

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 58, No 4 (2007)



Environmental toxic Endocrine Disrupting Compounds (EDCs): Effects on environment, animal production and human

I. DOSIS (Ι. ΔΟΣΗΣ), A. KAMARIANOS (Α. ΚΑΜΑΡΙΑΝΟΣ)

doi: [10.12681/jhvms.15002](https://doi.org/10.12681/jhvms.15002)

To cite this article:

DOSIS (Ι. ΔΟΣΗΣ) Ι., & KAMARIANOS (Α. ΚΑΜΑΡΙΑΝΟΣ) Α. (2017). Environmental toxic Endocrine Disrupting Compounds (EDCs): Effects on environment, animal production and human. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 58(4), 321–334. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15002>

Περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες που διαταράσσουν την ενδοκρινική λειτουργία: Οι επιπτώσεις τους στο περιβάλλον, στη ζωική παραγωγή και στον άνθρωπο.

I. Δόσης, Α. Καμαριανός

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι ουσίες που διαταράσσουν την ενδοκρινική λειτουργία (Endocrine Disrupting Compounds – EDCs) αντιπροσωπεύουν μια ομάδα χημικών ενώσεων που περιλαμβάνουν αρκετές κατηγορίες. Από τις ενώσεις αυτές άλλες είναι φυσικής προέλευσης, όπως τα φυτικά οιστρογόνα και τα μυκοοιστρογόνα, ενώ οι περισσότερες είναι χημικώς συνθεμένες. Κατάλοιπα αυτών των ουσιών βρίσκονται σε λύματα, στο υδάτινο περιβάλλον ή στην ατμόσφαιρα και σε τρόφιμα φυτικής ή ζωικής προέλευσης. Οι σπουδαιότερες από αυτές τις ενώσεις είναι τα οργανοχλωριωμένα παρασιτοκτόνα, οι αλκυλοφαινόλες, οι φθαλικές ενώσεις, τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs), οι διοξίνες και οι πολυβρωμιωμένοι διφαινυλαιθέρες (PBDEs). Οι ιδιότητές τους τις καθιστούν ως ευρέως διαδεδομένες και ανθεκτικές σε αποδόμηση στο περιβάλλον, έχουν τη δυνατότητα να μεταφέρονται σε μεγάλες αποστάσεις και έχουν βρεθεί ουσιαστικά σε όλες τις περιοχές του πλανήτη. Οι πηγές από τις οποίες προέρχονται ποικίλλουν από άμεσες, όπως εκροές υγρών αποβλήτων, υπονόμων, βιομηχανικών λυμάτων ή αγροτικών καλλιεργειών, μέχρι έμμεσες, όπως έκλυση από καλλιεργήσιμες εκτάσεις, μεταφορά των ουσιών μέσω βροχής ή ατμόσφαιρας από αστικά και βιομηχανικά κέντρα σε ποτάμια και στο φυσικό περιβάλλον. Κάποιες από αυτές τις ουσίες αποδομούνται με γρήγορους ρυθμούς στο περιβάλλον ή στο ανθρώπινο σώμα ή μπορεί να εμφανίζονται για πολύ σύντομες χρονικές περιόδους, αλλά και σε περιόδους ιδιαίτερα κρίσιμες, όπως αυτές της ανάπτυξης ενός οργανισμού. Παρόλο που βρίσκονται στο περιβάλλον σε χαμηλές συγκεντρώσεις, η συνεχής έκθεση των ζωντανών οργανισμών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, προκαλούν δυσμενείς επιπτώσεις, όπως διατάραξη της αναπαραγωγικής λειτουργίας και του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και καρκινογένεση. Οι επιπτώσεις είναι εμφανείς στην πανίδα και ειδικότερα σε ψάρια και σε εργαστηριακά πειράματα. Ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί φυλετική αλλαγή σε ψάρια και σε αρουραίους, λέπτυνση του κελύφους των αυγών των πτηνών, διαταραχή της θυροειδικής λειτουργίας και διαταραχές νοπτικών και φυσιολογικών λειτουργιών της πανίδας. Περισσότερο σημαντικές, όμως, είναι οι διαταραχές που παρουσιάζονται στο αναπαραγωγικό και

Environmental toxic Endocrine Disrupting Compounds (EDCs): Effects on environment, animal production and human.

Dosis I., Kamarianos A.

ABSTRACT. Endocrine disrupting compounds (EDCs) encompass a variety of chemical classes, including several different categories of substances. Some are natural, such as plant oestrogens and mycoestrogens, while most are chemically composed. Residues are found in water, in sewage sludge, in the atmosphere and in foodstuff of vegetative or animal origin. The most common compounds include organochlorine pesticides, alkyl phenols, phthalates, polychlorinated biphenyls (PCBs), dioxins and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). Their properties render some as ubiquitous and persistent in the environment, they can be transported long distances and have been found in virtually all regions of the world. Their sources can vary from direct, such as effluents from wastewater, sewage, industrial sludge processes or agricultural effluents, to indirect, such as filtering agricultural soils, transportation through rain or air from civil and industrial centers to rivers and the surrounding environment. Others are rapidly degraded in the environment or human body or may be present for only short periods of time, but at critical periods of development. Although in low concentrations, the continuous exposure of animals of many species, including humans, induces adverse effects, such as disruption of reproductive function and of the immune system, as well as carcinogenic effects. The effects are obvious in wildlife, especially fish, and laboratory experiments. Sex change (feminizing) in fish has been observed, sexual differentiation in rats, egg shelling thinning, thyroid function disruption and mental and physical function disruption in wildlife. Most important and common is the disruption in the reproductive and the immune system of animals. As far as humans are concerned, reduction in sperm count and sperm quality has been heavily linked with EDC exposure, and furthermore, suspicions arise linking several cancer incident increments, such as testicular cancer, to EDC exposure. Still, although it is clear that many environmental chemicals can interfere with normal hormonal processes, there is weak evidence that human health can be adversely and directly affected by exposure to endocrine active chemicals. However, there is sufficient evidence to conclude that adverse endocrine mediated effects have occurred in

Εργαστήριο Οικολογίας και Προστασίας Περιβάλλοντος, Κτηνιατρική Σχολή, Α.Π.Θ.

Ημερομηνία υποβολής: 20.02.2006
Ημερομηνία εγκρίσεως: 11.03.2008

Laboratory of Ecology and Protection of Environment, School of Veterinary Medicine, AUTH

Submission date: 20.02.2006
Approval date: 11.03.2008

στο ανοσοποιητικό σύστημα των ζώων. Όσον αφορά στον άνθρωπο, η μείωση των δεικτών ποιότητας και ποσότητας του σπέρματος έχει συνδεθεί σε μεγάλο βαθμό με την έκθεση στις ουσίες αυτές, και επιπλέον, υπάρχουν υποψίες που συνδέουν προσαυξήσεις περιστατικών καρκίνου, όπως καρκίνος των όρχεων, με την έκθεση σε EDCs. Εντούτοις, αν και είναι γνωστό ότι πολλές χημικές ουσίες του περιβάλλοντος μπορούν να παρεμβαίνουν στις φυσιολογικές ορμονικές διαδικασίες, υπάρχουν ελάχιστα αποδεικτικά στοιχεία ότι η ανθρώπινη υγεία μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά και άμεσα από ενδοκρινικά ενεργές χημικές ουσίες. Υπάρχουν, όμως, επαρκή αποδεικτικά στοιχεία, όπως εργαστηριακές έρευνες, οι οποίες καταδεικνύουν τα δυσμενή αποτελέσματα που παρατηρούνται σε ζωντανούς οργανισμούς λόγω της μεσολάβησης ενδοκρινικών ουσιών. Οι τρόποι έκθεσης των οργανισμών είναι πολυάριθμοι. Ο πιο συνήθης τρόπος έκθεσης είναι μέσω της τροφής, ιδιαίτερα σε ζώα νεότερης ηλικίας, τα οποία καταναλώνουν τροφή που περιέχει υψηλότερα ποσοστά λίπους (π.χ. γάλα). Το έδαφος είναι ένας άλλος τρόπος έκθεσης. Έτσι, τα βόσκοντα ζώα τείνουν να έχουν υψηλότερους παράγοντες κινδύνου, λόγω της επιφανειακής ρύπανσης του εδάφους με EDCs. Η φυτική τροφή με κατάλοιπα EDCs είναι, επίσης, παράγων υψηλού κινδύνου για τα βόσκοντα ζώα. Αντίθετα, τα ζώα που εκτρέφονται με τυποποιημένες ζωοτροφές βρίσκονται σε χαμηλότερο κίνδυνο, καθώς οι ζωοτροφές αυτές ελέγχονται κατά κανόνα για τα επίπεδα τέτοιων ουσιών. Η κατανάλωση πόσιμου νερού δεν θεωρείται σημαντική πηγή έκθεσης. Τα EDCs έχουν την ιδιότητα να δρουν είτε ως ορμονικοί συναγωνιστές ή ανταγωνιστές ή να διαταράσσουν την ορμονική σύνθεση, την αποθήκευση ή το μεταβολισμό. Λόγω της ανθεκτικότητάς τους στο περιβάλλον, συσσωρεύονται στους λιπώδεις ιστούς, αι' όπου απελευθερώνονται σε περιόδους, όπως αυτές της κύησης ή του θηλασμού, όπου οι απαιτήσεις ενέργειας αυξάνονται, εκθέτοντας με τον τρόπο αυτό έμβρυα και νεογνά, που είναι πολύ ευάλωτα σε αυτά τα στάδια ανάπτυξης, σε υψηλές συγκεντρώσεις EDCs. Οι σκέψεις και οι ανησυχίες που προκύπτουν λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση σε EDCs οφείλονται κυρίως:

- στις δυσμενείς επιπτώσεις που παρατηρούνται στην πανίδα, και γενικότερα στη δομή των οικοσυστημάτων,
- στα αυξημένα περιστατικά ενδοκρινικά συσχετιζόμενων ασθενειών στον άνθρωπο και
- στη διαταραχή της ενδοκρινικής λειτουργίας που προέρχεται από την έκθεση σε χημικές ουσίες του περιβάλλοντος που παρατηρούνται σε πειραματόζωα.

Λέξεις ευρετηρίασης: EDCs, βιοσυσσώρευση, δυσμενείς ορμονικές επιπτώσεις-διαταραχές

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι τοξικές ουσίες που προκαλούν ρύπανση στο περιβάλλον είναι χημικές ουσίες ιδιαίτερα ανθεκτικές στην αποδόμηση με μηχανισμούς, όπως η φωτόλυση, η χημική προσβολή ή οι βιολογικές διεργασίες. Η είσοδος των ουσιών αυτών στο περιβάλλον οδηγεί στη συσσώρευσή τους στο έδαφος, στα ιζήματα και στην τροφική αλυσίδα, εκδηλώνοντας την τοξική τους δράση στον άνθρωπο και στο περιβάλλον. Στο σύνολό τους σχεδόν είναι ουσίες που παρασκευάστηκαν από τον άνθρωπο, ενώ, σύμφωνα με το Περιβαλλοντικό Πρό-

wildlife species and laboratory studies exist to support these conclusions. The routes of exposure are numerous. Food is a common route of exposure, especially in younger animals that consume food containing higher fat percentages (e.g. milk). Soil is another route of exposure. Thus grazing animals tend to have a higher risk factor, due to surface soil pollution with EDCs. A vegetative nutrition with EDC residues is another high risk factor for these animals. On the other hand, animals bred with forage tend to be at lower risk factor, given that food is tested for low levels of EDCs. Water intake is not considered a significant route of exposure. EDCs possess the ability to act as either hormone agonists or antagonists or disrupt hormone synthesis, storage or metabolism. Due to their persistence in the environment, they are concentrated in fat tissue and are released when the fat is mobilized during pregnancy or lactation, thus exposing embryos and neonates, which are very susceptible at this stage of development, to high concentrations of EDCs. The concerns that arise regarding the exposure to these EDCs are due primarily to:

- these adverse effects observed in certain wildlife, fish and ecosystems
- the increased incidences of certain endocrine-related human diseases and
- endocrine disruption resulting from exposure to certain environmental chemicals observed in laboratory experimental animals.

