što je potaknuto velikim fenotipskim preklapanjem među NRP-ovima i potkrijepljeno molekularnim istraživanjima. Naime, tijekom posljednjeg desetljeća akumuliraju se dokazi koji utvrđuju da neurorazvojni poremećaji dijele specifične genetske i okolišne faktore rizika, kako među sobom tako i s određenim psihijatrijskim poremećajima poput bipolarnog poremećaja i shizofrenije (Owen i sur. 2011). To je dovelo do predlaganja modela takozvanog “neurorazvojnog kontinuumu” (Morris-Rosendahl i Crocq 2020), stoga primjerice DSM-5 prihvaća kombiniranu dijagnozu poremećaja spektra autizma i ADHD-a, a danas su ta dva poremećaja ujedno i najučestaliji neurorazvojni poremećaji među djecom te će stoga fokus ovog preglednog rada pretežno biti na utjecaju endokrinih disruptora na pojavu značajki ASD-a i ADHD-a.

Commented [VB6]: referenca

Commented [VB7]: referenca

### 2.1.1. POREMEĆAJ(I) IZ SPEKTRA AUTIZMA (ASD)

Poremećaj iz spektra autizma (*Autism spectrum disorder – ASD*) složen je neurološki i razvojni poremećaj karakteriziran abnormalnostima u socijalnoj interakciji i komunikaciji te ograničenim ponavljajućim obrascima ponašanja. Na temelju težine poteškoća u navedenim aspektima, definirana su tri stupnja težine poremećaja iz autističnog spektra, kako bi se bolje opisale individualne varijacije u težini simptoma i potreba za podrškom (Autism Spectrum Disorder (ASD) (2022)). Iako se može dijagnosticirati u bilo kojoj životnoj dobi, simptomi se najčešće pojavljuju u prve dvije godine života te mogu trajati tijekom cijelog života osobe. Utječući na strukturu i funkciju mozga i živčanog sustava, ASD utječe na to kako se osoba ponaša, komunicira i uči.

Commented [VB8]: navesti engleski naziv iz kojeg je izvedena skraćena. Za sve skraćene koje nisu iz hrvatskog navesti uz skraćenicu puni naziv na jeziku iz kojeg je ista izvedena

Commented [VB9]: referenca

Prema “DSM-5 Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje” dijagnostički kriteriji ASD-a uključuju trajne nedostatke u društvenoj komunikaciji i društvenoj interakciji, što se može manifestirati kao nedostatak socijalno-emocionalnog reciprociteta, kao nedostaci

u neverbalnoj interakciji te kao nedostaci u razvoju, održavanju i razumijevanju odnosa, bilo da je riječ o poteškoćama u prilagodbi ponašanja različitim društvenim kontekstima do potpunog nedostatka interesa za vršnjake. Drugi aspekt ASD-a definiran je ograničenim, ponavljajućim obrascima ponašanja, interesa ili aktivnosti te se očituje prisutnošću najmanje dviju sljedećih karakteristika, a to su: stereotipni ili ponavljajući motorički pokreti, inzistiranje na istovjetnosti, nefleksibilno pridržavanje rutinama i obrascima te verbalno – neverbalno ponašanje. Zatim, prisutnost visoko ograničenih, fiksiranih interesa abnormalnog intenziteta ili fokusa, hiper- ili hiporeaktivnost na senzorske podražaje ili neuobičajeni interes za osjetilne aspekte okoline (Autism Spectrum Disorder (ASD) (2022)).

Unatoč velikom napretku u poljima molekularne biologije, genetike i genomike teško je odrediti točan uzrok za svakog pojedinca zahvaćenog ovim poremećajem. Široko je prihvaćena teza da su promjene u neurorazvoju tijekom prvog i drugog tromjesječja u pre-natalnom životu temeljni neuropatološki uzrok ASD-a. Uz to, poznato je da je populacija zahvaćena ASD-om etiološki i fenotipski heterogena, a shodno tome ni genotipska etiologija ASD-a nije ništa manje raznolika. Preko 100 gena i kodirajućih genskih regija povezano je s poremećajima iz spektra autizma, a za oko 800 gena se smatra da su bitni u razvoju ASD-a. Uz to dokazano je da je ASD nasljedni poremećaj, a procjene nasljednosti su od 50% do 90% (Morris-Rosendahl i Crocq 2020). Iako su dokazi o nasljednosti ASD-a jaki, studije provedene na blizancima sugeriraju da su okolišni čimbenici zaslužni za dio etiologije, bilo direktno ili kroz interakciju s genima (Dickerson 2022).

Trenutno ne postoji univerzalni način “liječenja” ASD-a, no postoje razni načini koji pomažu zahvaćenima poremećajem da se lakše nose sa simptomima i maksimaliziraju vlastite sposobnosti. Teško je govoriti o najefikasnijoj metodi ili terapiji jer se uvelike razlikuju od pojedinca do pojedinca, no najčešće metode uključuju bihevioralnu i kognitivno – bihevioralnu terapiju ( National Institutes of Health, Autism Spectrum Disorder (ASD) (2019)).

### **2.1.2. POREMEĆAJ PAŽNJE I HIPERAKTIVNOSTI (ADHD)**

Poremećaj pažnje i hiperaktivnosti (*Attention deficit hyperactivity disorder – ADHD*) neurorazvojni je poremećaj karakteriziran trajnim obrascem nepažljivog, hiperaktivnog i impulzivnog ponašanja. Prema kriterijima DSM-5, prvi znakovi ADHD-a vidljivi su u djetinjstvu najčešće do dvanaeste godine te se poremećaj može nastaviti u odrasloj dobi, uz to da se klinička slika simptoma ADHD-a mijenja od djetinjstva do odrasle dobi, kada hiperaktivnost iz djetinjstva zamjenjuju unutarnji nemir i pričljivost, uz kontinuirane probleme

s pažnjom i dezorganizacijom u odrasloj dobi. ADHD često koegzistira s drugim bolestima, uključujući psihijatrijske i ostale neurorazvojne poremećaje. Specifični uzroci ADHD-a nisu u potpunosti definirani, no postoji rastuće tijelo dokaza koje nalaže da nasljeđe, odnosno geni uvelike doprinose razvoju ovog poremećaja. Iako su određeni geni povezani s ADHD-om, nije utvrđen jedan specifičan gen ili kombinacija zadužena za uzrokovanje poremećaja. Osim genetskih, faktori povezani s ADHD-om uključuju nisku porođajnu težinu, izloženost neurotoksinima u prenatalnom i natalnom razdoblju i ekstremni stres tijekom trudnoće (Sonuga-Barke i sur. 2022).

Kao što je slučaj kod ASD-a, kad je u pitanju liječenje ADHD-a ne postoji jedan univerzalni pristup liječenju, no dva najčešća pristupa su bihevioralna terapija i lijekovi, najčešće psihostimulansi (na bazi amfetamina i metilfenidata) (Centers for Disease Control and Prevention, Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) (2022)).

