

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
HORMONSKI MOTILCI
V VSAKDANJEM ŽIVLJENJU

TINA DEŽELAK

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Hormonski motilci v vsakdanjem življenju
(Endocrine disruptors in everyday life)

Ime in priimek: Tina Deželak
Študijski program: Biodiverziteta
Mentor: prof. dr. Elena Bužan
Somentor: dr. Felicita Urzi

Koper, november 2021

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Tina DEŽELAK

Naslov zaključne naloge: Hormonski motilci v vsakdanjem življenju

Kraj: Koper

Leto: 2021

Število listov: 42

Število slik: 7

Število tabel: 11

Število referenc: 59

Mentor: prof. dr. Elena Bužan

Somentor: dr. Felicita Urzi

Ključne besede: hormonski motilci, hormoni, škodljivi učinki, endokrini sistem

Izvleček: Hormonski motilci so snovi, ki v večini prehajajo v okolje s pomočjo človeških dejavnosti na področjih industrije, agrikulture, proizvodnje hrane, pijač, kozmetičnih in farmacevtskih produktov. Hormonski motilci ne uhajajo le v okolje, prehajajo tudi v telesa živih organizmov. V živalsko telo lahko prehajajo skozi telesno površino ali z zaužitjem (prek hrane in tekočine). Te snovi so po zgradbi podobne živalskim hormonom, zato v telesu povzročajo motnje v delovanju endokrinega sistema. Te se kažejo kot motnje v proizvodnji, vezavi, prenosu in nihanju količine hormonov. Hormonski motilci imajo tako vpliv na vse telesne procese, ki so vezani na delovanje hormonov. Motnje v delovanju endokrinega sistema vodijo k razvoju bolezni in pospešenem slabšanju že obstoječih bolezenski stanj. Hormonski motilci so eksogene snovi, za katere je bilo že večkrat dokazano kako nevarne so tako za okolje, kot za ljudi same.

V prihodnosti bi bilo potrebno posvetiti več časa za razvoju novih tehnik, ki bi preprečevale uhajanje hormonskih motilcev v okolje in prehajanje teh snovi v organizme.

Key document information

Name and SURNAME: Tina DEŽELAK

Title of the final project paper: Endocrine disruptors in everyday life

Place: Koper

Year: 2021

Number of pages: 42

Number of figures: 7

Number of tables: 11

Number of references: 59

Mentor: Prof. Elena Bužan, PhD

Co-Mentor: Felicita Urzi, PhD

Keywords: hormone disruptors, hormones, adverse effects, endocrine system

Abstract: Endocrine disruptors are substances, many of which have released into the environment through human activities in industry, agriculture, food, cosmetics, and pharmaceutical production. Endocrine disrupting substances leak into the environment and they can also penetrate the bodies of the living organisms. These substances can enter the animal's body via the body surface or by ingestion (via food and liquid). They are structurally like hormones, these similarities can cause disturbances in the function of the endocrine system, and they manifest themselves as disturbances in hormone production, binding, transmission, and fluctuations. Because of that hormone disruptors have an impact on all bodily processes that are tied to the action of hormones. Endocrine system disorders lead to the development of the disease and the accelerated deterioration of pre-existing conditions. Hormone disruptors are exogenous substances that have been repeatedly proven to be dangerous for both the environment and humans.

In the future, we should devote more time to the development of new techniques to prevent the release of endocrine disruptors into the environment and their penetration into organisms.

ZAHVALA

Ob zaključku študijskega programa Biodiverziteta se iskreno zahvaljujem svoji somentorici dr. Feliciti Urzi in mentorici prof. dr. Eleni Bužan za nesebično predajanje znanja in vso strokovno pomoč ter podporo.

KAZALO VSEBINE

1 UVOD	1
1.1 Hormoni.....	2
1.2 Hormonski motilci.....	3
1.2.1 Najbolj razširjeni hormonski motilci.....	3
1.3 Viri hormonskih motilcev in stabilnost v okolju.....	16
1.4 Posledice endokrinih motilcev	18
1.5 Delovanje hormonskih motilcev.....	18
1.6 Absorpcija hormonskih motilcev pri živih organizmih.....	20
1.7 Izločanje hormonskih motilcev iz telesa	20
2 UPORABNI DEL.....	20
2.1 Vpliv hormonskih motilcev na ljudi in prostoživeče živali.....	20
2.2 Študije in raziskave.....	22
2.2.1 BPA	22
2.2.2 Pesticidi	23
3 ZAKLJUČEK	26
4 LITERATURA	28

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica 1: Poimenovanje in struktura bisfenola A	4
Preglednica 2: Poimenovanje in struktura bisfenola S	6
Preglednica 3: Poimenovanje in struktura metilparabena	7
Preglednica 4: Poimenovanje in struktura dibutil ftalata.....	9
Preglednica 5: Poimenovanje in struktura dikloro difenil trikloroetana.....	10
Preglednica 6: Poimenovanje in struktura propil galata.....	12
Preglednica 7: Poimenovanje in struktura butiliran hidroksianizola.....	14
Preglednica 8: Poimenovanje in struktura najbolj razširjenih UV filtrov	15
Preglednica 9: BPA vrednosti nekaterih živil iz raziskave.....	23
Preglednica 10: pH in BPA vrednosti živil	23
Preglednica 11: Imena, nameni in učinki nekaterih pesticidov	25

KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV

Slika 1: Strukturna formula bisfenola A.....	4
Slika 2: Strukturna formula bisfenola S	5
Slika 3: Strukturna formula metil parabena.....	7
Slika 4: Strukturna formula dibutil ftalata.....	8
Slika 5: Strukturna formula dikloro difenil trikloroetana.....	10
Slika 6: Strukturna formula polipil galata	11
Slika 7: Strukturni formuli BHA izomerov; 2-tert-butil-4-hidroksianizol (levo) in 3-tert-butil-hidroksianizol (desno).....	13

SEZNAM KRATIC

BHA, E320- butiliran hidroksianizol

BPA – bisfenol a

BPA – *free* – brez bisfenola a

BPS – bisfenol s

BSTFA – N, O-bis-(trimetilsilil)trifluoroacetamid (derivatizirajoče sredstvo, za derivatizaciji estrogenih steroidov)

DBP – dibutil ftalat

DDT – dikloro-difenil-trikloroetan

E218 – metilparaben

E310 – propil galat

INCI – mednarodno uveljavljen sistem označevanja kozmetičnih izdelkov (International nomenclature cosmetic ingredient)

IUPAC – mednarodna zveza za čisto in uporabno kemijo (The international union of pure and applied chemistry)

PCB – poliklorirani bifenili

RNA – ribonukleinska kislina

UNEP – združba narodov za okolje (United nations environment programme)

UV – ultravijolični žarki

WHO – svetovna zdravstvena organizacija

1 UVOD

Starostno in zdravstveno stanje populacije pomembno vpliva na potrošniško in farmacevtsko politiko. Z dvigovanjem pričakovane življenjske dobe, se dviguje tudi življenjski standard, potrebe in pričakovanja ljudi. Rezultati zahtev potrošnikov vodijo do nenehne modernizacije in razvoja nove tehnologije tako v farmaciji, kot v drugih industrijskih panogah. Posledično narašča tudi število odpadkov in vnos škodljivih snovi v okolje.

Onesnažila, ki so v veliki meri stranski produkt farmacevtske industrije, vstopajo v okolje, kjer lahko privedejo do katastrofalnih posledic na vseh ravneh biološke organizacije. Mnoge snovi, ki vstopajo v okolje negativno vplivajo na zdravje organizmov v okolju. Poznane so kemične snovi, ki lahko vplivajo na endokrini sistem ali hormone in s tem na hormonsko ravnovesje v živih organizmih, ki uravnavajo presnovo in delovanje celotnega telesa. Takšne snovi uvrščamo med endokrine motilce oziroma hormonske motilce. Hormonski motilci so lahko naravnega in/ali umetnega izvora. Pojavljajo se v različnih kategorijah kemikalij in snoveh, ki se uporabljajo v industriji za proizvodnjo številnih potrošniških izdelkov, v farmacevtski industriji, v fitofarmacevtskih sredstvih in kot stranski produkt industrijske proizvodnje.

Hormonski motilci so snovi, ki na različne načine negativno vplivajo na hormonsko ravnovesje v živih organizmih.

Veliko raziskav in študij, ki so se osredotočale na identifikacijo hormonskih motilcev, se je začelo že leta 1995. Ugotovitve so privedle do spoznanja, da tovrstne snovi, vplivajo na organizme na takšen način, da oponašajo delovanje naravnih hormonov kot so estrogen, testosteron in estradiol ter negativno vplivajo na zdravje organizmov. Na podlagi dokazov, ki so bili pridobljeni z znanstvenimi raziskavami, so se številne države odločile za prepoved oziroma omejitev uporabe nekaterih kemikalij (npr. alkifenol disulfidni polimer, DDT, PCB in sintetični hormon dietilstilbestrol), ki vplivajo na delovanje endokrinega sistema. Večina drugih pa je zaradi premalo dokazov še vedno v široki uporabi (EFSA 2013).

1.1 Hormoni

Hormoni so snovi, ki v živalskem telesu delujejo kot kemični obveščevalci. V krvni obtok se izločajo iz endokrinih žlez, ki so sestavni del endokrinega sistema.