Key words: EDCs, bioaccumulation, adverse hormone effects

γραμμα των Ηνωμένων Εθνών (United Nations Environmental Program - UNEP), πάνω από 300 χημικές ουσίες, με ιδιότητες που θα τις κατέτασσαν στην κατηγορία των τοξικών ρύπων, υπόκεινται σε απαγορεύσεις ή άλλους περιορισμούς σε πολλές χώρες παγκοσμίως.

Ορισμένες ουσίες που βρίσκονται στο περιβάλλον μπορούν να παρέμβουν στο ενδοκρινικό σύστημα με διάφορους τρόπους και να προκαλέσουν μια ανεπιθύμητη αντίδραση ή διαταραχή, που με τη σειρά της μπορεί να επηρεάσει την υγεία, την ανάπτυξη ή / και την

αναπαγωγής ενός μεγάλου αριθμού οργανισμών.

Τα τελευταία χρόνια έχουν δοθεί διάφοροι ορισμοί για τις ουσίες, οι οποίες επηρεάζουν δυσμενώς την ενδοκρινική λειτουργία των ζωικών οργανισμών "Endocrine Disrupting Compounds" (EDCs). Ένας γενικός ορισμός των EDCs που προτάθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τις επιπτώσεις των EDCs στον άνθρωπο και στα ζώα είναι: «Είναι εξωγενείς ουσίες που προκαλούν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία ενός οργανισμού ή των απογόνων του, προκαλώντας αλλαγές στην ενδοκρινική λειτουργία» (European Commission, 1996).

Η Αμερικανική Υπηρεσία Περιβαλλοντικής Προστασίας (Environmental Protection Agency – EPA) πρότεινε έναν πιο λεπτομερή ορισμό: «Είναι εξωγενείς ουσίες που παρεμβαίνουν στη σύνθεση, έκκριση, μεταφορά, σύνδεση, δράση ή αποβολή των φυσικών ορμονών και είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση της ομοιόστασης, της αναπαραγωγής, της ανάπτυξης και/ή της συμπεριφοράς» (U.S. Environmental Protection Agency, 1997).

Τα EDCs είναι μια μεγάλη ομάδα ουσιών, φυσικών και χημικών, που με την πάροδο του χρόνου και τις μελέτες συνεχώς αυξάνεται. Οι κύριες, όχι όμως και οι μοναδικές, κατηγορίες των παραπάνω ουσιών είναι στεροειδή, απορρυπαντικά, βιοκτόνα, πολυαρωματικοί υδρογονάνθρακες (Polynuclear Aromatic Hydrocarbons - PAHs), πολυχλωριωμένα διφαινύλια (Polychlorinated Biphenyls - PCBs), διοξίνες, πολυβρωμιωμένοι διφαινυλαιθέρες (Polybrominated Diphenylethers - PBDEs), οξυγονωμένες οργανικές ουσίες (φθαλικά, διφαινόλες) (Πίνακας 1).

1. ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Ένα EDC, για να προκαλέσει βιολογικό αποτέλεσμα, πρέπει να παραμείνει στο περιβάλλον αρκετά ώστε να αφομοιωθεί από τον οργανισμό που εκτίθεται σ' αυτήν και να φτάσει στο όργανο ή στον ιστό που προσβάλλει σε συγκεντρώσεις ικανές να διαταράξουν τη φυσιολογική του λειτουργία.

α) Παραμονή στο περιβάλλον

Η περίοδος ημίσειας ζωής των EDCs στο περιβάλλον ποικίλλει από ημέρες έως έτη, ανάλογα με την κατηγορία της ουσίας. Ορισμένες, όπως οι αλκυλοφαινόλες, έχουν περίοδο ημίσειας ζωής <10 ημέρες (Smith, 1995) και έτσι ο κίνδυνος απορρόφησης σε σημαντικές ποσότητες από τα παραγωγικά ζώα είναι σχετικά χαμηλός. Από την άλλη πλευρά, οι περίοδοι ημίσειας ζωής των πολυαρωματικών υδρογονανθράκων (PAHs), των PCBs και των διοξινών είναι αρκετά έτη (Smith, 1995).

Πίνακας 1. Οι κυριότερες κατηγορίες EDCs με τις πιο αντιπροσωπευτικές τους χημικές ουσίες.

Table 1. Main EDC categories and their most common chemical substances.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ EDCs	ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ
Στεροειδή οιστρογόνα (φυσικά και συνθετικά)	Οιστραδιόλη Προγεστερόνη Τεστοστερόνη Diethylstilbestrol (DES)
Φυτο-οιστρογόνα	Isoflavonoids (Genistein, Daidzein) Lignans (Enterodiol, Enterolactone)
Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs)	209 ομοειδή, μεταβολίτες (υδροξυλιωμένα PCBs) 3,3',4,4'-tetrachloro biphenyl (PCB-77) 3,3',4,4',5-pentachloro biphenyl (PCB-126) 3,3',4,4',5,5'-hexachloro biphenyl (PCB-169)
Πολυβρωμιωμένοι διφαινυλαιθέρες (PBDEs)	209 ομοειδή (penta-, octa-, deca-BDE) 2,2',4,4',6-penta BDE 2,4,4',6-tetra BDE 3, 2,2',4,6-tetra BDE
Πολυαρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs)	Fluoranthrene Benzo (a) pyrene Benzo (a) anthracene
Βιοκτόνα	p,p'-DDT Lindane Heptachlor
Διφαινόλες	Διφαινόλη A
Φθαλικοί εστέρες	Butyl benzyl phthalate (BBP) Dibutyl phthalate (DBP) Diethyl phthalate (DEP)
Διοξίνες	Dibenzo-p-dioxin 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran (TCDF)

Η περίοδος ημίσειας ζωής των φθαλικών είναι γενικά της τάξεως των εβδομάδων ή μηνών (Smith, 1995), αλλά ο χρόνος αυτός είναι επαρκής για να επιτρέψει μία σημαντική έκθεση του ζώου, καθώς οι συγκεντρώσεις στο ήπαρ προβάτων βρέθηκαν σημαντικά υψηλές σε σχέση με τα επίπεδα του περιβάλλοντος (Boerjan et al., 2002)

β) Υδρόφοβες και λιπόφιλες ιδιότητες

Πολλά EDCs είναι υδρόφοβες ενώσεις και έτσι τείνουν να διαχωρίζονται από τα υδατικά διαλύματα και να συνδέονται με οργανική ύλη ή μέταλλα (Wild and Jones, 1992; Fries, 1995). Συνεπώς, αυτά δεν διηθούνται από το έδαφος, αλλά παραμένουν καθηλωμένα σε αυτό και, δυνητικά, μπορούν να απορροφηθούν από τα φυτά και να καταναλωθούν από παραγωγικά ζώα.

Πολλά EDCs είναι λιπόφιλα και έτσι σχετίζονται με

τα αποθέματα του λίπους των ζώων που έχουν εκτεθεί (Guillete et al., 1996; Nimrod and Benson, 1996). Η ενεργοποίηση του λίπους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού οδηγεί σε αυξανόμενο ρυθμό έκθεσης των εμβρύων και των νεογνών σε EDCs.

2. ΠΗΓΕΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ

Οι πηγές από τις οποίες μπορεί να προέλθει ο όγκος αυτών των ουσιών, καθώς και η πορεία τους μέσα στα διάφορα οικοσυστήματα, είναι άμεσες ή/και έμμεσες. Άμεσες πηγές θεωρούνται εκκενώσεις επεξεργασίας αστικών λυμάτων ή βιομηχανικών λυμάτων, γεωργικές εκροές στα ποτάμια, νερά από γεωτρήσεις ή υπόγειους υδροφορείς κ.α. Έμμεσες πηγές θεωρούνται η έκπλυση των αγροτικών καλλιεργειών και η μεταφορά μέσω της βροχής και των ανέμων από τα αστικά και βιομηχανικά κέντρα στα ποτάμια και γενικότερα στο περιβάλλον. Η συνέχεια και των δύο ειδών πηγών είναι η εισαγωγή των EDCs στην τροφική αλυσίδα μέσω του νερού και της τροφής και η βιοσυσσωρευσιμότητά τους προς την κορυφή της με τελικό αποδέκτη στις περισσότερες περιπτώσεις τον άνθρωπο.

3. ΤΥΧΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

Η τύχη και η συμπεριφορά των EDCs καθορίζεται κυρίως από τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες. Η πλειοψηφία τους τείνει να ευνοεί την προσρόφησης τους σε στερεές επιφάνειες (π.χ. ιζήματα) και την απορρόφησης τους από την χλωρίδα και πανίδα του περιβάλλοντος. Η προσρόφηση αυτή επηρεάζεται μερικώς από τη διαλυτότητά τους στο νερό και στους οργανικούς διαλύτες, αλλά κυρίως από το βαθμό ιονισμού και από το είδος των δεσμών προσρόφησης.

α) Έκθεση παραγωγικών ζώων

Η σχετική μακροζωία των κατοικίδιων μηρυκαστικών υποδηλώνει ότι τα EDCs μπορούν να συσσωρευθούν στους ιστούς τους για μία περίοδο πολλών ετών. Επιπλέον, το γεγονός ότι κάποια ζώα, όπως πρόβατα και αγελάδες, ενεργοποιούν το λίπος τους ώστε να παρέχουν θρεπτικά συστατικά για την εμβρυϊκή ανάπτυξη και την παραγωγή γάλακτος σημαίνει ότι οι απόγονοί τους είναι πιθανό να έχουν εκτεθεί σε αυξημένα επίπεδα EDCs.

Η έκθεση σε EDCs είναι πιθανό να διαφέρει ανάλογα με το περιβάλλον της εκτροφής, αλλά, μέχρι σήμερα, υπάρχουν αναλογικά ελάχιστες μελέτες για τις συγκεντρώσεις των EDCs στους ιστούς των παραγωγικών ζώων (Feil and Ellis, 1996; Boerjan et al., 2002).

β) Πρόσληψη μέσω της τροφής

Για τα βόσκοντα ζώα η λήψη των EDCs με την τροφή εξαρτάται από την έκταση με την οποία τα EDCs

μεταφέρονται στο φυτό από το έδαφος και από το βαθμό της επιφανειακής ρύπανσης του βοσκότοπου. Πρακτικά, η μεταφορά των οργανικών ρύπων από το έδαφος στα φυτά ή από την απορρόφηση μέσω των φύλλων τους είναι γενικώς ελάχιστη (O'Connor et al., 1991; Wild and Jones, 1992; Bokern et al., 1998). Συνεπώς, οι ζωοτροφές είναι απίθανο να είναι συστηματικά ρυπασμένες και έτσι η πιθανότητα λήψης των EDCs από τα ζώα μέσω αυτής της οδού είναι μικρή.

Από την άλλη πλευρά, ο κίνδυνος έκθεσης σε EDCs μέσω της τροφής για τα νεαρά ζώα μπορεί να είναι διαφορετικός από αυτόν των ενήλικων, καθώς καταναλώνουν γάλα και, λόγω της υψηλής περιεκτικότητας του γάλακτος σε λίπος, ο βαθμός έκθεσης σε EDCs μπορεί να είναι σχετικά υψηλός (Sharman et al., 1994; Dekoning and Karmaus, 2000).

Είναι, επίσης, αξιοσημείωτο ότι έλαια ζωικής προέλευσης ή προϊόντα που περιέχουν ζωικά λίπη, τα οποία μπορούν να περιέχουν EDCs, μπορούν να συμπεριληφθούν σε επεξεργασμένες τροφές και η παρουσία τέτοιων λιπιδίων στο μίγμα μπορεί, επίσης, να αυξήσει την απορρόφηση των EDCs, όπως τα φθαλικά από πλαστικές σακούλες αποθήκευσης ή εξοπλισμό, όπως φαίνεται από μελέτες σε προϊόντα ανθρώπινης διατροφής (Ministry of Agriculture, Forestry & Fisheries, 1987).