Učestalost ASD-a i ADHD-a značajno varira ovisno o promatranom geografskom području te je veća u razvijenijim zemljama. Smatra se da je velikim dijelom razlog tomu veća svijest o samom poremećaju u razvijenijim zemljama te da je u zemljama s niskim i srednjim dohotkom broj niži jer je pristup dijagnozi i liječenju ograničen ili uopće ne postoji. Tako da je stvarna globalna učestalost nepoznata, iako se trenutno na globalnoj razini bilježi 168 milijuna djece i odraslih pogođenih ASD-om te je opće prihvaćeno mišljenje da stopa pogođenih ovim poremećajem raste diljem svijeta. Na to ukazuje i povećanje stope ASD-a u proteklih deset godina, primjerice u Sjedinjenim Američkim Državama učestalost je porasla s 1- 150 djece u 2000. na 1 – 44 djece u 2018. godini. Smatra se da su čimbenici koji su doprinijeli porastu stope poboljšanje u dijagnozi, promjena dijagnostičkih kriterija i povećana svijest o poremećaju, no u tijeku su i istraživanja uloge genskih, okolišnih i mnogih drugih čimbenika na pojavu ASD-a (Wisevoter, Autism Rates by Country (2023)). U cijelom svijetu ADHD pogađa ukupno oko 2,2% ljudi do 2017. godine, s tim da prema studiji iz 2017. SAD ima najveću stopu ADHD-a od 8,1 % kod djece i adolescenata (World Population Review ADHD Rates by Country (2023)).

### **3. VEZA ENDOKRINIH DISRUPTORA I NEURORAZVOJNIH POREMEĆAJA**

Značajke ASD-a i ADHD-a fokus su većine studija koje proučavaju neurorazvojne ishode u ovisnosti o izloženosti endokrinim disruptorima te dosadašnje studije ukazuju na to kako bi prenatalna izloženost određenim ED-ima mogla biti povezana s etiologijom ovih i njima sličnih neurorazvojnih poremećaja (Özel i Rüegg, 2023).

### 3.1. ENDOKRINI DISRUPTORI

Endokrini sustav kralješnjaka podrazumijeva sustav kemijske komunikacije između žlijezda i organa u svrhu reguliranja raznih metaboličkih i fizioloških procesa poput rasta, razvoja i reprodukcije. Takav sustav ima ključnu ulogu u održavanju homeostaze koja osigurava normalan biološki rad stanica i tkiva čitavog organizma. Međustaničnu komunikaciju i bioregulaciju omogućuje izlučivanje kemijskih glasnika, primarno iz stanica endokrinog, imunosnog i živčanog sustava. U to su uključeni hormoni, neurokrini (neurotransmiteri, neuromodulatori i neurohormoni), citokrini (autokrini, parakrini) i semiokemikalije (feromoni, alomoni). Navedeni bioregulatori funkcioniraju tako što se vežu za određene receptore stanične membrane ili za stanice na koje utječu različiti unutarstanični procesi, više ili manje specifični za svaki bioregulator.

Stanje homeostaze postiže se djelovanjem bioregulatora na održavanje relativno konstantnih uvjeta u tijelu. Te procese velikim dijelom regulira sistem pozitivne i negativne sprege, a može se poremetiti djelovanjem prirodno prisutnih i sintetski stvorenih kemikalija u okolišu, koje remete biosintezu hormona te oponašaju ili sprječavaju djelovanje prirodnih bioregulatora (Norris i Carr 2013). Opisane kemikalije poznate su kao endokrini disruptori (ED) te prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije podrazumijevaju heterogenu smjesu spojeva, čija ingestija ili apsorpcija dovodi do promjene aktivnosti hormona odnosno poremećaja endokrinog sustava, a to kao posljedicu nosi štetne učinke na zdravlje organizma, njegova potomstva ili (pod)populacija (Schug i sur. 2016).

ED-i uključuju široku skupinu prirodno prisutnih i umjetnih spojeva dugog poluvremena života, od kojih su neki, primjerice pesticidi, trajno prisutni u okolišu, dok se s drugima u kontakt dolazi povremeno (npr. farmaceutski agensi) (Diamanti-Kandarakis. i sur. 2009). Sveprisutnost ED-a u našem okolišu, hrani i potrošačkim proizvodima čini izloženost ovim spojevima uobičajenom i široko rasprostranjenom. Od oko 80 000 poznatih kemikalija u okolišu, oko 1000 ih je proglašeno endokrinim disruptorom. U ovu široku skupinu spojeva

spadaju određeni lijekovi, industrijski nusproizvodi (dioksin i spojevi slični dioksinu), policiklički aromatski ugljikovodici (*Polycyclic aromatic hydrocarbon* – PAH), poliklorirani bifenili (PBC), diklorodifeniltrikloroetan (DDT) i drugi pesticidi, herbicidi i fungicidi, komponente plastike kao što je bisfenol A (BPA) i ftalati, otapala, zaštitni filmovi, usporivači plamena i prirodne kemikalije poput fitoestrogena koji potječu iz biljaka. Izloženost ovim endokrinim disruptorima tijekom ranih faza razvoja može poremetiti normalne obrasce razvoja, utječući time na endokrini sustav što dovodi do štetnih neuroloških, reproduktivnih, metaboličkih i imunoloških posljedica koje se mogu prenositi s generacije na generaciju (Schug i sur. 2015).

### 3.2. POVIJESNI PREGLED RAZVOJA ISTRAŽIVANJA ED-a

Područje istraživanje endokrinih disruptora privuklo je pažnju znanstvene zajednice u kontekstu ekološkog pokreta 60-ih godina prošloga stoljeća. Proučavajući načine na koje okoliš utječe na ljudsko zdravlje ekolozi su počeli primjećivati neuobičajene obrasce u ekologiji životinja. Primjerice, u Velikim jezerima na granici SAD-a i Kanade, pripitomljeni nerc gotovo je prestao rađati mladunčad, a mladi su galebovi umirali u jajima (Gilbertson i Reynolds 1972). U jezeru Apopka (Florida), aligatori su počeli umirati, a mnogi su mužjaci imali fizički oštećene genitalije (Semenza i sur. 1997). U Engleskoj su znanstvenici pronašli ribe s ozbiljnim reproduktivnim abnormalnostima, neki su mužjaci imali testise koji su sadržavali jajašca, dok je kod drugih otkriveno da eksprimiraju estrogenski inducirani protein žumanjka vitelogenin (Jobling i sur. 2002).

