

Xenohormóny v životnom prostredí

M. Urbančíková, E. Rollerová: Xenohormones in the Environment. Život. Prostr., Vol. 33, No. 3, 122–125, 1999.

Epidemiological studies, wildlife reports and experimental research suggest that the new group of extremely hazardous chemicals has been determined in the environment. These, so called "endocrine disrupters" are able to interfere with endocrine system and alter its function in development, differentiation, metabolism and maintenance of homeostasis, which may consequently result in serious health impairment, such as infertility, carcinogenesis, alteration in sexual behaviour, etc. An artifice of endocrine disrupters consists in their capability to induce hormone disintegration by subtle changes in very low concentrations. Often the effect of the endocrine disrupter is manifested much later than the organism was exposed, and therefore it is very difficult to follow up the effect. Structures of chemicals, which are known to be endocrine disrupters (or which are suspected to be) are very different and up to now no specific common feature for all of the chemicals is known. Therefore, prediction of such a chemical according to its structure seems to be impossible. The existence of international collaboration in monitoring the environment, research on possible adverse effects on wildlife and human population and general policy is essential for the successful overcoming the problem.

Úmerne k narastajúcemu množstvu chemických látok produkovaných a používaných v rôznych odvetviach hospodárstva a úmerne k našim vedomostiam o mechanizme ich pôsobenia silnie potreba kontroly a regulácie. Z hľadiska nebezpečenstva pre ľudské zdravie sú výnimočné práve tie cudzorodé látky (xenobiotiká), ktoré majú schopnosť interferovať s endokrinným systémom (žľazami s vnútorným vylučovaním) a v dôsledku toho meniť jeho podstatnú úlohu vo vývoji organizmu, jeho potomkov, a dokonca celých populácií. Takéto látky zaraďujeme do skupiny xenohormónov (angl. endocrine disrupters – ED), čiže látok spôsobujúcich rozvrat hormonálneho systému. Vzhľadom na to, že hormonálny systém v úzkom prepojení na imunitný a nervový systém je zodpovedný za životne dôležité funkcie, jeho narušenie môže viesť k veľmi závažným, spravidla nezvratným poškodeniam.

Hormóny sú látky, ktoré produkujú žľazy s vnútornou sekréciou. Majú nezastupiteľnú úlohu v diferenciácii tkanív, vývoji, raste, reprodukcii a regulácii homeostázy organizmu. Podľa štruktúry sa delia na:

- **peptidy**, napr. tyrozín produkovaný štítnou žľazou, rastový hormón somatotropín produkovaný adenohipofýzou,

- **deriváty aminokyselín**, napr. adrenalín a noradrenalín produkované dreňou nadobličiek,
- **steroidy**, napr. estrogény produkované vaječníkmi a testosterón produkovaný semenníkmi.

Väčšina hormónov má vysoko špecifický účinok, avšak rôznorodosť, t. j. existencia viacerých molekulo-vých foriem jedného hormónu spôsobuje, že môže mať diferencované účinky v rôznych tkanivách, ale existuje aj určité prekryvanie účinkov jednotlivých hormónov. Tento dômyselný fenomén je ešte umocnený zložitou reguláciou endokrinnnej aktivity, ktorá je založená na mechanizme pozitívnej a negatívnej spätnej väzby.

Zmena endokrinnnej funkcie môže prebiehať prostredníctvom interferencie so syntézou hormónu, jeho sekrécie, transportu, väzby na receptor alebo na niektorý zo sérových proteínov, väzby na samotnú deoxyribonukleovú kyselinu (DNA), pôsobením na elimináciu hormónu atď.

Všetky priemyselné chemikálie, spotrebné chemikálie a chemikálie v životnom prostredí, ktoré napodobňujú, zvyšujú (agonisti) alebo znižujú (antagonisti) činnosť endogénnych hormónov, môžeme zaradiť do skupiny **endokrinných rozvracačov**. Pri napodobení endogénneho hormónu endokrinné rozvracače "sadnú" na re-