γ) Πρόσληψη μέσω του εδάφους

Τα EDCs μπορούν να συνδεθούν με φυτικούς οργανισμούς μέσω της επιφανειακής ρύπανσης του εδάφους. Οι εκτιμήσεις της πρόσληψης μέσω του εδάφους από τα βόσκοντα μηρυκαστικά είναι ιδιαίτερα ευμετάβλητες και τα αποτελέσματα μπορεί να εξαρτώνται από τις εποχιακές αλλαγές στο έδαφος και τις καιρικές συνθήκες (Fries, 1982). Πάντως, είναι πιθανό οι ρυθμοί ετήσιας πρόσληψης εδάφους να είναι >20kg στα πρόβατα (Healy, 1967) και >180kg στα μη ενσταβλισμένα βοοειδή (Healy, 1968). Σε χοίρους που εκτρέφονται σε εξωτερικούς χώρους, είναι πιθανά πολύ μεγαλύτερα ποσά πρόσληψης εδάφους.

Υπάρχουν λίγες αναφορές για συγκεντρώσεις EDCs στο έδαφος και οι περισσότερες από αυτές αφορούν σε έδαφος που έχει ρυπανθεί ή κατεργαστεί με λάσπη αποβλήτων, στην οποία οι συγκεντρώσεις των EDCs είναι πολύ υψηλές (Giger et al., 1984; Weber and Lesage, 1989). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η επαναλαμβανόμενη εναπόθεση αποβλήτων μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις ρύπων, όπως PCBs και φθαλικών στο έδαφος (Smith et al., 1995; Rhind et al., 2002b). Βέβαια, οι περισσότερες εκτιμήσεις για τις συγκεντρώσεις των EDCs στο έδαφος και οι σχετικοί κίνδυνοι έκθεσης των μηρυκαστικών ζώων σε αυτές

βασίζονται σε συμπεράσματα που εξάγονται από τις συγκεντρώσεις των αποβλήτων (Wild and Jones, 1992; Fries, 1995; Duarte-Davidson and Jones, 1996), ενώ υπάρχουν ελάχιστες αναφορές για πραγματικές συγκεντρώσεις σε μη ρυπασμένα εδάφη.

δ) Πρόσληψη μέσω του νερού

Οι συγκεντρώσεις των EDCs σε νερά από ποτάμια και λίμνες, και κατ' επέκταση στα αποθέματα νερού για οικιακή χρήση, είναι γενικά χαμηλές λόγω της τάσης των ενώσεων να συνδέονται με την οργανική ύλη των ιζημάτων. Βέβαια, μελέτες στην Ολλανδία, έδειξαν ότι οι γαλακτοπαραγωγές αγελάδες που εκτίθενται σε πόση αποθεμάτων νερού που έχουν ρυπανθεί από υπερχειλίσσεις αποβλήτων, και ως εκ τούτου περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις σε EDCs, είχαν μειωμένη αναπαραγωγική ικανότητα (Meijer et al., 1999).

ε) Απορρόφηση, μεταβολισμός και συσσώρευση

Ορισμένα από τα EDCs, όπως τα οργανοχλωριωμένα, απορροφώνται από το πεπτικό σύστημα κατά 40-80% (Wild and Jones, 1992). Τα φθαλικά διασπώνται με ταχύ ρυθμό στο στομάχι και συνεπώς είναι απίθανο να συσσωρευθούν (Harris et al., 1997). Ωστόσο, προκαταρκτικές παρατηρήσεις μιας μελέτης σε μηρυκαστικά έδειξαν ότι σημαντικά ποσά είχαν απορροφηθεί και συσσωρευθεί (Boerjan et al., 2002).

Ελάχιστα είναι γνωστά για τις μεταβολικές οδούς των περισσότερων EDCs, αλλά έχει δείχθει ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ειδών όσον αφορά στην ιδιότητα κάποιων ενζύμων να μετασχηματίζουν και να αποτοξινώνουν τα EDCs (Watkins and Klaassen, 1986). Αυτό αντανάκλα στις διαφορές των ειδών στο μεταβολισμό του ήπατος και ιδιαίτερα στις επιπτώσεις εξωγενών ή ενδογενών στεροειδών ουσιών στην ηπατική λειτουργία (Colby, 1980). Στα μηρυκαστικά, οι επιδράσεις των μικροβιακών πληθυσμών της μεγάλης κοιλίας στην αποικοδόμηση των EDCs και στην απορρόφησή τους μπορεί να είναι περισσότερο σημαντικές από τους βιομετασχηματισμούς στο ήπαρ (Smith et al., 1984).

4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Οι μηχανισμοί δράσης των EDCs μπορεί να είναι είτε συνεργιστικοί (μιμούμενοι τη δράση της ορμόνης) είτε ανταγωνιστικοί (παρεμποδίζοντας τη δράση της ορμόνης) (Dodge, 1998; Sikka and Naz, 1999; Nimrod and Benson, 1996). Σύμφωνα με άλλους ερευνητές (Sumpter, 1998; Sadik and Witt, 1999), η κατάταξη γίνεται με βάση την οιστρογόνο ή ανδρογόνο δράση των ουσιών αυτών, επηρεάζοντας το θηλυκό ή το αρσενικό, αντίστοιχα. Ειδικότερα, οι μηχανισμοί δράσης κατηγοριοποιούνται σε :

α. **Μιμητικοί:** Ουσίες της κατηγορίας των EDCs, που έχουν τη δυνατότητα να αντικαταστήσουν στον υποδοχέα τη φυσική ορμόνη, με συνέπεια να μεταβιβάζονται σε λάθος χρόνο ή σε υπερβολικές ποσότητες μηνύματα στα γονίδια από τον υποδοχέα, διαταράσσοντας έτσι τις βιολογικές λειτουργίες του οργανισμού.

β. **Διεγερτικοί:** Ορισμένα EDCs έχουν τη δυνατότητα να διεγείρουν τη σύνθεση περισσότερων ορμονικών υποδοχέων πάνω ή μέσα στα κύτταρα, προκαλώντας την αύξηση των ορμονικών λειτουργιών.

γ. **Παρεμποδιστικοί:** Καταλαμβάνοντας τη θέση του υποδοχέα στο κύτταρο, ορισμένα EDCs εμποδίζουν τη δράση των φυσικών ορμονών, με θετικές ή αρνητικές επιπτώσεις στην έκφραση των γονιδίων, ανάλογα με το εάν η ουσία αυτή είναι περισσότερο ή λιγότερο δραστική από την ορμόνη που παρεμποδίζει. Εδώ εντάσσονται οι χημικές ουσίες, γνωστές ως αντι-ανδρογόνα και αντι-οιστρογόνα.

δ. **Αποδομητικοί:** Επιταχύνουν την αποδόμηση μιας ορμόνης και την αποβολή της από το σώμα ή αντιθέτως απενεργοποιούν τα ένζυμα που απαιτούνται για τη διάσπαση των ορμονών στο σύστημα, οπότε παραμένει στο σώμα ένας μεγαλύτερος από το φυσιολογικό αριθμός ενεργών ορμονών, που μεταβιβάζει υπερβολικές ποσότητες μηνυμάτων σε λάθος χρόνο στα γονίδια.

ε. **Καταστροφικοί:** Καταστρέφουν την ίδια την ορμόνη ή αναστέλλουν την ικανότητα λειτουργίας της, μεταβάλλοντας άμεσα ή έμμεσα τη δομή της ώστε να μην προσαρμόζεται πλέον στον υποδοχέα της. Επιπλέον, μπορούν να επηρεάσουν και να μεταβάλουν τη διαδικασία σύνθεσης των ορμονών ή την ισορροπία τους στον οργανισμό, προσδίδοντας για παράδειγμα γυναικεία χαρακτηριστικά στο αρσενικό, αν τα επίπεδα οιστρογόνων είναι υψηλότερα από αυτά της τεστοστερόνης (Birkett and Lester, 2003).

5. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Οι επιπτώσεις που παρουσιάζουν τόσο στην υγεία του ανθρώπου όσο και των ζώων είναι ένας βασικός λόγος της ανησυχίας που έχει προκύψει τις τελευταίες δεκαετίες για τα EDCs. Πιο συγκεκριμένα, τα τελευταία 40 χρόνια συνδέονται με τη μείωση της ποιότητας και της ποσότητας του σπέρματος, τη διαταραχή της λειτουργίας του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, τις συγκεντρώσεις των ορμονών και τον εμμηνορροϊκό κύκλο των γυναικών και γενικότερα με τη μειωμένη γονιμότητα και των δύο φύλων, αν και η άμεση σχέση δεν έχει επιβεβαιωθεί πλήρως από συγκεκριμένες μελέτες (Nicolopoulou-Stamati and Pitsos, 2001). Επίσης, συνδέονται με αύξηση της συχνότητας καρκίνων (προστάτη, όρχεων, μαστού), κρυπορχιδία και υποσπαδία (Carlsen et al, 1992.; Sharpe and

Skakkebaek, 1993; Matthiessen, 2000).

Πιο εμφανείς είναι οι επιπτώσεις που έχουν παρατηρηθεί στην πανίδα. Ειδικότερα, η δράση των EDCs στα ψάρια γλυκών νερών έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή του φύλου από αρσενικό σε θηλυκό, γεγονός που επηρεάζει τους πληθυσμούς τους (IPCS, 2002). Σεξουαλική διαφοροποίηση παρατηρήθηκε και στους αρουραίους κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη (Moore et al, 2001). Άλλες συνέπειες περιλαμβάνουν τη διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος (Hansen, 1998; Langer et al, 1998), του ανοσοποιητικού συστήματος (Vine et al, 2000), της νοητικής και κινητικής λειτουργίας (Colborn et al, 1993), ενώ θεωρείται ότι συμβάλλουν στις καρκινογενέσεις (Colborn et al, 1993; Helleday et al, 1999). Πάντως, οι συχνότερες και σημαντικότερες επιπτώσεις αφορούν στην αναπαραγωγική και ανοσοποιητική λειτουργία (Jansen et al, 1993; Nimrod and Benson, 1996). Αρνητικές επιπτώσεις μετά από έκθεση σε EDCs έχουν παρατηρηθεί στην παραγωγικότητα σπέρματος αρουραίων και ανθρώπων, καθώς και μείωση του αριθμού των κυττάρων Sertoli σε πρόβατα. Στα θηλυκά, έχουν αναφερθεί μειώσεις στη βιωσιμότητα των εμβρύων με επακόλουθες επιπτώσεις στο ρυθμό αναπαραγωγής για πολλά είδη θηλαστικών και πτηνών. Μελέτες *in vitro* έδειξαν την παρουσία προβλημάτων στην ανάπτυξη των ωαρίων σε βοοειδή που έχουν εκτεθεί σε EDCs (Rhind, 2002a). Παρόλο που κάποιες από τις επιπτώσεις των EDCs είναι εμφανείς, πολλές είναι περίπλοκες και η αναγνώριση του παράγοντα που τις προκαλεί καθίσταται δύσκολη. Το πρόβλημα αυτό διογκώνεται από την πιθανότητα οι επιπτώσεις που παρατηρούνται στα ενήλικα ζώα να οφείλονται σε έκθεση σε EDCs κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Η ευπάθεια ενός οργανισμού στα EDCs κατά την εμβρυϊκή του φάση μπορεί να αποδοθεί σε τρεις λόγους:

α. Μη πλήρη ανάπτυξη των περισσότερων ομοιοστατικών ενδοκρινικών μηχανισμών ανάδρασης και του ανοσοποιητικού συστήματος, οπότε έκθεση σε χαμηλές δόσεις μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στο αναπτυσσόμενο έμβryo,

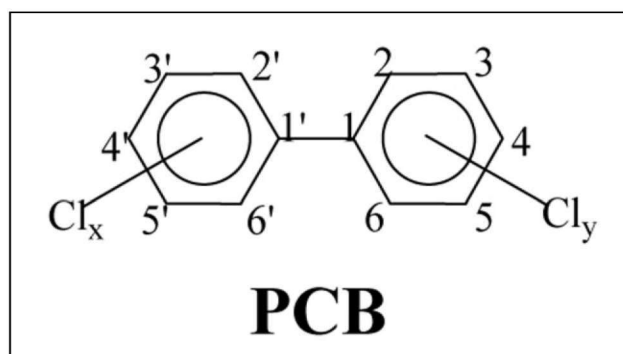
β. Χαμηλή συγγένεια των EDCs με τους υποδοχείς της πρωτεΐνης που συνδέει τα στεροειδή του φύλου, οπότε ο μεταβολισμός τους στο έμβryo είναι πολύ χαμηλός και

γ. Υψηλή λιποφιλική τάση και συσσώρευση, ως εκ τούτου, στους λιπώδεις ιστούς του σώματος, οι οποίοι, όμως, ενεργοποιούνται κατά τις ενεργειακά δαπανηρές περιόδους της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, μεταδίδοντας έτσι τα αποτελέσματα των επιδράσεων των EDCs στην εμβρυϊκή και τη μεταγεννητική περίοδο της ζωής του οργανισμού.

Οι επιπτώσεις των EDCs στα θηλυκά εντοπίζονται στα κύτταρα των ωοθηκών, της μήτρας και των αδένων των μαστών, με καταστροφικές και αμετάκλητες συνέπειες στην εύρυθμη λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος, καταστροφή του θύλακα του ωαρίου και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων, ενώ στα αρσενικά τα κύτταρα που επηρεάζονται κατά την έκθεση είναι τα κύτταρα Sertoli και Leydig, με δυσμενείς συνέπειες στα κύτταρα του σπέρματος, ιδιαίτερα κατά την έκθεση σε προ-εφηβική/εφηβική ηλικία. Σε κάθε περίπτωση, η προοπτική της έκθεσης των παραγωγικών ζώων σε ουσίες, όπως τα EDCs, θέτει στη συνέχεια σε κίνδυνο και την ανθρώπινη υγεία μέσω της κατανάλωσης ζωικών προϊόντων, όπως τα γαλακτοκομικά και το κρέας.

Οι κυριότερες ομάδες των τοξικών περιβαλλοντικών ουσιών που επηρεάζουν δυσμενώς τις ενδοκρινικές λειτουργίες είναι:

Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs). Είναι μια κατηγορία 209 χημικών ουσιών, που φέρονται ως παράγωγες μορφές συγγενούς δομής του χλωροδιφαινυλίου (congeners) και διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τον αριθμό και τη θέση των ατόμων του χλωρίου που περιέχουν (Εικόνα 1). Οι 150-160 από αυτές βρίσκονται στο περιβάλλον, ενώ οι 40-70 βρέθηκαν σε βιομηχανικά μείγματα που παρασκευάζονταν για περισσότερο από 40 χρόνια και είχαν πολλαπλή χρήση. Εμπορικά προϊόντα με χρήση PCBs κατασκευάστηκαν σε πολλές βιομηχανικές ανεπτυγμένες χώρες, φέροντας διάφορες ονομασίες, όπως Aroclor, Clophen, Phenoclor κ.α. Οι ιδιαίτερες φυσικοχημικές ιδιότητες των ουσιών αυτών, όπως η υψηλή θερμοκή και χημική σταθερότητά τους και η υψηλή ηλεκτρική αντίσταση, επέβαλαν την ευρεία χρήση τους σε πολλές βιομηχανικές εφαρμογές, όπως υδραυλικά ρευστά, ψυκτικά υγρά σε μετασχηματιστές και διηλεκτρικά υγρά σε πυκνωτές. Επίσης, βρήκαν εφαρμογή σε πλαστικοποιητές,



Εικόνα 1. Πολυχλωριωμένα διφαινύλια

Figure 1. Polychlorinated biphenyls.

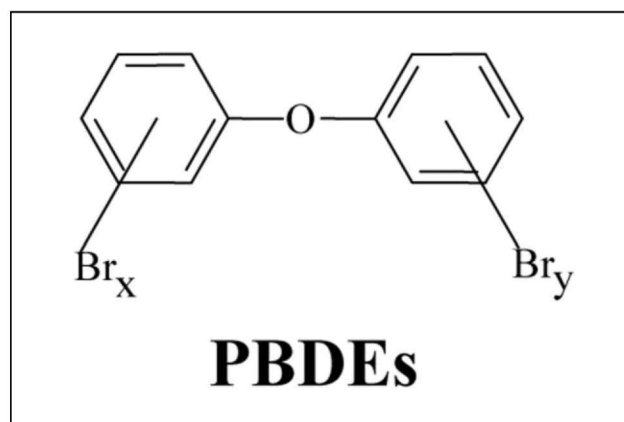
λιπαντικά, μελάνια και χρώματα. Εξαιτίας της ανθεκτικότητάς τους στο περιβάλλον και της αποδεδειγμένης τοξικότητας στη χλωρίδα και πανίδα, η παραγωγή των PCBs απαγορεύτηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1970. Από το 1929 είχαν παραχθεί τουλάχιστον ένα εκατομμύριο τόνοι. Ωστόσο, από τα μέσα της δεκαετίας του 1960, ανακαλύφθηκε ότι αποτελούν σημαντικούς παράγοντες ρύπανσης του περιβάλλοντος, ενώ πάνω από τη μισή ποσότητα βρίσκεται ακόμα στο περιβάλλον ή σε διάφορα προϊόντα (Norstrom RJ, 1988; Birkett and Lester, 2003). Τα επίπεδα των PCBs στο περιβάλλον βρίσκονται σε πολύ χαμηλότερες τιμές τώρα σε σχέση με τα μέσα της δεκαετίας του '70, αλλά παραμένουν ωστόσο ευρέως διαδεδομένες ουσίες που ρυπαίνουν το περιβάλλον. Οι επιπτώσεις που έχουν παρατηρηθεί στην πανίδα αναφέρονται κυρίως στο αναπαραγωγικό και ανοσοποιητικό σύστημα. Άλλες ενδοκρινικές δυσμενείς επιπτώσεις είναι η σύνδεση υδροξυ-μεταβολιτών των PCBs στην πρωτεΐνη που μεταφέρει την ορμόνη θυροξίνη. Παρόμοια προβλήματα εμφανίζονται με την ισοροπία της βιταμίνης A, που είναι σημαντική για το ανοσοποιητικό σύστημα. Παρόλο που δεν έχει αποδειχθεί άμεση σχέση των προβλημάτων του αναπαραγωγικού συστήματος στον άνθρωπο με την κατανάλωση ρυπασμένων με PCBs τροφίμων, η έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού σε υψηλές συγκεντρώσεις είχε διάφορες δυσμενείς επιπτώσεις με προβλήματα στη σύλληψη, στον τοκετό και στα νεογνήτα (WHO, 2002).

Την παρουσία PCBs και παρόμοιων περιβαλλοντικών τοξικών ουσιών διερεύνησαν στην Ελλάδα οι Kamarianos et al. (2003a, 2003b) στο ωοθυλακικό υγρό και στο σπέρμα διάφορων παραγωγικών ζώων (βοοειδή, πρόβατα, αίγες και χοίρους). Τόσο για το ωοθυλακικό υγρό όσο και για το σπέρμα τα αποτελέσματα έδειξαν διάφορους βαθμούς ρύπανσης ανάλογα με την ουσία και το είδος του ζώου. Σε σύγκριση με έρευνες σε ανθρώπινο ωοθυλακικό υγρό, τα επίπεδα βρέθηκαν να είναι ανάλογα (Trapp et al, 1984; Baukloh et al, 1985; Jarrell et al, 1993), αλλά αρκετά χαμηλότερα σε σχέση με μετρήσεις σε ανθρώπινους λιπώδεις ιστούς (Kamarianos et al, 1997) και σε περινεφρικό λίπος παραγωγικών ζώων (Iossifidou et al, 1999) στην Ελλάδα.

Πολυβρωμιωμένοι διφαινυλαιθέρες (PBDEs) (Εικόνα 2). Χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα υλικά ως επιβραδυντικά της φωτιάς και έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν οιστρογονικές αντιδράσεις *in vitro* (Meerts et al, 2001), με αποτέλεσμα να συγκεντρώνουν τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο το επισημονικό ενδιαφέρον. Οι PBDEs είναι ουσίες που, όπως και τα PCBs, είναι ανθεκτικές στο περιβάλλον

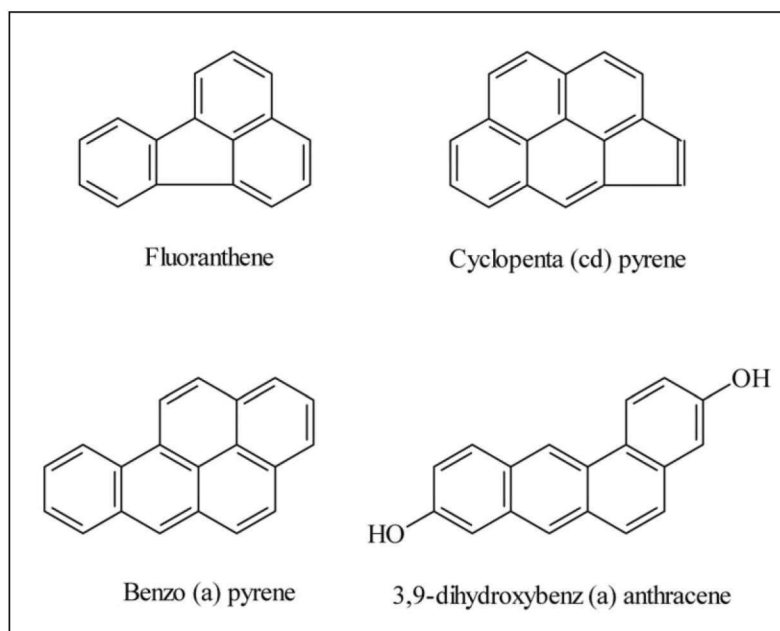
και έχουν χαμηλή διαλυτότητα στο νερό. Με την ιδιότητά τους αυτή συσσωρεύονται σε μεγάλο βαθμό στα ιζήματα και στους λιπώδεις ιστούς. Αποτελούνται και αυτά θεωρητικά από 209 παράγωγες μορφές συγγενούς δομής του βρωμοδιφαινυλαιθέρα (congeners). Ωστόσο, οι PBDEs είναι πιθανότερο να παρουσιάζουν μεγαλύτερη επιδεκτικότητα στην αποδόμησή τους στο περιβάλλον σε σχέση με τα PCBs λόγω του δεσμού C-Br, ο οποίος είναι ασθενέστερος σε σχέση με το δεσμό C-Cl (Athanasiadou et al, 2003). Τα PBDEs παράχθηκαν για περισσότερο από 30 χρόνια και αναλύσεις παλαιότερων ετών σε ιζήματα έδειξαν αυξητική τάση από τις αρχές της δεκαετίας του '70 έως σήμερα (Sellstrom et al, 1989; WHO, 1997). Χρησιμοποιήθηκαν και συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται σε μεγάλες ποσότητες παγκοσμίως. Μεταξύ 5% και 30% των προϊόντων των PBDEs βρίσκουν εφαρμογή ως πρόσθετα σε πολυμερή, ρητίνες, ελαστικά, υπολογιστές, τηλεοράσεις και άλλες ηλεκτρονικές συσκευές για την προστασία τους από τη φωτιά (WHO, 1994). Οι ουσίες αυτές, που χρησιμοποιούνται ως πρόσθετα, δείχνουν να μεταναστεύουν από τα υλικά στα οποία προστίθενται με το πέρασμα του χρόνου και τη φθορά που προκαλείται στο περιβάλλον. Μίγμα ισομερών παραγώγων μορφών των PentaBDEs αποτελεί και τις περισσότερες βιοσυσσωρευσιμες και πιο διαδεδομένες στο περιβάλλον βρωμιούχες ενώσεις (Athanasiadou et al, 2003).

Οι PBDEs έχουν ανιχνευθεί σε πολλούς οργανισμούς που διαβιούν στα υδάτινα οικοσυστήματα. Οι συγκεντρώσεις τους ποικίλλουν από είδος σε είδος, ωστόσο βρίσκονται ακόμα σε χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με τα PCBs, εκτός από έρευνες στη Β. Αμερική όπου οι συγκεντρώσεις των PBDEs παρουσιάζονται σε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα (Hale et al, 2003). Είναι προφανές ότι τα επίπεδα των PBDEs παρουσιάζονται αυξημένα σε περιοχές που βρίσκονται κοντά σε εγκα-



Εικόνα 2. Πολυβρωμιωμένοι διφαινυλαιθέρες

Figure 2. Polybrominated diphenylethers.



Εικόνα 3. Πολυαρωματικοί υδρογονάνθρακες.

Figure 3. Polyaromatic hydrocarbons.

ταστάσεις βιολογικών καθαρισμών, βιομηχανιών παραγωγής PBDEs ή τοποθεσίες όπου χρησιμοποιήθηκαν ή χρησιμοποιούνται ακόμα (Allchin et al, 1999; deBoer et al, 2003).

Η επιστημονική κοινότητα ανησυχεί για τη συνεχή έκθεση των ανθρώπων και της πανίδας σε τέτοιες ουσίες και κυρίως στις επιπτώσεις που προκαλούν. Η διαπίστωση των αυξημένων επιπέδων PBDEs σε μητρικό γάλα (Meironyte et al, 1999; Schechter et al, 2003) είχε ως αποτέλεσμα η Ευρωπαϊκή Ένωση να πάρει νομοθετικά μέτρα από τον Αύγουστο του 2004 για την απαγόρευση της παραγωγής PentaBDEs και OctaBDEs, ενώ εκπονείται ήδη σε βάθος μελέτη των επιπτώσεων του DecaBDE (Directive 2003/11/EC, 2003).

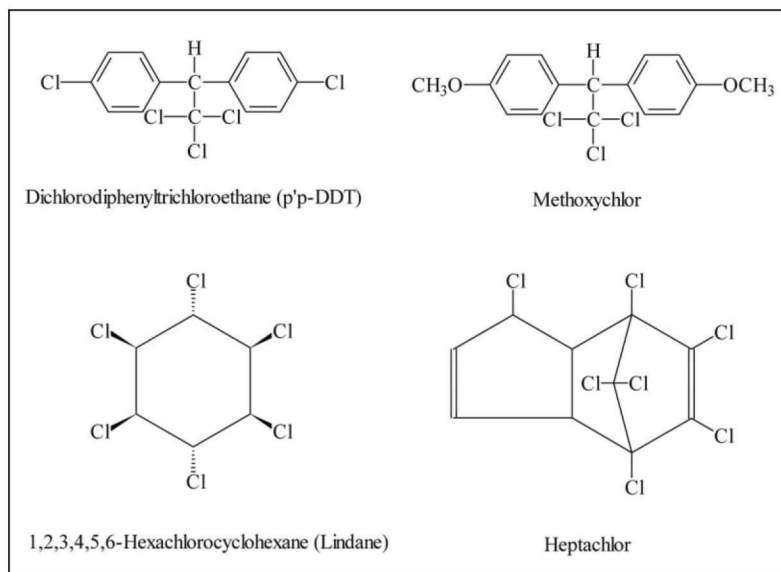
Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs). Είναι ουσίες που αποτελούνται από συγχωνευμένους βενζολικούς δακτυλίους, όπως φαίνεται στα παραδείγματα της Εικόνας 3. Έχουν και αυτές τη δυνατότητα να βιοσυσσωρεύονται και ταυτόχρονα είναι σε υψηλό βαθμό λιπόφιλες ενώσεις. Λόγω της δομικής ομοιότητας που παρουσιάζουν με τα στεροειδή θεωρήθηκε ότι θα έχουν τη δυνατότητα επίδρασης στους υποδοχείς των στεροειδών ορμονών (Yang et al., 1961). Επίσης, βρέθηκε ότι δείχνουν ασθενή οιστρογόνο ή αντιοιστρογόνο αντίδραση σε *in vivo* και *in vitro* πειραματισμούς (Tran et al., 1996; Santodonato, 1997). Ετεροκυκλικοί PAHs, που περιέχουν ένα άτομο O, S ή N σε έναν από τους δακτυλίους, παρουσιάζουν επίσης οιστρογόνο δράση. Εργαστηριακές μελέτες και μελέτες

πεδίου σε υδάτινα οικοσυστήματα έδειξαν ότι η έκθεση των οργανισμών σε PAHs επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τα επίπεδα στεροειδών, την ανάπτυξη των γεννητικών αδένων, τη γονιμότητα και τα ποσοστά εκκόλαψης αυγών των πτηνών (Wright and Welborn, 2002).

Οι PAHs προέρχονται από φυσικές και ανθρωπογενείς πηγές, αλλά κυρίως από ατελείς καύσεις οργανικών υλικών. Στις φυσικές πηγές συμπεριλαμβάνονται οι δασικές πυρκαγιές, η ηφαιστειακή δραστηριότητα, το κάψιμο των καλλιεργημένων εκτάσεων και η διαφυγή από ατυχήματα πετρελαϊκών υδρογονανθράκων. Οι ανθρωπογενείς πηγές περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα δραστηριοτήτων και αποτελούν το 95% των εκπομπών. Σε γενικές γραμμές περιλαμβάνουν την καύση των φυσικών καυσίμων, τον εξευγενισμό του αλουμινίου, την καύση απορριμμάτων, την κατεργασία του πετρελαίου και τις εκπομπές των αυτοκινήτων (Wild and Jones, 1995; Brown et al., 1996). Στον ελληνικό χώρο διαπιστώθηκε η ρύπανση του Θερμαϊκού κόλπου με PAHs (νερά, ιζήματα και μύδια) και επίσης ανευρέθησαν στα υγρά λύματα της Θεσσαλονίκης (Iossifidou et al., 1982; Kilikidis et al., 1994).

Βιοκτόνα. Είναι η μεγαλύτερη ομάδα EDCs και πιθανών μελλοντικών EDCs. Τα οργανοχλωριωμένα εντομοκτόνα είναι ιδιαίτερος γνωστός για την ικανότητά τους να επηρεάζουν την αναπαραγωγική ικανότητα των ζώων μέσω της επίδρασής τους σε όργανα που σχετίζονται με τη δράση των οιστρογόνων (Kupfer, 1975; Nelson et al., 1978) (Εικόνα 4). Ειδικότερα, τα ο'ρ' ισομερή του DDT και το methoxychlor (MC) έδειξαν οιστρογονική δράση σε πειράματα με μετρήσεις του βάρους της μήτρας σε αρουραίους, ενώ τα ρ'ρ' ισομερή του DDT έδειξαν χαμηλή συγγένεια προς τον υποδοχέα των οιστρογόνων. Τέλος, τα ο', ρ' ισομερή έδειξαν να παρεμποδίζουν οποιαδήποτε σύνδεση με οιστραδιόλη *in vivo* και *in vitro* (Bulger et al., 1978; Ireland et al., 1980).

Εκτός από τα μικροβιοκτόνα και τα εντομοκτόνα, στην ίδια κατηγορία κατατάσσονται τα μυκητοκτόνα και τα ζιζανιοκτόνα. Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι πρόκειται για μεγάλο αριθμό ουσιών, οι οποίες χρησιμοποιούνται παγκοσμίως σε πολύ μεγάλη κλίμακα. Συνεπώς, ο διαχωρισμός και η κατηγοριοποίηση των πηγών ρύπανσης γι' αυτές τις ουσίες είναι δύσκολος. Υπολογίζεται, όμως, ότι χρησιμοποιούνται περίπου 5 δισεκατομμύρια τόνοι ετησίως (Wright and Welborn, 2002). Στην πλειοψηφία τους χρησιμοποιούνται σε γεωργικές



Εικόνα 4. Βιοκτόνα.

Figure 4. Pesticides.

εφαρμογές, αλλά και στη βαριά βιομηχανία ως χημικά πρόσθετα σε ψυκτικά υγρά μηχανών. Μέχρι και το ένα τρίτο χρησιμοποιείται για μη γεωργικούς σκοπούς, ενώ στις γεωργικές χρήσεις οι ουσίες αυτές απορροφώνται απευθείας από τα φύλλα του φυτού ή έμμεσα από το έδαφος. Τα φυτοφάγα ζώα που καταναλώνουν τα φυτά αυτά συσσωρεύουν τις ουσίες, με αποτέλεσμα να σημειώνονται σχετικά υψηλά επίπεδα συγκεντρώσεων στο κρέας και στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Επίσης, τα βιοκτόνα που δεν έχουν την ιδιότητα να δεσμεύονται στο έδαφος, εκπλύνονται με το νερό της βροχής και εισέρχονται στα ζώα, αλλά και στον άνθρωπο μέσω της υδάτινης τροφικής αλυσίδας, λόγω της λιποφιλικής τους ιδιότητας και της ανθεκτικότητάς τους στο περιβάλλον. Τέλος, κάποιες από αυτές είναι ημι-πτητικές, ιδιότητα που τις επιτρέπει να εξατμίζονται-εξαχνώνονται και να μεταφέρονται στην ατμόσφαιρα (Kilikidis et al., 1981; Kilikidis et al., 1992; Kilikidis et al., 1993; Kamarianos et al., 1997a; Kamarianos et al., 1997b; Vallack et al., 1998; Iossifidou et al., 1999; Kamarianos et al., 2003a; Kamarianos et al., 2003b).

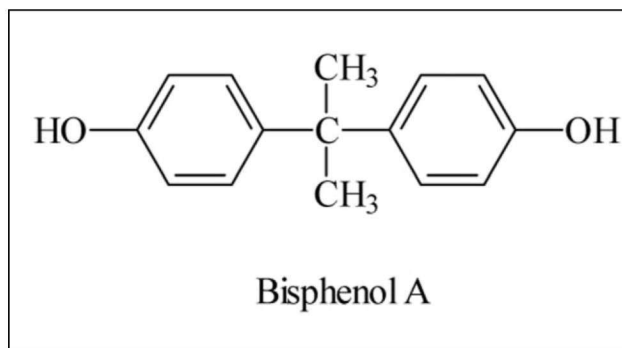
Τα Ηνωμένα Έθνη δημιούργησαν και έθεσαν σε ισχύ νομοθεσίες και μέτρα για την προστασία του περιβάλλοντος. Ανάμεσα στις δραστηριότητες αυτές εντάσσεται και το Συνέδριο της Στοκχόλμης (1995-2001), όπου συζητήθηκαν μέτρα για να περιορίσουν ή και να εξαλείψουν την παραγωγή και τη χρήση ουσιών που ακολουθούν το γενικότερο όρο Persistent Organic Pollutants (POPs). Η συνθήκη που προέκυψε αφορούσε σε μία λίστα 12 χημικών ουσιών, τα andrin, chlordane, DDT, dieldrin, dioxin, endrin, furans, heptachlor, hexachlorbenzene, mirex, polychlorinated

biphenyls (PCBs) και toxaphene. Η «βρώμικη δωδεκάδα», όπως αποκαλείται, εμπίπτει σε τρεις γενικότερες κατηγορίες χημικών ουσιών, τα βιοκτόνα, τα βιομηχανικά χημικά και τα ανεπιθύμητα παραπροϊόντα καύσεων και βιομηχανικών μεθόδων. Επειδή οι συγκεκριμένες χημικές ουσίες αποτελούν τις περισσότερες βλαβερές περιβαλλοντικά, συμπεριλήφθηκαν διατάξεις που επιτρέπουν την προσθήκη νέων ουσιών στη λίστα. Μέχρι το 2003 περίπου 151 κυβερνήσεις είχαν υπογράψει τη συνθήκη απαγόρευσης της χρήσης αυτών των ουσιών (Godduhn and Duffy, 2003).

Διφαινόλες (Bisphenols). Είναι ουσίες των οποίων η χημική δομή αποτελείται από δύο φαινολικούς δακτυλίους που συνδέονται μεταξύ τους με τη βοήθεια μιας γέφυρας ενός ατόμου άνθρακα. Οι διφαινόλες με ομάδες υδροξυλίου σε *para* θέσεις (διφαινόλη Α) και μία γωνιακή διάταξη είναι κατάλληλες για σχηματισμό δεσμού υδρογόνου στη θέση του αποδέκτη στον οιστρογονικό υποδοχέα (Εικόνα 5).

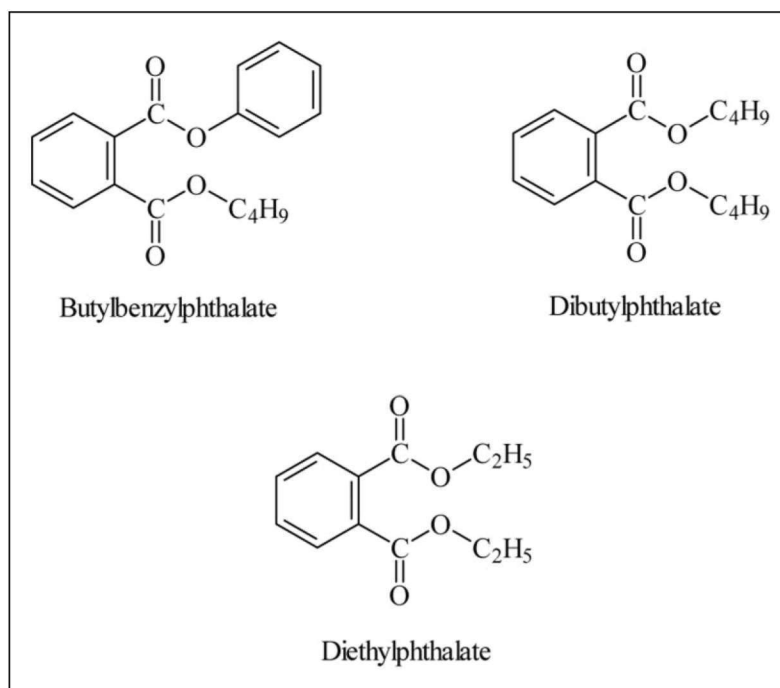
Οι ιδιότητες των διφαινολών φανερώνουν τη λιπόφιλη τάση τους και την τάση να προσροφώνται στη στερεά φάση σε ένα υδάτινο περιβάλλον. Η οιστρογόνο δυναμικότητα των διφαινολών επηρεάζεται από το μήκος και τη φύση των υποκαταστατών στο κεντρικό άτομο άνθρακα της γέφυρας, με την πιο δραστική ουσία να περιέχει δύο προπυλικές αλυσίδες εκατέρωθεν του άνθρακα (Perez et al., 1998). Σύμφωνα με άλλες μελέτες, εκτός από την οιστρογόνο συμπεριφορά, η διφαινόλη Α έχει επιδείξει και κάποια αντιανδρογόνο συμπεριφορά (Sohoni and Sumpter, 1998).

Η διφαινόλη Α παρασκευάζεται σε μεγάλες ποσότητες, με ποσοστό πάνω από 90% να χρησιμοποιείται από τις βιομηχανίες πλαστικών υλών για την παρα-



Εικόνα 5. Διφαινόλη Α.

Figure 5. Bisphenol A.



Εικόνα 6. Φθαλικοί εστέρες.

Figure 6. Phthalates.

σκευή πολυκαρβονικών και εποξυ- ρητινών, ακόρε-
στων ρητινών πολυεστέρα-στυρενίου και επιβραδυντι-
κών της φωτιάς. Τα πλαστικά που παράγονται χρησι-
μοποιούνται για συσκευασίες τροφίμων και ποτών, για
καπάκια και για σωλήνες ύδρευσης. Επίσης, χρησιμο-
ποιούνται ως πρόσθετα σε θερμικό χαρτί, χρωμάτων σε
σκόνη, στην οδοντιατρική και ως αντιοξειδωτικά στα
πλαστικά. Μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία της διφαι-
νόλης Α στις συσκευασίες τροφίμων μπορεί να οδηγή-
σει στη διαρροή της στο προϊόν και να δείξει οιστρο-
γόνο δράση (Brottons et al., 1995). Λόγω της ευρείας
χρήσης της διφαινόλης Α σε νοικοκυριά και βιομηχα-
νίες, η παρουσία της σε ακατέργαστα στερεά και υγρά
απόβλητα είναι αναμενόμενη. Οι διαρροές από το τε-
λικό προϊόν και κατά τη διαδικασία παρασκευής του
δεν είναι αμελητέες, εντούτοις η κυριότερη πηγή αυτών
των ουσιών για το περιβάλλον θεωρείται η βιομηχανία
(Furhacker et al., 2000).

Φθαλικοί εστέρες. Αντιπροσωπεύουν μια ομάδα
χημικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ευρέως ως πλα-
στικοποιητές και με την ιδιότητα αυτή δεν είναι χημι-
κά δεσμευμένες στο τελικό προϊόν. Για το λόγο αυτό
μπορούν με ευκολία να διαρρέουν στο περιβάλλον (Ει-
κόνα 6).

Οι εστέρες αυτοί έχουν οιστρογόνο δράση (Jobling
et al., 1995; Harris et al., 1997). Η οιστρογόνος δυνα-
μικότητα ακολουθεί τη σειρά: Butyl benzyl phthalate

(BBP) > dibutyl phthalate (DBP) >
diisobutyl phthalate (DIBP) > diethyl
phthalate (DEP) > diisononyl phthalate
(DINP). Συγκρινόμενα με την 17β-οιστρα-
διόλη, η οιστρογόνος δράση τους είναι έξι
έως επτά φορές χαμηλότερη, γεγονός που τα
κατατάσσει στα πολύ ασθενή EDCs.

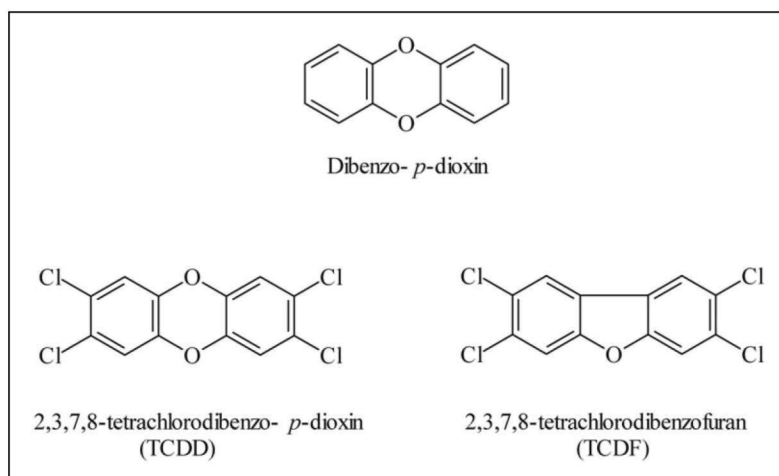
Οι φθαλικοί εστέρες χρησιμοποιούνται
εδώ και 40 χρόνια στην παρασκευή PVC
και άλλων ρητινών, καθώς και ως πλαστι-
κοποιητές και εντομοαπωθητικά. Ως πλα-
στικοποιητές εισάγονται σε δομικά υλικά,
έπιπλα, ρουχισμό και, σε περιορισμένο βαθ-
μό, σε συσκευασίες τροφίμων και σε φαρ-
μακευτικά προϊόντα. Ανησυχία προκύπτει
και για τις πιθανές επιπτώσεις μερικών φθα-
λικών εστέρων που χρησιμοποιούνται για
να προσδώσουν ελαστικότητα σε παιδικά
παιχνίδια κατασκευασμένα από PVC
(Staples et al., 1997; Wilkinson and Lamb,
1999). Οι φθαλικοί εστέρες εισάγονται στο
περιβάλλον από απώλειες κατά την παρα-
σκευή του προϊόντος και διαρροές από το
τελικό προϊόν, αφού, όπως αναφέρθηκε, δεν

δεσμεύονται χημικά στο πλέγμα του πολυμερούς
(Fromme et al., 2002). Έχουν χαμηλή διαλυτότητα στο
νερό και τείνουν να προσροφώνται στα ιζήματα και
στα αιωρούμενα στερεά. Ένας από τους πιο σημαντι-
κούς εστέρες είναι ο di-(2-ethylhexyl)-phthalate
(DEHP), ο οποίος χρησιμοποιείται σε μεγάλες ποσό-
τητες και ταυτόχρονα δίνει και τις υψηλότερες συγκε-
ντρώσεις στο περιβάλλον.

Διοξίνες. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για 75 ενώ-
σεις από τις πολυχλωριωμένες διβενζοδιοξίνες
(PCDDs) και 135 από τα πολυχλωριωμένα διβενζο-
φουράνια (PCDFs) (Εικόνα 7).

Η διοξίνη TCDD είναι το δραστικότερο βιολογικά
και πιο τοξικό μέλος της κατηγορίας αυτής. Μελέτες σε
ζώα έδειξαν ότι η διοξίνη TCDD έχει επιβλαβή επί-
δραση στις αναπαραγωγικές λειτουργίες και ειδικότε-
ρα έχει την ιδιότητα να προκαλεί αντιανδρογόνα και
αντιοιστρογόνα αποτελέσματα (Massaad et al., 2002).
Είναι πολύ ανθεκτικές ουσίες στο περιβάλλον και
έχουν την ικανότητα να βιοσυσσωρεύονται, κάτι που
αποτελεί αιτία ιδιαίτερης ανησυχίας, καθώς, εκτός από
την ιδιότητά τους ως EDCs, έχουν χαρακτηριστεί και
ως πιθανές αιτίες καρκινογένεσης.

Οι ουσίες αυτές δεν παρασκευάζονται για εμπορι-
κούς σκοπούς, αλλά σχηματίζονται ως παραπροϊόντα
διαφόρων βιομηχανικών διαδικασιών και καύσεων.
Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι πιο γνωστές πηγές είναι η



Εικόνα 7. Διοξίνες.

Figure 7. Dioxins.

αποτέφρωση δημοτικών, νοσοκομειακών και επικίνδυνων αποβλήτων. Άλλες πηγές περιλαμβάνουν την καύση διαφόρων καυσίμων, τις βιομηχανίες μετάλλων, χαρτιού, τσιμέντου και γυαλιού (Vallack et al., 1998). Η έκθεση του ανθρώπου στις διοξίνες προκύπτει από την κατανάλωση τροφής, σε ποσοστό 90% και ιδιαίτερα του λίπους από βοδινό, πουλερικά, χοιρινό, ψάρια και γαλακτοκομικά προϊόντα, με εξαίρεση τις επιπτώσεις ατυχημάτων, όπως αυτή που καταγράφηκε στο Βέλγιο. Σύμφωνα με δεδομένα της Ευρωπαϊκής Ένωσης από 10 χώρες, η πρόσληψη μέσω της τροφής διοξινών και παρόμοιων ουσιών όπως τα PCBs για τους ενήλικες κατοίκους των χωρών αυτών είναι κατά μέσο όρο κατώτερη του ορίου ανεκτής εβδομαδιαίας πρόσληψης των 1 - 4 pg WHO-TEQ/Kg σωματικού βάρους που έχει προταθεί από την Επιστημονική Επιτροπή Τροφίμων της Ε.Ε. (Huwe, 2002). Είναι πάντως πιθανό, ορισμένες κατηγορίες πληθυσμού να εκτίθενται κατά καιρούς σε υψηλότερες από την ανεκτή εβδομαδιαία πρόσληψη.

Οι συγκεντρώσεις των διοξινών στα υδάτινα οικοσυστήματα αυξάνονται κυρίως από τη διάβρωση του εδάφους και τη μεταφορά τους με το νερό της βροχής στους υδροφόρους ορίζοντες από τις αστικές περιοχές. Η ισχυρή δέσμευση των διοξινών στα οργανικά και ανόργανα κolloειδή συνδράμει στην υπόθεση ότι η μεταφορά τους γίνεται μέσω αυτών των σωματιδίων του εδάφους και όχι λόγω της έκπλυσης. Τέλος, σημαντική είναι και η συμβολή στις περιοχές όπου υπάρχουν σημεία εκβολών βιομηχανικών αποβλήτων (Arienti et al., 1988).

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αν και η χρήση πολλών κατηγοριών EDCs έχει απαγορευτεί στις περισσότερες χώρες εδώ και περι-

σότερα από 20 χρόνια, ωστόσο εξακολουθούν να αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για το περιβάλλον, τα παραγωγικά ζώα και την ανθρώπινη υγεία, όχι μόνο λόγω της ανθεκτικότητάς τους, αλλά και επειδή συνεχίζουν να παράγονται και να χρησιμοποιούνται σε αναπτυσσόμενες χώρες. Οι ρυπογόνες αυτές ουσίες έχουν ευρέως διαδοθεί στο σύνολο των υδάτινων και χερσαίων οικοσυστημάτων ανά την υφήλιο και εντοπίζονται συχνά σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε ανθρώπινους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις τους στο περιβάλλον αποδεδειγμένα διαταράσσουν τις λειτουργίες των ενδοκρινών αδένων, μπορούν να βλάψουν το αναπαραγωγικό σύστημα και να προκαλέσουν καθυστέρηση της ανάπτυξης, καθώς και υψηλή θνησιμότητα του εμβρύου.

Ο αριθμός των χημικών αυτών ουσιών που έχουν επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία, αλλά και γενικότερα στο περιβάλλον, αυξάνεται ραγδαία τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο, οι μηχανισμοί δράσης των ουσιών αυτών δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητοί και δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμα αποδοτικές και αξιόπιστες μέθοδοι μελέτης των επιπτώσεών τους στην ανθρώπινη υγεία. Για τους λόγους αυτούς κρίνεται απαραίτητη η παρακολούθηση της εμφάνισης και της κατανομής χημικών και χωρικά τέτοιων ουσιών ώστε να κατανοήσουμε το ρόλο και τις επιπτώσεις στο περιβάλλον και στον άνθρωπο. Μόνο 40 περίπου είναι οι περιβαλλοντικά τοξικές ουσίες που δρουν αποδεδειγμένα ως EDCs. Αρκετά είναι τα *in vitro* συστήματα που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια για το γρήγορο εντοπισμό ουσιών ύποπτων για πρόκληση διαταραχών στο αναπαραγωγικό σύστημα (Arnold et al, 1996; Danzo, 1997) και θεωρούνται τα πρώτα βήματα στην εκτίμηση των ουσιών αυτών. Ωστόσο, οι *in vitro* μελέτες δεν μπορούν να μας δώσουν απαντήσεις στο ερώτημα τι ακριβώς είναι αυτό που προκαλούν ουσίες όπως τα PCBs στα αναπαραγωγικά συστήματα των διάφορων οργανισμών. Τα αποτελέσματά τους δίνουν απλά μια κατευθυντήρια γραμμή για την επιλογή των ουσιών που πρέπει να μελετηθούν *in vivo*.

Η σημασία των χημικών ουσιών που προκαλούν διαταραχές στις ενδοκρινικές λειτουργίες κρίνεται ιδιαίτερα υψηλή, καθώς μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις στους πληθυσμούς των ζώων, ακόμα και των ανθρώπων. Από την άλλη πλευρά, πρέπει να σημειωθεί ότι η ως τώρα γνώση δεν είναι αρκετή για μια ικανοποιητική προσέγγιση του προβλήματος αυτού. Απαντήσεις μπορούν να δοθούν μόνο μέσα από μία ευρεία οικοτοξικολογική έρευνα. Σημαντικά είναι τα ερευνητικά κενά των επιπτώσεων των ενδοκρινικών ενεργών

χημικών ουσιών, οι οποίες δεν έχουν ερευνηθεί συστηματικά σε αμφίβια και ερπετά. Επίσης, είναι αναγκαίο να καθιερωθούν νέες χημικές μέθοδοι για τον εντοπισμό ακόμα και ιχνών συνθετικών οιστρογόνων και των μεταβολιτών τους, καθώς πολύ λίγα είναι γνωστά για τις συγκεντρώσεις τους στο περιβάλλον, ιδιαίτερα όσον αφορά στις συγκεντρώσεις σε αποστραγγιστικά κανάλια διάθεσης αποβλήτων. Επιπλέον, τα δεδομένα για τα επίπεδα των συγκεντρώσεων σε πόσιμο νερό και σε ζωντανούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, κρίνονται ως τώρα ανεπαρκή. Για να δοθεί απάντηση στα ερωτήματα αυτά πρέπει να διεξαχθούν *in vivo* πειράματα με χρήση ιστο-

παθολογίας, βιοχημείας, ενδοκρινολογίας και αναπαραγωγικών βιολογικών μεθόδων. Περιορισμένη είναι και η πληροφόρηση γύρω από τον τρόπο βιοσυσσωρευσης των ουσιών αυτών. Τέλος, *in vitro* μελέτες, καθώς και χρήση μοντέλων πρέπει να προηγούνται για τον προσδιορισμό και την εκτίμηση της πιθανής οιστρογόνου δράσης καινούριων χημικών ουσιών σε όλους τους οργανισμούς, ώστε να αποτελέσουν μελλοντικά εργαλεία ανίχνευσης τέτοιων ουσιών βοηθώντας στην εκτίμηση των κινδύνων που ενέχουν για το περιβάλλον και στην ταξινόμηση όλων των επικίνδυνων χημικών ουσιών. □

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

- Allchin C, Law RJ, Morris S. (1999) Polybrominated diphenylethers in sediment and biota downstream of potential sources in the UK. *Environ Pollut*, 105:197-207.
- Arienti M, Wilk L, Jasinski M, Prominski N. (1988) Dioxin-containing wastes, treatment technologies. *Pollut Technol Reviews*, 160:6.
- Arnold SF, Klotz DM, Collins BM, Vonier PM, Guillette LJ Jr, McLachlan JA. (1996) Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals. *Science* 272:1489-1492.
- Athanasiadou M. (2003) Brominated flame retardants and related compounds in Baltic Sea wildlife. PhD Thesis, Department of Environmental Chemistry, Stockholm University.
- Baukloh V, Bohnet HG, Trapp M, Heeschen W, Feichtinger W, Kemeter P. (1985) Biocides in human follicular fluid. *Ann NY Acad Sci*, 442:240-50.
- Birkett JW and Lester JN. (2003) Scope of the problem. In: *Endocrine disruptors in wastewater and sludge treatment processes*. IWA publishing, Lewis publishers, UK; 7.
- Boerjan ML, Frejnagel S, Rhind SM, Meijer GAL. (2002) The potential reproductive effects of exposure of domestic ruminants to endocrine disrupting compounds. *Anim Sci*, 74:3-12.
- Bokern M, Raid P, Harms H. (1998) Toxicity, uptake and metabolism of 4-n-nonylphenol in root cultures and intact plants under septic and aseptic conditions. *Environ Sci Pollut Res*, 5:21-7.
- Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. (1995) Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environ Health Perspect*, 103:608.
- Brown JR, Field RA, Goldstone ME, Lester JN, Perry R. (1996) Polycyclic aromatic hydrocarbons in central London air during 1991 and 1992. *Sci Total Environ*, 177:73.
- Bulger WH, Muccitelli RM, Kupfer D. (1978) Studies on the *in vivo* and *in vitro* estrogenic activities of methoxychlor and its metabolites. Role of hepatic mono-oxygenase in methoxychlor activation. *Biochem Pharmacol*, 27:2417.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. (1992) Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *Br Med J*, 305:609.
- Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. (1993) Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect*, 101:1-9.
- Colby HD. (1980) Regulation of hepatic and steroid metabolism by androgens and estrogens. *Advances in sex hormone research*, 4:27-71.
- Danzo BJ. (1997) Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environ. Health Perspect*. 105:294-301.
- de Boer J, Wester PG, van der Horst A, Leonards PEG. (2003) Polybrominated diphenyl ethers in influents, suspended particulate matter, sediments, sewage treatment plant and effluents and biota from the Netherlands. *Environ Pollut*, 122:63-74.
- Dekoning EP, Karmaus W. (2000) PCB exposure in utero and via breast milk: a review. *J Exp Anal Environ Epidemiol*, 10:255-93.
- Directive 2003/11/EC (2003) of the European parliament and of the council of February 6 2003 amending for the 24th time Council Directive 76/669/EEC relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (pentabromodiphenyl ether, octabromodiphenyl ether), *Official Journal of the European Union*, OJ L 42:45-46.
- Dodge JA. (1998) Structure/activity relationships. *Pure Appl Chem*, 70: 1725-1734.
- Duarte-Davidson R, Jones KC. (1996) Screening the environmental fate of organic contaminants in sewage sludge applied to agricultural soils. II. The potential for transfers to plants and grazing animals. *Sci Total Environ*, 185:59-70.
- European Commission, (1996) European workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife. Weybridge, 2-4 Dec. 1996. Report No. EUR 17549. Environment and Climate Research programme DG 12. European Commission
- Feil VJ, Ellis RL. (1996) The USDA perspective on dioxin concentrations in dairy and beef. *J Anim Sci*, 76:152-9.
- Fries GF. (1982) Potential polychlorinated biphenyl residues in animal products from application of contaminated sewage sludge to land. *J Environ Qual*, 11:14-20.
- Fries GF. (1995) A review of the significance of animal food products as potential pathways of human exposures to dioxins. *J Anim Sci*, 73:1639-50.
- Fromme H, Kuchler T, Otto T, Pilz K, Muller J, Wenzel A. (2002) Occurrence of phthalates and bisphenol A and F in the environment. *Water Res*, 36:1429.
- Furhacker M, Scharf S, Weber H. Bisphenol A. (2000) emissions from point sources, *Chemosphere*, 41:751.
- Giger W, Brunner PH, Schaffner C. (1984) 4-Nonylphenol in sewage

- sludge: accumulation of toxic metabolites from non-ionic surfactants. *Science*, 225:623-5.
- Godduhn A and Duffy LK. (2003) Multi-generation health risks of persistent organic pollution in the far north: use of the precautionary approach in the Stockholm Convention, *Environ Sci & Policy*, 6 (4):341-353.
- Guillette LJ, Arnold SF, McLachlan JA. (1996) Ecoestrogens and embryos – is there a scientific basis for concern? *Anim Reprod Sci*, 42:13-24.
- Hale RC, Alace M, Manchester-Neesvig JB, Stapleton HM, Ikononou MG. (2003) Polybrominated diphenyl ether flame retardants in the North American environment, *Environment International*, 29:771-779.
- Hansen L. (1998) Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities. *Environ Health Perspect*, 106:171-89.
- Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP. (1997) The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect*, 105:802-11.
- Healy WB. (1967) Ingestion of soil by sheep. *Proc N Z Soc Anim Prod*, 27:109-20.
- Healy WB. (1968) Ingestion of soil by dairy cows. *N Z J Agric Res*, 11:487-99.
- Helleday T, Tuominen L-L, Bergman A, Jenssen D. (1999) Brominated flame retardants induce intragenic recombination in mammalian cells. *Mutat Res*, 439:137-47.
- Huwe JK. (2002) Dioxins in food: a modern agricultural perspective, *J. Agric. Food Chem*, 50:1739.
- Iossifidou EG, Kilikidis S, Kamarianos A. (1982) Analysis for polycyclic aromatic hydrocarbons in mussels (*Mytilus galloprovincialis*) from the Thermaikos Gulf, Greece. *Bull Environ Contam Toxicol*, 28:535-41.
- Iossifidou EG, Kamarianos A, Psomas IE, Kilikidis S. (1999) Organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl residues in perirenal animal fat from different species in Northern Greece. *Fresenius Environ Bull*, 8:78-85.
- Ireland JS, Mikku VR, Robison AK, Stancel GM. (1980) Stimulation of uterine deoxyribonucleic acid synthesis by 1,1,1-trichloro-2-(p-chlorophenyl)-2-(o-chlorophenyl)ethane (o,p'-DDT). *Biochem Pharmacol*, 24:1469.
- Jansen HT, Cooke PS, Poerccelli J, Tsuei-Chu L, Hansen LG. (1993) Estrogenic and antiestrogenic actions of PCBs in the female rat: in vitro and in vivo studies, *Reprod Toxicol*, 7:237-48.
- Jarrell JF, Villeneuve D, Franklin C, Bartlett S, Wrixon W, Kohut J. (1993) Contamination of human ovarian follicular fluid and serum by chlorinated organic compounds in three Canadian cities. *CMAJ*, 148:1321-7.
- Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP. (1995) A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect*, 103:582.
- Kamarianos A, Iossifidou EG, Batzios C, Psomas IE, Kilikidis S. (1997a) Residues of organochlorine pesticides and PCBs in human adipose tissues in Greece. *Fresenius Environ Bull*, 6:383-9.
- Kamarianos A, Kilikidis S. (1997b) Monitoring of pollution of Thermaikos gulf by organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls (PCBs), (1991-1996). 5th Conference of Environmental Science and Technology, Molyvos Lesvou, 326-33.
- Kamarianos A, Karamanlis X, Goulas P, Theodosiadou E, Smokovitis A. (2003a) The presence of environmental pollutants in the follicular fluid of farm animals (cattle, sheep, goats and pigs). *Reprod Toxicol*, 17:185-190.
- Kamarianos A, Karamanlis X, Goulas P, Theodosiadou E, Smokovitis A. (2003b) The presence of environmental pollutants in the semen of farm animals (bull, ram goat and boar). *Reprod Toxicol*, 17:439-445.
- Kilikidis S, Psomas J, Kamarianos A, Panetsos A. (1981) Monitoring of DDT, PCB's and other organochlorine compounds in marine organisms from the North Aegean sea. *Bull Environ Contam Toxicol*, 26:496-501.
- Kilikidis S, Kamarianos A, Karamanlis X. (1992) Seasonal fluctuations of organochlorine compounds in the water of Strimon river (N.Greece). *Bull Environ Contam Toxicol*, 49:375-80.
- Kilikidis S, Kamarianos A, Karamanlis X, Giannakou U. (1993) Concentration of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls (PCBs) in wastewater of the city of Thessaloniki and the receiver Thermaikos gulf in the area of the Eastern Pump Station of Halastra. 8th Seminar for the protection of the environment, Thessaloniki, 169-81.
- Kilikidis S, Kamarianos A, Karamanlis X, Giannakou U. (1994) Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in the effluents of an urban waste treatment plant and the water, sediments and mussels of the receiver Thermaikos gulf (N.Greece). *Fresenius Environ Bull*, 3:293-99.
- Kupfer D. (1975) Effects of pesticides and related compounds on steroid metabolism and function. *Crit Rev Toxicol*, 4:83.
- Langer P, Tajtakova M, Fodor G, Kocan A, Bohov P, Michalek J, Kreze A. (1998) Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol*, 139:402-9.
- Massaad C, Entezami F, Massade L, Benahmed M, Olivennes F, Barouki R, Amamah S. (2002) How can chemical compounds alter human fertility? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 100:127.
- Matthiessen P. (2000) Is endocrine disruption a significant ecological issue? *Ecotoxicology*, 9:21.
- Meerts IATM, Letcher RJ, Hoving S, Marsch G, Bergmann A, Lemmen JG, Van der Burg B, Brouwer A. (2001) In vitro estrogenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated PBDEs and polybrominated bisphenol A. *Environ Health Perspect*, 109:399.
- Meijer GAL, de Bree JA, Wagenaar JA, Spoelstra SF. (1999) Sewerage overflows put production and fertility of dairy cows at risk. *J Environ Qual*, 28: 1381-3.
- Meironyte D, Noren K, Bergman A. (1999) Analysis of polybrominated diphenyl ethers in Swedish human milk. A time-related trend study, 1972-1997. *J Toxicol Environ Health Part A*, 58:329-341.
- Ministry of Agriculture, Forestry & Fisheries. (1987) Food surveillance paper 21. Survey of plasticizer levels in food contact materials and in foods. London: HMSO.
- Moore RW, Rudy TA, Lin T-M, Ko K, Peterson RE. (2001) Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer di-(2-ethylhexyl)phthalate. *Environ Health Perspect*, 109:229-37.
- Nelson JA, Struck RF, James RE. (1978) Estrogenic activities of chlorinated hydrocarbons. *J Toxicol Environ Health*, 4:325.
- Nicolopoulou-Stamati P and Pitsos MA. (2001) The impact of endocrine disrupters on the female reproductive system. *Human Reproduction Update*, 7(3):323-330.
- Nimrod AC, Benson WH. (1996) Environmental estrogenic effects of alkylphenol ethoxylates. *Crit Rev Toxicol*, 26:335-64.
- Norstrom RJ. (1988) Bioaccumulation of polychlorinated biphenyls

- in Canadian wildlife. In: Hazards, decontamination and replacement of PCB. A comprehensive guide, Environmental Science Research, Plenum Press, NY and London, Vol.37: 85-100.
- O'Connor GA, Chaney RL, Ryan JA. (1991) Bioavailability to plants of sludge-borne toxic organics. *Rev Environ Contam Toxicol*, 121:129-55.
- Perez P, Pulgar R, Olea-Serrano F, Villalobos M, Rivas A, Metzler M, Pedraza V, Olea N. (1998) The estrogenicity of bisphenol A-related diphenylalkanes with various substituents at the central carbon and the hydroxyl groups. *Environ Health Perspect*, 106:167.
- Rhind SM. (2002a) Endocrine disrupting compounds and farm animals: their properties, actions and routes of exposure. *Domestic Anim Endocr*, 23:203-209.
- Rhind SM, Smith A, Kyle CE, Telfer G, Martin G, Duff E, Mayes RW. (2002b) Phthalate and alkyl phenol concentrations in soil following applications of inorganic fertilizer or sewage sludge to pasture and potential rates of ingestion by grazing ruminants. *J Environ Monit*, 4:142-8.
- Sadik OA, and Witt DM. (1999) Monitoring endocrine disrupting chemicals. *Environ Sci Technol*, 33:368A.
- Santodonato J. (1997) Review of the estrogenic and antiestrogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons: relationship to carcinogenicity. *Chemosphere*, 34:835.
- Schecter A, Pavuk M, Papke O, Ryan JJ, Birnbaum L, Rosen R. (2003) Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in U.S. mothers' milk. *Environ Health Perspect*, 111:1723-9.
- Sellstrom U, Andersson R, Asplund L, Jansson B, Jonsson P, Litzen K, Nylund K, Uvemo U-B, Wideqvist U, Odsjo T, Olsson M. (1989) Anthropogenic brominated aromatics in the Swedish environment, Workshop on brominated aromatic flame retardants, Skokloster, Sweden, 73-78.
- Sharman M, Read WA, Castle L, Gilbert J. (1994) Levels of di-(2-ethylhexyl)phthalate esters in milk, cream, butter and cheese. *Food Addit Contam*, 11:375-85.
- Sharp RM and Skakkebaek NE. (1993) Are oestrogens involved in the falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, 341:1392.
- Sikka SC and Naz RK. (1999) Endocrine disruptors and male fertility. In: Naz RK, editor. *Endocrine disruptors: effects on male and female reproductive systems*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 225-246.
- Smith GS, Watkins JB, Thompson TN, Rozman K, Klaassen CD. (1984) Oxidative and conjugative metabolism of xenobiotics by livers of cattle, sheep, swine and rats. *J Anim Sci*, 58:386-95.
- Smith SR. (1995) *Agricultural recycling of sewage sludge and the environment*. Wallingford: CAB International, p. 207-36.
- Sohoni P and Sumpter JP. (1998) Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J Endocrinol*, 158:327.
- Staples CA, Peterson DR, Parkerton TF, Adams WJ. (1997) The environmental fate of phthalate esters: a literature review. *Chemosphere*, 35:667.
- Sumpter JP. (1998) Xenoendocrine disrupters – environmental impacts. *Toxicol Letts*, 102-103:337.
- Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA, Arnold SF. (1996) The anti-estrogenic activity of selected polynuclear aromatic hydrocarbons in yeast expressing human estrogen receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 229:101.
- Trapp M, Baukloh V, Bohnet HG, Heeschen W. (1984) Pollutants in human follicular fluid. *Fertil Steril*, 42:146-8.
- U.S. Environmental Protection Agency. (1997) Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis, Report No. EPA/630/R-96/012, Washington D.C., pp.111.
- Vallack HW, Bakker DJ, Brandt I, Brostrom-Lunden E, Brouwer A, Bull KR, Gough C, Guardans R, Holoubek I, Jansson B, Koch R, Kuylenstierna J, Lecloux A, Mackay D, McCutcheon P, Mocarelli P, Taalman RDF. (1998) Controlling persistent organic pollutants – what next?, *Environ Toxicol Pharmacol* 6:143-75.
- Vine MF, Stein L, Weigle K, Schroeder J, Degnan D, ChiuKit JT, Hanchette C, Backer L. (2000) Effects on the immune system associated with living near a pesticide dump site. *Environ Health Perspect*, 108:1113-24.
- Watkins JB, Klaassen CD. (1986) Xenobiotic biotransformation in livestock: comparison to other species commonly used in toxicity testing. *J Anim Sci*, 63:933-42.
- Weber MD, Lesage S. (1989) Organic contaminants in Canadian municipal sludges. *Waste Manage Res*, 7:63-82.
- WHO, Environmental Health Criteria 162. (1994) Brominated diphenyl ethers, International Program on Chemical Safety, World Health Organization.
- WHO, Environmental Health Criteria 192. (1997) Flame retardants: A general introduction, International Program on Chemical Safety, World Health Organization.
- WHO, WHO/PCS/EDC/02.2, (2002) Global assessment of the state-of-the-science of Endocrine Disruptors, Eds.: Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, van der Kraak G, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization.
- Wild SR, Jones KC. (1992) Organic chemicals entering agricultural soils in sewage sludges: screening for their potential to transfer to crop plants and livestock. *Sci Total Environ*, 119:85-119.
- Wild SR, Jones KC. (1995) Polynuclear aromatic carbons in the United Kingdom environment: a preliminary source inventory and budget. *Environ Pollut*, 88:91.
- Wilkinson CF and Lamb JC. (1999) The potential health effects of phthalate esters in children's toys: a review and risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*, 30:140.
- Wright DA, Welborn P. (2002) *Environmental Toxicology*, Cambridge University Press, Cambridge: 630.
- Yang NC, Castro AJ, Lewis M, Wong TW. (1961) Polynuclear aromatic hydrocarbons, steroids and carcinogenesis. *Science*, 134:386.