Ovi slučajevi i širi obrazac koji su formirali pokazivali su učinke nepovoljne za reproduktivno zdravlje, a ne razvoj malignih tumora, čime su pozornost skrenuli s dotadašnjeg mišljenja da su zagađivači okoliša zabrinjavajući prvenstveno zbog svoje potencijalne kancerogenosti i time otvorili vrata budućim istraživanjima u području utjecaja kemikalija – danas poznatih pod nazivom endokrini disruptori – na zdravlje ekosustava pa tako i čovjeka.

Slučaj koji je oblikovao okvir budućih istraživanja uključuje seriju medicinskih tragedija uzrokovanu dietilstilbestrolom (DES-om) početkom 70-ih. Osmišljen kao umjetni estrogen, DES je bio pripisivan milijunima žena tijekom trudnoće kako bi se smanjila stopa spontanih pobačaja, no kasnije se pokazalo da je uzrokovao ozbiljne zdravstvene posljedice na potomstvo tih majki, poput neobičnih tumora, cista, lezija i općenito malfunkcija reproduktivnog sustava (Schug i sur. 2016). Studije na životinjama utvrdile su transplacentarno kancerogeno djelovanje DES-a, a dio njegove tragične ostavštine, otkriće je potencijala nekog kemijskog spoja da ne

Commented [VB10]: referenca

Commented [VB11]: referenca

Commented [VB12]: referenca

Commented [VB13]: referenca

uzrokuje samo fizičke deformacije očite pri rođenju, već i suptilnije učinke na zdravlje koji se ispoljavaju mnogo godina nakon prvotne izloženosti spoju (McLachlan 2001). Štoviše, podizanje svijesti o štetnosti DES-a izazvalo je zabrinutost zbog korištenja DES-a u stočarstvu i postavilo pitanje o učinku izloženosti endokrinim disruptorima putem okoliša. Uslijedio je niz istraživanja o utjecaju raznih estrogena prisutnih u okolišu te izrada modelnih ekosustava za testiranje okolišnih učinaka mnogih kemijskih spojeva danas proglašanih endokrinim disruptorima, što je urodilo saznanjima o bioakumulaciji i biodegradaciji istih u živućim organizmima (Schug i sur. 2016). Uz to, došlo je do revizije određenih znanstvenih doktrina zbog obrazaca uočenih u djelovanju ED-a. Hormonski receptori nisu se više mogli smatrati specifičnima za prirodne hormone radeći na principu “ključ - brava” jer je utvrđeno da mnoštvo kemikalija može, oponašajući hormone, aktivirati ili blokirati jedan te isti receptor. Ni takozvana “paradigma raka” u ispitivanju toksičnosti, koja je karcinogenost predstavljala primarnom prijetnjom, nije mogla ostati neupitna, kao ni pretpostavka da novorođenče zdravo pri rođenju nije pod utjecajem štetnih tvari kojima je bilo izloženo tijekom trudnoće (Schug i sur. 2016).

Commented [VB14]: referenca

Commented [VB15]: referenca

Commented [VB16]: referenca

Broj poznatih ED-a brzo se povećavao. Od nekoliko pesticida (kao što su DDT, klordekon i metoksiklor) i industrijskih kemikalija (kao što su izomeri PCB-a) do sve većeg broja spojeva s utvrđenom estrogenom aktivnošću, koji su pronađeni u plastici, dezinficijensima i proizvodima za osobnu njegu. Studije koje su uslijedile utvrdile su da ED-i kao što su DES, DDT i BPA mogu imati učinke čak i pri vrlo niskim dozama (Lagarde i sur. 2015). S obzirom na to da hormoni prirodno prisutni u tijelu djeluju pri ekstremno niskim dozama, činilo se smisljeno da kemikalije koje oponašaju hormone čak i pri niskim dozama mogu ometati prirodne sustave tijela. Grafovi, odnosno krivulje, koje prikazuju odnos doze i odgovora testiranih ED-a slijede krivulju oblika slova “U”, što nalaže da ED-i pri ekstremno niskim i visokim dozama pokazuju zdravstvene učinke, dok pri srednjim dozama pokazuju mali učinak (Lagarde i sur. 2015).

Commented [VB17]: referenca

Iako je uočeni odnos doze i odgovora čest među prirodnim hormonima, a ova razina složenosti uobičajena za endokrini i neurološki sustav, ne uklapa se najbolje u okvire procjene rizika, koji se u velikoj mjeri oslanjaju na izračun razine praga izloženosti ispod kojeg se kemikalija može smatrati “sigurnom”. Toksikološka istraživanja usmjerena na visoke doze, primjerice pri profesionalnoj izloženosti, nisu posebno relevantna za tipične niske razine izloženosti ED-ima. Uz to, istraživanja vitamina i radijacije doprinijela su uspostavljanju fenomena poznatog kao hormeza koji je pojava pri kojoj štetna tvar pruža stimulatивne i korisne učinke na žive organizme kada je količina štetne tvari (Pickrell J. A. 2009).

Commented [VB18]: referenca



Sve u svemu, ovi rezultati zadali su udarac ideji da se zdravstveni učinci kemikalija u malim dozama mogu ekstrapolirati linearno iz učinaka uočenih pri visokim dozama, zbog čega je od otkrića štetnog djelovanja ED-a do njihove regulacije i povlačenja iz proizvodnje prošlo više vremena nego li je očekivano. Iako znanstvene i političke rasprave oko ED-a nipošto nisu okončane, podizanje svijesti javnosti promijenilo je zahtjeve potrošača, što je proizvođače navelo da se prilagode zahtjevima tržišta i u skladu s tim suzbiju uporabu onih endokrinih disruptora koji predstavljaju opasnost za ljudsko zdravlje (Schug i sur. 2016). Primjerice, iako regulatorna tijela Sjedinjenih Država nisu službeno ograničila upotrebu BPA, svijest javnosti o endokrinoj aktivnosti kemikalije uslijedila je postupnim izbacivanjem BPA iz proizvoda kao što su boce za vodu i proizvodi za djecu. Dokumentirani učinci nekih kemikalija, kao što su DES, DDT, PCB i dioksin, potaknuli su regulatorne mjere ograničavanja izloženosti ljudi zbog štetnih učinaka na zdravlje. Mnogi drugi potencijalni ED-i, uključujući mješavine kemikalija i izloženost kemikalijama u kombinaciji s promjenom prehrane i stresom, još uvijek se proučavaju te se mnogi od tih spojeva još uvijek koriste u potrošačkim proizvodima (Vogel 2009).