Faze nastajanja peptidnih hormonov (npr. inzulin, glukagon, amilin) so podobne fazam nastanka proteinov; glavni začetni del procesa je prepis gena, ki določa ta hormon. Torej sinteza hormonov poteka v celici (znotrajcelično). Ob dražljaju tkiva, katerega sestavni del je celica, se hormoni sproščajo iz celice z eksocitozo (Jason 2002).

Steroidni hormoni (npr. estrogen, testosteron, estradiol), se sintetizirajo iz holesterola. S številnimi zaporednimi biokemičnimi reakcijami, ki se vršijo na plazemski membrani mitohondrija, je pretvorba holesterola v pregnenolon; prvi korak sinteze steroidov pri vretenčarjih. Pregnenolon je prekursor drugih hormonov, kar pomeni da so vsi humani steroidi sintetizirani v seriji konverzij, za katere je nujna prisotnost večjega števila različnih encimov. Encimi, ki so v različnih korakih procesa prisotni, vplivajo na končni produkt. Končni steroidi se najpogosteje sproščajo takoj po sintezi z difuzijo v celično okolje, izjemni so primeri, ko se tej shranjujejo v celici (Holst in sod. 2004).

Amini hormoni (npr. tiroksin, adrenalin, dopamin) izvirajo iz ene same aminokisliline; triptofana ali tirozina (Choksi in sod. 2003).

Žleze, ki proizvajajo in izločajo hormone v natančno določenih količinah omogočajo kasnejši prenos le-teh do tarčnih tkiv ali organov. Le-ti se do tarčnega mesta prenašajo bodisi prosto po krvi ali vezani na prenašalna proteine v krvožilnem sistemu, po limfi ali medcelični tekočini. Ob prihodu hormona na tarčni organ, se hormoni vežejo na specifične proteinske receptorje, ki se nahajajo na zunanji membrani celice. Izjema so receptorji za steroidne hormone, ki se nahajajo neposredno v celičnem jedru. Vezava hormona na receptor deluje na principu »ključ-ključavnica«, kar zagotavlja specifično vezavo za par receptor- hormon (Jason 2002).

Princip »ključ-ključavnica« zagotavlja, da vsaka vrsta hormona aktivira točno določen receptor, ki povzroči kaskado biokemičnih reakcij znotraj celice – le ti se lahko manifestirajo v 'najenostavnejših' oblikah (kot so lahkota), vplivajo pa tudi na kompleksnejše procese kot so celična diferenciacija med embrionalnim razvojem in oblikovanje organov, proces staranja ter na uravnavanje in delovanje tkiv in organov.

Glavna funkcija hormonov je nadzorovanje fizioloških funkcij, vendar poleg nadzorovanja vplivajo tudi na usklajevanje funkcij med sistemi in tako urejajo ravnovesje hormonov

(homeostazo) v živalskem telesu. Za preprečevanje nepravilnosti v delovanju endokrinega sistema, so hormoni sposobni nadzorovanja lastnega izločanja z negativno povratno zanko (Jason 2002).

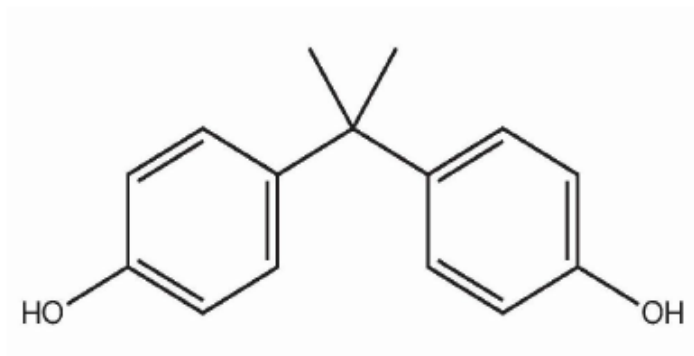
1.2 Hormonski motilci

Definicija hormonski motilci je dokaj nova, prvič se je znanstvenikom zdelo potrebno definirati in raziskati vpliv hormonskih motilcev v začetku leta 1990. Razumevanje vplivov in odkrivanje kemikalij, ki bi potencialno sodile med hormonske motilce je od leta 1991 močno naraslo. Ena prvih definicij iz leta 1991, je hormonske motilce opredelila, kot »Veliko število umetnih kemičnih snovi, ki so se sprostile v okolje, kot tudi nekaj naravnih kemičnih snovi, lahko motijo endokrini sistem živali in ljudi. Med temi so obstojne, bioakumulativne, organohalogene spojine, ki vključujejo nekatere pesticide (fungicide, herbicide in insekticide) in industrijske kemikalije, druge sintetične izdelke in nekatere kovine« (Wagner in Oehlmann 2011). V novejši literaturi je definicija hormonskega motilca zabeležena kot: »Je katerakoli kemikalija, katere lastnost je, da neposredno in posredno vzajemno deluje z endokrinim sistemom in njene posledice se kažejo kot vpliv na hormonalni sistem, tarčne organe ali tkiva« (Barlow in sod. 2010). V splošnem je večini definicij skupno dejstvo, da so hormonski motilci eksogene snovi, ki vplivajo na delovanje endokrinega sistema živali oziroma sintezo, sekrecijo, transport, vezavo in delovanje naravnih hormonov v telesu (Kavlock in sod. 1996).

1.2.1 Najbolj razširjeni hormonski motilci

Bisfenol A

Bisfenol A ali BPA so organske sintetične spojine z dvema fenolno funkcionalnima skupinama, ki sta med seboj povezani z dimetilmetilensko skupino (Staples in sod. 1998).

**Slika 1:** Strukturna formula bisfenola A(Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bisphenol_A_skeletal.png)**Preglednica 1:** Poimenovanje in struktura bisfenola A

Molekulska formula	$C_{15}H_{16}O_2$
Molska masa	228,29 g/mol
IUPAC poimenovanje	4,4'-dihidroksi-2,2-difenilpropan
Druga imena	BPA 2,2-bis(4-hidroksifenil)propan
Izgled / struktura	Beli/umazano beli drobni prah

(Povzeto po Staples in sod., 1998).

Zgodovina, uporaba in vpliv na žive organizme:

Bisfenol A je bil prvič sintetiziran že leta 1891. V letih 1930 je bilo narejenih več raziskav na podlagi katerih so znanstveniku ugotovili, da bi BPA lahko uporabili kot sintetični estrogen (Staples in sod. 1998). Leta 1940 so odkrili novo snov, s katero so nadomestili BPA, ki je bil do tedaj predpisan predvsem nosečnicam kot terapija. Med leti 1940 in 1950 so odkrili nove načine uporabe BPA – vse bolj pogosto se je pojavljal v industrijskih plastičnih proizvodih. Uporabljen je bil kot sestavni del polikarbonatne plastike. S

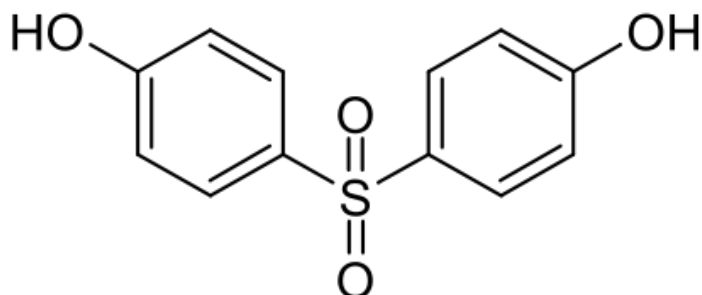
povečevanjem uporabe plastike v živilski industriji, predvsem za shranjevanje tekočine in hrane se je razširila tudi prisotnost tega onesnažila v okolju.

BPA je dodan kot primes v plastiki, ki je tudi danes namenjena shranjevanju živil in drugim plastičnim izdelkom, saj se z njim pridobi večjo trdoto končnega produkta.

Študije so dokazale, da lahko BPA prehaja v živila, ki so v neposrednem stiku s snovjo in z nadaljnjim zaužitjem le-teh pride v živalsko telo. Z raziskavami so dokazali, da se izločanje BPA v živila pospešuje s segrevanjem embalaže (Rubin 2011).

Bisfenol S

Bisfenol S je organska spojina, ki ima dve fenolni funkcionalni skupini, na sredini pa ju povezuje sulfonilna skupina. Spada med bisfenole in je podoben bisfenolu A. Bisfenol S je splošno poznan pod kratico BPS (Grignard in sod. 2012).



Slika 2: Strukturna formula bisfenola S

(Vir: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=bisphenol+S&title=Special%3ASearch&go=Go&ns0=1&ns6=1&ns12=1&ns14=1&ns100=1&ns106=1#/media/File:Bisphenol_S.svg)

Preglednica 2: Poimenovanje in struktura bisfenola S

Molekulska formula	$C_{12}H_{10}O_4S$
Molska masa	250,27 g/mol
IUPAC poimenovanje	4,4'-sulfonildifenol
Druga imena	BPS bis (4-hidroksifenil) sulfon
Izgred / struktura	Prosojno beli kristali rahlo šilaste oblike

(Povzeto po Pivnenko in sod. 2015)

Zgodovina, uporaba in vpliv na žive organizme:

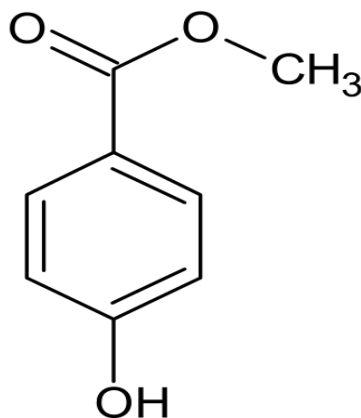
Bisfenol S je bil prvič sintetiziran leta 1869. Takrat je bil sintetiziran in narejen z namenom uporabe v sintetičnih barvah. Uporaba bisfenola S se je s časom razširila. Ugotovili so, da utruje razna maziva, zato so ga začeli dodajati v lepila in smole, ki so bile uporabljene kot vezivno sredstvo v embalažah in drugih izdelkih iz umetnih snovi (Rochester in Bolden 2015).