ceptor a naviažu sa naň s mimoriadnou presnosťou. Pritom vysielajú signály podobné tým, ktoré za normálnych podmienok vysielajú endogénne hormóny. Nadprodukcia takýchto signálov alebo správy vyslané v nesprávnom čase môžu negatívne ovplyvniť činnosť cieľových buniek a orgánov. Naopak, niektoré endokrinné rozvracače po obsadení receptora zablokujú naviazanie endogénneho hormónu, ktorého aktivita sa nemôže prejaviť, a tým sa utlmuje i hormonálna činnosť. Zvýšenie činnosti endogénnych hormónov môže byť spôsobené aj tým, že chemické látky indukujú tvorbu hormónových receptorov. V takom prípade sa signály znásobujú a účinok endogénnych a exogénnych hormónov sa zosilňuje. Zvýšenie hladiny endogénneho hormónu, a tým aj jeho zvýšená činnosť, môže byť zapríčinené aj tým, že endokrinné rozvracače interferujú s enzýmami, ktoré sa podieľajú na rozpade hormónu. Neúčinnosť takýchto enzýmov v konečnom dôsledku spôsobuje zosilnenie signálov vyslaných hormónmi. Naopak, ich aktivácia zapríčini urýchlenie rozpadu a odstránenie hormónu, a tým redukciiu hormonálnej činnosti.

Počas embryonálneho vývoja hormóny vysielajú signály, ktoré sú zodpovedné za vývoj pohlavných orgánov. Ak endokrinné rozvracače narušia hormonálnu rovnováhu, alebo spomalia či dokonca zablokujú signály potrebné na pohlavnú diferenciáciu, môže vzniknúť potomstvo s rôznym stupňom anatomických a funkčných abnormalít pohlavných orgánov. Najvyšším stupňom je fenotyp hermafrodita, t. j. obojpohlavného jedinca.

Mimoriadne preukazný je účinok endokrinných rozvracačov na ryby, ale aj na niektoré iné voľne žijúce živočíchy (Colborn a kol., 1993). Zistilo sa, že jesetery v riekach Missouri a Mississippi sa v poslednom desaťročí vôbec nemnožili. V organizmoch niektorých z nich sa našli vysoké koncentrácie polychlórovaných bifenylov (PCB) a insekticídu dichlórodifenyltrichlóretan (DDT), čo viedlo vedcov k záveru, že práve endokrinné rozvracače mohli ohroziť reprodukčné schopnosti týchto živočíchov. Podobný jav pozorovali aj v zálive sv. Laurencia, kde počet belúg klesol v poslednom desaťročí desaťnásobne. Kanadskí výskumníci zistili mnohonásobné zväčšenie štítnej žľazy lososov vo veku 2-4 rokov z oblasti Veľkých jazier. Takmer všetky sledované jedince mali hermafroditný reprodukčný systém. Tento fenomén je v súčasnosti značne rozšírený u rôznych druhov rýb a pripisuje sa pôsobeniu xenohormónov, čiže endokrinných rozvracačov.

Rôzne epidemiologické štúdie v Anglicku, Walese, Švédsku, Maďarsku a niektorých iných európskych štátoch poukazujú na to, že v poslednom desaťročí sa zvýšil výskyt kryptorchizmu (nezostúpenia semenníkov) a niektorých iných anatomických a funkčných odchý-

liek pohlavných orgánov mužskej časti ľudskej populácie. Tento fenomén spravidla sprevádzalo zvýšené riziko vzniku rakoviny semenníkov, znížený počet spermíí a vyššie percento abnormálnych spermíí (Carlsen a kol., 1992; Giwercman a kol., 1993). Predpokladá sa, že zníženie počtu spermíí môže byť spôsobené zvýšenou hladinou estrogénu alebo anti-androgénu počas prenatálneho a/alebo postnatálneho vývoja. Zistilo sa, že jedinca prenatálne exponovaní syntetickej estrogénovej látky dietylstilbestrol (DES), lieku na zabránenie spontánnych potratov, mali vo zvýšenej miere poruchy funkcie reprodukčného systému. Synovia matiek, ktoré užívali DES, mali vyšší výskyt malformácií spermíí a pohlavných orgánov, čo v niektorých prípadoch vyústilo až do sterility. U dcér sa zaznamenal zvýšený výskyt potratov a mimomaternicových gravidít. U týchto mladých dievčat sa tiež zistil vysoký výskyt rakoviny pohlavných orgánov, ktorý je však typický až pre ženy v strednom veku (Noller a kol., 1988).

Veľa typov nádorov vzniká pri zvýšenej expozícii estrogénu, ktorý indukuje proliferáciu buniek cieľových orgánov. Typické sú nádory prsníkov a endometriózy. Mimoriadne zvýšený výskyt endometrióz (ochorenia, pri ktorom sa sliznica maternice nachádza na neobvyklých miestach, pričom má pacientka predmenštruačné a menštruačné bolesti a krváca) žien v USA bolo podnetom laboratórnych experimentov. Zistilo sa, že endometrióza vznikla u potomstva opíc, ktorým podávali dioxín, toxickú látku, čo je neželaný vedľajší produkt niektorých priemyselných výrob (Rier a kol., 1993).

Je známe, že niektoré z 209 kongenéro PCB majú vlastnosti podobné dioxínu, t. j. indukujú proliferáciu buniek maternice a niektorých ďalších orgánov. Rozsiahle použitie PCB v elektrických zariadeniach bolo dôsledkom toho, že PCB sú stabilné a rezistentné voči tepelnej degradácii, čo sú dôležité vlastnosti pre látky používané v transformátoroch a akumulátoroch. Avšak tieto vlastnosti, pre ktoré boli neoceniteľné v priemysle, sa ukázali veľmi nevhodné z hľadiska životného prostredia, pretože po istom čase nastala ich bioakumulácia. Ďalšia, už špecifická akumulácia, vyplýva z rozpustnosti PCB v tukoch. Podobne je to pri iných xenorestrogénoch, predovšetkým pesticídoch. Zistilo sa, že tieto látky sa počas celého života zhromažďujú v tukovom tkanive. To vlastne objasňuje, prečo sa niekedy koncentrácia PCB v organizme značne líši od aktuálnej koncentrácie, ktorej je v určitom ohraničenom čase vystavený. Nezvyčajný fenomén môžeme pozorovať pri dojení detí. S materským mliekom, všeobecne bohatým na lipidy, uvoľňuje sa veľké množstvo PCB a iných lipofilných látok, ktoré sa tak dostávajú do detského organizmu (Birnbau, 1994). Ich koncentrácia vysoko prekračuje povolené expozičné limity. A tak sa, para-

Tab. 1. Chemické látky s potenciálnym efektom na endokrinný systém

1. Dioxíny	35. Trifluralín
2. Furány	36. Alkylfenol, nonylfenol, oktylfenol
3. Polychlórované bifenyly (PCB)	37. Bisfenol A
4. Polybromobifenyly (PBB)	38. Diethylhexylftalát
5. Hexachlórobenzén	39. Butylbenzylftalát
6. Pentachlórofenol (PCP)	40. Di-a-butylftalát
7. Kyselina 2,4,5-trichlórofenoxyoctová	41. Dicyklohexylftalát
8. Kyselina 2,4-dichlórofenoxyoctová	42. Diethylftalát
9. Amitol	43. Benzo(a)pyrén
10. Atrazín	44. Dichlorofenol
11. Alachlór	45. Diethylhexyladipát
12. Simazín	46. Benzofenon
13. Hexachlórocyklohexán (etyl paration)	47. 4-Nitrotoluén
14. Karbaryl	48. Octachlorostyrén
15. Chlórdan	49. Adikarb
16. Oxychlórdan	50. Benomyl
17. trans-Nonachlór	51. Kepon
18. 1,2-dibromo-3-chlóropropan	52. Manzeb
19. DDT a jeho metabolity	53. Maneb
20. Keltan (Dokofol)	54. Metiram
21. Aldrin	55. Metribuzín
22. Endrin	56. Cypermetrín
23. Dieldrin	57. Esfenvalerát
24. Endosulfán	58. Fenvalerát
25. Heptachlór	59. Permetrín
26. Heptachlór epoxid	60. Vinklozololín
27. Malation	61. Zineb
28. Metomyl	62. Ziram
29. Metoxychlór	63. Dipentylftalát
30. Mírex	64. Dihexylftalát
31. Nitrofén	65. Dipropylftalát
32. Toxafén	66. Styrény
33. Tributylcín	67. a-Butylbenzén
34. Trifenylcín	

doxne, dojčenie stáva pre dieťa nebezpečným. Pri analýze krvi žien, u ktorých nastali spontánne potraty, sa zistilo, že mali zvýšenú hladinu PCB. Experimenty na laboratórnych zvieratách poskytli vysvetlenie tohto javu. Zistilo sa, že PCB spôsobujú redukciu progesterónu (hormónu potrebného na udržanie gravidity) tým, že urýchľujú jeho rozpad v pečeni.

Za posledných päťdesiat rokov v USA zaznamenali zvýšenie počtu úmrtí na rakovinu prsníka, nárast je v priemere 1 % ročne. U žien vo veku 40–45 rokov predstavuje toto ochorenie hlavnú príčinu smrti (Feuer, Wun, 1992). Zistilo sa, že v organizme ženy s rakovinou prsníka sa nachádza štyrikrát vyššie množstvo DDE, ktoré je metabolitom DDT. Zaujímavé je, že v prípade ázijských žien výskyt rakoviny prsníka nekoreluje s obsahom DDE. Predpokladá sa, že to súvisí s konzumáciou stravy bohatej na sóju. Zistilo sa totiž, že sója i niektoré

ďalšie rastliny obsahujú tzv. fytoestrogény, ktoré dokážu potlačiť účinok endokrinných rozvracačov.

Organizmus vystavený xenohormónom sa často vyznačuje zvýšenou mierou rôznych porúch imunitného systému. Epidemiologické štúdie odhalili, že u potomkov matiek, ktoré boli vystavené pôsobeniu DES, sa vo zvýšenej miere vyskytovala imunologická hyperaktivita. Z kanadskej štúdie vyplýva, že v severskej Inuickej populácii matky detí, ktoré trpeli zvýšeným výskytom infekčných chorôb respiračného traktu a uší, mali priemerne osemnásobne vyššie hladiny PCB v materskom mlieku ako matky z južnej oblasti Kanady (Dewailly a kol., 1993). K sprievodným znakom vnútramaternicovej expozície plodu xenohormónom patrí aj narušené správanie sa postihnutých jedincov. Zistilo sa, že dioxín a PCB interferujú s tyroidným hormónom, ktorý je mimoriadne dôležitý pre správny vývoj mozgu v prenatálnom a postnatálnom období, čo môže viesť k strate inteligencie a narušenému správaniu sa (Safe, 1994; Tilson a kol., 1990). Deti matiek, ktoré mali znížené množstvo tyrozínu počas gravidity, boli patologicky hyperaktívne. Predpokladá sa, že príčinou hyperaktivity, ktorá vedie k zníženej schopnosti sústre-

denia, učenia a niektorým ďalším neurologickým poruchám, je rozvrat endokrinného systému spôsobený dioxínom, PCB a niektorými pesticídmi, ako je napr. toxafén a paration.

Zoznamy látok, ktoré patria k endokrinným rozvracačom alebo medzi podozrivé, publikovali viacerí autori a inštitúcie. Najdôležitejším poznatkom je, že sú to látky štrukturálne veľmi rôznorodé. Na jednej strane to nemusí byť až také prekvapujúce, vzhľadom na výnimočnú komplexnosť vlastného endokrinného systému a množstva možných mechanizmov. Na druhej strane to však naznačuje, že bude veľmi ťažké a v blízkej budúcnosti takmer nemožné odhadnúť potenciálne riziko vyplývajúce zo schopnosti nejakej látky vyvolať poškodenie endokrinného systému na základe jej chemickej štruktúry alebo prítomnosti určitých špecifických aktívnych skupín v štruktúre.

Zoznam, ktorý uvádzame v tomto článku (tab. 1) je pracovným zoznamom potenciálnych endokrinných rozvracačov podľa Japonskej environmentálnej agentúry (SPEED 98).

Dnes sa vo svete produkuje a používa viac ako 100 000 syntetických chemikálií a približne tisíc nových sa dostáva každoročne na trh. Prijatie určitých medzinárodných opatrení na ich kontrolu a reguláciu je preto nanajvýš aktuálne. Súčasné metodiky testovania nových chemických látok sú zamerané predovšetkým na zistenie údajov o akútnej toxicite látok, ich karcinogenite a zjavných defektoch, ale nie sú schopné zachytiť jemné poškodenia, ktoré môžu vyvolať endokrinné rozvracače na úrovni hormonálneho systému. Tie sa môžu totiž prejaviť podstatne neskôr, ako bola expozícia. Nedostatkom testovacieho systému je aj to, že látky sa testujú individuálne, pričom vieme, že v životnom prostredí sú organizmy spravidla vystavené dlhodobému pôsobeniu nízkych koncentrácií mnohých látok súčasne.

Epidemiologické štúdie, experimentálne výsledky, ako aj zistenia zo sledovaní voľne žijúcich živočíchov svedčia o tom, že mnohé chemické látky majú schopnosť spôsobiť rozvrat hormonálneho systému. Avšak vzhľadom na komplexnosť pôsobenia látok v reálnom živote bude i v blízkej budúcnosti pravdepodobne zložité dokázať priamu príčinnú súvislosť medzi jednou určitou chemickou látkou a jedným určitým efektom, ktorý pozorujeme v ľudskej populácii. Jedným z princípov posudzovania látky ako potenciálneho endokrinného rozvracača by malo byť aj to, že ak určitá látka preukázateľne vyvoláva poškodenie hormonálneho systému u jedného živočíšneho druhu, treba predpokladať podobné účinky aj u iných druhov vrátane človeka.

Dôležité je, aby existoval medzinárodne koordinovaný multidisciplinárny výskum účinkov chemických látok so zreteľom na poškodenie endokrinného systému. S vysokou zodpovednosťou k identifikácii potenciálnych endokrinných rozvracačov pristupuje medzinárodná Organizácia pre ekonomickú kooperáciu a rozvoj (OECD). Pod jej vedením vznikla pracovná skupina EDTA (Endocrine Disruptors Testing and Assessment), ktorej úlohou je vypracovať záväzné protokoly (OECD Guidelines) na identifikáciu takýchto látok v čo najkratšom čase. Súčasťou tohto procesu je aj vedecká validizácia navrhovaných metodík. Tohto procesu by sa mali zúčastniť európske, ale aj americké a japonské laboratória. Keďže efektívne riešenie znečistenia životného prostredia a zdravotného stavu obyvateľstva vidíme hlavne v spolupráci s inými krajinami a medzinárodnými inštitúciami, považujeme našu účasť v tomto procese za mimoriadne významnú.

Literatúra

- Birnbaum, L., 1994: Endocrine Effects of Prenatal Exposure to PCBs, Dioxins, and Other Xenobiotics: Implications for Policy and Future Research. *Environ. Health Perspect.*, 102, p. 676–679.
- Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., Skakkebaek, N. E., 1992: Evidence for Decreasing Quality of Semen During Past 50 Years. *Br. Med. J.* 304, p. 609–613.
- Colborn, T., vom Saal, F., Soto, A. M., 1993: Developmental Effects of Endocrine-disrupting Chemicals in Wildlife and Humans. *Environ. Health Perspect.*, 101, p. 378–384.
- Dewailly, E., Ayotte, P., Bruneau, S., Laliberté, C., Muir, D. G. C., Norstrom, R. J., 1993: Inuit Exposure to Organochlorines Through the Aquatic Food Chain in Arctic Québec. *Environ. Health Perspect.*, 101, p. 618–620.
- Feuer, E. G., Wun, L.-M., 1992: How Much of the Recent Rise in Breast Cancer Can be Explained by Increases in Mammography Utilization? A Dynamic Population Model Approach. *Am. J. Epidemiol.*, 136, p. 1423–1436.
- Giwercman, A., Carlsen, E., Keiding, N., Skakkebaek, N. E., 1993: Evidence for Increasing Incidence of Abnormalities of the Human Testis: A Review. *Environ. Health Perspect. Suppl.*, 101, 2, p. 65–71.
- Noller, K. I., Blair, P. B., O'Brien, P. C., Melton, L. J., Offord, J. R., Kaufman, R. H., Colton, T., 1988: Increased Occurrence of Autoimmune Disease Among Women Exposed in Utero to Diethylstilbestrol. *Fertil. Steril.*, 49, p. 1080–1082.
- Rier, S. E., Martin, D. C., Dmowski, W. P., Becker, J. L., 1993: Endometriosis in Rhesus Monkeys (*Macaca Mulatta*) Following Chronic Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 21, p. 433–441.
- Safe, S. H., 1994: Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Environmental Impact, Biochemical and Toxic Responses, and Implications for Risk Assessment. *Crit. Rev. Toxicol.*, 24, p. 1–64.
- SPEED 98/NEA: Strategic Programs on Environmental Endocrine Disruptors 98. Japan Environmental Agency, May 1998.
- Tilson, A. H., Jacobson, J. L., Rogan, W. J., 1990: Polychlorinated Biphenyls and the Developing Nervous System: Cross-species Comparisons. *Neurotoxicol. Teratol.*, 12, p. 239–248.

RNDr. Miroslava Urbančíková, CSc. (1954), vedecká pracovníčka Ústavu preventívnej a klinickej medicíny, Oddelenia komparatívnej toxikológie, Limbová 14, 833 01 Bratislava. E-mail:urbancik@upkm.sk

Mgr. Eva Rollerová (1967), odborná pracovníčka Ústavu preventívnej a klinickej medicíny, Oddelenia komparatívnej toxikológie, Limbová 14, 833 01 Bratislava. E-mail:roller@upkm.sk