Commented [VB19]: referenca

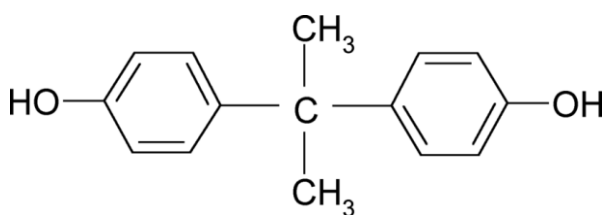
U tandemu s poljem istraživanja endokrinih disruptora razvijalo se i područje poznato kao razvojno podrijetlo zdravlja i bolesti (*Developmental Origins of Health and Disease – DOHaD*) te su oba polja imala korist od njihovih područja sinergije. U skladu s tim, pojavile su se i veze između istraživanja ED-a i novog polja epigenetike. Polja epigenetike i DOHaD pružaju uvid u potencijalni okvir za međugeneracijske učinke, kumulativne i kombinirane učinke te prozore osjetljivosti. Zajedno, ova područja istraživanja odgovaraju na važna pitanja i postavljaju nova. (Diamanti-Kandarakis 2009).

### **3.3. PREGLED ED-a S NEUROTOKSIČNIM DJELOVANJEM, NJIHOVI IZVORI I MEHANIZMI DJELOVANJA**

Jedan od čimbenika multifaktorijske etiologije neurorazvojnih poremećaja izloženost je endokrinim disruptorima (Schug i sur., 2015). Poremećaji endokrinog sustava utječu na neuroendokrinu kontrolu hormonske signalizacije i promijenjenu kontrolu neurotransmitera nad funkcijom živčanog sustava, što dovodi do temeljnih promjena u ponašanju koje se mogu odraziti na pamćenje, učenje i društvene interakcije itd. Četiri su glavne klase endokrinih disruptora s dokazanim utjecajem na neurorazvoj, a to su: bisfenol A (BPA), poliklorirani bifenili (PCB-i), organofosfati i polibromirani difenil eteri (PBDE-i) (Nesan i Kurrasch 2020).

### 3.3.1. Bisfenol A (BPA)

BPA spoj je koji se koristi u proizvodnji plastike i epoksi smola koje se nalaze u slojevima koji oblažu mnoge posude za hranu i piće, igračkama, medicinskim cijevima te zubnim plombama i brtvilima. Smatra se da je jedan od najkorištenijih ED-a koji je ujedno privukao i najviše pažnje u javnosti. Nedvojbeno je najbolje istražen ED te je, kad je u pitanju proizvodnja, BPA jedna od najčešćih industrijskih kemikalija koje se proizvode diljem svijeta ( Schug i sur. 2016). Strukturu [BPA] čine dva benzenska prstena spojena središnjim ugljikom sa hidroksilnom skupinom supstituiranom na svakom prstenu (Nesan i Kurrasch 2020).



Slika 1. Kemijska struktura spoja bisfenol A. Preuzeto s ResearchGate 2002.

Strukturno je slična estradiolu, najaktivnijem estrogenskom hormonu kojeg uglavnom luče jajnici (Eugene S. G. 1986), a osim što kontrolira reproduktivne funkcije, estradiol modulira kognitivne funkcije životinja i ljudi (Luine 2014). Poput većine hormona i ED-a, BPA pokazuje nemonotonu krivulju doze i odgovora u obliku slova U, s relativno niskim i visokim dozama koje pokazuju izraženije učinke od srednjih doza (Nesan i Kurrasch 2020).

BPA je prvotno identificirana kao spoj s estrogenskim djelovanjem, najpoznatija po svojoj sposobnosti antagoniziranja podtipova estrogenskih receptora (ER) i androgenih receptora (AR), no kasnije su utvrđeni i neestrogenski i neandrogeni utjecaji putem vezanja za receptor štitnjače (TR), glukokortikoidni receptor, G protein – vezani receptor, GPR30 i receptor aktiviran proliferatorom peroksisoma  $\gamma$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*

Commented [VB20]: može slike strukture navedenih spojeva, navesti izvor slike

$\gamma$  - PPAR $\gamma$ ) (Nesan i Kurrasch 2020). Kliničke i epidemiološke studije su istražujući potencijalne veze između BPA i neurorazvojnih poremećaja kod ljudi opetovano utvrdile korelacije između rane izloženosti BPA i razvojnih poremećaja, poput ADHD-a i ASD-a (Welch i Mulligan 2022). BPA može slobodno prolaziti placentalnu barijeru tijekom trudnoće, a u ljudskim embrijima otkrivena je već mjesec i pol nakon začeća (Nesan i Kurrasch 2020).

Commented [VB21]: reference

Istraživanja na beskralježnjacima i kralježnjacima otkrila su kako izloženost BPA u razvojnom razdoblju može narušiti razne aspekte razvoja neurona, uključujući proliferaciju i diferencijaciju neuralnih matičnih stanica, formiranje sinapsi i sinaptičke plastičnosti, rezultirajući neuronskim fenotipovima za koje se smatra da manifestiraju temeljne promjene u ponašanju asociirane s neurorazvojnim poremećajima. Neke od uočenih promjena ponašanja na modelnim organizmima tretiranih s BPA uključuju promjenjenu lokomotornu aktivnost, poremećaje učenja i pamćenja te ponašanje nalik anksioznosti (Welch i Mulligan 2022).

Sve u svemu, iako je potreban oprez pri prevodenju nalaza životinjskog modela na ljudske obrasce ponašanja, postoji neminovna sličnost rezultata izloženosti BPA u razvojnom razdoblju kod glodavaca, riba zebrica i učinaka uočenih kod djece s relativno visokom prenatalnom/perinatalnom izloženosti BPA (Nesan i Kurrasch 2020). Neurorazvojni učinci u životinjskim modelima, povezani s niskim i s visokim dozama izloženosti BPA tijekom razvoja, započinju s prekidima u razvoju neuralnih matičnih stanica, šireći se na rast aksona, oslabljenu dendritogenezu i promijenjenu sinaptičku plastičnost. Posebno osjetljive regije mozga na izloženost BPA, odnosno na razvojne endokrine poremećaje, su hipotalamus i hipokampus. Primjerice, istraživanja na zebricama i miševima pokazala su da gestacijska izloženost niskoj dozi BPA potiče prijevremeni početak neurogeneze hipotalamusa, dok s druge strane u hipokampusu veće doze BPA smanjuju neurogenezu *in vivo* i u kulturi neurona (Kim i sur. 2009). Prenatalna izloženost BPA uzrokuje i smanjenu ekspresiju ER $\beta$  u hipokampusu, a u hipotalamusu dolazi do promjene spolno dimorfne ekspresije kod štakora koji su tijekom trudnoće bili izloženi BPA (Nesan i Kurrasch 2020).

