

Motilci endokrinega sistema – nevarnost za okolje in človeka

Maja Plahuta, Mihael Jožef Toman

Število različnih kemikalij, ki se vsak dan sproščajo v okolje, je vse večje. Zaradi škodljivih, kroničnih in akutnih učinkov mnoge pomenijo veliko nevarnost za vsa živa bitja. Med najbolj nevarnimi so kemikalije, ki motijo delovanje endokrinega sistema organizmov. Zadnja leta so predmet številnih raziskav, ker posledično preko hrane in vode vplivajo tudi na počutje in zdravje ljudi. Imenujemo jih »hormonski motilci« oziroma motilci endokrinega sistema (MES). So biološko aktivne snovi, ki v že zelo nizkih koncentracijah povzročajo subletalne (škodljive) učinke pri organizmih. V naravi posledično zmanjšujejo biološko raznovrstnost, povečujejo pojavljanje rakavih obolenj pri ljudeh, zmanjšujejo razmnoževalno sposobnost organizmov, motijo razvoj imunskega in živčnega sistema ter lahko vplivajo na razmerje spolov pri različnih vrstah oziroma ga lahko celo porušijo.

Obstoj hormonskih motilcev v okolju so potrdili že v zgodnjih osemdesetih letih dvajsetega stoletja, najprej v površinskih vodah. Povečalo se je število raziskav potencialnih hormonskih motilcev in določanja učinkov na organizme. Manjše število raziskav je osredotočenih na njihovo učinkovito odstranjevanje. Zaskrbljujoč je podatek, da smo v okolje v zadnjih petdesetih letih sprostili več kot 100.000 različnih sintetičnih kemikalij, predvsem fitofarmacevtskih sredstev. Mnoge med njimi sodijo prav v to nevarno skupino kemikalij.

Koncept motenja endokrinega sistema je leta 1993 prvi predstavil Theo Colborn s sodelavci. Pojem motenja endokrinega sistema uporabljamo za hormonsko neravnovesje, ki ga povzročijo snovi, imenovane motilci en-

dokrinega sistema. Hormonski sistem predstavlja poleg živčnega in imunskega sistema pomemben uravnavni mehanizem, ki nadzoruje življenjske funkcije v živih bitjih. Hormoni nadzorujejo uravnavne, rastne, razvojne in homeostatske mehanizme organizmov. Ker hormoni delujejo v nizkih koncentracijah, lahko že zelo nizke koncentracije motilcev endokrinega sistema vplivajo na razvoj in delovanje organizma.

Viri hormonskih motilcev

Ameriška agencija za varstvo okolja (United States Environmental Protection Agency, EPA) ocenjuje, da trenutno obstaja približno 87.000 kemikalij, ki so lahko možni hormonski motilci. Med njimi je 75.500 industrijskih kemikalij, 900 aktivnih snovi v pesticidih, 2.500 pomožnih snovi v pesticidih in 8.000 dodatkov v kozmetiki in prehrani. Škodljive učinke v okolju imajo lahko tako naravne kot tudi sintetične snovi. Med naravne hormonske motilce uvrščamo spolne hormone vretenčarjev, kot so estrogeni (17 β -estradiol), androgeni (testosteron), nekatere rastlinske hormone z estrogenim delovanjem (fitoestrogene), na primer genistein, daidzein in koumestrol. V heterogeno skupino sintetičnih kemikalij, ki motijo endokrini sistem, sodijo klorirani pesticidi (DDT – dikloro-difenil-trikloroetan, aromatska klorova spojina, eden najbolj znanih sintetičnih pesticidov –, lindan, linuron, diuron, metoksiklor), industrijske kemikalije in njihovi stranski produkti (poliklorirani bifenili – PCB, polibromirani bifenili – PBB, dioksini, furani), sestavine plastike (bisfenol A-BPA, ftalati), goriva, ultravijolični filtri, zaviralci ognja (bromirani difenili, difeniletri), detergenti (alkilfenoli),

farmacevtski izdelki (17α -etinilestradiol, DES) in številne druge kemikalije. Število je iz leta v leto večje.