Zaradi vedno večje osveščenosti so se proizvajalci plastike in plastičnih embalaž, odločili za *BPA-free* proizvodnjo, kar pomeni, da so bisfenol A v izdelkih nadomestili z drugimi bisfenoli – le-ti imajo primes s podobno funkcijo kot bisfenol A. Največkrat bisfenol S nadomešča, mnogo let uporabljen, bisfenol A.

Vse bolj pogosta uporaba bisfenola S je spodbudila mnoge raziskave, ki so pod drobnogled postavile vpliv bisfenola S na organizme, ki so v stiku s to snovjo. Rezultati raziskav so pokazali, da je bisfenol S v primerjavi z bisfenolom A močnejši inhibitor testosterona. Primerjali so tudi estrogenski vpliv, ki ga ima na živali in ugotovili, da ima bisfenol A veliko močnejši vpliv v primerjavi z bisfenolom S (Eladak in sod. 2015).

Metilparaben

Metilparaben sodi med parabene, ti so estri p-hidroksibenzojske kisline.



Slika 3: Strukturna formula metil parabena

(Vir: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=Methylparaben&title=Special%3ASearch&go=Go&ns0=1&ns6=1&ns12=1&ns14=1&ns100=1&ns106=1#/media/File:Methylparaben.svg>)

Preglednica 3: Poimenovanje in struktura metilparabena

Molekulska formula	$C_8H_8O_3$
Molska masa	152,149 g/mol
IUPAC poimenovanje	Metil 4-hidroksibenzoat
Druga imena	Metil p-hidroksibenzoat Metil paraben E 218
Izged / struktura	Bel/prozoren prah

(Povzeto po Darya in sod. 2017)

Zgodovina, uporaba in vpliv na žive organizme:

Zaradi specifičnih lastnosti se že več desetletij uporabljajo v farmacevtski in kozmetični industriji. Zaradi specifičnih lastnosti, ki preprečujejo mikrobovno aktivnost, so uporabni kot konzervansi (Darbre in sod. 2004).

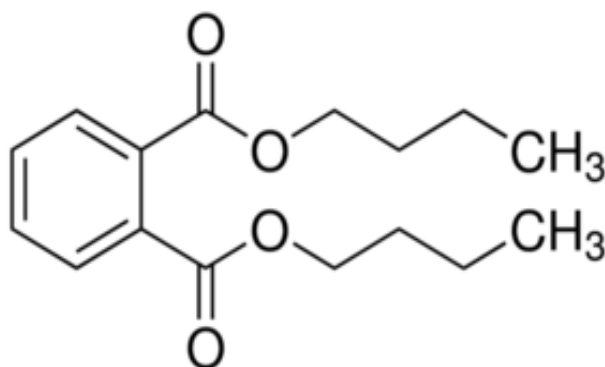
Danes se, kot tudi vsi ostali parabeni, uporablja tako v kozmetični kot tudi v živilski industriji kot konzervansi.

Z pomočjo raziskav so ugotovili, da se s podaljševanjem dolžine alkilne skupine parabenom povečuje estrogenska aktivnost, in s tem negativen vpliv na živalsko telo (Monneret 2017). Večina parabenov je lahko hitro privzetih v telo. Prav tako so hitro presnovljeni in izločeni, kar pomeni da se v telesu ne nalagajo in se ne zadržujejo veliko časa. V živalsko telo lahko prihajajo preko kože in z zaužitjem, kjer so hitro absorbirani v prebavnem traktu (Soni in sod. 2005).

Proizvodnja: Pridobivamo jih z esterifikacijo p-hidroksibenzojske kisline z določenim alkoholom v prisotnosti kisline, ki deluje kot katalizator. Nato natrijev lug uporabimo kot nevtralizator za kislino. S pomočjo ohlajanja, centrifugiranja in sušenja z vakuumom privedemo, da se produkt kristalizira (Andersen 2008).

Dibutil ftalat

Najbolj uporabljenih je 11 ftalatov ; med katerimi je tudi dibutil ftalat. Skupno vsem je osnovna strukturna zgradba z enim benzenskim obročem (Guess in sod. 1967).



Slika 4: Strukturna formula dibutil ftalata

(Vir: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=Special:Search&search=dibutyl+phthalate&fulltext=1&ns0=1&ns6=1&ns12=1&ns14=1&ns100=1&ns106=1#/media/File:Di-n-butylphthalate_Structural_Formula.svg)

Preglednica 4: Poimenovanje in struktura dibutil ftalata

Molekulska formula	$C_{16}H_{22}O_4$
Molska masa	278,34 g/mol
IUPAC poimenovanje	Dibutil ftalat
Druga imena	DBP 1,2-benzen-dikarboksilat
Izged / struktura	Prozorna/rahlo rumena tekočina

(Povzeto po Guess in sod. 1967)

Zgodovina, uporaba in vpliv na žive organizme:

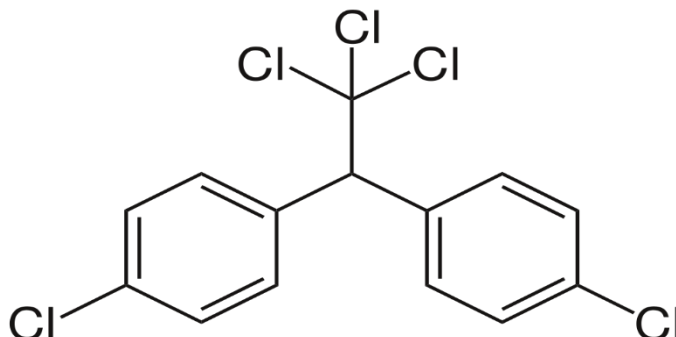
So mehčalci v trdih materialih ter plastifikatorji. So tekočine, ki jih dodajajo plastičnim polimerom za povečevanje njihove prožnosti. Dibutil ftalat se nahaja v mnogih predmetih, ki nas obdajajo: kot sestavni deli najrazličnejših plastik za shranjevanje živil, kot sestavni deli predmetov za osebno higieno, oblačil in igrač (Hauser 2005).

Dibutil ftalat lahko prehaja v telo na različne načine: z zaužitjem živil, ki so bila v neposrednem stiku s ftalati in so tako prešli v živilo samo. Obstajajo redki primeri, ko dibutil ftalat prehaja v telo z dihanjem oziroma prek dihalnih poti – to se zgodi, ko je snov v zraku v obliki hlapov ali praha (Heudorf in sod. 2007).

Proizvodnja: dibutil ftalat se pridobiva z reakcijo med ftalanhidridom in n-butanolom, ob prisotnosti žveplove kisline, ki služi kot katalizator. Pridobljeni presežek alkohola zbirajo in reciklirajo ter di-n-butyl ftalat očistijo s vakuumsko destilacijo ali s pomočjo aktivnega oglja (Guess in sod. 1967).

Dikloro difenil trikloroetan

Dikloro difenil trikloroetan (DDT) je umetno sintetizirana aromatska klorova spojina.



Slika 5: Strukturna formula dikloro difenil trikloroetana

(Vir: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=Dichlorodiphenyltrichloroethane&title=Special:Search&go=Go&ns0=1&ns6=1&ns12=1&ns14=1&ns100=1&ns106=1&searchToken=ctjqy2deeqtnepfnmzflwawj2#%2Fmedia%2FFile%3AP%2Cp%27-dichlorodiphenyltrichloroethane.svg>)

Preglednica 5: Poimenovanje in struktura dikloro difenil trikloroetana

Molekulska formula	$C_{14}H_9Cl_5$
Molska masa	354,49 g/mol
IUPAC poimenovanje	1,1,1-trikloro-2,2-di(<i>p</i> -klorofenil)etan
Druga imena	DDT
Izgred / struktura	Brezbarvni prah

(Povzeto po Zhou in sod. 2014)

Zgodovina, uporaba in vpliv na žive organizme:

Dikloro difenil trikloroetan so prvič sintetizirali leta 1874, leta 1943 so začeli z masovno produkcijo spojin, saj so ugotovili, da je dober pesticid. Med drugo svetovno vojno so ga

uporabljali za zatiranje komarjev, ki so prenašalci malarije in za uši, ki so veljale za glavne prenašalce tifusa. Nizka cena, visoka učinkovitost in dostopnost so omogočile, da je bil DDT uporabljen tako v gospodinjstvih kot kmetijstvu. Zaradi ekoloških premislekov je bila Švedska ena prvih držav, ki je leta 1970 prepovedala uporabo DDT proizvodov (Turusov in sod. 2002).

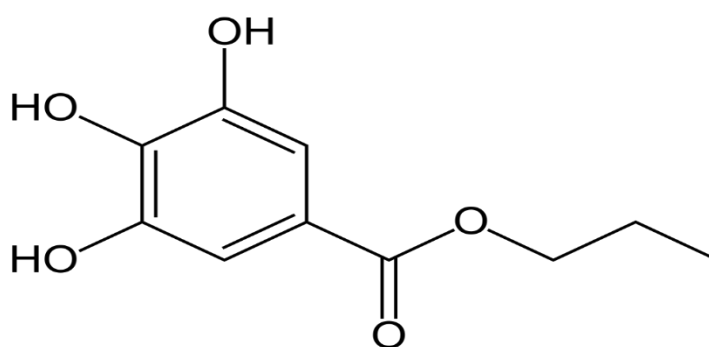
Danes se DDT proizvaja v manjših količinah in le v redkih državah, kjer je to zakonsko dovoljeno. Dikloro difenil trikloroetan uporabljajo kot sredstvo za zatiranje komarjev (Wu in sod. 2013).

Ugotovljeno je bilo, da je spojina lipofilna, kar pomeni, da je dobro topna v maščobi, olju in večini organskih snovi. Ta lastnost je razlog za akumulacijo v ljudeh in prosto živečih živalih, saj se kopiči v maščobnem tkivu organizmov. Kopiči pa se tudi v vseh vrstah prsti, zaradi vsebnosti organskih snovi, ki so sestavni del prsti (Zhou in sod. 2014).

Proizvodnja: Sintetizirajo jo z reakcijo klora s klorobenzenom v prisotnosti žveplove kisline (Zhou in sod. 2014).

Propil galat

Propil galat je organska spojina, ki je propilni ester 3,4,5-trihidroksibenzojske kisline.



Slika 6: Strukturna formula polipil galata

(Vir: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=Propyl+gallate&title=Special%3ASearch&go=Go&ns0=1&ns6=1&ns12=1&ns14=1&ns100=1&ns106=1#/media/File:Propyl_gallate.svg)

Preglednica 6: Poimenovanje in struktura propil galata

Molekulska formula	$C_{10}H_{12}O_5$
Molska masa	212.19928 g/mol
IUPAC poimenovanje	3,4,5 – trihidroksibenzoat
Druga imena	Propil ester E310 n-propil 3,4,5-trihidrobenzoat
Izgred / struktura	Bel/kremenasto-bel kristalni prah

(Povzeto po Rebafka in Nickels 1986; Sas in sod. 2001).

Zgodovina, uporaba in vpliv na žive organizme:

Že leta 1948 so ugotovili, da je propil galat dober antioksidant, kar pomeni, da zavira ali preprečuje oksidacijo drugih molekul. Takrat so ga uporabljali kot antioksidativno sredstvo v živilski in kozmetični industriji ter v proizvodnji maščob, emulzij, olj, etrov in voskov kjer je preprečeval oksidacijo (Becker 2007).

Tudi danes se propil galat uporablja kot antioksidant, ki zavira oksidacijo maščob. V živilski industriji je znanih več načinov uporabe; najpogosteje ga zasledimo v kombinaciji z oktil galatom, dodecil galatom, terciarnim butilhidrokino ali butiliranim hidroksianizolom. Zasledimo ga lahko v kozmetičnih izdelkih, lepilih in industrijskih mazivih (Sharma in Gupta 2003).

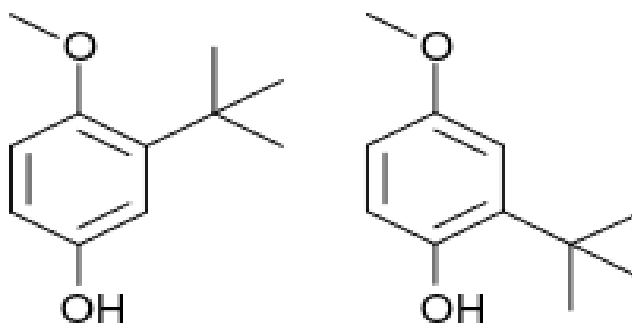
Na podlagi kliničnih raziskav, so znanstveniki ugotovili, da se propil galat ne zadržuje v telesu odraslih ljudi. Pri preiskovancih, ki so bili vključeni v raziskavo ni bilo opaženih sprememb, saj se je propil galat v celoti izločil iz telesa prek urina (Boehm in Williams 1943).

Proizvodnja: Propil galat se proizvaja z estrifikacijo galne kisline s propanoilom pri visoki temperaturi (med 100 in 180 °C). Produkt reakcije je kataliziran s strani močnih kislin (npr.

H₂SO₄). Stranski produkt reakcije je voda, katero odstranijo s pomočjo azeotropne destilacije z ne-reagiranim alkilnim alkoholom. Končni produkt katalizacije in odstranitve vode je propil galat. Naslednji korak je izolacija in čiščenje s postopkom kristalizacije. Po kristalizaciji se kristale z ostanki nečistoč lahko izpere in rekristalizira (Rebafka in Nickels 1986; Sas in sod. 2001).

Butiliran hidrokisianizol

BHA je sintetični antioksidant, ki ga sestavljata dva izomera (EFSA 2011).



Slika 7: Strukturni formuli BHA izomerov; 2-tert-butil-4-hidroksianizol (levo) in 3-tert-butilhidrokisianizol (desno)

(Vir: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?sort=relevance&search=Butylated+hydroxyanisole&title=Special:Search&profile=advanced&fulltext=1&advancedSearch-current=%7B%7D&ns0=1&ns6=1&ns12=1&ns14=1&ns100=1&ns106=1#/media/File:2-tert-Butyl-4-hydroxyanisole_and_3-tert-butyl-4-hydroxyanisole_2D.svg)

Preglednica 7: Poimenovanje in struktura butiliran hidroksianizola

Molekulska formula	$C_{11}H_{16}O_2$
Molska masa	180,25 g/mol
IUPAC poimenovanje	2-tert-butil-4-hidroksianizol, 3-tert-butil-hidroksianizol
Druga imena	BHA, E320
Izgred / struktura	Trdna voskasta snov

(Povzeto po EFSA 2011)

Zgodovina, uporaba in vpliv na žive organizme:

Butiliran hidroksianizol se uporablja kot antioksidant ali kot konzervans v živilih in kozmetiki. Prisoten je tudi v proizvodnji gum in pakiranju hrane, petrolejevih produktih in v medicini (EFSA 2011).

Odrasel človek naj bi dnevno zaužil do 0,1 mg/kg telesne teže omenjenega BHA antioksidanta. V primeru izpostavljenosti oziroma če bi bila zaužita dnevna količina povečana na 50 mg/kg telesne teže, sprememba doze BHA naj nebi rezultirala v nikakršnih poškodbah ali povzročila nobenih stranskih učinkov. V raziskavi, kjer so znanstveniki izpostavljali glodalce in opice koncentraciji BHA v količinah 500 mg/kg telesne teže, so bile na živalih opažene spremembe v encimskih aktivnostih ter patološke spremembe ter spremembe v lipidih (Branen 1975).

Proizvodnja: BHA proizvajajo iz 4-metoksifenola in tert-butilnega alkohola, ki pri 150 °C ob uporabi aluminijevega ali silicijevega oksida kot katalizatorja. Z metilacijo hidrokinona pridobijo intermediat, katerega rezultat je zmes 2-tert-butil-4-hidroksianizola in 3-tert-butil-4hidroksianizola po obdelavi s tert-butilnim alkoholom in fosforno kislino. Butilacija

hidrokinona in nadaljnja metilacija z dimetil sulfatom in natrijevim hidroksidom lahko uporabljajo tudi za izdelavo zmesi dveh BHA izomerov (EFSA 2011).

Izdelki z UV filtri

UV filtri (titanov dioksid, benzofenon-3 (BZ3), butil metoksi dibenzoilmetan (BDM), etilheksi dimetil PABA (EDP), etilheksil metoksicinnamata (EMC), fenilbenzimidazol sulfonska kislina (PBS)) so lipofilne kemijske substance, ki jih masovno proizvajajo tovarne za različne premaze, dodatke v plastikah, folijah, oblačilih in navsezadnje kot sestavni del kozmetičnih izdelkov (Giokas in sod. 2007).

Preglednica 8: Poimenovanje in struktura najbolj razširjenih UV filtrov

IUPAC poimenovanje	INCI poimenovanje	Druga imena	Molekulska formula
2-hidroksi-4-metoksibenzofenon	Benzofenon-3	Oksibenzon, BZ3	$C_{14}H_{12}O_3$
4-terc-butil-4'-metoksidibenzoilmetan	Butil metoksi dibenzoilmetan	BDM, avobenzon	$C_{20}H_{22}O_3$
2-etilheksil 4-(dimetilamino) benzoat	Etilheksil dimetil PABA	EDP, escalol 507, Padimate O	$C_{17}H_{27}NO_2$
2-etilheksil-4-metoksikinamanta	Etilheksil metoksicinnamata	EMC, octinoxate	$C_{18}H_{26}O_3$
3-(4-metilbenziliden) bornan-2-on	4-metilbenziliden kamfor	MBC	$C_{18}H_{22}O$
2-fenil-3H-benzimidazol-5-sulfonska kislina	Fenilbenzimidazol sulfonska kislina	PBS	$C_{13}H_{10}N_2O_3S$

(Povzeto po Giokas in sod. 2007)

Zgodovina: V kozmetiki se uporabljajo že več kot 75 let. UV filtri so sposobni absorbirati UV sevanje in tako zaščititi kožo pred direktno izpostavljenostjo. UV filtre lahko delimo na dve veliki skupini, prva in tudi bolj zastopana v kozmetiki je skupina sintetiziranih oziroma organskih substanc – za te je značilna absorpcija UV svetlobe. Druga, ki je manj pogosta, je mineralna oziroma anorganska skupina substanc, večina teh odbija UV

svetlobo. V Evropski uniji je trenutno 27 UV filtrov, ki so na seznamu dovoljenih substanc namenjenih za kozmetično uporabo. Kar 26 od teh je organskih substanc, le 1 pa je anorganska substanca (Giokas in sod. 2007).

Uporaba danes: Ljudje najpogosteje prihajajo v stik z UV filtri pri uporabi kreme za sončenje, namenjene za zaščito zunanjih plasti kože. Dejstvo je, da se večina krem vpija v kožo in tako prehaja v globlje plasti kože. Prehajanje v globlje plasti kože lahko povzroča stranske učinke, ki se kažejo v obliki alergij ali dermatitisov (Giokas in sod. 2007).

Raziskave: Na podlagi opaženih učinkov krem z UV zaščito so znanstveniki sprožili razne raziskave s pomočjo katerih so ugotavljali toksičnost sestavin. Prvi rezultati raziskav so pokazali, da nekateri UV filtri v telesih živali delujejo kot estrogeni in antitiroidno. Poleg negativnih učinkov, ki jih UV filtri imajo na ljudi, negativno vplivajo tudi na okolje. Predvsem se to pozna v vodnih telesih. V vodni medij snovi vstopajo predvsem na dva načina: neposredno se izpira iz kože plavalcev in kopalcev, ki si predhodno nanesejo kremo za sončenje (izdelek z UV filtrom), posredno pa prek odplak. Ne glede na to, da so količine UV filtrov in njihovih derivatov v primerjavi z ostalimi kemikalijami, ki so prisotne v vodnih medijih minimalne, so te količine zadostne za akumulacijo v telesih vodnih organizmov. Akumulacije so najbolj izrazite pri ribah in sicer v maščobah same živali (Giokas in sod. 2007). Rezultati raziskav pravijo da pogosto izpostavljanje organizmov UV filtrom vplivajo na endokrino aktivnost. UV filtri imajo estrogenski učinek, pogosto izpostavljanje povzroča motnje v delovanju in razvoju hipotalamusa in hipofize, ter spremembe v razvoju centralnega živčnega sistema potomcev izpostavljenih osebkov (Schlumpf in sod. 2004).

1.3 Viri hormonskih motilcev in stabilnost v okolju

Izvor in vir hormonskih motilcev sta pogosto tesno povezana med seboj. Večina virov je povezanih s človeškimi aktivnostmi. Hormonski motilci so široko prisotni v okolju, vendar je njihova razporeditev in koncentracija spremenljiva (Diamanti-Kandarakis in sod. 2009). Znani so tako naravni kakor tudi sintetični viri, katere je ustvaril človek.

Med naravne snovi sodijo fitoestrogeni, ki so proizvodi rastlin z estrogensko aktivnostjo, mednje uvrščamo tudi mikotske proizvode z estrogenskim delovanjem. Med naravnimi viri

so tudi naravni steroidni hormoni, ki jih proizvajajo živali in jih na različne načine izločajo iz telesa in tako sproščajo v okolje. Najbolj znani naravni steroidni hormoni so testosteron in progesteron. Sinteza teh hormonov poteka naravno v endokrinih žlezah živali, v okolje pa prehajajo z izločanjem urina in iztrebkov (Lintelmann in sod. 2003).

Sintetični viri so širše zastopani. Njihov vpliv pa je veliko bolj opazen in dolgoročen. Med najbolj zastopanimi sintetičnimi viri so organske kisikove spojine, bisfenoli in dioksini. Poleg tega so fitofarmacevtska sredstva široko razširjena skupina biološko aktivnih snovi, čigar glavna naloga je zatiranje škodljivcev na obdelovalnih površinah (Lintelmann in sod. 2003). Sintetični viri so tudi aditivi v živilih. Njihova primarna funkcija je sicer konzerviranje živil, z leti pa se je število aditivov prisotnih na tržišču povečalo, povečala se je tudi njihova funkcija in namen uporabe. Danes jih uporabljamo tudi za zgoščevanje, obarvanje, dodajanje okusa in arom in kot ojačevalce okusa (Connolly in sod. 2011). Poliaromatske spojine, laboratorijsko sintetizirane organske spojine iz skupine cikličnih ogljikovodikov, so prisotne predvsem v industriji kot sestavni del maziv (hidravlična olja,..), v sredstvih za impregnacijo, idr.. Ravno tako uvrščamo farmacevtske proizvode kot so steroidni hormoni med sintetične vire hormonskih motilcev v okolju. V medicinske namene se uporabljajo za preprečevanje ovulacije ter za zdravljenje nekaterih oblik rakastih obolenj hormonskega izvora. Najbolj razširjena sintetična hormona sta mestranol in etinilestradiol, ki sta najbolj pogosta sestavina kontracepcijskih tabletk. Sintetični steroidni hormoni prehajajo v okolje predvsem z izločanjem iz urina uporabnikov tovrstnih izdelkov (Ying in sod. 2002).

V splošnem pa hormonski motilci prehajajo v okolje zaradi sežiganja odpadnih materialov, nenadzorovanega odlaganja odpadkov v okolje, z uporabo pesticidov in gnojil v kmetijstvu, ali kot stranski produkt tovarn s celulozo, zdravili in potrošniških izdelkih za širšo javnost. Kozmetika in izdelki za osebno higieno predstavljajo največji delež potrošniških izdelkov, ki so odgovorni za kopičenje hormonskih motilcev v okolju (Dodson in sod. 2012).

Jasno je, da se v sodobnem času tako ali drugače ne moremo izogniti hormonskim motilcem, saj nas obdajajo na vsakem koraku. Proizvodnja in uporaba sodobnih materialov, farmacevtskih izdelkov, škropiv, aditivov, materialov ki prihajajo v stik z živili ter različnih vrste embalažnih materialov, so neizogibni del vsakdanjega življenja (Dodson in sod. 2012).

1.4 Posledice endokrinih motilcev

Znanstvenik so na podlagi rezultatov raziskav postavili hipoteze o posledicah masovne izpostavljenosti ljudi in prosto živečih živali hormonskim motilcem. Možni scenariji so povečana smrtnost, nevrološke motnje, motnje hormonsko aktiviranih celičnih proliferacij, abnormalni spolni razvoj, feminizacija moških osebkov in zmanjšana stopnja izvalitve potomcev (Kayama in sod. 2003). Večje tveganje je zaznano predvsem za vodne organizme, saj so pri teh hormonski motilci v mediju, kjer organizem opravlja vse življenjske procese. Vodni organizmi imajo tudi manjšo mobilnost oziroma omejeno menjavo okolja, zato je večina izpostavljena hormonskim motilcem v celotnem življenjskem ciklu. Dober primer je populacija aligatorjev v jezeru Apopka. Izpostavljenost hormonskim motilcem celotne populacije je povzročila feminizacijo moških osebkov in neplodnost. Posledično se je število aligatorjev zmanjšalo (Raloff 1995). Tudi populacije medak (*Oryzias latipes*), ki naseljujejo vodo kontaminirano s hormonskimi motilci, kažejo abnormalen razvoj na spolni ravni, nižjo plodnost in feminizacijo samcev (Kayama in sod. 2003).

Zaradi kompleksnosti delovanja hormonskih motilcev je težko oceniti, v kolikšni meri posamezen hormonski motilec povzroča motnje v delovanju endokrinega sistema (Raloff 1995).

1.5 Delovanje hormonskih motilcev

Načini delovanja hormonskih motilcev se med seboj razlikujejo. Mehanizmi delovanja hormonskih motilcev so odvisni predvsem od posameznega hormonskega motilca in koncentracije v organizmu. Hormonski motilci so po strukturi podobni hormonom, ki jih v telesu naravno proizvajajo žleze. Zaradi tega lahko nastopijo težave, saj se hormonski motilci z lahkoto vežejo z receptorjem, kar ima za posledico spremenjene ali motene presnovne procese. Delovanje hormonskih motilcev lahko ločimo na agonistično delovanje, kar pomeni, da prispevajo k povečanemu učinku delovanja endogenih hormonov ter na antagonistično delovanje, pri katerem gre za zmanjšano delovanje receptorja in s tem zmanjšan učinek naravnega hormona (Swedenborg in sod. 2009).

Pri agonističnem delovanju se hormonski motilci lahko vežejo neposredno na hormonske receptorje ali pa na njih posredno vplivajo in tako spremenijo delovanja na različnih ravneh. Nekateri motilci oponašajo hormone tako, da se vežejo na njegov receptor in aktivirajo isti ali močnejši odziv kakor bi ga naravni hormon, nekateri lahko z vezavo na receptor spodbudijo proizvodnjo še več hormonskih receptorjev (Jason 2002).

Pri antagonističnem delovanju se hormonski motilci lahko vežejo na receptorje in tako zasedejo mesto naravnega hormona. Vezava na prost receptor lahko poteka kot tekmovanje med naravnim hormonom in hormonskim motilcem, rezultat tega je lahko popolna deaktivacija receptorja, lahko pa je vezava nekompetitivna, kjer se hormonski motilec veže v bližino aktivnega mesta, na alosterično mesto receptorja, kar povzroči počasnejše delovanje receptorja. Z nadomestitvijo naravnega hormona na receptorju, hormonski motilci onemogočijo pravilno biokemično reakcijo (sprožijo šibkejši učinek kot naravno prisoten hormon ali nimajo nobenega biokemičnega učinka) (Sumpter 2008).

Prisotnost hormonskih motilcev v organizmu lahko vpliva na spremenjene ravni endogenih hormonov, tako da pospešujejo njihovo razgradnjo/odstranitev ali lahko neposredno reagirajo s hormoni in tako spremenijo strukturo hormona. Neposredno lahko znižujejo ravni naravnih hormonov z vezavo na prenašalne beljakovine, s čimer zmanjšujejo razpoložljivost teh določenih proteinov za transport naravnih hormonov skozi krvožilni sistem (Cook in sod. 1993).

Delovanje hormonskih motilcev lahko opredelimo tudi glede na reverzibilnost učinka. Če je organizem izpostavljen delovanju in vplivu hormonskih motilcev v zgodnjih fazah njegovega razvoja, lahko to vpliva predvsem na normalen razvoj možganov ter na določanje spola samega organizma (Guillette in sod. 1994). Posledice, ki jih hormonski motilci povzročijo s takim načinom delovanja so ireverzibilne (Sikka in Wang 2008). Druga oblika delovanja, je delovanje, ki ga imajo hormonski motilci med celotnim življenjskim časom organizma. Z delovanjem teh vplivajo na interakcijo celičnih signalov, ki vplivajo predvsem na rast in aktivnost organov (Guillette in sod. 1994). Tako delovanje hormonskih motilcev je lahko reverzibilno (Sikka in Wang 2008).

Skupno vsem hormonskim motilcem je, da s prisotnostjo v živih organizmih vplivajo in delujejo v koordinaciji s hormonskim sistemom oziroma endokrinim sistemom organizma.

Njihovo delovanje pa lahko vpliva na kateri koli hormonski sistem v organizmu (Swedenborg in sod. 2009).

1.6 Absorpcija hormonskih motilcev pri živih organizmih

Hormonski motilci prehajajo v telo na različne načine. Lahko enostavno prehajajo z zaužitjem hrane in tekočine, ki je bila predhodno izpostavljena hormonskim motilcem. Obstajajo pa tudi bolj kompleksni načini prehajanja takšnih snovi v telo. Znanstveniki so ugotovili, da je prehod hormonskih motilcev v telo – pri odraslih ljudeh in živalih – najbolj pogost z zaužitjem hrane, vode in prek dihalnih poti z vdihovanjem kontaminiranega zraka. V telesa mladičev sesalcev motilci najpogosteje vstopajo s hranjenjem z materinim mlekom, prek kože, z izdelki za nego in prav tako z vdihovanjem kontaminiranega zraka (Polyzos in sod. 2012).

1.7 Izločanje hormonskih motilcev iz telesa

Sestava in kemične lastnosti hormonskih motilcev vplivajo na čas zadrževanja le-teh v telesu živali in ljudi. Glede na obstojnost v telesu, jih lahko razdelimo v dve veliki skupini. Manj obstojni so hormonski motilci, ki so topni v vodi, tej se kmalu po vstopu v telo presnavljajo in izločijo. Bolj obstojni so hormonski motilci, ki so topni v maščobah. Njihov zadrževalni čas je daljši, saj se kopičijo v maščobah in različnih delih živalskega telesa, zato je sproščanje v telo bolj dolgotrajno. Vsem je skupno presnavljanje v jetrih, kjer potekajo detoksifikacijski procesi (Tyler in sod. 1998).

2 UPORABNI DEL

2.1 Vpliv hormonskih motilcev na ljudi in prostoživeče živali

Porast bolezni in motenj endokrinega sistema, so posledica povečanega obsega kemične, farmacevtske, kozmetične in prehranske industrije. Najbolj pereče so motnje reproduktivnega sistema in motnje v razvoju organizmov (EEA 2012). Hormonski signali

poleg imunskega in živčnega sistema, sodelujejo pri nadzorovanem regulatornim sistemom živalskega in človeškega telesa. Na podlagi teh ugotovitev lahko predpostavimo, da je nujno potrebno poznavanje in omejitev izpostavljenosti snovem, ki izkazujejo lastnosti hormonskih motilcev.

Med odzive, ki so aktivirani s strani endokrinega sistema so: rast in razvoj, uravnavanje presnove, krvni pritisk in krvni sladkor, reprodukcijske celice. Hormonski motilci neposredno ali posredno vplivajo na koncentracijo in delovanje hormonov v telesu ljudi in prosto živečih živali in tako onemogočajo ustrezno delovaje endokrinih procesov (Vogel 2004).

Pogosti učinki hormonskih motilcev pri prekomerni izpostavljenosti prostoživečih živali so (Colborn in sod. 1993) :

- Nepravilno delovanje ščitnične žleze (opaženo predvsem pri pticah)
- Feminizacija samcev (velja predvsem za ribe, ptice in sesalce)
- Maskulinizacija samic (velja predvsem za ribe, polže in ptice)
- Moteno delovanje imunskega sistema
- Zmanjšana plodnost
- Manjše število izvaljenih osebkov (opaženo predvsem pri plazilcih)

V splošnem so številne raziskave na temo hormonskih motilcev pokazale, da je najbolj opazen vpliv hormonskih motilcev na delovanje reproduktivnega sistema tako samcev kot tudi samic (Kavlock in Ankley 1996).

Učinki hormonskih motilcev na osebke ženskega spola (Crisp in sod. 1998):

- Neplodnost
- Zmanjšana reproduktivna sposobnost
- Nenormalna spolna diferenciacija
- Rast foliklov na jajčnikih
- Povečana možnost za razvoj rakavih obolenj (pri človeku predvsem raka dojk)

Učinki hormonskih motilcev na osebke moškega spola (Safe 2000):

- Zmanjšana produkcija sperme in manjše število spermijev
- Anomalije pri razvoju spolnega trakta

- Nenormalna spolna diferenciacija
- Povečana možnost za razvoj rakavih obolenj
- Zmanjšana reproduktivna sposobnost

2.2 Študije in raziskave

2.2.1 BPA

S kratico BPA, se najpogosteje srečujemo pri pregledu embalaž, ki so namenjene shranjevanju živil. Bisfenol A je monomer, ki je prisoten v epoksi smolah. Epoksi smole najdemo kot primes v polikarbonatnih plastičnih embalažah in kot premaz v pločevinkah, namenjenih shranjevanju živil (Huang in sod. 2017). Zaradi pogoste in dolgotrajne izpostavitve živil BPA-ju so se raziskovalci iz Teksaških univerz odločili analizirati in ugotoviti v kakšnih sledeh lahko najdemo BPA v tovrstnih izdelkih. Za analizo količine BPA-ja v živilih so se odločili zaradi povezave med prisotnostjo te kemikalije v telesu organizmov in pojavljanjem srčno-žilnih obolenj, moške spolne disfunkcije, abnormalnega razvoja spolnih organov in rakastih obolenj.

Raziskovalci so v študiji pod drobnogled vzeli 105 svežih in konzerviranih živil iz trgovin z živili iz Dallasa. Živila, ki so bila vključena v raziskavo, so bila namenjena ljudem, mačkam in psom. Vzorce živil so raziskovalci skrbno konzervirali (sveže izdelke so zmrznili pri -80°C in shranili v suhi led, konzervirani izdelki so ostali shranjeni v lastni embalaži) in pri tem poskrbeli, da ne bi prišlo do stika z zunanjimi viri BPA-ja. Vsi vzorci so bili poslani v laboratorij Eurofins v Hamburgu v Nemčiji, kjer so na vsakem vzorcu izvedli individualno kemijsko analizo. V Hamburškem laboratoriju so sledili postopki, rdečenja izotopov, liofilizacije in homogenizacije. Ekstrakcija vzorca je bila izvedena z uporabo acetonitrila v kopeli pri 40°C . Ekstrakcija likvida/tekočine je bila izvedena z heksanom. Prečiščen ekstrakt, ki je vseboval BPA, je bil derivatiziran s pomočjo BSTFA (derivatizirajočega sredstva, za derivatizaciji estrogenih steroidov). Nadaljnemu koraku koncentriranja in dodajanjem obnovitvenega standarda so sledile meritve (Schechter in sod. 2010).

Preglednica 9: BPA vrednosti nekaterih živil iz raziskave

Živilo	pH	Vrsta embalaže	BPA vrednost (ng/g ww)
zelenjavna in riževa juha	6	pločevinka	15,6-22,7 ng/g ww
špageti in mesne kroglice	5	plastična posoda	4,31-5,04 ng/g ww
hrana za pse iz jagnjetine in riža	7	pločevinka	0,26 ng/g ww
stročji fižol	6	pločevinka	26,6-65,0 ng/g ww
narezan puran	N/A	svež izdelek	0,35 ng/g ww
mleko v prahu	7	pločevinka	0,97-1,24 ng/g ww

(Povzeto po Schecter in sod. 2010)

Preglednica 10: pH in BPA vrednosti živil

pH	Število vzorcev	Povprečna BPA vrednost
4	15	0,47
5	12	2,21
6	36	1,86
7	35	0,26
8	3	<0,20

(Povzeto po Schecter in sod. 2010)

Z analizo rezultatov iz meritev so znanstveniki ugotovili; ravni BPA-ja pri živilih hranjenih v pločevinkah so bile nekoliko višje v primerjavi z živilih iz plastičnih embalaž in svežih živil. Razlika ni bila statistično značilna; Wilcoxon-ov testni znesek je 0,45. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije BPA-ja višje v živilih s pH vrednostjo 5. Ugotovitev, da obstaja povezava med ravno BPA-ja v živilih in pH-jem živila je presenetila raziskovalce študije. Prisotnost zaznavnih ravni BPA v večini vzorcev živil kaže na potrebo po dodatnih raziskavah, da bi lahko ugotovili, v kolikšni meri je BPA prisoten v živilih in kakšne so količine BPA-ja, ki ga posamezne starostne skupine zaužijejo v procesu hranjenja (Schecter in sod. 2010).

2.2.2 Pesticidi

Pesticidi so sredstva, ki se široko uporabljajo za zatiranje in uničevanje nezaželenih organizmov v pridelkih, domovih, javnih površinah, vrtovih in za medicinsko zatiranje parazitov. Veliko število pesticidov je dokazanih hormonskih motilcev, veliko je

domnevno hormonskih motilcev. Zaradi mnogih fizioloških podobnosti, ki so opazne med ljudmi in prosto živečimi živalmi kažejo, da lahko motnje opažene pri prosto živečih živalih, pomenijo tveganje za ljudi. Človek je izpostavljen pesticidom zaradi poklica, z zaužitjem hrane (ki je bila predhodno izpostavljena pesticidom) in izpostavljenosti iz okolja (voda, zemlja, zrak). Že mnoga leta se pojavljajo vprašanja o povezavi in vplivih okoljskih dejavnikov na človeške patologije (Mnif in sod. 2011). Po mnogih letih prekomerne in nepravilne rabe pesticidov so v šestdesetih letih znanstveniki namenili več časa in sredstev za raziskavo o učinkih na prostoživeče živali. Pred tem obdobjem ni bilo zanimanja in raziskav, o tem kaj se dogaja s pesticidi, kako vstopajo v telesa prostoživečih živali in njihov življenjski prostor (Cope 1971).

Kar 91 pesticidov sodi na seznam kemikalij, ki so znani kot hormonski motilci. Škodljive posledice na prostoživeče živalske vrste so direktna posledica izpostavljenosti organizmov številnim pesticidom, ki sodijo na seznam hormonskih motilcev. Zasledili so že primere, ko se kaže negativni vpliv pesticidov – hormonskih motilcev na populacijski ravni. S pomočjo novejših študij so znanstveniki ugotovili, da je število pesticidov, ki imajo lastnosti endokrinih motilcev večje kot pričakovano. Na seznam že znanih 91 pesticidom, ki povzročijo motnje v delovanju endokrinega sistema organizmom so pripisali še 36 novih pesticidov (tako se je število povečalo na kar 127 pesticidov). Ti pesticidi so se široko uporabljali v zadnjih petdesetih letih (McKinlay in sod. 2008).

Preglednica 11: Imena, nameni in učinki nekaterih pesticidov

Pesticid	Uporaba/namen	Učinek na organizem
Acefatni	Insekticid	Nepravilno izražanje hormonov v hipotalamusu.
Amitrol	Herbicid	Zavira proizvodnjo ščitničnih hormonov.
Atrazin	Herbicid	Androgeni inhibitor z estrogenim učinkom. Moti hipotalamični nadzor luteninizirajočega hormona in prolaktina. Poškoduje nadledvične žleze in poslabša presnovo steroidnih hormonov.
Diuron	Herbicid	Zavira delovanje androgenov.
Fenbukonazol	Fungicid	Zavira proizvodnjo ščitničnih hormonov.
Metribuzin	Herbicid	Povzroča hipertiroidizem, spremeni raven somatotropinov.
Oksamil	Insekticid, akaricid	Imitator setrogena.
Piridalni	Herbicid	Veže se na androgene in estrogene receptorje.
Prodiaminski	Herbicid	Povzroča motnje pri tvorbi ščitničnih hormonov.

(Povzeto po McKinlay in sod. 2008).

Posledično so ugotovili, da so se pogosto pojavljale podobne bolezni in motnje v razvoju populacij, ki živijo na območjih, ki imajo potrjeno visoko izpostavljenostjo pesticidov. Prav tako so opazne spremembe in motnje v prihodnjih generacijah zaradi transgeneracijskih učinkov, ki jih povzročajo sipigenetske spremembe hormonskih motilcev pesticidov (McKinlay in sod. 2008).

3 ZAKLJUČEK

Kljub velikemu številu študij o vplivu in nezaželenih učinkih hormonskih motilcev, je dokončna prepoved uporabe kemičnih snovi in spojin, ki na prosto živeče živali in ljudi vplivajo kot hormonski motilci, videti nemogoča (Fernandez in sod. 2007). Zaradi neznanja so ljudje v preteklosti z izpostavljanjem sebe in prosto živečih organizmov hormonskim motilcem ogrožali sebe in prihodnje generacije (Newbold in sod. 2007). Za preprečitev in obvladovanje bremena in bolezni ljudi in živali, ter izboljšanje zdravja prihodnih generaciji je pomembno predvsem izboljšati že pridobljeno znanje o hormonskih motilcih. Pomembno je razumevanje o vplivih kemičnih snovi in zmesih, ki delujejo kot hormonski motilci v kombinaciji z ostalimi kemikalijami, katerim smo izpostavljeni tako ljudje kot prosto živeče živali. Vpliv hormonskih motilcev ni omejen le na že raziskane estrogene, androgene in ščitnične poti, vpleteni so tudi v manj raziskane procese; presnovo, shranjevanje maščob, razvoj kosti in delovanje imunskega sistema. Za boljše razumevanje teh bi bilo potrebno uporabiti in razviti nove tehnike preučevanja.

Jasno je, da se z zmanjšano izpostavljenostjo hormonskim motilcem, zmanjšuje tudi njihov negativni vpliv na živalsko telo. Za zmanjševanje izpostavljenosti tem snovem je potrebno vedeti katere so, oziroma kateri izdelki in produkti, ki jih uporabljamo in izpostavljam prosto živeče živali, vsebujejo znatne koncentracije teh snovi. Skupaj z informacijami o koncentracijah hormonskih motilcev v izdelkih, bi bilo potrebno pridobiti informacije o koncentraciji teh snovi v krvi, posteljici, amnionski tekočini in drugih tkivih. Predvsem *biomonitoring* izpostavljenosti in zmanjševanje izpostavljenosti hormonskim motilcem v vseh kritičnih obdobjih razvoja organizma, kot so razvoj ploda, zgodnje otroštvo in reproduktivno obdobje. Ker so kemične snovi, ki na organizme delujejo kot hormonski motilci splošno prisotni v sledovih in kompleksnih matrikah, bi bilo potrebno razviti visoko selektivne in senzibilne analitične metode.

V prihodnje bi bilo potrebno identificiranje endokrinih aktivnih kemikalij, kar pomeni opredelitev kemikalij, ki bi lahko delovale kot hormonski motilci. Za poznavanje izvora izpostavljenosti je nujno potrebno poznavanje aktivnih sestavin izdelkov. Poznavanje aktivnih sestavin predvsem pesticidov, farmacevtskih izdelkov, kozmetičnih izdelkov in izdelkov za osebno higieno.

Izpostavljenost hormonskim motilcem in njihovim negativnim učinkom na zdravje ljudi in prosto živečih živali so globalni problem, ki potrebuje globalno rešitev. Potrebno je

osveščanje širše javnosti o vplivu hormonski motilcev na njihovo zdravje in okolje. Potrebni je več programov, ki bi omogočili lažje sodelovanje in hitrejšo izmenjavo podatkov med znanstveniki in vladnimi organizacijami. Navsezadnje bi bilo potrebno spodbuditi in ustvariti razvoj novih pristopov, ki bi spodbudili interdisciplinarno in multidisciplinarno sodelovanje za dolgoročno odpravljanje in nadaljnjo raziskovanje hormonskih motilcev. Le s sodelovanjem med znanstveniki iz različnih strok lahko dosežemo skupni cilj, boljše zdravje ljudi, prosto živečih živali in boljše okolja od katerega smo vsi odvisni (WHO 2012).

4 LITERATURA

Andersen, F. A. 2008. Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben, and benzylparaben as used in cosmetic products. *International journal of toxicology*, 27, 1–82.

Barlow, S., Schlatter, J., Öberg, T., Castoldi, A., Cutting, A., Jacobs, M., . . . Mohimont, L. 2010. Scientific report of the endocrine active substances task force. *EFSA Journal*, 8(11), Article ID: 1932.

Becker, L. 2007. Final report on the amended safety assessment of propyl gallate. *International journal of toxicology*, 26: 89–118.

Boehm, E., Williams, R. 1943. A study of the inhibiting actions of propyl gallate (normal propyl trihydroxy benzoate) and certain other trihydric phenols on the autoxidation of animal and vegetable oils. *Quart. J. Pharm. Pharmacol*, 16, 232–243.

Branen, A. 1975. Toxicology and biochemistry of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 52(2), 59–63.

Choksi, N. Y., Jahnke, G. D., St. Hilaire, C., Shelby, M. 2003. Role of thyroid hormones in human and laboratory animal reproductive health. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 68(6), 479–491.

Colborn, T., vom Saal, F. S., Soto, A. M. 1993. Developmental effects of endocrine disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect*, 101(5), 378–384.

Connolly, L., Ropstad, E., Verhaegen, S. 2011. In vitro bioassays for the study of endocrine-disrupting food additives and contaminants. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 30(2), 227–238.

Cook, J. C., Mullin, L. S., Frame, S. R., Biegel, L. B. 1993. Investigation of a Mechanism for Leydig Cell Tumorigenesis by Linuron in Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 119(2), 195–204.

Cope, O. B. 1971. Interactions Between Pesticides and Wildlife. *Annual Review of Entomology*, 16(1), 325–364.

Crisp, Clegg, Cooper, R., Wood, W., Anderson, D., Baetcke, K., . . . Schaeffer, J. 1998. Environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. *Environ Health Perspect*, 106(Suppl 1), 11.

Darbre, P. D., Aljarrah, A., Miller, W. R., Coldham, N. G., Sauer, M. J., Pope, G. S. 2004. Concentrations of parabens in human breast tumors. *Journal of Applied Toxicology*, 24(1), 5–13.

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., . . . Gore, A. C. 2009. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*, 30(4), 293–342.

Dodson, R. E., Nishioka, M., Standley, L. J., Perovich, L. J., Brody, J. G., Rudel, R. A. 2012. Endocrine Disruptors and Asthma-Associated Chemicals in Consumer Products. *Environmental Health Perspectives*, 120(7), 935–943.

EEA, E. E. A. 2012. The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments – The Weybridge+15 (1996–2011) report EEA Technical report, 2/2012, 116.

EFSA. 2013 Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. *EFSA J*, 11(3132), 84.

EFSA. 2011. Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxyanisole – BHA. *EFSA Journal*, 9, 2392.

Eladak, S., Grisin, T., Moison, D., Guerquin, M.-J., N’Tumba-Byn, T., Pozzi-Gaudin, S., . . . Habert, R. 2015. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertility and Sterility*, 103(1), 11–21.

Fernandez, M. F., Olmos, B., Granada, A., López-Espinosa, M. J., Molina-Molina, J.-M., Fernandez, J. M., . . . Olea, N. 2007. Human Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case–Control Study. *Environmental Health Perspectives*, 115(Suppl 1), 8–14.

Giokas, D. L., Salvador, A., Chisvert, A. 2007. UV filters: From sunscreens to human body and the environment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 26(5), 360–374.

Grignard, E., Lapenna, S., Bremer, S. 2012. Weak estrogenic transcriptional activities of Bisphenol A and Bisphenol S. *Toxicology in Vitro*, 26(5), 727–731.

Guess, W., Jacob, J., Autian, J. 1967. A study of polyvinyl chloride blood bag assemblies. I. Alteration or contamination of ACD solutions. *Drug Intell*, 1, 120–127.

Guillette, L. J., Gross, T. S., Masson, G. R., Matter, J. M., Percival, H. F., Woodward, A. R. 1994. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect*, 102(8), 680.

Gurina L., Antipova L., Odintsova G., Petrenko E. 2017. Solvation of para-hydroxybenzoic acid and its esters (methylparaben, propylparaben) in supercritical carbon dioxide. Computer simulation. *The Journal of Supercritical Fluids*, 120, 59–64.

Hauser, R. 2005. Phthalates and human health. *Occupational and Environmental Medicine*, 62(11), 806–818.

Hayes, T. B., Case, P., Chui, S., Chung, D., Haeffele, C., Haston, K., ... Tsui, M. 2006. Pesticide Mixtures, Endocrine Disruption, and Amphibian Declines: Are We Underestimating the Impact? *Environmental Health Perspectives*, 114(S-1), 40–50.

Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V., Angerer, J. 2007. Phthalates: Toxicology and exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210(5), 623–634.

Holst, J. P., Soldin, O. P., Guo, T., Soldin, S. J. 2004. Steroid hormones: relevance and measurement in the clinical laboratory. *Clinics in Laboratory Medicine*, 24(1), 105–118.

Huang, R., Liu, Z., Yuan, S., Yin, H., Dang, Z., Wu, P. 2017. Worldwide human daily intakes of bisphenol A (BPA) estimated from global urinary concentration data 2000–2016 and its risk analysis. *Environmental Pollution*, 230, 143–152.

Jason, W. B. 2002. *Scope of the Problem Endocrine disrupters in wastewater and sludge treatment processes*: CRC Press.

Kavlock, R. J., Ankley, G. T. 1996. A Perspective on the Risk Assessment Process for Endocrine-Disruptive Effects on Wildlife and Human Health*. *Risk Analysis*, 16(6), 731–739.

Kavlock, R. J., Daston, G. P., DeRosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L. E., Kaattari, S., ... Tilson, H. A. 1996. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environmental Health Perspectives*, 104(suppl 4).

Kayama, F., Horiguchi, H., Hamamatsu, A., 2003. Endocrine disruptors. Potential health effects of alkylphenols in Japan, 46(3), 108–114.

Lintelmann, J., Katayama, A., Kurihara, N., Shore, L., Wenzel, a. 2003. Endocrine disruptors in the environment. *Pure and Applied Chemistry*, 75, 631–681.

McKinlay, R., Plant, J. A., Bell, J. N. B., Voulvoulis, N. 2008. Endocrine disrupting pesticides: Implications for risk assessment. *Environment International*, 34(2), 168–183.

Monneret, C. 2017. What is an endocrine disruptor? *Comptes rendus biologist*, 340(9-10), 403–405.

Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., Roig, B. 2011. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2265–2303.

Newbold, R., Padillabanks, E., Snyder, R., Phillips, T., Jefferson, W. 2007. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Reproductive Toxicology*, 23(3), 290–296.

Pivnenko, K., Pedersen, G. A., Eriksson, E., Astrup, T. F. 2015. Bisphenol A and its structural analogues in household waste paper. *Waste Management*, 44, 39–47.

Polyzos, S., Kountouras, J., Deretzi, G., Zavos, C., S. Mantzoros, C. 2012. The Emerging Role of Endocrine Disruptors in Pathogenesis of Insulin Resistance: A Concept Implicating Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Molecular Medicine*, 12(1), 68–82.

Raloff, J. 1995. Beyond Estrogens. *Science News*, 148(3), 44.

Rebafka, W., Nickels, H. 1986. Preparation of alkyl gallates: Google Patents.

Rochester, J. R., Bolden, A. L. 2015. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental Health Perspectives*.

Rubin, B. S. 2011. Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127(1-2), 27–34

Safe, S. H. 2000. Endocrine disruptors and human health--is there a problem? An update. *Environ Health Perspect*, 108(6), 487.

Sas, B., Coppens, B., Van hemel, J. 200. Method of crystallizing and purifying alkyl gallates: Google Patents

Schechter, A., Malik, N., Haffner, D., Smith, S., Harris, T. R., Paepke, O., Birnbaum, L. 2010. Bisphenol A (BPA) in U.S. Food. *Environmental Science and Technology*, 44(24), 9425–9430.

Schlumpf, M., Schmid, P., Durrer, S., Conscience, M., Maerkel, K., Henseler, M., ... Lichtensteiger, W. 2004. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters—an update. *Toxicology*, 205(1-2), 113–122.

Sharma, S., Gupta, M. N. 2003. Synthesis of antioxidant propyl gallate using tannase from *Aspergillus niger* van Teighem in nonaqueous media. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 13(3), 395–397.

Sikka, S. C., Wang, R. 2008. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. *Asian Journal of Andrology*, 10(1), 134–145.

Soni, M. G., Carabin, I. G., Burdock, G. A. 2005. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology*, 43(7), 985–1015.

Staples, C. A., Dome, P. B., Klecka, G. M., Oblock, S. T., Harris, L. R. 1998. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, 36(10), 2149–2173.

Sumpter, J. P. 2008. The ecotoxicology of hormonally active micropollutants. *Water Sci Technol*, 57, 125–130.

Swedenborg, E., Ruegg, J., Makela, S., Pongratz, I. 2009. Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. *Journal of Molecular Endocrinology*, 43(1), 1–10.

Turusov, V., Rakitsky, V., Tomatis, L. 2002. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environmental Health Perspectives*, 110(2), 125–128.

Tyler, C. R., Jobling, S., Sumpter, J. P. 1998. Endocrine Disruption in Wildlife: A Critical Review of the Evidence. *Critical Reviews in Toxicology*, 28(4), 319–361.

Vogel, J. M. 2004. Tunnel vision: The regulation of endocrine disruptors. *Policy Sciences*, 37(3-4), 277–303.

Wagner, M., Oehlmann, J. 2011. Endocrine disruptors in bottled mineral water: Estrogenic activity in the E-Screen. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127(1-2), 128–135.

WHO. 2012. Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health. 1–84.

Wu, W.-J., Qin, N., Zhu, Y., He, Q.-S., Ouyang, H.-L., He, W., ... Xu, F.-L. 2013. The residual levels and health risks of hexachlorocyclohexanes (HCHs) and dichloro-diphenyl-trichloroethanes (DDTs) in the fish from Lake Baiyangdian, North China. *Environmental Science and Pollution Research*, 20(9), 5950–5962.

Ying, G.-G., Kookana, R. S., Ru, Y.-J. 2002. Occurrence and fate of hormone steroids in the environment. *Environment international*, 28(6), 545–551.

Zhou, J., Yang, Y., Xiong, K., Liu, J. 2014. Endocrine disrupting effects of dichlorodiphenyltrichloroethane analogues on gonadotropin hormones in pituitary gonadotrope cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(3), 1194–1201.