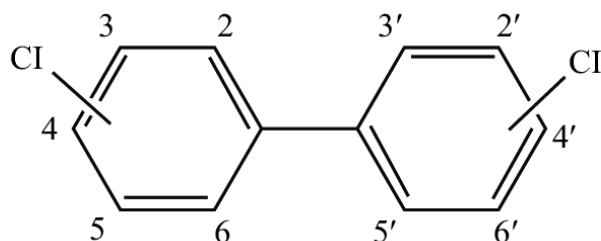
Commented [VB22]: reference

Commented [VB23]: reference

### 3.3.2. Poliklorirani bifenili (PCB-i)

Poliklorirani bifenili (PCB) endokrini su disruptori izvorno proizvedeni radi primjene u proizvodnji električne opreme kao što su mehanička sredstva za hlađenje, hidraulične tekućine, električni transformatori, kondenzatori i slično. Svi PCB-i dijele zajedničku dvostruku benzenu (bifenilnu) prstenastu strukturu koja na razne načine može biti supstituirana atomima klora. Koplanarni PCB-i nazivaju se još i dioksinima slični PCB-i jer oba spoja,

vežući se za isti receptor – arilni ugljikovodični receptor (AhR) – uzrokuju slične učinke (Nesan i Kurrasch 2020). Unatoč zabrani proizvodnje PCB-a koja je u zapadnim zemljama uvedena 1970-ih, PCB-i su zahvaljujući svojoj stabilnoj prirodi i tendenciji bioakumulacije u životinjama, još uvijek prisutni u okolišu, iako u manjem broju zahvaljujući provedbi zabrane (Nesan i Kurrasch 2020). Ovisno o strukturi iliti obliku izomera promatranog PCB-a, uočene su estrogenska, antiestrogenska ili androgena aktivnost.



Slika 2. Kemijska struktura polikloriranog bifenila. Preuzeto s ResearchGate 2015.

Dioksini su strukturno slični koplanarnim PCB-ima te se često karakteriziraju uz furane zbog sličnog mehanizma i učinaka djelovanja. Dioksini nastaju pri industrijskim reakcijama izgaranja i kao nusprodukt proizvodnje herbicida i izbjeljivanja papira klorom. Kao što je već rečeno, vežući se za AhR uzrokuju antiestrogenske učinke na spolne steroide i reproduktivne funkcije kao što su razvoj folikula jajnika i ovulacija (Craig i sur. 2011).

PCB-i i dioksini placentom mogu utjecati na razvoj embrija, a pronađeni su i u laktacijskim uzorcima. S obzirom da je riječ o lipofilnim molekulama ustrajno se zadržavaju u salu životinja i ljudi te zbog navedenih sposobnosti postoji velika vjerojatnost da će im fetus biti izložen u gestacijskom razdoblju, kritičnom za pravilan neurorazvoj (Nesan i Kurrasch 2020). Iako su strukturno slični hormonima štitnjače, ne vežu se za TR, no unatoč tome uzrokuju promjene velikih razmjera u ekspresiji i metabolizmu hormona štitnjače. To uključuje smanjenje ekspresije trijodtironina (T3) i tiroksina (T4), povećanje konverzije T3 u T4 i smanjenje cirkulirajućeg T4 što može dovesti do smanjene koncentracije T4 u mozgu (Nesan i Kurrasch 2020). Promjene u ekspresiji i metabolizmu hormona štitnjače, hipotireoza i hipertireoza, povezane su s velikim brojem neuroloških posljedica, od bipolarnog poremećaja, depresije i manjka kognitivnih funkcija do demencije u odraslih ljudi, stoga izloženost ED-ima koji remete pravilnu funkciju hormona štitnjače u prenatalnoj fazi može uzrokovati teška neurološka oštećenja (Bernal 2022).

Commented [VB24]: reference

Commented [VB25]: referenca

Commented [VB26]: reference

Commented [VB27]: referenca

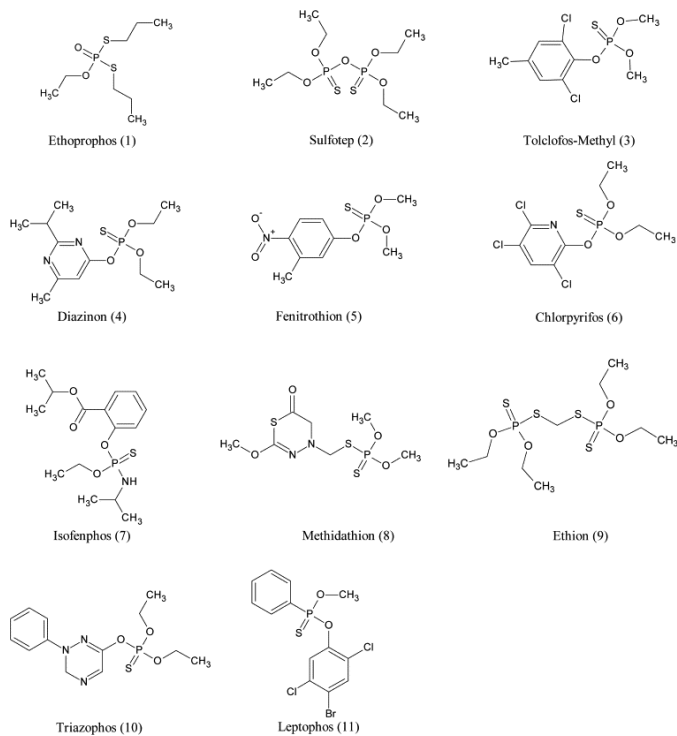
Studije iz proteklih deset godina sugeriraju da prenatalna izloženost PCB-u povećava rizik od neurorazvojnih poremećaja, posebice ASD-a i ADHD-a, uostalom povezana je i s povećanim rizikom od niske porođajne težine i mase, koja je jedan od prognostičkih pokazatelja lošeg neurološkog ishoda. (Klocke i Lein 2020). Uz navedeno, PCB-i mogu utjecati i na signalizaciju neurotransmitera, pokazano je da rana izloženost fetusa mijenja ekspresiju dopamina u prefrontalnom korteksu (Morse 1996).

Konačno, studije na životinjskim modelima potvrđuju neurobiheviornalne učinke razvojne izloženosti PCB-u slične onima uočenih kod ljudi. Na primjer, ovisno o izomeru, izloženost raznim PCB-ima ili dioksinu remeti prostorno učenje i motoričke sposobnosti kod štakora, a brojne studije uočile su i promjene u socioseksualnom ponašanju uslijed gestacijske ili laktacijske izloženosti dioksinu. To uključuje smanjenu društvenu interakciju i oslabljelo seksualno ponašanje u štakora i rezus makaki majmuna (Nesan i Kurrasch 2020). Međutim, jedno od ključnih pitanja koje ostaje neodgovoreno kad su u pitanju PCB-i jest, koji od 209 izomera ili koja smjesa izomera PCB-a i kojim točno mehanizmom pridonosi navedenim neurotoksičnim učincima (Klocke i Lein 2020).