Omenjene snovi prihajajo v okolje med proizvodnjo, z rabo in odlaganjem, predvsem na neurejenih odlagališčih. Najbolj prizadeti ekosistemi so celinske vode, tako površinske kot tudi podtalne. Raziskave so potrdile obstoj teh snovi v deževnici, pitni vodi, rekah, jezerih in morjih. Pomemben vnos predstavljajo tudi izpusti iz komunalnih čistilnih naprav, saj se pri čiščenju odpadnih vod hormonski motilci le delno ali pa sploh ne odstranijo. Nekatere hormonsko aktivne snovi v procesu čiščenja odpadnih vod celo nastanejo. Velike količine hormonskih motilcev se v vodno okolje vnašajo z razpršenimi viri. V tem primeru je preprečevanje vnosa skoraj nemogoče. Med te sodijo zaščitna sredstva v kmetijstvu, gnojila in izcedne vode iz odlagališč odpadkov. Hormonski motilci (na primer policiklični aromatski ogljikovodiki, PAH) nastanejo tudi pri nepopolnem sežigu odpadkov in smeti, iz ozračja pa s padavinami pridejo v vodno okolje in na kopno.

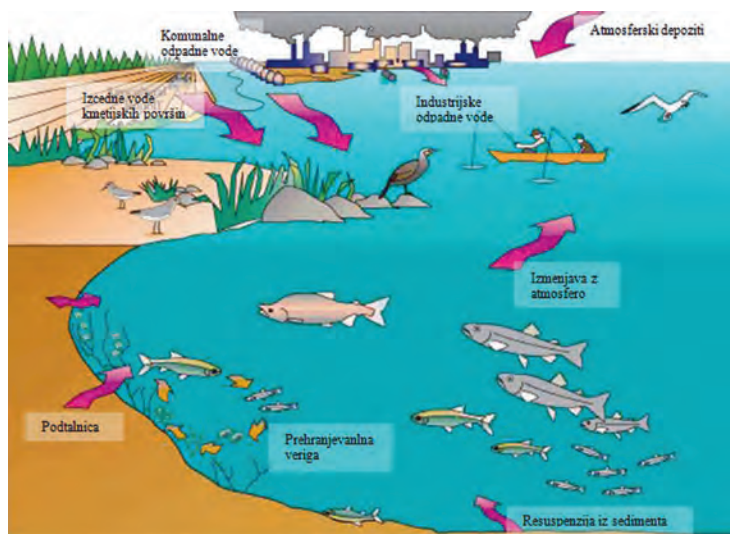
Motilci endokrinega sistema in njihova prisotnost v okolju

Motilci endokrinega sistema so nepolarne,

lipofilne organske spojine z nizkim parnim tlakom. Lipofilnost hormonskih motilcev zagotavlja dostopnost za živali in nalaganje v maščobnem tkivu (lipofilnost je namreč lastnost spojin, da se zlahka raztapljajo v oljih in masteh). Največjo nevarnost pomenijo njihova aktivnost v zelo nizkih koncentracijah, velika obstojnost v okolju in transport na dolge razdalje. V okolju so dolgo časa obstojne, razpolovna doba je več kot sto dni ali celo let. Fizikalne in kemijske lastnosti omogočajo njihovo globalno razširjanje z vodnimi in zračnimi tokovi.

Strupene snovi, tudi hormonski motilci, se v vodi vežejo na neraztopljene delce ali nalagajo v usedlinah, zato so koncentracije v usedlinah vedno višje kot v vodi. Lipofilna organska onesnažila in nekatere kovine se namreč močno vežejo na delce usedlin in so zato dolgo obstojne. Usedline so tudi pomemben življenjski prostor za različne organizme (mikroorganizme, rastline in živali) in hkrati potencialni vir nevarnih snovi za prehranske verige. Strupene snovi se nalagajo v organizmih, koncentracije pa se po prehranski verigi povečujejo. Zadnji člen prehranskih verig v vodah so pogosto ribe, redkeje sesalci, zato je vsebnost strupenih snovi pri njih navadno najvišja.