### 3.3.3. Organofosfati

Organofosfati razred su endokrinih disruptora, koji se često mogu pronaći u pesticidima i herbicidima. Osovinu strukture čini fosfat s jednom dvostrukom i tri jednostruke veze s kisikom, koje mogu biti supstituirane na razne načine ovisno o vrsti organofosfata. Svi organofosfati djeluju na način da inhibiraju sposobnost enzima acetilkolinesteraze (AChE) da razgradi neurotransmiter acetilkolin (ACh), što dovodi do pojačanog vezanja ACh na sinapse i rezultira raznim simptomima od kojih su neki paraliza mišića, napadaji i gušenje uslijed zatajenja pluća (Nesan i Kurrasch 2020). Predloženo je još par mehanizama djelovanja ortofosfata, između ostalog ti mehanizmi uključuju inhibiciju  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, kao i smanjeni T4, inhibiciju pretvorbe T4 u T3 i sprječavanje unosa joda (Schug i sur. 2015).

Commented [VB28]: referenca



Slika 3. Kemijska struktura proučanih organofosfata iz pesticida. Preuzeto s ResearchGate 2014.

Organofosfati dijele se na one s reverzibilnim, kvazi-reverzibilnim ili ireverzibilnim učinkom, ovisno o trajanju njihovih učinaka i sposobnosti da se razgrade kako bi oslobodili ACh. Reverzibilni organofosfati koriste se u farmaceutske svrhe, za liječenje stanja poput neuromuskularnog bloka ili glaukoma dok se kvazi- i ireverzibilni organofosfati koriste kao pesticidi ili nervni agensi u kemijskom oružju (Nesan i Kurrasch 2020).

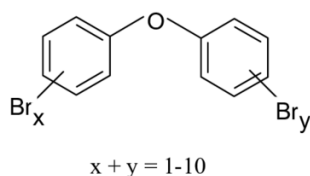
Studije koje su promatrale utjecaj izloženosti pesticidima na neurorazvoj i cjelokupno zdravlje novorođenčadi rođene u zajednici ovisnoj o agrikulturi u dolini Salinas (Kalifornija), pokazale su da je izloženost organofosfatnim pesticidima povezana s ADHD-om u petogodišnje djece. Štoviše, izloženost dvjema vrstama DDT-a, kod djece stare 12 ili 24 mjeseca, povezana je sa smanjenim indeksom mentalnog razvoja za 2 do 3 boda (Schug i sur. 2015). Osim DDT-a, slične učinke pokazuje i prenatalna izloženost klorpirifosu (CPF), pesticidu široke uporabe. Naime, istraživanje utjecaja visoke izloženosti CPF-u na strukturu mozga u djece u dobi od 5,9 do 11,2 godina, magnetskom je rezonancom utvrdilo povećanje višestrukih regija mozga, posebno onih koje su ključne u kognitivnim i bihevioralnim procesima, uključujući pažnju,

Commented [VB29]: reference

socijalnu kogniciju, nagrađivanje emocije i inhibitornu kontrolu. Općenito, razvojna izloženost CPF-u povezana je s nizom razvojnih i kognitivnih učinaka, uključujući smanjeni opseg glave i porođajnu težinu, abnormalne reflekse u novorođenčadi, poremećaje pažnje i značajno smanjen IQ u djetinjstvu (Schug i sur. 2015). Sve u svemu, bihevioralne studije na glodavcima i drugim životinjskim modelima podupiru nalaze kohortnih studija na ljudima i pružaju razlog za ekstenzivnija buduća istraživanja, s naglaskom na znakove hiperaktivnosti i anksioznosti (Nesan i Kurrasch 2020).

### 3.3.4. Polibromirani difenil eteri (PBDE-i)

Uz organofosfatne pesticide, PBDE-i su jedan od razred endokrinih disruptora najasociranijih s kognitivnim poremećajima (Özel i Rüegg 2023). Uglavnom se koriste kao usporivači plamena u zapaljivim materijalima, a građeni su od dva benzenska prstena povezana eterskom vezom sa središnjim atomom kisika. Benzenski prstenovi supstituirani su na jednom ili više mjesta s atomima broma te se na temelju toga razlikuju mono-, di-, tri-,..., deka- PBDE-i. Svi su PBDE-i lipofilni i vrlo otporni na razgradnju, kako u okolišu tako i u tijelu, što dovodi do njihove postojanosti i bioakumulacije, unatoč nedavnim mjerama za ograničavanje njihove proizvodnje (Nesan i Kurrasch 2020).



Slika 4. Kemijska struktura PBD-a. Preuzeto s ResearchGate 2007.

Gutanje i udisanje, najčešći su načini izloženosti ovom disruptoru te se prijenos s majke na fetus može odvijati putem placente ili dojenjem. Sam mehanizam odgovoran za endokrine poremećaje koje PBDE-i uzrokuju nije u potpunosti razjašnjen, no iz *in vivo* i *in vitro* studija poznato je da mogu djelovati kao ER i TR agonisti te kao AR antagonisti. Unatoč nerazjašnjenom mehanizmu djelovanja, brojne su studije utvrdile posebnu ranjivost mozga uslijed izlaganja toksičnim učincima PBDE-a. Studije na životinjama dokazale su da prenatalna i postnatalna izloženost PBDE-u smanjuje koncentracije cirkulirajućih hormona štitnjače u glodavcima i ljudskom fetusu (Lin i sur. 2011). Kod ženki štakora, gestacijska izloženost smanjuje težinu štitnjače, a kod mužjaka povećava rast štitnjače, dok je kod oba

Commented [VB30]: puni naziv u naslovu poglavlja

Commented [VB31]: reference

Commented [VB32]: reference

spola uočena promjena u rastu stanica štitnjače (Nesan i Kurrasch 2020). S obzirom da hormoni štitnjače posreduju u raznim neurorazvojnim procesima, poput proliferacije, diferencijacije i mijelinizacije, ne čudi što ovi učinci sa sobom vuku poremećaje u sazrijevanju neurona i staničnih citoskeleta kao i promjene u neurogenezi i sinaptogenezi.

Commented [VB33]: referenca

Kohortna istraživanja na djeci u dobi od 5 do 8 godina pokazala su korelaciju između gestacijske izloženosti PBDE-u i smanjene regulacije ponašanja i izvršnih funkcija, lošijih rezultata čitanja, poremećaja pažnje i impulsa te niži kvocijent inteligencije. S druge strane, u istoj studiji opažena je korelacija između izloženosti PBDE-u i poboljšanim vizualnim i prostornim učenjem (Voung 2017). Druge studije podupiru neke od ovih nalaza i ukazuju na mogućnost da se defekti postupno manifestiraju kako djeca stare (Nesan i Kurrasch 2020). Istraživanja na životinjskim modelima podupiru ove nalaze te uz jednu španjolsku studiju provedenu na novorođenčadi, pokazuju iznimno štetne i vrlo rano vidljive učinke posebice uslijed laktacijske izloženosti PBDE-u (Nesan i Kurrasch 2020). Sveukupno gledano, poremećaji pažnje, kognitivnih i izvršnih funkcija povezani su s PBDE-om, no potrebno je više istraživanja kako bi se postigao konsenzus s obzirom na varijabilnosti povezane s dozom, određenim izomerima ili kemijskim smjesama i prozorima izloženosti.

Commented [VB34]: referenca

Commented [VB35]: referenca

#### **4. ZAKLJUČAK**

Konstantno smo izloženi velikom broju ED-a, a dokazi iz epidemioloških studija pokazuju jasnu vezu između izloženosti ED-ima i neurorazvojnih poremećaja. Ovu vezu potvrđuju brojne *in vivo* i *in vitro* studije. Međutim, mehanizmi djelovanja samih disruptora nisu u potpunosti jasni, kao ni odgovor na mješavine kemikalija s kojima se svakodnevno susrećemo. Iz tih razloga istraživači rade na modeliranju složenih smjesa kako bi povećali relevantnost svojih otkrića, uostalom niti jedna trudna majka nije izložena samo BPA na primjer, te između ovih spojeva mogu postojati razne sinergičke interakcije budući da često dijele zajedničke ciljne putove, stoga je proučavanje složenih smjesa ključno za budućnost istraživanja ED-a.

Commented [VB36]: zaključak izvodite vi na temelju prethodno navedenih činjenica koje bi trebale biti potkrijepljene referencama u tekstu rada pa tu ne treba pisati reference

Jedan od općih mehanizama kojim bi se prenatalna i postnatalna izloženost mogla dovesti u poveznicu s neurorazvojnim promjenama kasnije u životu jest promjena epigenetskih markera te je fokus nedavnih istraživanja bio na sposobnosti endokrinih disruptora da metilacijom mijenjaju DNA. Nadalje, postaje sve jasnije da vrijeme izlaganja toksikantima iz okoliša može biti još važnije od doze jer istraživanja ukazuju na izuzetnu osjetljivost fetalnog razdoblja i godina ranog djetinjstva na neurotoksične učinke ED-a. Iz tih je razloga jedan od ciljeva



budućih istraživanja razviti sveobuhvatnu sliku učinaka ED-a u različitim vremenskim točkama i dozama kako bi se mogla ograničiti i spriječiti izloženost štetna za trudnice i djecu. Naglasak se stavlja i na približavanju znanstvenih otkrića javnosti i poboljšanju dijaloga između znanstvene i medicinske zajednice kako bi se uvele praktične implikacije ovih istraživanja, bilo da je u pitanju bolje razumijevanje neurorazvojnih poremećaja i pristupa njihovom liječenju ili dodatna regulacija proizvodnje ED-a.

Na kraju krajeva, samo područje istraživanja utjecaja endokrinih disruptora razvilo se na presjeku raznih područja u kojima su uočeni učinci ED-a te je uznapredovalo zahvaljujući integriranju rješenja iz područja kemije, neurologije, epigenetike, ekologije isl. a takav međudisciplinarni pristup potreban je i u budućim istraživanjima. Na primjer, ekološke studije na životinjama u njihovom prirodnom staništu pružaju paralelu kohortnim studijama na ljudima i bitne su za prikupljanje podataka o raznim mehanizmima, koji pružaju okvir za razvoj budućih ciljanih intervencija, strategija liječenja i promjena u zdravstvenoj politici. Interdisciplinarni naponi usmjereni na rješavanje ovih pitanja, primjerice iz područja neurobiologije i znanosti o okolišu, mogli bi pomoći u razotkrivanju načina na koje otrovi iz okoliša pokreću temeljne biološke mehanizme, što bi ujedno pomoglo i razumijevanju nekih od trenutnih nedosljednosti između rezultata studija na životinjskim modelima i ljudima, kad su u pitanju kemijski učinci na neurorazvoj i ponašanje.

Sve u svemu, temeljem dosadašnjih saznanja poznato je da su posljedice izloženosti ED-ima u kritičnom razdoblju neurorazvoja dalekosežne, a neki od mogućih ishoda su značajke ASD-a ADHD-a i ostalih neurorazvojnih poremećaja kad su u pitanju socijalno – bihevioralno funkcioniranje, poremećaj pažnje i kognitivni razvoj, uključujući smanjeni IQ i školski uspjeh. Potrebno je dodatno razumijevanje kad su u pitanju mehanizmi kojima ED-i utječu na neurorazvoj, kako bi se razvile odgovarajuće strategije prevencije i intervencije

## **5. LITERATURA**

Američka Psihijatrijska Udruga (2013): DSM-5 Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, (ur.) Vlado Jukić, Goran Arbanas

A Multimedia Assessment of the Environmental Fate of Bisphenol A – Slika 1.

Preuzeto s ResearchGate: [https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-bisphenol-A\\_fig4\\_228554307](https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-bisphenol-A_fig4_228554307) (pristupljeno 16.9.2023.)

An Overview of Brain Development (2021) <https://www.news-medical.net/health/An-Overview-of-Brain-Development.aspx> (pristupljeno 30.7.2023.)

Autism Spectrum Disorder (ASD) (2022) <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/hcp-dsm.html> (pristupljeno 22.7.2023.)

Bernal J. (2022): Thyroid Hormones in Brain Development and Function. U: Feingold K. R., Anawalt B., Blackman M. R., et al., (ur.) Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549> (pristupljeno 5.8.2023.)

Centers for Disease Control and Prevention, Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) (2022) <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/treatment.html> (pristupljeno 3.8.2023.)

Craig Z. R., Wang W., Flaws J. A. (2011): Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction*: 142(5):633-46.

Determination of Organophosphorus Pesticide Residues in Vegetables Using Solid Phase Micro-Extraction Coupled with Gas Chromatography-Flame Photometric Detector – Slika 3.  
Preuzeto s ResearchGate: [https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-the-studied-organophosphorus-pesticides\\_fig4\\_270345157](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-the-studied-organophosphorus-pesticides_fig4_270345157) (pristupljeno 16.9.2023.)

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.

Dickerson A. S. (2022): Prenatal socioenvironmental exposures and autism spectrum disorder: A web of confusion. *Child Development Perspectives*. 17(1): 32 – 38.

Eugene S. G. (1986): "Estradiol." *Analytical profiles of drug substances*, Academic Press, 15: 283-318.

Gilbertson M., Reynolds L. M. Hexachlorobenzene (HCB) in the eggs of common terns in Hamilton Harbour, ON. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1972; 7(6): 371–373.

Jobling S., Beresford N., Nolan M., Rodgers-Gray T., Brighty G. C., Sumpter J. P., Tyler C. R. (2002): Altered sexual maturation and gamete production in wild roach (*Rutilus rutilus*) living in rivers that receive treated sewage effluents. *Biol Reprod*. 66(2): 272-81.