V naravnem okolju se koncentracija hormonskih motilcev zmanjšuje zaradi abiotske in biotske razgradnje. Glavni abiotski razgradni procesi v vodnem okolju so fotoliza (fotorazgradnja), fotooksidacija, hidroliza,



Viri in poti onesnaževanja z motilci endokrinega sistema.

Prejeto po Sources and Pathways of Pollution, in The Great Lakes; image from EPA Great Lakes Atlas, <http://www.epa.gov/glnpo/atlas/glat-ch4.html#1>.

redukcija, hlapnost in podobno. Ti procesi so v naravi počasni. Redki mikroorganizmi lahko razgradijo le nekatere hormonske motilce. Produkti razgradnje so običajno manj strupeni metaboliti (metaboliti oziroma presnovki so snovi, ki nastajajo pri metabolizmu). Lahko pa pride tudi do aktivacije nove spojine, katere strupenost je večja. Lep primer je zelo strupeni metabolit DDE (diklorodifenildikloroetilen), ki je produkt razgradnje pesticida DDT.

Okoljske in tkivne vrednosti nekaterih hormonskih motilcev, na primer pesticida DDT ter PCB-jev, v okoljsko ozaveščenih državah zaradi prepovedi rabe pred desetletji že upadajo. Na žalost je še vedno dovoljena, a le delno omejena uporaba nekaterih, sicer prepovedanih hormonskih motilcev v državah v razvoju, kar povzroča globalno onesnaženje. K današnjemu stanju prisotnosti hormonskih motilcev v okolju so pripomogla tudi razlitja strupenih snovi in večdesetletno zastrupljanje okolja z DDT-jem, PCB-ji in dioksini. To dokazujejo pojavi endokrinih ali razmnoževalnih motenj pri prosto živčih živalih.

Učinki na organizme

Raziskave hormonskih motilcev izpodbijajo tradicionalne koncepte toksikologije (veda o strupenih učinkih na organizme), zlasti dogmo o odmerku, saj hormonski motilci povzročajo škodljive učinke tudi že pri nizkih (piko- in nanomolarnih) koncentracijah. Na hormonski sistem organizmov delujejo neposredno z vezavo na hormonske receptorje kot agonisti oziroma antagonisti. Posredno lahko motijo sintezo, distribucijo in razgradnjo endogenih hormonov in/ali hormonskih receptorjev.

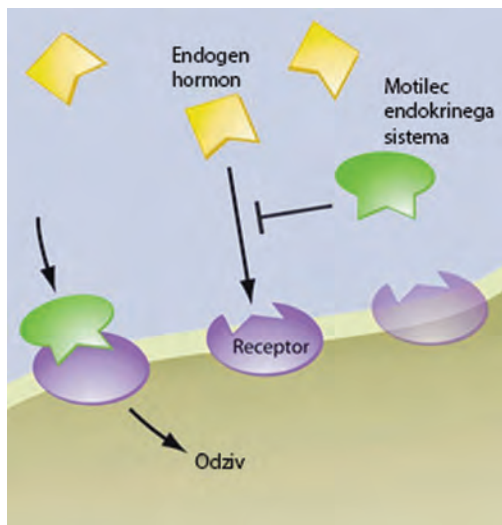
Značilnost motilcev endokrinega sistema je tudi njihova strukturna raznolikost. Te kemikalije nimajo nobene strukturne podobnosti z endogenimi hormoni, a kljub vsemu motijo homeostazo (ravnovesje) hormonskega sistema. Njihova struktura močno oteži spoznanje, ali gre dejansko za spojino, ki

lahko vpliva na hormonski sistem ali ne.

Organizmi v okolju lahko privzemajo motilce endokrinega sistema na različne načine. Vodni organizmi jih privzemajo neposredno iz vode preko kože in škrg (biokoncentracija) in uživanjem onesnažene hrane, ki vsebuje nevarne in strupene kemijske snovi (bioakumulacija). Kopenski organizmi jih privzamejo s pitjem onesnažene vode, dihanjem onesnaženega zraka ali s prehranjevanjem z onesnaženo (strupeno) hrano. Skupni toksični (strupeni) učinek mešanice kemikalij je navadno večji od učinkov posameznih kemikalij v okolju.

Motilci endokrinega sistema imajo različne načine hormonskega delovanja, delujejo kot pravi spolni hormoni, na primer estrogeni, androgeni in progesteron. Zato govorimo o estrogenem in antiestrogenem, androgenem in antiandrogenem ter progesteronskem delovanju. Značilne so motnje rastnih dejavnikov, sinteze citokinov in hormonalnega metabolizma.

Največ pozornosti je namenjene identifikaciji in ugotavljanju učinkov snovi z estrogenskim načinom delovanja, ki posnemajo delovanje endogenih estrogenov in imajo afiniteto na estrogenske receptorje (ER). Lahko pa estrogensko aktivne snovi delujejo tudi preko mehanizmov, neodvisnih od estrogenskih receptorjev. V naravi ksenoestrogeni (kemične snovi, ki so človeškemu organizmu tuje in posredno ali pa neposredno učinkujejo kot estrogeni) povzročajo učinke, kot je feminizacija samcev, na primer feminizacija aligatorjev v rekah Floride (Guillette s sod., 2000) in feminizacija rib v rekah Anglije (Jobling s sod., 1998; Gross-Sorkin s sod., 2006). Povzročajo pa tudi tvorbo spolnih organov nasprotnega spola (imposex) pri morskih priobalni polžih (Matthiesen in Gibbs, 1998) in razmnoževalne motnje pri pticah ujedah (Wos s sod., 2000). Pri sesalcih so opazili zmanjšanje števila semenčic, deformacije spolnih organov, neplodnost in pogostejše pojavljanje tumorjev na prostati in testisih (modih) (Colborn s sod.,



Delovanje motilca endokrinega sistema. Kemikalija zasede mesto na receptorju in prepreči delovanje endogenega hormona.

Prirjeno po http://www.pkdiet.com/pld_bleach.php.

1993). Ostali motilci endokrinega sistema v okolju povzročajo motenje endokrinega sistema pri ribah in sesalcih. Podobno je pri nevretenčarjih, na primer polžih, žuželkah in raki. Opazili so motnje v delovanju ščitnice pri pticah in ribah, zmanjšanje rodnosti pri pticah, ribah, mehkužcih in sesalcih, zmanjšano uspešnost izvalitve pri ribah, pticah in želvah, feminizacijo ribjih samcev ter motnje v delovanju imunskega sistema pri pticah in sesalcih. Pri nevretenčarjih povzročajo motnje v frekvenci levitev rakov in žuželk, hermafroditizem (dvospolnost) in razvoj moških spolnih organov pri samicah vodnih polžev in školjk.

Jakost in vrsta učinkov motilcev endokrinega sistema na izpostavljeni organizem sta odvisni od mesta in vloge organizma v prehranski verigi (trofični nivo). V vodnih ekosistemih se prehranske verige najbolj pogosto začnejo z algami, nadaljujejo z nevretenčarji in končajo z ribami ali bolj redko s sesalci. Pomembni so tudi življenjski stadij organizma, fiziološke razmere in načini razmnoževanja. Znano je, da so normalne

funkcije organov v sistemu uravnavane z endokrinim sistemom, ki je zelo občutljiv predvsem v določenih življenjskih stadijih, kot so razvoj, nosečnost, laktacija, kar lahko povzroča hude in trajne posledice.

Med razvojno fazo organizma prihaja do spremembe v fiziologiji, zato je v tem obdobju organizem tudi najbolj občutljiv za škodljive učinke hormonskih motilcev. Razvojno fazo organizma sestavljata razvoj zarodka (embrionalni razvoj) in mladostno (juvenilno) obdobje. Učinki, ki nastanejo zaradi izpostavljenosti med razvojem organizma, so trajni in nepovratni in v veliki meri neobrnljivi (ireverzibilni). Vplivajo na diferenciacijo celic in imajo dolgo latentno dobo. V organizmih lahko povzročajo morfološke abnormalnosti v gonadah, reproduktivnem (razmnoževalnem) delu, možganih in drugih organih. Lahko povzročajo funkcionalne in vedenjske motnje ter maligna obolenja, zlasti v reproduktivnem (razmnoževalnem) sistemu. Funkcionalne motnje vključujejo zmanjšanje števila semenčic, zmanjša se kakovost semenčic in pojavi neplodnost. Vedenjske motnje vključujejo motnje v spolnem obnašanju in zmanjšani spolni nagon. Če je učinkom izpostavljen zarodek, se posledice pojavijo šele pri odraslem organizmu, ko ta pride v reproduktivno obdobje.

Izpostavljenost motilcem endokrinega sistema v okolju povzroča motnje pri organizmih različnih taksonomskih skupin. Kompleksne mešanice motilcev endokrinega sistema vstopajo v prehranjevalno verigo, se kopičijo v živalih na višjih trofičnih nivojih (biomagnifikacija ali kopičenje snovi v organizmu), kot so polarni medvedi, ribojede ptice in druge plenilske živali.

Samo kemijske analize motilcev endokrinega sistema ne dajejo zadostnega odgovora o potencialnih nevarnostih motilcev endokrinega sistema v okolju in še manj o pričakovanih motnjah endokrinega sistema. Poleg že poznanih motilcev endokrinega sistema, o katerih vemo vsaj nekaj o njihovih strupenih učinkih na organizme, vsako



Učinke in mehanizme delovanja motilcev endokrinega sistema na vodne vretenčarje ugotavljamo s testnimi organizmi, kot so zarodki rib zebrič (Danio rerio).

Vir: <http://ccwc.cornell.edu/index.cfm/dir.wpDetail/7057.htm>.

leto v okolje prihajajo številne nove kemikalije z neznanimi posledicami. Prava pot za ugotavljanje motenj endokrinega sistema je kombinacija kemijskih analiznih metod ter specifičnih biotestov *in vitro* in *in vivo*.

Zaključek

Raziskave so v zadnjih desetih letih pokazale, da so motilci endokrinega sistema obsežen in izjemno kompleksen okoljski in zdravstveni problem. Zavedanje o nevarnosti je zelo majhno. Poznani motilci endokrinega sistema so le vrh ledene gore in potrebna so številna dodatna testiranja za določitev ostalih potencialnih motilcev endokrinega sistema, njihovih virov in poti vnosa v okolje in naprej v organizme. Globalno pomenijo tveganje za živali in človeka, ki so jim neposredno ali pa posredno izpostavljeni. Kljub temu, da je o učinkih hormonskih motilcev in njihovih mehanizmi učinkovanja na živa bitja že veliko znanega, je za varovanje okolja in človeka treba razviti čim bolj natančne postopke ugotavljanja motilcev endokrinega sistema ter njihovo čim bolj učinkovito odstranjevanje še pred vnosom v okolje.

Viri motilcev endokrinega sistema.



Literatura:

- Bistan, M., Podgorelec, M., Marinšek – Logar, R., Tišler, T., 2012: *Yeast estrogen screen assays as a tool for detecting estrogenic activity in water bodies. Food technology and biotechnology*, 50 (4): 427–433.
- Colborn, T., Vom Saal, F. S., Soto, A. M., 1993: *Developmental effects of endocrine disrupting-chemicals in wildlife and humans. Environmental Health Perspective*, 101: 378–384.
- Gross-Sorkin, M. Y., Roast, S. D., Brighty, G. C., 2006: *Assessment of feminization of male fish in English rivers by environment agency of England and Wales. Environmental Health Perspective*, 114: 147–151.
- Guillette, L. J., Jr., Gain, D. A., Gunderson, M., Kools, S., Milnes, M. R., Orlando, E. F., Rooney, A. A., Woodward, A. R., 2000: *Alligators and endocrine disrupting contaminants: a current perspective. American Zoology*, 40: 438–452.
- Jobling, S., Nolan, M., Tyler, C. R., Brighty, G. C., Sumpter, J. P., 1998: *Widespread sexual disruption in wild fish. Environmental Science & Technology*, 32: 2498–2506.
- Lintelmann, J., Katayama, A., Kurihara, N., Shore,

L., Wenzel, A., 2003: *Endocrine disruptors in the environment (IUPAC technical Report)*. Pure and Applied Chemistry, 75 (5): 631–681.

Matthinsen, P., Gibbs, P. E., 1998: *Critical appraisal of the evidence for trybutyltin-mediated endocrine disruption in mollusks*. Environmental Toxicology and Chemistry, 17: 44–48.

Miege, C., Karolak, S., Gabet, V., Jagan, M. L., Oziol, L., Chevreuil, M., Levi, Y., Coquery, M., 2009: *Evaluation of estrogenic disrupting potency in aquatic environments and urban wastewaters by combining chemical and biological analysis*. Trends in Analytical Chemistry, 28 (2): 186–195.

Richardson, M. L., Bowron, J. M., 1985: *The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 37: 1–12.

Witorsch, R. J., 2002: *Endocrine disruptors: can biological effects and environmental risk be predicted?* Regulatory Toxicology and Pharmacology, 36: 118–130.

Wos, J. G., Dybing, E., Greim, H. A., Ladefoged, O., Lambre, C., Tarazona, J. V., Brandt, I., Vethaak, A. D., 2000: *Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation*. Critical Reviews in Toxicology, 30 (1): 71–133.

Ebola • Medicina

Ebola

Petra Prunk

Medicina je živa znanost, ki se stalno razvija, dopolnjuje in spreminja. Še posebej veliko je bilo v tej smeri narejenega v zadnjem stoletju, ko je bilo človeštvo priča ogromnemu napredku tako pri poznavanju bolezni in njihovem ugotavljanju ter določanju kot tudi pri njihovem zdravljenju in preprečevanju. Med drugimi je bil leta 1923 odkrit prvi antibiotik, penicilin, število ostalih zdravil za zdravljenje nalezljivih bolezni pa je do današnjih dni eksponentno narastlo. Kljub temu nalezljive bolezni še vedno ostajajo eden izmed vodilnih vzrokov smrti po vsem svetu (*Emerging and Re-emerging infectious diseases*, 2010). Strokovno in nestrokovno javnost skoraj vsako leto prestraši moč in nevarnost nove okužbe, medicina pa je pri tem nemočna. Nalezljive bolezni se vedno znova pojavljajo, ljudje pa se sprašujemo, od kod prihajajo. Vzroki so različni: demografske, podnebne in vremenske spremembe, vojne, lakota in družbena neenakost ter predvsem spremenjeno obnašanje do divje narave in njenih prebivalcev. Pri tem velja omeniti zoonoze, zelo razširjene in pogoste bolezni, ki se prenašajo z divjih ali domačih živali na človeka – in obratno. Glavni dejavnik, ki

prispeva k pojavu novih povzročiteljev zoonoz pri ljudeh, so pogostejši in intenzivnejši stiki med ljudmi in živalmi (*Bolezni, ki se jih nalezemo od živali*, 2009). Številne bolezni, kot so prehlad, ošpice, rdečke, davica in tuberkuloza, so človeka dosegle s pomočjo živali. Tudi virus HIV, zaradi katerega letno umre več kot milijon ljudi, virus influence H5N1, ki je povzročil epidemijo ptičje gripe, in virus Ebrole so bili sprva povzročitelji bolezni pri opicah oziroma pticah, nato pa so preskočili na človeka. Predvsem je v povezavi s tem pomembno omeniti različne skrajne oblike vedenja človeka v odnosu do divjih živali. Tako kot človek imajo tudi živali v sebi nepredstavljivo količino mikrobov, ki so nam v veliki meri neznani, njihova patogenost pa še toliko bolj. Nevednost v smislu uživanja surovega mesa divjih živali in stik z njimi sta v modernem svetu kaprica svetovnih popotnikov, ki jo je težko preprečiti. Kljub vsemu pa se moramo zavedati, da lahko že en sam stik z navidez zdravo živaljo povzroči tako hudo in smrtonosno epidemijo, kot so epidemija HIV, ptičje gripe ali, najbolj nedavno, virusa Ebrole.