Kajta M., Wójtowicz A. K. (2013): Impact of endocrine-disrupting chemicals on neural development and the onset of neurological disorders. *Pharmacol Rep*. 65(6): 1632-9.

Kim K., Son T. G., Park H. R., Kim S. J., Kim H. S., Kim H. S., Kim T. S., Jung K. K., Han S. Y., Lee J. (2009): Potencies of bisphenol A on the neuronal differentiation and hippocampal neurogenesis. *J Toxicol Environ Health A*.: 72(21-22)

Klocke C., Lein P. J. (2020): Evidence Implicating Non-Dioxin-Like Congeners as the Key Mediators of Polychlorinated Biphenyl (PCB) Developmental Neurotoxicity. *International Journal of Molecular Science* 21: 1013

Lagarde F., Beausoleil C., Belcher S. M. et al. (2015): Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environ Health* 14, 13.

Lin S. M., Chen F. A., Huang Y. F., Hsing L. L., Chen L. L., Wu L. S., Liu T. S., Chang-Chien G. P., Chen K. C., Chao H. R. (2011): Negative associations between PBDE levels and thyroid hormones in cord blood. *Int J Hyg Environ Health*. 214(2):115-20.

Luine V. N. (2014): Estradiol and cognitive function: Past, present and future. *Hormones and Behavior*. 66(4): 602-618.

McLachlan J. A. (2001): Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 22(3): 319-41.

Morris-Rosendahl D. J., Crocq M. A. (2020): Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 22(1): 65-72.

Morse D. C., Seegal R. F., Borsch K. O., Brouwer A. (1996): Long-term alterations in regional brain serotonin metabolism following maternal polychlorinated biphenyl exposure in the rat. *Neurotoxicology*: 17(3-4):631-8.

National Institutes of Health, Autism Spectrum Disorder (ASD) (2019)  
<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/autism> (pristupljeno 22.7.2023.)

Nesan D. i Kurrasch D. M. (2020): Gestational Exposure to Common Endocrine Disrupting Chemicals and Their Impact on Neurodevelopment and Behavior. *Annual Review of Physiology* 82: 177-202.

Norris D. O. i Carr J. A. (2013): *Vertebrate Endocrinology* (Peto izdanje), Academic Press, str. 1-22.

Özel F., Rüegg J. (2023): Exposure to endocrine-disrupting chemicals and implications for neurodevelopment. *Developmental medicine and child neurology*. 65(6): 1005-1011.

Owen, M., O'Donovan, M., Thapar, A., & Craddock, N. (2011): Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 198(3): 173-175.

Pickrell J. A. (2009): *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*. U: Gupta R. C. (ur.) *Radiation and Health Effects*, Academic Press, str. 381-392.

Polybrominated diphenyl ethers (PBDE)--new threats? - Slika 4. preuzeto s ResearchGate:  
[https://www.researchgate.net/figure/The-chemical-structure-of-polybrominated-biphenyl-ethers-PBDE\\_fig2\\_5914796](https://www.researchgate.net/figure/The-chemical-structure-of-polybrominated-biphenyl-ethers-PBDE_fig2_5914796) (pristupljeno 16.9.2023.)

Polychlorinated biphenyls – Slika 2. preuzeto s ResearchGate: [https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-PCBs-PCBs-polychlorinated-biphenyls\\_fig1\\_278046513](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-PCBs-PCBs-polychlorinated-biphenyls_fig1_278046513) (pristupljeno 16.9.2023.)

Schantz S. L., Widholm J. J., Rice D. C. (2003): Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environmental Health Perspectives*. 111: 357 – 376.

Schug T. T., Blawas A. M, Gray K., Heindel J. J., Lawler C. P. (2015): Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. *156(6)*: 1941-1951.

Schug T. T., Johnson A. F., Birnbaum L. S., Colborn T., Guillette L. J., Crews D. P., Collins T., Soto A. M., vom Saal F. S., McLachlan J. A., Sonnenschein C., Heindel J. J. (2016): Minireview: Endocrine Disruptors: Past Lessons and Future Directions. *Molecular Endocrinology*. 30(8): 833–847.

Semenza J. C., Tolbert P. E., Rubin C. H., Guillette L. J. Jr, Jackson R. J. (1997): Reproductive toxins and alligator abnormalities at Lake Apopka, Florida. *Environ Health Perspect*. 105(10): 1030-2.

Sonuga-Barke E. J. S., Becker S. P., Bölte S., Castellanos F. X., Franke B., Newcorn J. H., Nigg J. T., Rohde L. A., Simonoff E. (2022): Annual Research Review: Perspectives on progress in ADHD science – from characterization to cause. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 64(4): 506 – 532.

Tomasović M., Mišetić I., Skelin Glavaš A., Jelovina I. (2023): Neurorazvojni poremećaji: izazovi i mogućnosti. *Liječnički vjesnik*. 145: 1 – 32.

Vogel S. A. (2009): The politics of plastics: the making and unmaking of bisphenol a "safety". Am J Public Health. 99(3): S559-66.

Vuong A. M., Braun J. M., Yolton K., Xie C., Webster G. M., Sjödin A., Dietrich K. N., Lanphear B. P., Chen A. (2017): Prenatal and postnatal polybrominated diphenyl ether exposure and visual spatial abilities in children. Environ Res. 153:83-92.

Welch C., Mulligan K. (2022): Does Bisphenol A Confer Risk of Neurodevelopmental Disorders? What We Have Learned from Developmental Neurotoxicity Studies in Animal Models. International Journal of Molecular Science. 23(5): 2894.

Wisevoter, Autism Rates by Country (2023) [https://wisevoter.com/country-rankings/autism-rates-by-country/#tracker\\_introduction](https://wisevoter.com/country-rankings/autism-rates-by-country/#tracker_introduction) (pristupljeno 22.7.2023.)

World Population Review ADHD Rates by Country (2023) <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/adhd-rates-by-country> (pristupljeno 3.8.2023.)

## **6. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 28.3.2001. godine u Zadru, gdje sam završila Osnovnu školu Šimuna Kožičića Benje i Osnovnu glazbenu školu Blagoje Bersa 2015. godine te položila ispit DELF (Diplôme d'Etudes en Langue Française) A2 razine. Iste godine upisala sam Opću gimnaziju Jurja Barakovića i Srednju glazbenu školu Blagoje Bersa. Maturirala sam 2019. godine u Općoj

gimnaziji Jurja Barakovića i potom upisala Preddiplomski sveučilišni studij Biologija na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 2020. godine članica sam Udruge studenata biologije – BIUS te od 2021. vodim BIUS-ovu sekciju za gljive. U akademskoj godini 2020./2021. sudjelovala sam u provođenju praktikumske nastave na zoologijskom zavodu Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu.