

Izloženost polikloriranim bifenilima na području Republike Hrvatske i toksični učinci na reproduksijski sustav čovjeka

Čvrljak, Marko

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:776957>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam**

Marko Čvrljak
7200/N

**IZLOŽENOST POLIKLORIRANIM BIFENILIMA NA
PODRUČJU REPUBLIKE HRVATSKE I TOKSIČNI
UČINCI NA REPRODUKCIJSKI SUSTAV ČOVJEKA**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Osnove toksikologije

Mentor: Doc. dr. sc. Teuta Murati

Zagreb, 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam**

**Zavod za kemiju i biokemiju
Laboratorij za toksikologiju**

**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam**

Izloženost polikloriranim bifenilima na području Republike Hrvatske i toksični učinci na reproduksijski sustav čovjeka

Marko Čvrljak, 0058207918

SAŽETAK: Poliklorirani bifenili (PCB) su sintetski organoklorirani spojevi koji pripadaju skupini spojeva poznatoj kao perzistentni organski zagađivači. Usprkos zbranjenoj proizvodnji i upotrebi, zbog visoke otpornosti i sposobnosti bioakumulacije i biomagnifikacije, PCB su i dalje široko rasprostranjeni u okolišu. U ovom preglednom radu, prikazani su rezultati studija provedenih na području Republike Hrvatske, koje su proučavale razine PCB-a u zraku, tlu, vodama, životinjama i majčinom mlijeku. Koncentracije PCB-a u gotovo svim analiziranim uzorcima imaju uobičajeno niske vrijednosti u skladu s vrijednostima dobivenim u drugim zemljama, izuzev uzoraka prikupljenih u procjednim vodama na Zadarskom području u blizini oštećene trafostanice, što se prepisuje posljedicama ratnih razaranja za vrijeme Domovinskog rata. Nadalje, prikazani su mogući toksični učinci PCB-a na reproduksijski sustav čovjeka poput nepravilnosti u menstrualnom ciklusu, smanjene plodnosti i smanjenog fetalnog rasta te endometrioze kod žena, dok su kod muškaraca zabilježeni smanjena pokretljivost spermija, smanjena razina serumskog testosterona te inhibicija razvoja sekundarnih spolnih karakteristika.

Ključne riječi: izloženost, poliklorirani bifenili, reproduksijski sustav, Republika Hrvatska, toksičnost

Rad sadrži: 34 stranice, 4 slike, 123 literaturna navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: doc. dr. sc. Teuta Murati

Pomoć pri izradi: izv. prof. dr. sc. Ivana Kmetič
Marina Miletić, mag.ing., asistent

Datum obrane: rujan 2019.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

**University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition**

**Department of Chemistry and Biochemistry
Laboratory for Toxicology**

**Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition**

**Polychlorinated biphenyls exposure in Republic of Croatia and toxic effects on
human reproductive system**

Marko Čvrljak, 0058207918

Abstract: Polychlorinated biphenyls (PCBs) are synthetic organochlorinated compounds that belong to a group of compounds known as Persistent Organic Pollutants. Despite the banned use and production, due to the high resistance and capability of bioaccumulation and biomagnification, PCBs are still widespread in the environment. This review presents the results of studies conducted in the Republic of Croatia that examined PCB levels in air, soil, water, animals and breast milk. PCB concentrations in almost all analyzed samples have generally low values in accordance with values obtained in other countries, except for samples collected in leachate in the Zadar area near the damaged transformer station, which was a result of military activities during the Patriotic War. Furthermore, possible toxic effects of PCBs such as menstrual irregularities, impaired fertility, decreased fetal growth and endometriosis were shown in a woman, while decreased sperm motility and serum testosterone levels along with inhibition of secondary sexual characteristics have been recorded in men.

Keywords: exposure, polychlorinated biphenyls, reproductive system, Republic of Croatia, toxicity

Thesis contains: 34 pages, 4 figures, 123 references

Original in: Croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Ph. D. Teuta Murati, Assistant Professor

Technical support and assistance: Ph. D. Ivana Kmetič, Associate Professor
BSc. Marina Miletić, Scientific Assistant

Defence date: September 2019.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Teorijski dio	2
2.1. Poliklorirani bifenili (PCB)	2
2.1.1. Fizikalno-kemijska svojstva PCB-a	2
2.1.2. Izvori i prisutnost PCB-a u okolišu te izloženost čovjeka	4
2.1.3. Izloženost PCB-ima na području Republike Hrvatske	7
2.1.4. Mehanizam djelovanja PCB-a	12
2.1.5. Toksikokinetika PCB-a	13
2.2. Učinak PCB-a na zdravlje	15
2.2.1. Toksični učinci PCB-a na reproduksijski sustav	16
2.2.1.1. Toksični učinci PCB-a na reproduksijski sustav muškaraca	16
2.2.1.2. Toksični učinci PCB-a na reproduksijski sustav žena	17
3. Zaključak	23
4. Popis literature	24

1. Uvod

Poliklorirani bifenili (PCB) su sintetski aromatski spojevi, koji se sastoje od dva fenolna prstena u kojima su svi ili neki atomi vodika supstituirani atomima klora. Zbog svojih izvrsnih fizikalno-kemijskih svojstava PCB su se masovno proizvodili i bili široko rasprostranjeni u komercijalnoj i industrijskog uporabi, sve do 1979. kad je od strane US EPA (*The United States Environmental Protection Agency*) zabranjena daljna proizvodnja zbog primjećene mogućnosti akumulacije u okolišu i mogućeg štetnog učinka na zdravlje čovjeka (Grimm i sur., 2015). PCB su najčešće upotrebljavani kao dielektrične tekućine i ulja za prijenos topline u zatvorenim sustavima kao što su kondenzatori i transformatori. Do prelaska PCB-a u okoliš najčešće dolazi prilikom slučajnog curenja i/ili sagorijevanja za vrijeme upotrebe, proizvodnje i odlaganja proizvoda bogatih PCB-ima. Jednom ispušteni u okoliš, PCB se vrlo teško razgrađuju i opstaju duže vrijeme u prirodi, gdje kruže između zraka, vode i tla. U tom kružnom kretanju zbog izrazite lipofilnosti, zadržavaju se i nagomilavaju u masnim tkivima pojedinih pripadnika hranidbenog lanca. Opća populacija je najviše izložena PCB-ima putem masne hrane životinjskog podrijetla poput mesa, ribe i mliječnih proizvoda (Meeker i Hauser, 2010). PCB se određuju u raznim uzorcima iz okoliša kako bi se odredile njihove razine i utvrdilo da li se one smanjuju, kao što se očekuje, ili povećavaju te kako bi se procijenio eventualni rizik za ljudsko zdravlje.

Mnogobrojne studije potvrđuju štetne učinke PCB-a na imunološki, centralni živčani, krvožilni i reproduksijski sustav te osim toga pospješuju nastajanje tumora (Carpenter, 2006; Passatore i sur., 2014).

Cilj ovog rada je pružiti uvid u rasprostranjenost PCB-a na području Republike Hrvatske te na temelju prikupljenih rezultata brojnih studija, zaključiti je li od razdoblja zabrane proizvodnje PCB-a došlo do očekivanog smanjenja razina PCB-a u okolišu. Osim toga, u ovom radu nalazi se sažeti prikaz mogućih toksičnih učinaka PCB-a s naglaskom na moguće štetne posljedice na reproduksijski sustav čovjeka.

2. Teorijski dio

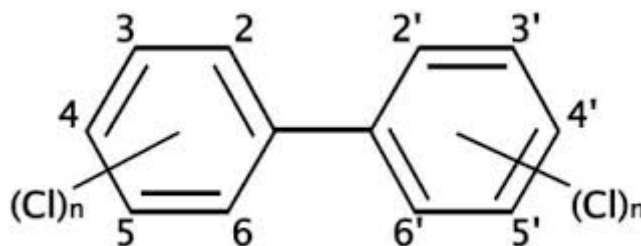
2.1. Poliklorirani bifenili (PCB)

Poliklorirani bifenili (PCB) pripadaju velikoj skupini sintetskih organokloriranih spojeva koji se međusobno razlikuju po fizikalno–kemijskim i toksikološkim svojstvima te imaju tendenciju bioakumulacije i biomagnifikacije u okolišu i unutar hranidbenih lanaca. Uslijed toga, ljudi mogu biti izloženi PCB-ima preko kontaminirane vode i hrane (Kmetič i sur., 2012). Masovna produkcija PCB-a započela je tijekom kasnih 1920-ih te se odvijala do 1979. godine kad je od strane US EPA (*The United States Environmental Protection Agency*) zabranjena daljna proizvodnja zbog mogućnosti akumulacije u okolišu i mogućeg štetnog učinka na zdravlje čovjeka (Grimm i sur., 2015). Zbog niske dielektrične konstante, niske stope isparavanja, kemijske inertnosti, nezapaljivosti, visokog toplinskog kapaciteta i visoke električne otpornosti, upotrebljavani su za prijenos topline u zatvorenim sustavima pri proizvodnji kondenzatora, transformatora, vakuumskih i turbinskih pumpi te u otvorenim sustavima kao plastifikatori u plastici, kao dodaci bojama, pesticidima, mazivima, voskovima, papiru za kopiranje (Grabowska, 2010; Grimm i sur., 2015). Nikad se nisu proizvodili kao pojedinačni spojevi već kao smjese kloroderivata na tržištu poznati pod nazivima npr. *Aroclor* (SAD), *Phenoclor* (Francuska), *Clophen* (Njemačka), *Fenclor* (Italija) i *Kanechlor* (Japan) (Borja i sur., 2005). Najveći svjetski proizvođač PCB-a, Monsanto, proizvodio je smjesu pod imenom *Aroclor* nakon čijeg imena je slijedio četveroznamenasti broj od kojeg su prva dva broja označavala broj ugljikovih atoma, a sljedeća dva broja maseni postotak atoma klora u smjesi. Npr. *Aroclor* 1254 ima 12 ugljikovih atoma, a maseni postotak klora iznosi 54 % (ATSDR, 2000). Zahvaljujući visokoj otpornosti na kemijsku i biološku razgradnju, PCB su i nakon 30 godina od povlačenja s tržišta sveprisutni diljem svijeta, od jako naseljenih pa sve do nenaseljenih područja poput Antartike (Grimm i sur., 2015).

2.1.1. Fizikalno-kemijska svojstva PCB-a

PCB su aromatski organski spojevi, koji se sastoje od dva međusobno povezana benzenska prstena u kojima su neki ili svi atomi vodika supstituirani atomima klora. Kemijska formula PCB-a glasi $C_{12}H_{10-n}Cl_n$, gdje n označava broj atoma klora vezanih na bifenilni prsten. S obzirom na broj i položaj atoma klora, moguća je sinteza 209 različitih izomera i PCB homologa, koji se nazivaju kongenerima. Kongeneri PCB-a s jednakim brojem atoma klora su homolozi, a homolozi s različitim rasporedom atoma klora su izomeri (Brajenović i sur., 2018). Opća strukturna formula bifenila prikazana je na slici 1. Ballschmiter i Zell predložili su sistem numeriranja PCB kongenera brojevima od 1 do 209 koji je prihvaćen od strane Međunarodne

unije za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC- *International Union for Pure and Applied Chemistry*) (Mills i sur., 2007).



Slika 1. Strukturna formula PCB-a (ATSDR, 2000)

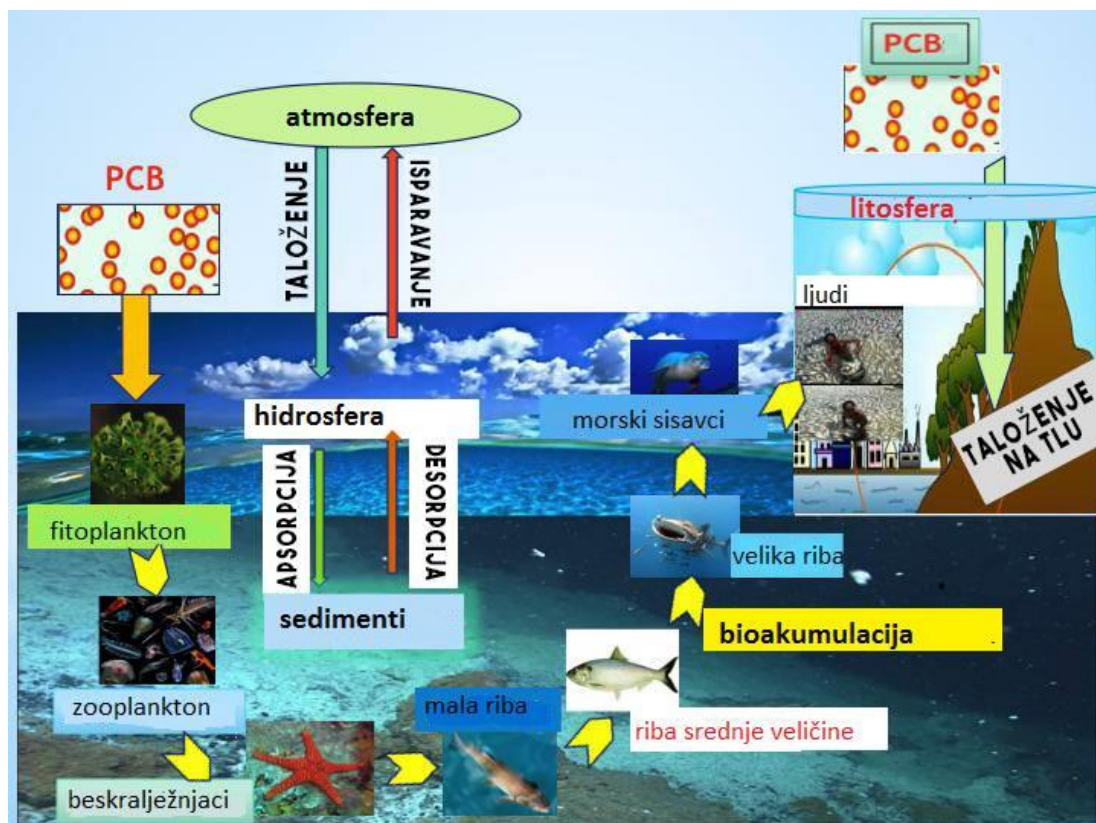
Supstituirani atomi klora u molekuli PCB-a se mogu nalaziti u *ortho* (2, 2', 6, 6'), *meta* (3, 3', 5, 5') i *para* položaju (4, 4') (Kmetič i sur., 2012). Benzenski prstenovi mogu rotirati oko veze koja ih povezuje te na taj način tvore dvije moguće konfiguracije, planarnu i neplanarnu. U planarnoj konfiguraciji benzenski prstenovi nalaze se u istoj ravnini, dok se u neplanarnoj konfiguraciji benzenski prstenovi nalaze pod kutem od 90°. Stupanj planarnosti ovisi o broju i položaju supstituiranih atoma klora. Supstitucija atoma vodika s većim atomima klora u *ortho* položaju uzrokuje rotaciju benzenskih prstenova i gubitak planarne konfiguracije (ATSDR, 2000). PCB koji imaju jedan ili nijedan supstituirani atom klora na *ortho* položaju mogu poprimiti planarnu konfiguraciju i smatraju se planarnim PCB-ima, za razliku od ostalih kongenera koji se zbog nemogućnosti uspostavljanja planarne konfiguracije nazivaju neplanarnim (Yao i sur., 2017).

Ovisno o broju supstituiranih atoma klora industrijski sintetizirane mješavine mogu varirati od bezbojnih tekućina uljne konzistencije i visoke mobilnosti do viskozni i tamnijih tekućina pa sve do žutih i crnih smola (Borja i sur., 2005). PCB kongeneri s više atoma klora koji imaju manje *ortho* supstitucija su manje hlapljivi, manje topljivi u vodi, lakše se vežu za organske čestice, podložniji su za anaerobne deklorinacije, imaju viši faktor bioakumulacije te se pretežno nalaze u tlu i sedimentima. S druge strane, kongeneri bifenila s manje klorovih atoma i više *ortho* supstitucija su hlapljiviji, topljiviji u vodi, lakše se metaboliziraju u sisavaca te su kao takvi prisutniji u atmosferi, površinskim vodama i ribama (Murati, 2015). Općenito, smjese PCB-a formiraju neeksplozivne pare teže od zraka, imaju nisku električnu te visoku toplinsku provodljivost i visoku otpornost prema toplinskoj razgradnji. Zbog svoje široke rasprostranjenosti, postojanosti pri okolišnim uvjetima i akumuliranju u hranidbenom lancu pripadaju skupini spojeva poznatoj kao perzistentni organski zagađivači (*Persistent Organic Pollutants*, POPs) (Kmetič i sur., 2012).

2.1.2. Izvori i prisutnost PCB-a u okolišu te izloženost čovjeka

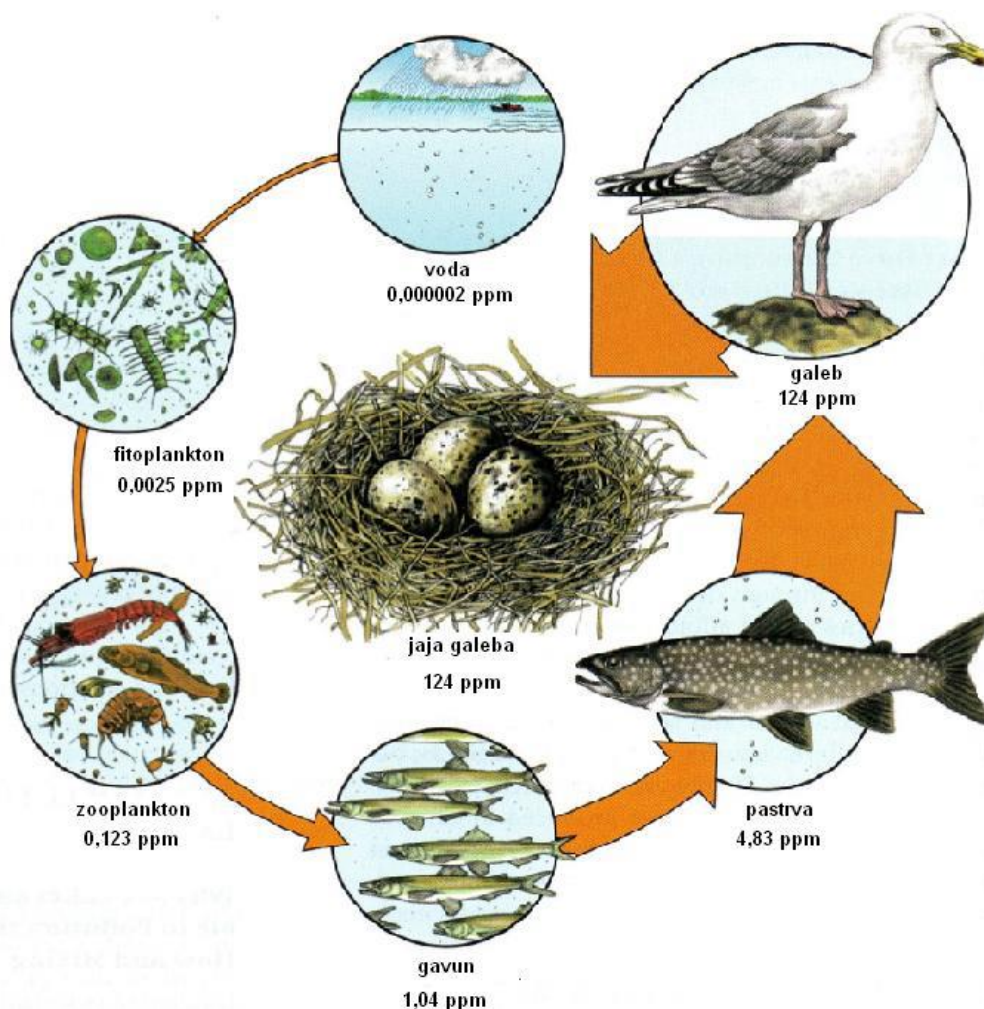
Zahvaljujući izvrsnim fizikalno-kemijskim svojstvima PCB su široko rasprostranjeni u komercijalnim i industrijskim sustavima proizvodnje. PCB dospijevaju u tlo, vodu i atmosferu za vrijeme proizvodnje, upotrebe i odlaganja, od slučajnih izlivanja i curenja tijekom prijevoza do curenja ili sagorijevanja proizvoda koji sadrže PCB-e. PCB pri temperaturi spaljivanja lako prelaze u atmosferu iz odlagališta (komunalnog, opasnog i medicinskog) otpada te prilikom tog procesa mogu nastati još toksičniji i opasniji spojevi (dioksini i furani) po okoliš i ljudsko zdravlje (Borja i sur., 2005). Nepravilno odlaganje komponenata koje sadrže PCB-e uzrokuje ozbiljna onečišćenja okoliša. Osim preko odlagališta otpada, PCB zagađuju okoliš i isparavanjem boja, premaza i plastike te istjecanjem u kanalizacijske sustave, rijeke, potoke i oceane. Jednom ispušteni u okoliš, PCB se vrlo teško razgrađuju te kruže između zraka, vode i tla u prirodi (Kmetič i sur., 2012).

Koncentracije PCB-a u vodi uglavnom su veće gdje je izraženija ljudska aktivnost i u blizini obala. PCB u vodi adsorbiraju na sediment i suspendiranu tvar, koji mogu djelovati kao rezervoar iz kojeg PCB mogu biti otpušteni u malim količinama u vodu, a koji zatim mogu ispariti u atmosferu (Borja i sur., 2005). Do prelaska PCB-a iz vode u atmosferu naročito dolazi u sušnim sezonama kada sedimenti sadrže više koncentracije PCB-a. U zraku prisutni PCB adsorbiraju se na tlo vlažnim taloženjem preko padalina ili prijanjaju na čestice poput prašine ili čađe, koje se zatim lako talože na tlu (Reddy i sur., 2018). U kružnom kretanju u prirodi (slika 2), zahvaljujući lipofilnom karakteru, PCB, posebice više klorirani kongeneri, zadržavaju se i progresivno nagomilavaju u masnim tkivima pojedinih članova hranidbenih lanaca (Kmetič i sur., 2012).



Slika 2. Kružno kretanje PCB-a u prirodi (prema Reddy i sur., 2018)

Procesom biomagnifikacije (slika 3) povećava se njihova koncentracija u organizmima na višim razinama prehrambenog lanca, gdje dostižu relativno visoke, toksične koncentracije (Murati, 2015).



Slika 3. Progresivna kumulacija PCB-a unutar hranidbenog lanca (Murati, 2015)

Zbog svog lipofilnog karaktera PCB lako prolaze kroz posteljicu te su pronađeni i u majčinom mlijeku (Murati, 2015). Neke studije procjenjuju da dijete koje je hranjeno majčinim mlijekom tijekom 6 mjeseci može u tom razdoblju akumulirati 6-12 % ukupnih PCB-a koje će akumulirati tijekom čitavog svog života (ATSDR, 2000).

Opća populacija je najviše izložena PCB-ima putem hrane, naročito masne hrane životinjskog podrijetla poput mesa, određenih vrsta ribe i mliječnih proizvoda (Meeker i Hauser, 2010). Također, moguće je izlaganje PCB-ima dermalnim putem preko zagađenog tla i prašine te udisanjem u blizini kontaminiranih stambenih zgrada i tvorničkih postrojenja. Ovisno o izvoru izloženosti pojedinca PCB-ima, neki kongeneri mogu biti više ili manje prisutni u biološkim tekućinama te se na temelju izmjerenih koncentracija može odrediti glavni način izloženosti pojedinca ili skupine. Na primjer, viša razina PCB 153 i PCB 180 vrlo vjerojatno ukazuje na izloženost putem hrane, dok prisutnost manje kloriranih kongenera upućuje na izloženost dermalnim i/ili dišnim putem (Meeker i Hauser, 2010).

Uobičajeno mišljenje da su PCB zabranjeni industrijski zagađivači koji se više ne proizvode, nažalost je pogrešno. Posljednjih godina dokazano je da PCB koji nisu dio *Aroclor* ili sličnih PCB smjesa, kontaminiraju okoliš domova i gradova te se nakupljaju u tkivima i biološkim tekućinama ljudi. 2008. godine od strane *Iowa Superfund Research Program* (ISRP) objavljeni su rezultati opsežnog programa praćenja toksikanata prisutnih u zraku te je po prvi put uočena prisutnost kongenera PCB 11 u zraku u Chicagu i Clevelandu (Grimm i sur., 2015). Nakon tog otkrića, ustanovljena je prisutnost PCB-a u uzorcima zraka diljem svijeta te je otkriveno da je najvjerojatniji izvor tih PCB-a boja za domaćinstvo iz koje isparavanjem prelaze u atmosferu (Grimm i sur., 2015). Hu i Hornbuckle (2010) istraživali su pigmente koji se proizvode i prodaju kao bojila u domaćinstvu te su otkrili prisutnost više od 50 PCB kongenera, među kojima je najprisutniji PCB 11 uz visoku prisutnost i mnogih drugih kongenera. Za razliku od PCB-a prisutnih u *Arocloru* i sličnim smjesama, PCB povezani s pigmentima ne pokazuju značajan pad koncentracije u okolišu, već se naprotiv dalje proizvode i rasprostranjuju u okolišu (Grimm i sur., 2015). Teoretski, PCB se mogu proizvesti bilo kojim kemijskim procesom koji uključuje ugljik, klor i visoku temperaturu ili katalizatore. Prema tome, mnogi proizvodi široke potrošnje, uključujući građevinski materijal, proizvedeni ovim kemijskim procesima mogu sadržavati te naposljetku ispustiti PCB-e u okoliš (Grimm i sur., 2015).

2.1.3. Izloženost PCB-ima na području Republike Hrvatske

Zbog voska kojim su prekrivene, iglice crnogoričnog drveća mogu apsorbirati PCB-e te se zato često primjenjuju kao pasivni pokazatelj onečišćenja neke lokacije PCB-ima (Herceg Romanić, 2002). Herceg Romanić i Klinčić (2012) sakupili su uzorke jednogodišnjih i dvogodišnjih borovih iglica s osam različitih mjesta diljem Jadranske obale u Republici Hrvatskoj s ciljem određivanja PCB-a. Koncentracije indikatorskih kongenera (PCB 28, PCB 52, PCB 101, PCB 138, PCB 153, PCB 180) kretale su se u rasponu od 0,17 do 7,05 ng g⁻¹ suhih jednogodišnjih odnosno od 0,26 do 12,14 ng g⁻¹ suhih dvogodišnjih borovih iglica. Osim indikatorskih PCB-a, mjerene su i koncentracije još 11 kongenera PCB-a koje su varirale u rasponu od 0 (ispod granice detekcije) do 1,45 ng g⁻¹ suhih jednogodišnjih te od 0 do 2,84 ng g⁻¹ suhih dvogodišnjih borovih iglica. U uzorcima borovih iglica prikupljenih s 18 urbanih područja diljem Republike Hrvatske za vrijeme 1998. i 2000. godine izmjerene su koncentracije indikatorskih PCB kongenera u rasponu od 0,12 do 8,31 ng g⁻¹ suhih borovih iglica (Herceg Romanić i Krauthacker, 2004). Krauthacker i suradnici (2001) usporedili su koncentracije ukupnih PCB-a u borovim iglicama prikupljenima sa šest različitih mjesta (Medvednica, Zagreb, Ogulin, Križišće, Krk, Velebit) te nisu uočene značajne razlike između ruralnih i urbanih kao niti između priobalnog i kontinentalnog područja. Međutim, prisutne su razlike u odnosu na godinu uzorkovanja. Uzorci prikupljeni

1995. godine sadržavali su više koncentracije PCB-a, od onih prikupljenih 1992. godine. Kožul i Herceg Romanić (2008) usporedili su razine PCB-a u iglicama skupljenima 1998. godine s razinama u iglicama skupljenima 2006. godine na istim lokacijama na području Zagreba. Zaključeno je da se razine nisu značajno snizile, dok su se razine nekih kongenera čak i povećale (PCB 28 i PCB 52). Herceg Romanić i Krauthacker (2008) istraživale su raspodjelu PCB-a u borovim iglicama prikupljenim 2002. godine s 5 hrvatskih planina (Učka, Velebit, Biokovo, Ivančica, Papuk). Raspon masenog udjela PCB-a bio je od ispod granice detekcije do $8,52 \text{ ng g}^{-1}$ suhih iglica. I u ovom radu nađene su više razine spojeva u dvogodišnjim iglicama u odnosu na jednogodišnje, ali je profil spojeva bio jednak za obje generacije iglica, što znači da je tijekom dvogodišnjeg perioda onečišćenje zraka bilo jednako. Što se tiče geografskih razlika, uzorci s Učke sadržavali su značajno veću količinu ukupnih PCB-a.

U Zagrebu, na Ksaverskoj cesti i Jakuševcu u razdoblju od lipnja 1999. do veljače 2000. godine, odnosno u razdoblju od lipnja 2000. do lipnja 2001. prikupljeno je 80 uzoraka zraka. Koncentracije 20 kongenera PCB-a u svim uzorcima bile su u rasponu od ispod granice detekcije do $312,2 \text{ pg m}^{-3}$. Od indikatorskih kongenera, PCB 28, PCB 52 i PCB 101 određeni su u najvišim koncentracijama. Od toksikološki značajnih kongenera prevladavali su PCB 118, PCB 105 i PCB 123 (Kožul i Herceg Romanić, 2010). Navedeni rezultati uspoređeni su s onima dobivenima analizom zraka na istim lokacijama 1997. godine. U uzorcima skupljenima na Jakuševcu snizile su se razine kongenera PCB 52 i PCB 180, dok su razine ostalih kongenera ostale nepromijenjene. Također, uočeno je da razine PCB-a u uzorcima zraka ovise o temperaturi - porastom temperature povisuje se i koncentracija PCB-a u zraku. U uzorcima prikupljenima na Ksaverskoj cesti razine PCB-a bile su dva ili više puta veće u mjesecima s prosječnom temperaturom od 19°C do $21,5^\circ\text{C}$ nego u mjesecima s prosječnom temperaturom od $-1,4^\circ\text{C}$ do $11,5^\circ\text{C}$. Međutim, to nije slučaj na Jakuševcu gdje su masene koncentracije spojeva u zraku bile slične kroz cijelu godinu, tj. nisu ovisile o temperaturi. Tijekom 2003. i 2004. godine u Zadru na četiri različite lokacije (oštećena trafostanica, industrijska zona, centar grada, meteorološka stanica) i Zavižanu (Velebit) prikupljeni su uzorci zraka s ciljem određivanja mogućih povišenih razina PCB-a kao posljedica ratnih razaranja (Klánová i sur., 2007). Ukupne koncentracije 7 kongenera PCB-a (PCB 28, PCB 52, PCB 101, PCB 118, PCB 138, PCB 153, PCB 180) izmjerene su u rasponu od 9 do 266 pg m^{-3} te su najviše koncentracije, s naglaskom na kongener PCB 28, zabilježene na području trafostanice s oštećenim kondenzatorom, iako je kondenzator uklonjen i površinski sloj tla zamijenjen. Uzorci PM_{10} i/ili $\text{PM}_{2,5}$ frakcija atmosferskih lebdećih čestica sakupljani su svakodnevno od listopada 2000. godine do prosinca 2003. godine, te od siječnja do ožujka i od lipnja do srpnja 2010. godine na sjevernom stambenom dijelu Zagreba (Dvorščak i sur., 2015). Uspoređujući s uzorcima

zraka, razina PCB-a u uzorcima lebdećih čestica u zraku bila je značajno niža. Masene koncentracije PCB-a (izražene kao suma 6 indikatorskih kongenera) u zraku kretale su se u rasponu od 10,7 do 577,0 pg m⁻³, a koncentracije PCB-a u lebdećim česticama u zraku u rasponu od 0,12 do 111 pg m⁻³. Naposljetku, u razdoblju između 2003. i 2010. godine došlo je do značajnog pada koncentracija PCB kongenera mjerenih u lebdećim česticama zraka, uključujući 6 indikatorskih i 11 toksikološki značajnih kongenera što predstavlja pozitivan opadajući trend zagađenja PCB-ima.

U razdoblju od 12 mjeseci, analizirano je tlo zagađeno PCB-ima na zadarskom području u blizini trafostanice s oštećenim kondenzatorom (Hodak Kobasić i sur., 2006). Eksperiment je proveden kako bi se izmjerila koncentracija PCB-a u tlu i procjednim vodama. Relativno male količine *Aroclora* 1248 (prosječno 0,024 %) i sume sedam PCB kongenera (PCB 28, PCB 52, PCB 101, PCB 118, PCB 138, PCB 153 i PCB 180) nađene su u procjednoj vodi (prosječno 0,032 %). Međutim, ukoliko se uzme u obzir da su maksimalno dopuštene razine PCB-a u ribogojilištima 1 ng L⁻¹, razine izmjerene u procjednim vodama u rasponu od 2 µg L⁻¹ do 15 µg L⁻¹ su više nego značajne. Također, analizirano je tlo na tri različite dubine te je istraživana raspodjela PCB-a odnosno ukupan sadržaj *Aroclora* 1248 i pojedinačnih PCB-a prije i nakon sijanja biljaka. Nakon 12 mjeseci, najveći postotak smanjenja razine ukupnih 7 kongenera PCB-a uočen je u površinskom sloju u rasponu od 19 % do 46,7 %. U srednjem sloju tla zabilježen je gubitak u rasponu od 8,1 % do 37,4 %, dok je u najdubljem sloju uočen najmanji pad u rasponu od 3,6 % do 32,3 %. Općenito, rezultati ukazuju na povišene razine PCB-a u dubljim slojevima tla u odnosu na površinski sloj, vjerojatno zbog vertikalnog transporta PCB-a i manjeg hlapljenja. Osim toga, određeni gubitak PCB-a sigurno je i posljedica njihove razgradnje u rizosferi biljaka koje su rasle na istraživanim lokacijama (Hodak Kobasić i sur., 2006). Za vrijeme kišnih perioda tijekom 2004., 2005. i 2007. godine ponovljen je eksperiment te su koncentracije PCB-a u procjednim vodama pronađene u rasponu od 1,5 µg L⁻¹ do 29 µg L⁻¹ (Hodak Kobasić i sur., 2008). Najveći porast koncentracije PCB-a uočen je u uzorcima prikupljenima u svibnju 2007. godine. Moguće je da je do visokog porasta koncentracije PCB-a došlo zbog pojačanog stvaranja pukotina u krškom tlu tijekom dugotrajnih suša. U istraživanju koje su proveli Herceg Romanić i suradnici (2016) na uzorcima tla prikupljenima u razdoblju između 2011. i 2013. godine na području Plitvičkih jezera i jezera Šumbar, razine PCB-a (17 analiziranih kongenera) bile su ispod granice kvantifikacije.

Bošnjir i suradnici (2005) proučavali su sadržaj 6 indikatorskih PCB kongenera u slatkovodnoj ribi na području Zagreba. Sakupljeni su uzorci iz rijeke Save uzvodno od Zagreba, u Zagrebu i nizvodno od Zagreba, s jezera Jarun, te iz pet ribnjaka u blizini Zagreba. U niti jednom od 216 uzoraka, suma PCB kongenera nije prešla maksimalnu dozvoljenu vrijednost od 2,0 mg kg⁻¹

utvrđenu hrvatskim nacionalnim propisima. Maksimalne razine pojedinačnih kongenera kretale su se od 20 do 50 $\mu\text{g kg}^{-1}$. Najniža prosječna koncentracija svih 6 kongenera, pronađena je u uzorcima riba s ribnjaka koji nisu povezani sa Savom, dok je najviša prosječna suma kongenera utvrđena u uzorcima riba sa Save nizvodno od Zagreba i u Zagrebu. Zanimljivo, najviše koncentracije kongenera PCB 52 i PCB 153 pronađene su u ribama s jezera Jarun. Ranijom studijom, objavljenom 2002. godine od strane UNEP-a (*The United Nations Environment Programme*), utvrđena je značajno viša razina PCB-a u tkivu riba iz rijeke Save koja je varirala između 8 i 177 $\mu\text{g kg}^{-1}$. Međutim, mjerenja u navedenoj studiji provedena su neposredno nakon rata kada su infrastrukturne štete uzrokovale nekoliko ekoloških katastrofa što je rezultiralo velikim zagađenjem podzemnih voda (Bošnjir i sur., 2005). Herceg Romanić i suradnici (2018) utvrdili su prisutnost 18 kongenera PCB-a u uzorcima triju vrsta ribe (crvenperka, šaran i pruski šaran) iz Vranskog jezera. Što se tiče masenih koncentracija PCB-a, indikatorski kongeneri koji pripadaju skupini kongenera koji se razlikuju od dioksina dominiraju u usporedbi s dioksinu-sličnim PCB kongenerima. Ukupni sadržaj indikatorskih kongenera bio je daleko ispod maksimalne dopuštene razine od 75 ng g^{-1} svježe ribe. Osim toga, odabrani kongeneri nisu prekoračili TEQ (Toxic Equivalency) vrijednost od 0,0065 $\mu\text{g kg}^{-1}$ za dioksin i dioksinu-slične kongenere u morskoj bioti, koja je određena direktivom Europske Unije (Herceg Romanić i sur., 2018).

S ciljem proučavanja raspodjele 17 kongenera PCB-a u jestivom tkivu plavih dagnji (*Mytilus galloprovincialis*), prikupljeni su uzorci s 15 uzgajališta i jednog područja na hrvatskoj obali Jadranskog mora u kojem se prikupljaju školjke (Herceg Romanić i sur., 2014). Koncentracija pojedinačnih PCB kongenera kretala se u rasponu od 0,007 do 7,66 ng g^{-1} suhe mase školjaka. Suma 6 indikatorskih kongenera na svim područjima uzorkovanja bila je veća od sume 11 toksikološki značajnih kongenera. PCB 138 i PCB 153, uz neke iznimke, činili su najmanje 45 % ukupne koncentracije indikatorskih kongenera. Od toksikološki značajnih kongenera najistaknutiji su bili PCB 123 i PCB 170. Visoka učestalost PCB 138 i PCB 153 objašnjena je molekularnom strukturom više kloriranih kongenera koja ih čini otpornima na metaboličku razgradnju kod beskralježnjaka i riba (Herceg Romanić i sur., 2014). Ukupne razine PCB-a bile su veće za vrijeme toplijih u odnosu na hladnija razdoblja, što je vjerojatno razlog u promjeni sadržaja masnog tkiva povezanog s gametogeneom i ciklusom mriještenja. Rezultati ukazuju da konzumacija analiziranih dagnji ne predstavlja rizik za zdravlje potrošača (Herceg Romanić i sur., 2014).

U istraživanju koje su 2012. godine objavili Herceg Romanić i suradnici određene su razine PCB-a u masnom tkivu običnog jelena (*Cervus elaphus* L.) i jelena lopatara (*Dama dama* L.) s kopnenog područja u lovištima Podunavlje-Podravlje i Mačkovac, te s jadranskog područja na

otoku Veliki Brijun. Od 17 analiziranih PCB-a, PCB 28, PCB 138, PCB 153, PCB 180 i PCB 118 pronađeni su u svim uzorcima, dok su PCB 101 i PCB 170 pronađeni u više od 50 % uzoraka. Koncentracije pojedinačnih kongenera varirale su između 0,03 i 5,98 ng g⁻¹ masnog tkiva. Razine PCB 138, PCB 153, PCB 170 i PCB 180 bile su značajno više u uzorcima s jadranskog područja. Razlika u prehrani jelena s analiziranih područja vrlo vjerojatno je razlog za uočene znatno više koncentracije pojedinih PCB kongenera u uzorcima jelena s područja Velikog Brijuna. Zračni dijelovi biljaka igraju važnu ulogu u taloženju lipofilnih spojeva na kopnu zbog činjenice da prijenos PCB-a iz zraka na kopnu dominira nad prijenosom PCB-a s tla u korijen. S obzirom na manjak trave na otoku Veliki Brijun, jeleni su prisiljeni zadovoljiti svoje prehrambene potrebe listovima hrasta lužnjaka, žira i mirte, koji s obzirom na veću izloženost zraku sadržavaju i veće količine PCB-a (Herceg Romanić i sur., 2012). Također, uočene su i povišene razine PCB-a kod jelena lopatara u odnosu na običnog jelena. Do razlike u ustanovljenim koncentracijama među vrstama došlo je vjerojatno zbog razlike u prehrani tih dviju vrsta, pripadnosti određenom području ili pak uzorkovanju (većina uzoraka masnog tkiva jelena lopatara prikupljena je s otočnog područja) (Herceg Romanić i sur., 2012).

Herceg Romanić i suradnici (2015) istraživali su razine 17 kongenera PCB-a u masnom tkivu sivog vuka (*Canis lupus*) i smeđeg medvjeda (*Ursus arctos*) s područja Gorskog kotara, Like i Dalmacije. Ukupne koncentracije PCB-a kretale su se u rasponu od 2,68 do 48,9 ng g⁻¹ masnog tkiva kod vuka te kod medvjeda u rasponu od 0,93 do 8,52 ng g⁻¹ masnog tkiva. Kongeneri s više supstituiranih atoma klora (PCB 153, PCB 180, PCB 170, PCB 138) dominirali su u obje vrste, predstavljajući 68 % i 83 % sume ukupnih PCB-a kod medvjeda i vukova uz drugačiji redoslijed u koncentracijama kongenera (PCB 153>PCB 180>PCB 170>PCB 138 kod smeđeg medvjeda te PCB 153>PCB 170>PCB 180>PCB 138 kod sivog vuka). Razlike u koncentracijama kongenera između dvije vrste mogu odražavati razlike u prehranbenim navikama i metaboličkom kapacitetu specifičnih kongenera. Kongeneri s tri odnosno četiri supstituirana atoma klora (PCB 28 i PCB 52), koji se lakše metaboliziraju u odnosu na više klorirane kongenere, predstavljaju 28 % ukupne sume PCB-a u masnom tkivu smeđeg medvjeda te samo 12 % ukupne sume PCB-a u masnom tkivu sivog vuka. Ovi rezultati ukazuju da je glavni put izloženosti medvjeda koji se hrani pretežito voćem i povrćem, u usporedbi s vukom koji je strogi mesožder, PCB iz zraka, adsorbiran ili taložen na biljnim površinama (Herceg Romanić i sur., 2015). Zaključno, izmjerene razine PCB-a u masnom tkivu smeđeg medvjeda i sivog vuka bile su uobičajeno niske i u skladu s prethodno izmjerenim razinama PCB-a na području Republike Hrvatske (Herceg Romanić i sur., 2015).

U Republici Hrvatskoj su razine PCB-a u majčinom mlijeku praćene više od trideset godina. Krauthacker i suradnici (2009) dokazali su da su razine PCB-a u uzorcima majčinog mlijeka,

prikupljenih u urbanim ili polu-urbanim područjima u Republici Hrvatskoj (Zagreb, Osijek i Jastrebarsko) smanjene za oko 50 % u razdoblju između 1981. i 1989. godine, dok je u periodu između 1990. i 2000. pad u koncentraciji iznosio 10 % u odnosu na početnu koncentraciju. U uzorcima ljudskog mlijeka prikupljenih na otoku Krku i na području grada Zagreba tijekom 2000. godine nisu uočene značajne razlike u koncentracijama PCB-a s obzirom na područje uzorkovanja (Herceg Romanić i Krauthacker, 2006; Brajenović i sur., 2018). Od analiziranih kongenera, PCB 153, PCB 138 i PCB 180 bili su prisutni u najvišim koncentracijama. Klinčić i suradnici (2014) analizirali su razine 20 PCB kongenera u uzorcima ljudskog mlijeka skupljenim u Zagrebu i Zadru u razdoblju između 2009. i 2011. godine. Uspoređujući dobivene rezultate studije s rezultatima dobivenima 10 godina ranije, otkriven je opadajući trend u koncentraciji PCB-a u uzorcima s područja Zagreba. Majke iz Zadra, imale su veći zbroj ekvivalenta toksičnosti (TEQ vrijednost) za mono-*ortho* PCB kongenere. Pretpostavlja se da je veća izloženost PCB-ima žena sa zadarskog područja povezana s kontaminacijom tim organoklorinim spojevima za vrijeme Domovinskog rata tijekom 1990-ih. U drugoj studiji provedenoj od strane Klinčić i suradnika (2016) ukupne vrijednosti PCB-a u uzorcima mlijeka žena višerotkinja bile su manje u odnosu na vrijednosti određene u mlijeku prvorotkinja. Međutim, razine toksičnih mono-*ortho* kongenera ostale su slične kod prvorotkinja i višerotkinja, što znači da je dojenčad bez obzira na broj trudnoća majke izložena otprilike istim razinama tih PCB kongenera. Slično prethodnim istraživanjima, od svih kongenera najučestaliji su bili PCB 153, PCB 138, PCB 180 i PCB 170, dok je od mono-*ortho* kongenera najučestaliji bio PCB 126. Općenito, koncentracija PCB-a utvrđena u ovoj studiji ne bi trebala izazvati zabrinutost za majke i dojenčad te je u skladu s koncentracijama utvrđenima u drugim dijelovima svijeta (Klinčić i sur., 2016).

2.1.4. Mehanizam djelovanja PCB-a

Osim što utječu na fizikalno-kemijska svojstva PCB-a, položaj i broj supstituiranih atoma klora na bifenilnom prstenu uvjetuje i mehanizam djelovanja PCB-a. Planarni PCB kongeneri koji sadrže jedan ili nijedan atom klora u *ortho* položaju poprimaju strukturu sličnu 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-*p*-dioksin-u (TCDD), stoga se još nazivaju i dioksinu slični PCB kongeneri (Giesy i Kannan, 1998). Mehanizam djelovanja planarnih ili dioksinu sličnih PCB-a zasniva se na nekovalentnom vezanju na Ah-receptor (*aryl hydrocarbon receptor*, AhR). AhR je transkripcijski faktor, smješten u citoplazmi u kompleksu s Hsp90 proteinima (HSP-*heat shock protein*, molekularne težine 90 kDa). Nakon izlaganja stanice aromatskim ugljikovodicima (policikličkim aromatskim ugljikovodicima, polikloriranim dibenzodioksinima, polikloriranim dibenzofuranima, PCB-ima) dolazi do njihovog ulaska u stanicu i vezanja za AhR pri čemu dolazi do disocijacije Hsp90 proteina i translokacije kompleksa ligand-AhR u jezgru (White i

Birnbaum, 2009). U jezgri ligand-AhR zajedno s AhR nuklearnim translokatorom (AhR *nuclear translocator protein*, Arnt protein) tvori novonastali kompleks ligand-AhR-Arnt koji se zatim veže na promotorsku regiju XRE (*xenobiotic responsive element*) na DNA te dolazi do ekspresije CYP1A1, CYP1A2 i CYP1B1 gena koji kodiraju za enzime faze I biotransformacije. Također, vezanje liganda na AhR može rezultirati povišenom razinom enzima faze II poput glutation-S-transferaze, UDP-glukoronil transferaze, NADPH kinon oksidoreduktaze, ksantin oksidaze i dr. (Kmetič i sur., 2012). Činjenica da su poliklorirani dibenzodioksini (PCDD), poliklorirani dibenzofurani (PCDF) i PCB prisutni i rasprostranjeni u obliku smjese spojeva sa sličnim toksičnim učincima poput 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-*p*-dioksina, koji je ujedno i najtoksičniji od navedene skupine spojeva, dovela je do uvođenja faktora ekvivalentne toksičnosti (TEF - *Toxicity Equivalent Factors*) za svaki kongener u odnosu na toksičnost TCDD-a. Ukupna toksičnost smjese računa se kao zbroj ekvivalenata toksičnosti pojedinih kongenera prema TCDD-u (WHO, 2001). Ekvivalent toksičnosti (TEQ) pojedinog kongenera dobiva se kao umnožak koncentracije s odgovarajućim TEF i predstavlja mjeru toksičnosti pojedinog kongenera prema TCDD-u čiji TEF je najviši i iznosi 1 (WHO, 2001).

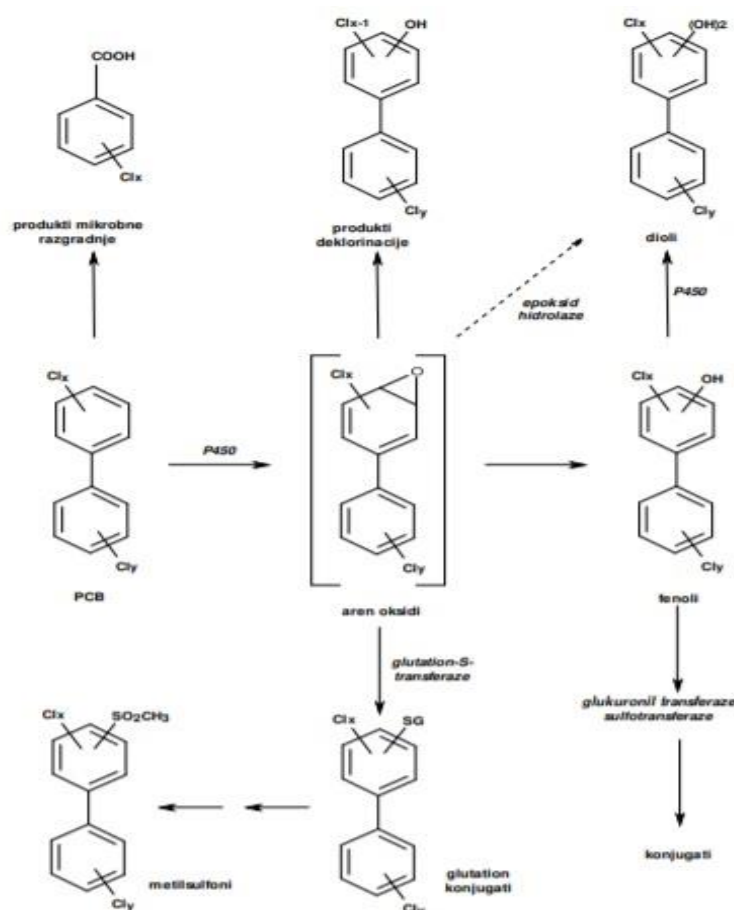
Neplanarni PCB posjeduju atome klora supstituirane u *ortho* položaju koji uzrokuju rotaciju benzenskih prstenova oko veze koja ih spaja, čime dolazi do gubitka planarne konfiguracije što uzrokuje smanjenje afiniteta za vezanje na AhR. Štoviše, neplanarni kongeneri PCB-a djeluju kao inhibitori aktivacije posredovane AhR-om (Al-Salman i Plant, 2012). PCB koji nisu slični dioksinima, djeluju kao ligandi za transkripcijske faktore koji pripadaju nuklearnoj porodici receptora. Pretpostavlja se da neplanarni PCB djeluju kao ligandi za konstitutivni androstan receptor (CAR - *constitutive androstane receptor*) i / ili pregnan-X receptor (PXR - *pregnane- X receptor*) (Al-Salman i Plant, 2012), što dovodi do aktivacije izoenzima CYP3A i CYP2B (WHO, 2016), slično kao i fenobarbital stoga se još nazivaju i fenobarbitalu slični PCB (Al-Salman i Plant, 2012). Unatoč manjoj toksičnosti u odnosu na planarne, neplanarni PCB su široko rasprostranjeni te su prisutni u većim koncentracijama u uzorcima iz okoliša, tkivima životinja i biološkim uzorcima kod ljudi (Kmetič i sur., 2012). Zbog prisutnosti u komercijalnim smjesama te naposljetku u okolišu, najčešće se određuje prisutnost šest indikatorskih neplanarnih PCB-a prema IUPAC-u označenih kao PCB 28, PCB 52, PCB 101, PCB 138, PCB 153 i PCB 180 (Brajenović i sur., 2018).

2.1.5. Toksikokinetika PCB-a

PCB se mogu apsorbirati udisanjem, dermalnim putem i oralno, te pasivnom difuzijom prolaze kroz stanične membrane (Arnold i Feeley, 2003). Jednom apsorbirani, sklone su akumuliranju u tkivima s visokom koncentracijom masnoća, ali su detektirani i u drugim tkivima. Raspodjela

PCB-a u tijelu ovisi o strukturi i fizikalno-kemijskim svojstvima pojedinog kongenera. Većina studija provedena na eksperimentalnim životinjama pokazala je da se PCB kongeneri inicijalno preraspodijeljuju u jetru i mišiće (Kmetič i sur., 2012). Nakon toga, kongeneri s većim stupnjem klorinacije se zbog svoje izražene lipofilnosti uglavnom preraspodijeljuju u masno tkivo i kožu (Grimm i sur., 2015). Kongeneri bez supstituiranog klora u *ortho* položaju pokazuju viši afinitet za jetru nego za masno tkivo u usporedbi s PCB kongenerima koji imaju atom klora u tom položaju (Murati, 2015).

Metabolizam PCB-a ovisi o broju i položaju atoma klora u molekuli - što je manji broj supstituiranih atoma klora, to je brži metabolizam PCB-a. Ujedno, prisutnost susjednih nesupstituiranih položaja posebice na *meta*- i *para*-položajima bifenila pospješuje djelovanje jetrenog citokrom P-450 monooksigenaznog sustava (Grimm i sur., 2015). Kongeneri PCB-a s većim brojem supstituiranih klorovih atoma poprilično su otporni na biotransformacijske reakcije te se zbog izražene lipofilnosti akumuliraju u masnom tkivu ili plazmi. S druge strane, kongeneri PCB-a s manjim brojem supstituiranih klorovih atoma podložniji su metaboličkim pretvorbama te se najčešće kratko zadržavaju u serumu (Yao i sur., 2017). Djelovanjem enzima citokroma P-450 dolazi do oksidacije PCB-a i nastanka hidroksiliranih produkata (OH-PCB) pri čemu se hidroksilacija odvija primarno na *para*- ili *meta*-položaju ukoliko ova mjesta nisu supstituirana. Hidroksilirani PCB nastaju direktnom elektrofilnom adicijom kisika ili reakcijama oksidacije koje uključuju međuprodukt aren oksid. Aren oksid osim što izomerizira u OH-PCB, može tvoriti produkte koji se mogu izlučiti (poput fenola, dihidrodiola ili glutathion konjugata) te biološke, potencijalno toksične (mutagene, kancerogene) adukte (Murati, 2015). Dio hidroksiliranih PCB-a ostaje u tijelu odnosno u krvi, dok drugi dio OH-PCB-a podilazi reakcijama s glukuronskom kiselinom ili sulfatom te tvori konjugate spremne za izlučivanje. Aren oksid odnosno PCB-epoksid može reagirati i s glutathionom formirajući adukt koji se zatim prevodi u metilsulfonil-derivate ($\text{MeSO}_2\text{-PCB}$). Metilsulfonilni PCB su uz hidroksilirane PCB-e glavni metaboliti biotransformacijskog puta PCB-a (slika 4). Zahvaljujući visokoj stabilnosti, hidrofobnosti i lipofilnosti, $\text{MeSO}_2\text{-PCB}$ se dulje zadržavaju u tijelu u odnosu na OH-PCB-e i to u krvi, jetri, masnom tkivu, plućima, ljudskom mlijeku (Guvenius i sur., 2002), premda su u ljudskom tijelu prisutni u malim količinama u iznosu od 1 % ili manje u odnosu na ukupne PCB-e (Grimm i sur., 2015).



Slika 4. Biotransformacijski putevi PCB-a (Kmetič i sur., 2012)

Metaboliti PCB-a izlučuju se putem fecesa, žuči i urina, dok se urinom pretežito izlučuju manje klorirani kongeneri. Kod većine kongenera PCB-a početno vrijeme poluživota je relativno kratko, ali je u idućoj fazi poluživot puno duži i ovisi o samoj strukturi kongenera te broju i položaju atoma klora (Murati, 2015).

2.2. Učinak PCB-a na zdravlje

PCB uzrokuje neurološka, endokrina, reproduktivna i kožna oboljenja, kao i razne infekcije koje se pripisuju oslabljenom imunološkom odgovoru (Passatore i sur., 2014). Zbog proinflatarnog i proaterogenog učinka, PCB povećavaju rizik od hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti (Kmetič i sur., 2012). Osim toga, potiču nastajanje tumora te pospješuju učinak drugih karcinogenih supstanci (Carpenter, 2006). IARC (*International Agency for Research on Cancer*) je 2016. godine svrstao PCB-e u skupinu 1 – "karcinogeni za ljude" (IARC, 2016).

U brojnim studijama provedenim na ljudima uočena je veća učestalost pojave infekcija kod osoba izloženih djelovanju PCB-a u odnosu na neizložene. PCB djeluju na imunološki sustav

tako da smanjuju produkciju antitijela te bijelih krvnih stanica koji sudjeluju u imunološkom odgovoru (Carpenter, 2006). Također, PCB smanjuju produkciju superoksid dismutaze što dovodi do prooksidacijskog stanja koje rezultira smanjenom koncentracijom neutrofila i supresijom imunološkog sustava (Crinnion, 2011). Na negativan učinak na imunološki sustav ukazuje i visoka povezanost PCB-a s pojavom ne-Hodgkinovog limfoma (tumora povezanog s T ili B limfocitima) (Passatore i sur., 2014). Kod osoba zahvaćenih u incidentima u Japanu 1968. godine (*Yusho* incident) i Tajvanu 1979. godine (*Yu-Cheng* incident) pri kojima je došlo do izloženosti ljudi visokim koncentracijama PCB-a putem kontaminirane hrane, zabilježen je imunotoksični učinak u vidu sniženih koncentracija IgM i IgA, smanjenja postotka ukupnih T-stanica, citotoksičnih i pomoćnih T-stanica (Masuda, 2009; Murati, 2015). Weisglas-Kuperus i suradnici (1995) u istraživanju provedenom nad tromjesečnom djecom uočili su niže koncentracije monocita i granulocita kod djece izložene višim koncentracijama PCB-a te učestalije i ozbiljnije infekcije, ali manje prisutne alergijske reakcije u odnosu na djecu izloženu nižim koncentracijama PCB-a.

Zbog strukturne sličnosti PCB-a s tiroidnim hormonima, pojedini PCB kongeneri natječu se za vezanje na tiroksin (T4) transportni protein (TTR), što rezultira poremećajem u transportu hormona štitne žlijezde i vitamina A te inducira aktivnost mikrosomskih enzima (Quinete i sur., 2014). Određeni kongeneri PCB-a u hidroksiliranom obliku imaju i do 10 puta veći afinitet prema TTR-u u odnosu na tiroksin. Pretpostavlja se da je visoki afinitet OH-PCB-a prema TTR-u glavni mehanizam selektivnog zadržavanja OH-PCB-a u krvi ljudi i životinja (Quinete i sur., 2014). Moguća je prisutnost OH-PCB-a u cerebrospinalnoj tekućini što se očituje negativnim utjecajem na ekspresiju gena u mozgu te rezultira smanjenjem sinteze trijodtironin receptora (TR) i naposljetku smanjenjem razine trijodtironina (Miyazaki i sur., 2004).

Prenatalna izloženost PCB-ima povezana je sa smanjenim kvocijentom inteligencije, slabijom koncentracijom te slabijom vizualnom, slikovnom i zvučnom memorijom. Štoviše, kod djece izloženih majki uočene su i bihevioralne promjene poput antisocijalnog ponašanja, učestalih depresija i hiperaktivnosti (Crinnion, 2011). Studijom provedenom na ljudima od strane Schantza i suradnika (2001) vidljiva je i štetnost postnatalne izloženosti PCB-ima u vidu smanjenja kvocijenta inteligencije i sposobnosti pamćenja.

2.2.1. Toksični učinci PCB-a na reproduksijski sustav

2.2.1.1. Toksični učinci PCB-a na reproduksijski sustav muškaraca

Brojne studije provedene na životinjama pokazale su nepovoljne učinke PCB-a na spermatogenezu i plodnost u vrijeme rasta i razvoja te tijekom odrasle dobi promatranih jedinki, ali dobiveni rezultati nisu u potpunosti dosljedni (Emmet i sur., 1988; Gray i sur., 1993;

ATSDR, 2000; Buck i sur., 2000). Nesuglasnost u dobivenim rezultatima može se prepisati dizajnu studija, testiranim jedinkama, različitim testiranim koncentracijama i vrstama kongenera te načinu izloženosti. Osim toga, različiti kongeneri i/ili grupe kongenera mogu djelovati kao estrogen agonisti ili antagonisti, androgen antagonisti te osim toga mogu ispoljavati različite mehanizme djelovanja (Meeker i Hauser, 2010). Studije provedene na ljudima upotrebom različitih metoda te u više država (Indija, Nizozemska, Poljska, Tajvan, SAD, Ukrajina i Švedska) ukazale su na povezanost PCB-a sa smanjenom pokretljivošću spermija te smanjenjem serumskog testosterona (Diamanti-Kandarakis i sur., 2009; Meeker i Hauser, 2010). Štoviše, dobiveni su slični rezultati bez obzira na razlike u ispitanim koncentracijama PCB-a. PCB osim što inhibiraju sintezu muškog spolnog hormona testosterona inhibiraju i razvoj sekundarnih spolnih karakteristika (Carpenter, 2006). Zakašnjelo spuštanje testisa moguća je posljedica antiandrogenog djelovanja PCB-a posebice PCB 138 kongenera (Colciago i sur., 2009). U studiji provedenoj na štakorima koji su bili izloženi PCB-ima tijekom trudnoće i za vrijeme laktacije zabilježena je gotovo dvostruko veća ekspresija enzima aromataze u odnosu na normalne fiziološke vrijednosti kod potomstva (Colciago i sur., 2009). Aromataza je enzim ključan za pretvorbu (odnosno aromatizaciju) androgena u estrogene. Povišene vrijednosti aromataze uz nepromijenjene ili blago snižene vrijednosti 5-alfa reduktaze, enzima zaslužnog za metabolizam androgena i estrogena, mogu biti odgovorne za nepravilnosti u produkciji steroidnih hormona što može rezultirati zakašnjenjem pubertetom ili promjenom u seksualnom ponašanju (Colciago i sur., 2009). Pocar i suradnici (2012) proučavali su utjecaj prenatalne izloženosti PCB-ima na reproduksijski sustav narednih tri generacija muškog potomstva. Smanjena pokretljivost spermija i smanjen dijametar seminiferusa tubula uočeni su i kod F3 generacije potomaka što dokazuje negativan učinak PCB-a na reproduksijski sustav muške populacije u multigeneracijskim studijama toksičnosti (Pocar i sur., 2012). *In vivo* studija provedena od strane Jianga i suradnika (2017) pokazala je smanjenu pokretljivost spermija kao rezultat izloženosti komercijalnoj smjesi PCB-a (*Aroclor* 1254). Uz smanjenu pokretljivost spermija zabilježena je povišena koncentracija reaktivnih kisikovih vrsta te mitohondrijska disfunkcija spermija.

2.2.1.2. Toksični učinci PCB-a na reproduksijski sustav žena

Meta analiza koja je uključivala više od 7000 trudnica, pokazala je da izloženost niskim koncentracijama PCB-a usporava fetalni rast. Povećanje koncentracije PCB 153 kongenera u serumu pupčane vrpce od 1 µg L⁻¹ uzrokuje smanjenje porođajne težine djeteta za 150 g (Govarts i sur., 2012). Izloženost PCB-ima povezana je i sa smanjenom duljinom trajanja

trudnoće, pri čemu je za mono-*ortho* supstituirane PCB-e uočeno smanjenje duljine u prosjeku za 2,1 dan, a za di-*ortho* supstituirane PCB-e za 1,4 dana (Kezios i sur., 2012).

Brojne *in vitro* studije ukazuju da izloženost komercijalnim smjesama PCB-a inducira reproduksijsku toksičnost kod sisavaca te inhibira proces sazrijevanja oplođenih jajnih stanica kod miševa, goveda i svinja (Kholkute i sur., 1994; Pocar i sur., 2001; Brevini i sur., 2009). *In vivo* studijom Liu i suradnici (2014) po prvi put su proučavali učinak *Aroclora* 1254 na formiranje diobenog vretena tijekom sazrijevanja mišjih oocita te uočili nepravilnosti u konfiguraciji diobenog vretena kao i povišen postotak oštećene DNA u stanicama kumulusa.

PCB povećavaju broj potrebnih snošaja za postizanje uspješne trudnoće što može bit rezultat promjena u ritmu parenja ženki glodavaca (Steinberg i sur., 2007). Uz pretpostavku da PCB mogu utjecati na plodnost zbog učinka na seksualno ponašanje, disfunkcija osi hipotalamus-hipofiza-gonade također se smatra odgovornom. Slično kao i kod ljudi, kod novorođenih i odraslih glodavaca oba spola izloženih *Arocloru* 1221 i smjesi neplanarnih PCB-a uočene su snižene koncentracije cirkulirajućih estrogena, testosterona i progesterona (Bell, 2014). Podatci prikupljeni istraživanjima nad glodavcima impliciraju da PCB potiskuju djelovanje neurotransmitera, neurotrofičnih faktora te receptora steroidnih hormona uključenih u kontrolu aktivnosti gonadotropin oslobađajućeg hormona što dovodi do smanjenog lučenja tog hormona te naposljetku smanjene reproduksijske sposobnosti (Bell, 2014).

Studija provedena na radnicama industrijskog postrojenja izloženih *Arocloru* 1254, 1242 i/ili 1016 minimalno tijekom tri mjeseca u vremenskom periodu od 1946.-1975. godine podijelila je ispitanice u dvije grupe s obzirom na izloženost niskim i visokim koncentracijama PCB-a izmjerenim u zraku ($27 \mu\text{g m}^{-3}$ odnosno $310 \mu\text{g m}^{-3}$) (Taylor i sur., 1984). Nije uočena značajna razlika između broja trudnoća među skupinama, ali je kod žena s izmjerenom povišenom razinom PCB-a u serumu došlo do smanjene duljine trajanja trudnoće kao i smanjene porođajne mase djeteta (Taylor i sur., 1984).

Kraći menstrualni ciklus zapažen je kod žena koje su konzumirale ribu kontaminiranu PCB-ima iz Ontario jezera (Mendola i sur., 1997). Mendola i suradnici (1997) smatraju da promjena u menstrualnom ciklusu nije klinički značajna, ali vjerojatno ukazuje na potencijalne endokrine poremećaje. Kod iste populacije Buck i suradnici (1997) nisu doveli u vezu konzumaciju kontaminirane ribe s promjenom u vremenu potrebnom za uspješnu trudnoću. Također, konzumacija ribe iz dotičnog jezera nije predstavljala statistički značajan porast rizika spontanog pobačaja (Mendola i sur., 1995). Kostyniak i suradnici (1999) su u studiji u kojoj je sudjelovalo 98 žena s prebivalištem u blizini jezera Ontario zapazili povezanost između povišenih razina PCB-a u majčinom mlijeku te smanjenog trajanja dojenja s konzumacijom ribe iz tog jezera. Courval i suradnici (1999) istraživanjem nad stanovnicima iz okolice jezera Erie, Huron i

Michigan primijetili su ujednačenu prijavu neuspjelog začeća nakon 12 mjeseci pokušavanja među oba spola. Međutim, modelom logističke regresije zaključili su da se povišen rizik od pojave neuspješnog začeća pripisuje samo u slučaju konzumiranja ribe kod muške populacije. U studiji provedenoj nad 89 žena koje su imale minimalno 2 pobačaja, Gerhard i suradnici (1998) otkrili su da su u 22 % slučajeva koncentracije PCB-a (kongeneri 101-180) određene u serumu žena bile veće u odnosu na referentne vrijednosti. Kod 31 % žena uzrok ponavljanih pobačaja bili su hormonalni poremećaji kao što su hiperprolaktinemija, hiperandrogenemija i lutealna insuficijencija. Nije uspostavljena statistički značajna korelacija između koncentracije PCB-a i daljnjih začeća te budućih ishoda trudnoće.

Kod žena koje su konzumirale rižino ulje kontaminirano visokim koncentracijama PCB-a za vrijeme ekološke katastrofe poznatije pod nazivom *Yusho* incident zabilježene su nepravilnosti u menstrualnom ciklusu te povišena tjelesna temperatura (Kusuda, 1971). Nadalje, zabilježeno je i smanjeno lučenje estrogena, pregnanediola i pregnanetriola (Kusuda, 1971).

U animalnoj studiji provedenoj nad ženkama štakora koji su oralnim putem dobivali 10 mg kg^{-1} dnevno *Aroclora* 1254 tijekom 4-6 tjedana, došlo je do produljenja estrus ciklusa, smanjene seksualne osjetljivosti, manjeg prinosa u težini od očekivanog, ali ne i do promjena u broju ovulacija u odnosu na kontrolnu populaciju (Brezner i sur., 1984). Kod ženki koje su zatim podvrgnute parenju, primjećeno je vaginalno krvarenje tijekom trudnoće, kašnjenje poroda i smanjen broj potomaka. Kod potomaka tretiranih ženki zabilježena je manja porođajna masa, smanjeno preživljenje prije odbića, prijevremeno vaginalno otvaranje i zakašnjeli prvi estrus ciklus bez zabilježenih promjena u omjeru muško ženskih potomaka, trajanju estrus ciklusa i trudnoće. Kod *Longstar-Evans* štakora, izloženih *Arocloru* 1254 u dnevnoj dozi od 4 mg kg^{-1} u periodu od 50 dana prije parenja pa sve do porođaja, nije došlo do značajnih promjena u broju implantacija, broju i omjeru u spolu potomaka, već je uočena jedino smanjena masa potomaka pri rođenju i za vrijeme postnatalnih dana (Hany i sur., 1999). Sager i Girard (1994) proučavali su učinke PCB-a na potomke ženke *Holtzman* štakora, pri čemu su ženke tijekom laktacije bile izložene različitim koncentracijama *Aroclora* 1254 (0, 8, 32 ili 64 mg kg^{-1} dnevno). Pri koncentracijama većim ili jednakim od 32 mg kg^{-1} uočeno je značajno smanjenje mase potomaka, zakašnjelo vaginalno otvaranje i kašnjenje estrus ciklusa. Pri koncentracijama većim ili jednakim 8 mg kg^{-1} smanjen je postotak uspješnih parenja u odraslih potomaka. Pri koncentraciji od 64 mg kg^{-1} smanjen je stupanj implantacije i broj embrija kod spolno zrelih potomaka. Izloženost *Arocloru* 1254 pri navedenim koncentracijama nije utjecala na trajanje estrus ciklusa, trudnoću, ovulaciju, reproduktivno starenje i težinu jajnika. Ženke *ICR Swiss* miševa izložene koncentracijama *Aroclora* 1254 od minimalno $12,5 \text{ mg kg}^{-1}$ tijekom 90 dana

imale su za 30 % smanjenu stopu začeca u odnosu na kontrolne i jedinke izložene nižim koncentracijama (maksimalno 1,25 mg kg⁻¹) (Welsch, 1985).

New Zealand zečevima tri puta tjedno aplicirano je 4 mg kg⁻¹ *Aroclora* 1254 tijekom 12-15 tjedana prije oplodnje te za vrijeme dojenja. Što se tiče stope začeca i mogućeg gubitka embrija, nisu uočene nikakve promjene (Seiler i sur., 1994).

U studiji na vidrama 1,3 mg kg⁻¹ dnevno *Aroclora* 1254 u periodu od 5 tjedana prije poroda i 5 dana poslije poroda uzrokovalo je prijevremenu trudnoću i smanjen broj potomstva (Kihlstrom i sur., 1992). Bäcklin i suradnici (1998) dobili su slične rezultate uz nešto dugotrajniju izloženost *Arocloru* 1254 ili *Clophenu* A50 pri koncentracijama od 0,5 do 1,7 mg kg⁻¹ odnosno 1,8 mg kg⁻¹ dnevno. Istraživanjima provedenim na vidrama nisu zabilježene nikakve PCB-ima uzrokovane promjene kod ovulacije i implantacije, iako histopatološke studije ukazuju na povezanost između pobačaja i degenerativnih promjena u majčinom tkivu i tkivu fetusa (Bäcklin i Bergman, 1995; Jones i sur., 1997). Restum i suradnici (1998) u studiji na vidrama, proučavali su utjecaj konzumirane ribe s jezera Huron koja je sadržavala 0,25, 0,5 ili 1 ppm PCB-a na reproduksijski sustav ženki i dviju generacija potomstva. Pri srednjim i visokim koncentracijama PCB-a zabilježeno je kašnjenje estrus ciklusa u roditeljskoj generaciji i potomstvu F1 generacije te je izrazito smanjena stopa preživljavanja u obje generacije potomstva. Ciklus parenja i broj rođenih potomaka ostali su nepromijenjeni.

Produljeni menstrualni ciklus i vaginalno krvarenje zabilježeni su kod majmuna izloženih koncentracijama *Aroclora* 1248 većim ili jednakim 0,1 mg kg⁻¹, dok je kod koncentracije od 0,2 mg kg⁻¹ došlo do smanjenja stope začeca (Barsotti i sur., 1976). Povećana učestalost spontanih pobačaja te nemogućnost uspješnog začeca uočeni su kod ženki *Rhesus* majmuna tretiranih minimalno 7 mjeseci prije poroda *Aroclorom* 1248 u koncentraciji od 0,2 mg kg⁻¹ dnevno (Barsotti i sur., 1976; Arnold i sur., 1990). Još jedna studija provedena na ženkama *Rhesus* majmuna prikazala je statistički značajan pad stope začeca i porast fetalne smrtnosti prilikom izloženosti *Arocloru* 1254 pri koncentraciji većoj ili jednakoj od 0,02 mg kg⁻¹ (Arnold i sur., 1995).

Nekolicina epidemioloških studija provedena nad ženama pokazala je različite posljedice izloženosti PCB-ima na pravilnost i duljinu menstrualnog ciklusa (Gallo i sur., 2016). Značajno produljenje trajanja menstrualnog ciklusa (3 dana) zapaženo je pri višim serumskim koncentracijama PCB-a koji djeluju kao estrogen agonisti (2,39 - 4,54 ng g⁻¹ seruma) u odnosu na niže koncentracije (1,64 - 2,15 ng g⁻¹ seruma), ali je u istoj studiji zabilježeno smanjeno trajanje vaginalnog krvarenja uslijed izloženosti visoko kloriranim bifenilima (1 dan manje) (Buck Louis i sur., 2011). Slične rezultate dobili su Cooper i suradnici (2005) samo s nešto kraćim produljenjem ciklusa (0,7 dana). Chao i suradnici (2007) su uočili korelaciju između

povišenih koncentracija PCB-a određenih u posteljici i produljenog menstrualnog ciklusa kod žena na Tajvanu. S druge strane, jedan dio provedenih studija izloženost PCB-ima dovodi u vezu sa smanjenjem trajanja menstrualnog ciklusa. Windham i suradnici (2005) zaključili su da suma 10 kongenera PCB-a u koncentraciji od 1,31 - 3,6 ng g⁻¹ seruma uzrokuje skraćenje menstrualnog ciklusa u prosjeku za 4 dana. Axmon i suradnici (2004) također su utvrdili nešto kraći menstrualni ciklus kod žena koje su konzumirale masnu ribu sa Švedske obale koja je zadržavala povišene razine PCB-a.

Neke animalne studije indiciraju da izloženost PCB-ima uzrokuje prijevremenu menarhu (Gellert i Wilson, 1979; Colciago i sur., 2009). Međutim većina epidemioloških studija provedena nad ženama ne pronalazi nikakvu korelaciju između izloženosti PCB-ima i prijevremenog puberteta, kao ni menarhe (Blanck i sur., 2000; Gladen i sur., 2000; Den Hond i sur., 2002; Vasiliu i sur., 2004).

PCB mogu poremetiti folikularnu steroidogenezu na način da djeluju kao agonisti ili antagonisti prirodnih hormona ili djelovanjem na sintezu hormona preko regulacije broja i afiniteta receptora te regulacijom enzima uključenih u lučenje hormona (Gregoraszcuk i Ptak, 2013). U luteinskim stanicama goveda PCB 126, PCB 77 i PCB 153 (svaki u koncentracijama od 1 do 100 ng mL⁻¹) nisu utjecali na steroidogenezu, ali su smanjili LH-stimulirano lučenje progesterona u luteinskoj fazi (Mlynarczuk i Kotwica, 2006). Dvodnevna izloženost PCB 153 (50 i 100 ng mL⁻¹) kod svinja uzrokovala je smanjeno lučenje progesterona i testosterona u folikularnim stanicama jajnika. Nadalje, dulja izloženost dovela je do povišenog lučenja progesterona zajedno sa smanjenim lučenjem testosterona te s naznakama za smanjeno lučenje estradiola (Gregoraszcuk i Wójtowicz, 2002). Augustowska i suradnici (2001) *in vitro* studijom provedenoj na luteinskim stanicama svinja uočili su da PCB 126 (5-100 ng mL⁻¹) uzrokuje smanjeno lučenje progesterona, dok PCB 153 ima isti učinak, pri izloženosti u periodu od 48 do 72 h. Međutim pri izloženosti duljoj od 72 h PCB 153 povećava lučenje progesterona. *In vitro* studija na svinjama pokazala je da PCB 153 (8 µg mL⁻¹), PCB 118 (3 µg mL⁻¹), PCB 180 (3 µg mL⁻¹) povisuju lučenje estradiola za razliku od PCB 138 (8 µg mL⁻¹) koji povisuje lučenje testosterona u granuloznim stanicama jajnika (Mlynarcíková i sur., 2009).

U brojnim studijama potpomognute oplodnje kod ljudi, uočena je povezanost izmjerenih koncentracija PCB-a u folikularnoj tekućini i tkivu jajnika sa smanjenom stopom oplodnje (De Felip i sur., 2004a; Meeker i sur., 2009; Petro i sur., 2012a; Petro i sur., 2012b). Meeker i suradnici (2009) uočili su dvostruko manju uspješnost *in vitro* oplodnje kod žena izloženih višim koncentracijama PCB-a (1,02 - 2,85 ng g⁻¹ seruma) nego u onih izloženih nižim koncentracijama (0,68 - 1,85 ng g⁻¹ seruma). Osim toga, zaključili su da i izloženost pri koncentracijama otprilike sličnim onima određenim kod prosječne populacije SAD-a uzrokuju

značajno smanjenje implantacije odnosno uspješnosti *in vitro* oplodnje. *In vitro* studija provedena od strane Jirsove i suradnika (2010) razlikuje se po dobivenim rezultatima te ne pronalazi značajnu vezu između PCB-a i smanjene uspješnosti *in vitro* oplodnje. Mnogobrojne animalne studije potvrđuju tvrdnju da PCB negativno utječu na ishod *in vitro* oplodnje (Kholkute i sur., 1994; Krogenaes i sur., 1998; Campagna i sur., 2001; Pocar i sur., 2001).

Izloženost PCB-ima povezuje se s nastankom endometrioze, kronične bolesti kod koje se stanice sluznice maternice nalaze van maternice i uzrokuju bol, stvaranje ožiljaka i priraslica, međutim rezultati studija koji istražuju povezanost PCB-a i endometrioze su oprečni. Značajan broj studija pokazao je kako PCB povisuju rizik od nastanka endometrioze (Jirsová i sur., 2005; Louis i sur., 2005; Hoffman i sur., 2007; Gennings i sur., 2010; Simsa i sur., 2010; Martinez-Zamora i sur., 2015). Hoffman i suradnici (2007) zamijetili su povišenu učestalost endometrioze kod žena izloženih umjerenim (5-8 ppb) i visokim (≥ 8 ppb) koncentracijama PCB-a u usporedbi s onima izloženima nižim koncentracijama (≤ 5 ppb). Reddy i suradnici (2006) otkrili su da se koncentracija PCB-a u serumu kod žena oboljelih od endometrioze bitno razlikuje od prvog do četvrtog stadija endometrioze, sugerirajući da PCB imaju važnu ulogu u etiologiji endometrioze. Postoje i studije koje ne pronalaze vezu između PCB-a i endometrioze (Fierens i sur., 2003; De Filip i sur., 2004b; Tsukino i sur., 2005; Niskar i sur., 2009; Trabert i sur., 2010; Cai i sur., 2011). Cai i suradnici (2011) nisu uočili nikakve razlike u koncentracijama dioksinu sličnih PCB-a kod oboljelih od endometrioze u odnosu na kontrolnu grupu. Trabert i suradnici (2010) proučavali su odnos neplanarnih PCB-a s pojavom endometrioze te nisu uočili nikakvu korelaciju. U epidemiološkoj studiji provedenoj nad neplodnim ženama u Japanu, nije pronađena povezanost između izmjerenih koncentracija 40 kongenera PCB-a (od čega 4 planarna PCB-a) u krvi te masnom tkivu s pojavom endometrioze (Tsukino i sur., 2005). Neke epidemiološke studije sugeriraju da dioksinima slični PCB pokazuju veću povezanost s pojavom endometrioze u odnosu na PCB-e koji nisu slični dioksinima (Bruner-Tran i Osteen, 2010; Martínez-Zamora i sur., 2015). Huang i suradnici (2017) proveli su *in vitro* studiju nad stanicama endometrija miša te *in vivo* studiju na miševima u kojima su promatrali učinak planarnih i neplanarnih dioksina na razvoj endometrioze stimulacijom interakcije endokrinih i upalnih procesa. U oba slučaja dokazano je da dioksinu sličan kongener PCB 126, za razliku od kongenera PCB 153 koji nije sličan dioksinu, značajno podiže razinu sinteze 17β -estradiola (E2), pojačava proupalni odgovor stimulirajući lučenje upalnih faktora te indirektnim smanjivanjem sinteze protuupalnog faktora lipoksina A₄ (LXA₄), što dovodi do razvoja i nastanka endometrioze.

3. Zaključak

Poliklorirani bifenili (PCB) su široko rasprostranjeni, sintetski organski spojevi koji pripadaju skupini perzistentnih organskih zagađivača. Za vrijeme upotrebe, proizvodnje i odlaganja PCB dospijevaju u okoliš, gdje se dugo zadržavaju i teško razgrađuju. PCB se nalaze u tlu, sedimentima i vodama te se zbog izrazite lipofilnosti akumuliraju u masnom tkivu živih organizama. S obzirom na broj i položaj klorovih atoma na bifenilnom prstenu, PCB mogu zauzeti planarnu (dioksinu slični PCB) i neplanarnu (*ortho* supstituirani PCB) konfiguraciju, pri čemu se planarni kongeneri smatraju toksičnijima. Planarni kongeneri su manje hlapljivi, manje topljivi u vodi te se teže metaboliziraju u sisavaca u odnosu na neplanarne pa se prema tome pretežno nalaze u tlu i sedimentima, za razliku od neplanarnih koji su uglavnom prisutni u atmosferi, površinskim vodama i ribama. Međutim oba tipa, i planarni i neplanarni kongeneri PCB-a, mogu ispoljavati toksične učinke na zdravlje čovjeka. Brojne studije potvrđuju negativne učinke PCB-a na reproduksijski sustav čovjeka poput nepravilnosti u menstrualnom ciklusu, smanjene plodnosti i smanjenog fetalnog rasta te endometrioze kod žena, dok je kod muškaraca zabilježena smanjena pokretljivost spermija, smanjena razina serumskog testosterona te inhibicija razvoja sekundarnih spolnih karakteristika.

Razine PCB-a u gotovo svim uzorcima vode, tla, iglica crnogoričnog drveća, različitih životinja i majčinog mlijeka žena prikupljenih na području Republike Hrvatske imaju uobičajeno niske vrijednosti u skladu s vrijednostima dobivenim u drugim zemljama te ne predstavljaju rizik za zdravlje čovjeka. Povišene razine PCB-a, uočene su jedino u procjednim vodama na Zadarskom području u blizini oštećene trafostanice, što se pripisuje posljedicama ratnih razaranja za vrijeme Domovinskog rata. Uspoređujući razine PCB-a na području Republike Hrvatske sada i unazad nekoliko desetljeća, vrijednosti sume kongenera PCB-a su ostale ili slične ili pokazuju značajni pad, dok je porast sume kongenera uočen samo na Zadarskom području u blizini oštećene trafostanice.

4. Popis literature

Al-Salman F., Plant N. (2012) Non-coplanar polychlorinated biphenyls (PCBs) are direct agonists for the human pregnane-X receptor and constitutive androstane receptor, and activate target gene expression in a tissue-specific manner. *Toxicology and Applied Pharmacology* **263**: 7–13.

Arnold D. L., Mes J., Bryce F., Karpinski K., Bickis M. G., Zawidzka Z. Z., Stapley R. (1990) A pilot study on the effects of Aroclor 1254 ingestion by rhesus and cynomolgus monkeys as a model for human ingestion of PCBs. *Food and Chemical Toxicology* **28**: 847-857.

Arnold D. L., Bryce F., McGuire P.F., Stapley R., Tanner J. R., Wrenshall E., Mes J., Fernie S., Tryphonas H., Hayward S., Malcolm S. (1995) Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. Part 2. Reproduction and infant findings. *Food and Chemical Toxicology* **33**: 457-474.

Arnold D. L., Feeley M. (2003) Polychlorinated biphenyls. U: *Food safety: contaminants and toxins*, D'Mello J. P. F., ur., Cromwell Press, str. 125–152.

ATSDR (2000) Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (PCBs). ATSDR – *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, <<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=142&tid=26>>. Pristupljeno 15. ožujka, 2019.

Augustowska K., Wójtowicz A., Kajta M., Ropstad E., Gregoraszczuk E. L. (2001) Polichlorinated biphenyls (PCB126 and PCB153) action on proliferation and progesterone secretion by cultured *in vitro* porcine luteal cells. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* **109**: 416–418.

Axmon A., Rylander L., Stromberg U., Hagmar L. (2004) Altered menstrual cycles in women with a high dietary intake of persistent organochlorine compounds. *Chemosphere* **56**: 813–819.

Bäcklin B.-M., Bergman A. (1995) Histopathology of postpartum placental sites in mink (*Mustela vison*) exposed to polychlorinated biphenyls or fractions thereof. *APMIS* **103**: 843-854.

Bäcklin B.-M., Gessbo A., Forsberg M., Shokrai A., Rozell B., Engström W. (1998) Expression of the insulin-like growth factor II gene in polychlorinated biphenyl exposed female mink (*Mustela vison*) and their fetuses. *Molecular Pathology* **51**: 43-47.

- Barsotti D. A., Marlar R. J., Allen J. R. (1976) Reproductive dysfunction in Rhesus monkeys exposed to low levels of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1248). *Food and Cosmetics Toxicology* **14**: 99-103.
- Bell M. R. (2014) Endocrine-disrupting actions of PCBs on brain development and social and reproductive behaviors. *Current Opinion in Pharmacology* **19**: 134-144.
- Blanck H. M., Marcus M., Tolbert P. E., Rubin C., Henderson A. K., Hertzberg V. S., Zhang R. H., Cameron L. (2000) Age at menarche and tanner stage in girls exposed *in utero* and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology* **11**: 641-647.
- Borja J., Taleon D. M., Auresenia J., Gallardo S. (2005) Polychlorinated biphenyls and their biodegradation. *Process Biochemistry* **40**: 1999-2013.
- Bošnjir J., Puntarić D., Klarić M., Šmit Z. (2005) Polychlorinated biphenyls in freshwater fish from the Zagreb area. *Arhiv Hig Rada Toksikol* **56**: 303-309.
- Brajenović N., Brčić Karačonji I., Jurić A. (2018) Levels of polychlorinated biphenyls in human milk samples in European countries. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* **69**: 135-153.
- Brevini T. A., Vassena R., Paffoni A., Francisci C., Fascio U., Gandolfi F. (2009) Exposure of pig oocytes to PCBs during *in vitro* maturation: effects on developmental competence, cytoplasmic remodelling and communications with cumulus cells. *European Journal of Histochemistry* **48**: 347-356.
- Brezner E., Terkel J., Perry A. S. (1984) The effect of Aroclor 1254 (PCB) on the physiology of reproduction in the female rat. *Comparative Biochemistry and Physiology* **77**: 65-70.
- Bruner-Tran K. L., Osteen K. G. (2010) Dioxin-like PCBs and endometriosis. *Systems Biology in Reproductive Medicine* **56**(2): 132-146.
- Buck G. M., Sever L. E., Mendola P., Zielezny M., Vena J. E. (1997) Consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and time-to-pregnancy. *American Journal of Epidemiology* **146**: 949-954.
- Buck G. M., Vena J. E., Schisterman E. F., Dmochowski J., Mendola P., Sever L. E., Fitzgerald E., Kostyniak P., Greizerstein H., Olson J. (2000) Parental consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and predicted fecundability. *Epidemiology* **11**: 388-393.
- Buck Louis G. M., Iglesias Rios L., McLain A., Cooney M. A., Kostyniak P. J., Sundaram R. (2011) Persistent organochlorine pollutants and menstrual cycle characteristics. *Chemosphere* **85**: 1742-1748.
- Cai L. Y., Izumi S., Suzuki T., Goya K., Nakamura E., Sugiyama T., Kobayashi H. (2011) Dioxins in ascites and serum of women with endometriosis: a pilot study. *Human Reproduction* **26**: 117-126.

- Campagna C., Sirard M.-A., Ayotte P., Bailey J. L. (2001) Impaired maturation, fertilization, and embryonic development of porcine oocytes following exposure to an environmentally relevant organochlorine mixture. *Biology of Reproduction* **65**(2): 554-560.
- Carpenter D. O. (2006) Polychlorinated biphenyls (pcbs): routes of exposure and effects on human health. *Reviews on environmental health* **21**: 1-23.
- Chao H. R., Wang S. L., Lin L. Y., Lee W. J., Pöpke O. (2007) Placental transfer of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in Taiwanese mothers in relation to menstrual cycle characteristics. *Food and Chemical Toxicology* **45**: 259–265.
- Colciago A., Casati L., Mornati O., Vergoni A. V., Santagostino A., Celotti F., Negri-Cesi P. (2009) Chronic treatment with polychlorinated biphenyls (PCB) during pregnancy and lactation in the rat. Part 2: Effects on reproductive parameters, on sex behavior, on memory retention and on hypothalamic expression of aromatase and 5alpha-reductases in the offspring. *Toxicology and Applied Pharmacology* **239**: 46–54.
- Cooper G. S., Klebanoff M. A., Promislow J., Brock J. W., Longnecker M. P. (2005) Polychlorinated biphenyls and menstrual cycle characteristics. *Epidemiology* **16**: 191–200.
- Courval J. M., DeHoog J. V., Stein A. D., Tay E. M., He J., Humphrey H. E., Paneth N. (1999) Sport-caught fish consumption and conception delay in licensed Michigan anglers. *Environmental Research* **80**: 183-188.
- Crinnion W. (2011) Polychlorinated biphenyls: persistent pollutants with immunological, neurological, and endocrinological consequences. *Altern Med Rev* **16**(1): 5-13.
- De Felip E., di Domenico A., Miniero R., Silvestroni L. (2004a) Polychlorobiphenyls and other organochlorine compounds in human follicular fluid. *Chemosphere* **54**(10): 1445-1449.
- De Felip E., Porpora M. G., di Domenico A., Ingelido A. M., Cardelli M., Cosmi E. V., Donnez J. (2004b) Dioxin-like compounds and endometriosis: a study on Italian and Belgian women of reproductive age. *Toxicology Letters* **150**: 203-209.
- Den Hond E., Roels H. A., Hoppenbrouwers K., Nawrot T., Thijs L., Vandermeulen C., Winneke G., Vanderschueren D., Staessen J. A. (2002) Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited. *Environmental Health Perspectives* **110**(8): 771–776.
- Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J. P., Giudice L. C., Hauser R., Prins G. S., Soto A. M., Zoeller T. R., Gore A. C. (2009) Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews* **30**: 293–342.
- Dvorščak M., Bešlić I., Fingler S., Godec R., Šega K., Vasilić Ž., Drevenkar V. (2015) Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in atmospheric particles collected in Zagreb, Croatia. *Croatica Chemica Acta* **88**: 79-188.

Emmett E. A., Maroni M., Jeffery J. S., Schmith J., Levin B. K., Alvares A. (1988) Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: II. Results of clinical laboratory investigations. *American Journal of Industrial Medicine* **14**:47-62.

Fierens S., Mairesse H., Heilier J. F., De Burbure C., Focant J. F., Eppe G., De Pauw E., Bernard A. (2003) Dioxin/polychlorinated biphenyl body burden, diabetes and endometriosis: findings in a population-based study in Belgium. *Biomarkers* **8**: 529-534.

Gallo M. V., Ravenscroft J., Carpenter D. O., Frye C., Cook B., Schell L. M. (2016) Endocrine disrupting chemicals and ovulation: Is there a relationship? *Environmental Research* **151**: 410-418.

Gellert R. J., Wilson C. (1979) Reproductive function in rat exposed prenatally to pesticides and polychlorinated biphenyls (PCB). *Environmental Research* **18**: 437-443.

Gennings C., Sabo R., Carney E. (2010) Identifying subsets of complex mixtures most associated with complex diseases: polychlorinated biphenyls and endometriosis as a case study. *Epidemiology* **21(4)**: 77-84.

Gerhard I., Daniel B., Link S., Monga B., Runnebaum B. (1998) Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environmental Health Perspectives* **106**: 675-681.

Giesy J. P., Kannan K. (1998) Dioxin-like and non-dioxin-like toxic effects of polychlorinated biphenyls (pcbs): implications for risk assessment. *Critical Reviews in Toxicology* **28(6)**: 511–569.

Gladen B. C., Ragan N. B., Rogan W. J. (2000) Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *The Journal of Pediatrics* **136**: 490–496.

Govarts E., Nieuwenhuijsen M., Schoeters G., Ballester F., Bloemen K., de Boer M. i sur. (2012) Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European birth cohorts. *Environmental Health Perspectives* **120**: 162–170.

Grabowska I. (2010) Polychlorinated biphenyls (pcbs) in poland: occurrence, determination and degradation. *Polish Journal of Environmental Studies* **19**: 7-13.

Gray L. E. Jr., Ostby J., Marshall R. , Andrews J. (1993) Reproductive and thyroid effects of low-level polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposure. *Fundamental and Applied Toxicology* **20(3)**: 288-294.

Gregoraszczuk E., Wójtowicz A. (2002) *In vitro* exposure of porcine ovarian follicular cells to PCB 153 alters steroid secretion by not their viability – preliminary study. *Scientific World Journal* **2**: 261–267.

Gregoraszczyk E. L., Ptak A. (2013) Endocrine-disrupting chemicals: some actions of pops on female reproduction. *International Journal of Endocrinology*. doi: 10.1155/2013/828532.

Grimm F. A., Hu D., Kania-Korwel I., Lehmler H. J., Ludewig G., Hornbuckle K. C., Duffel M. W., Bergman A., Robertson L. W. (2015) Metabolism and metabolites of polychlorinated biphenyls. *Critical Reviews in Toxicology* **45**: 245-272.

Guvenius D. M., Hassanzadeh P., Bergman A., Noren K. (2002) Metabolites of polychlorinated biphenyls in human liver and adipose tissue. *Environmental Toxicology and Chemistry* **21**: 2264-2269.

Hany J., Lilienthal H., Sarasin A., Roth-Härer A., Fastabend A., Dunemann L., Lichtensteiger W., Winneke G. (1999) Developmental exposure of rats to a reconstituted PCB mixture or Aroclor 1254: effects on organ weights, aromatase activity, sex hormone levels, and sweet preference behavior. *Toxicology and Applied Pharmacology* **158**: 231-243.

Herceg Romanić S. (2002) Poliklorirani bifenili i organoklorovi pesticidi s posebnim osvrtom na njihovu prisutnost u iglicama crnogoričnog drveća. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* **53**:21-30.

Herceg Romanić S., Krauthacker B. (2004) Distribution of organochlorine compounds in pine needles collected at urban sites in Croatia. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **72**: 1203–1210.

Herceg Romanić S., Krauthacker B. (2006) Organochlorine pesticides and PCB congeners in human milk from two population groups in Croatia. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **76**: 705–711.

Herceg Romanić S., Krauthacker B. (2008) Distribution of organochlorine compounds in pine needles collected on Croatian mountains. *Fresenius Environmental Bulletin* **17**: 803–809.

Herceg Romanić S., Klinčić D. (2012) Organochlorine compounds in pine needles from Croatia. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **88**: 838–841.

Herceg Romanić S., Marenjak T. S., Klinčić D., Janicki Z., Srebočan E., Konjević D. (2012) Organochlorine compounds in red deer (*Cervus elaphus* L.) and fallow deer (*Dama dama* L.) from inland and coastal Croatia. *Environmental Monitoring and Assessment* **184**: 5173–5180.

Herceg Romanić S., Kljaković-Gašpić Z., Klinčić D., Ujević I. (2014) Distribution of persistent organic pollutants (POPs) in cultured mussels from the Croatian coast of the Adriatic Sea. *Chemosphere* **114**: 69-75.

Herceg Romanić S., Klinčić D., Kljaković-Gašpić Z., Kusak J., Reljić S., Huber Đ. (2015) Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyl congeners in wild terrestrial mammals from Croatia: Interspecies comparison of residue levels and compositions. *Chemosphere* **137**: 52-58.

- Herceg Romanić S., Kljaković-Gašpić Z., Bituh T., Žužul S., Dvorščak M., Fingler S., Jurasović J., Klinčić D., Marović G., Orct T., Rinkovec J., Stipčević S. (2016) The impact of multiple anthropogenic contaminants on the terrestrial environment of the Plitvice Lakes National Park, Croatia. *Environmental Monitoring and Assessment* **188**: 27.
- Herceg Romanić S., Vuković G., Klinčić D., Matek Sarić M., Župan I., Anastasijević D., Popović A. (2018) Organochlorine pesticides (OCPs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in *Cyprinidae* fish: Towards hints of their arrangements using advanced classification methods. *Environmental Research* **165**: 349-357.
- Hodak Kobasić V., Picer M., Picer N., Sraka M., Kovač T. (2006) Behaviour of polychlorinated biphenyls contaminating soil near Zadar. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* **57**: 289-296.
- Hodak Kobasić V., Picer M., Picer N., Čalić V. (2008) Transport of PCBs with leachate water from the contaminated soil bull. *Environmental Contamination and Toxicology* **81**: 113–115.
- Hoffman C. S., Small C. M., Blanck H. M., Tolbert P., Rubin C., Marcus M. (2007) Endometriosis among women exposed to polybrominated biphenyls. *Annals of Epidemiology* **17**: 503-510.
- Hu D., Hornbuckle K. C. (2010) Inadvertent polychlorinated biphenyls in commercial paint pigments. *Environmental Science & Technology* **44**: 2822-2827.
- Huang Q., Chen Y., Chen Q., Zhang H., Lin Y., Zhu M., Dong S. (2017) Dioxin-like rather than non-dioxin-like PCBs promote the development of endometriosis through stimulation of endocrine-inflammation interactions. *Archives of Toxicology* **91**: 1915-1924.
- IARC (2016) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. < <https://publications.iarc.fr/131> > Pristupljeno 9. rujna 2019.
- Jiang L. G., Cheng L. Y., Kong S. H., Yang Y., Shen Y. J., Chen C., Deng X. H., Liu S. Z., Chao L. (2017) Toxic effects of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) on human sperm motility. *Asian Journal of Andrology* **19**: 561–566.
- Jirsová S., Masata J. V., Drbohlavá P., Pavelkova J., Jech L., Omelka M., Zvárová J. (2005) Differences in the polychlorinated biphenyl levels in follicular fluid in individual types of sterility. *Ceska Gynekologie* **70**: 262-268.
- Jirsová S., Mašata J., Jech L., Zvárová J. (2010) Effect of polychlorinated biphenyls (PCBs) and 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)-ethane (DDT) in follicular fluid on the results of *in vitro* fertilization embryo transfer (IVF-ET) programs. *Fertility and Sterility* **93**: 1831–1836.
- Jones C. J., Bäcklin B.-M., Stoddart R. W., Dantzer V. (1997) Environmental pollutants as aetiological agents in female reproductive pathology: placental glycan expression in normal and polychlorinated biphenyl (PCB)-exposed mink (*Mustela vison*). *Placenta* **18**: 689-699.

Kezios K. L., Liu X., Cirillio P. M., Kalantzi O. I., Wang Y., Petreas M. X., Park J.-S., Bradwin G., Cohn B. A., Factor-Livak P. (2012) Prenatal polychlorinated biphenyl exposure is associated with decreased gestational length but not birth weight: archived samples from the Child Health and Development Studies pregnancy cohort. *Environmental Health* **11**, 49.

Kholkute S. D., Rodriguez J., Dukelow W. R. (1994) Effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) on *in vitro* fertilization in the mouse. *Reproductive Toxicology* **8**: 69-73.

Kihlstrom J. E., Olsson M., Jensen S., Johansson A., Ahlbom J., Bergman, A. (1992) Effects of PCB and different fractions of PCB on the reproduction of the mink (*Mustela vison*). *Ambio* **21**: 563-569.

Kláňová J., Kohoutek J., Kostrhounová R., Holoubek I. (2007) Are the residents of former Yugoslavia still exposed to elevated PCB levels due to Balkan wars? Part 1: air sampling in Croatia, Serbia, Bosnia and Herzegovina. *Environment International* **33**: 719-726.

Klinčić D., Herceg Romanić S., Matek Sarić M., Grzunov Letinić J., Dukić B. (2014) Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human milk samples from two regions in Croatia. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **37**: 543-552.

Klinčić D., Herceg Romanić S., Brčić Karačonji I., Matek Sarić M., Grzunov Letinić J., Brajenović N. (2016) Organochlorine pesticides and PCBs (including dl-PCBs) in human milk samples collected from multiparae from Croatia and comparison with primiparae. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **45**: 74-79.

Kmetić I., Murati T., Kvakan K., Ivanjko M., Šimić B. (2012) Poliklorirani bifenili – toksičnost i rizici. *Croatian Journal of Food Science and Technology* **4**: 71-80.

Kostyniak P. J., Stinson C., Greizerstein H. B., Vena J., Buck G., Mendola P. (1999) Relation of Lake Ontario fish consumption, lifetime lactation, and parity to breast milk polychlorobiphenyl and pesticide concentrations. *Environmental Research* **80**: S166-S174.

Kožul D., Herceg Romanić S. (2008) Distribution of organochlorine compounds in pine needles collected in Zagreb. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **81**: 339–342.

Kožul D., Herceg Romanić S. (2010) Razina i raspodjela PCB-a i OCP-a u zraku, borovim iglicama i majčinu mlijeku. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* **61**: 339-356.

Krauthacker B., Herceg Romanić S., Reiner E. (2001) Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in vegetation samples collected in Croatia. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **66**: 334–341.

Krauthacker B., Votava-Raić A., Herceg Romanić S., Tješić-Drinković D., Tješić-Drinković D., Reiner E. (2009) Persistent organochlorine compounds in human milk collected in Croatia over two decades. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* **57**: 616-622.

Krogenaes A. K., Nafstad I., Skåre J. U., Farstad W., Hafne A. L. (1998) *In vitro* reproductive toxicity of polychlorinated biphenyl congeners 153 and 126. *Reproductive Toxicology* **12**(6): 575-580.

Kusuda M. (1971) A study on the sexual functions of women suffering from rice-bran oil poisoning. *Sanka to Fujinka* **38**: 1062-1072.

Liu S., Jiang L., Meng X., Han X., Cheng D., Zhang T., Miao Y. (2014) Effects of Aroclor 1254 on *in vivo* oocyte maturation in the mouse. *Plos One* **31**: 1652-1662.

Louis G. B., Weiner J. M., Whitcomb B. W., Sperrazza R., Schisterman E. F., Lobdell D. T., Crickard K., Greizerstein H., Kostyniak P. J. (2005) Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. *Human Reproduction* **20**: 279-285.

Martínez-Zamora M. A., Mattioli L., Parera J., Abad E., Coloma J. L., van Babel B., Galceran M. T., Balasch J., Carmona F. (2015) Increased levels of dioxin-like substances in adipose tissue in patients with deep infiltrating endometriosis. *Human Reproduction* **30**: 1059-1068.

Masuda Y. (2009) Toxic effects of PCB/PCDF to human observed in Yusho and other poisonings. *Fukuoka Igaku Zasshi* **100**: 141-155.

Meeker J. D., Missmer S. A., Altshul L., Vitonis A. F., Ryan L., Cramer D. W., Hauser R. (2009) Serum and follicular fluid organo-chlorine concentrations among women undergoing assisted reproduction technologies. *Environ Health* **8**: 32.

Meeker J. D., Hauser R. (2010) Exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and male reproduction. *Systems Biology in Reproductive Medicine* **56**: 122–131.

Mendola P., Buck G. M., Vena J. E., Zielesny M., Sever L. E. (1995) Consumption of PCB-contaminated sport fish and risk of spontaneous fetal death. *Environmental Health Perspectives* **103**: 498-502.

Mendola P., Buck G. M., Sever L. E., Zielesny M., Vena J. E. (1997) Consumption of PCB-contaminated freshwater fish and shortened menstrual cycle length. *American Journal of Epidemiology* **146**: 955-960.

Mills S. A. III, Thal D. I., Barney J. (2007) A summary of the 209 PCB congener nomenclature. *Chemosphere* **68**: 1603–1612.

Miyazaki W., Iwasaki T., Takeshita A., Kuroda Y., Koibuchi N. (2004) Polychlorinated biphenyls suppress thyroid hormone receptor mediated transcription through a novel mechanism. *The Journal of Biological Chemistry* **279**: 18195–18202.

Mlynarcíková A., Nagyová E., Ficková M., Scsuková S. (2009) Effects of selected endocrine disruptors on meiotic maturation, cumulus expansion, synthesis of hyaluronan and progesterone by porcine oocyte–cumulus complexes. *Toxicology In Vitro* **23**: 371–377.

- Mlynarczuk J., Kotwica J. (2006) Influence of polychlorinated biphenyls on LH-stimulated secretion of progesterone and oxytocin from bovine luteal cells. *Polish Journal of Veterinary Sciences* **9**: 101–108.
- Murati T. (2015) Studija citotoksičnih učinaka polikloriranih bifenila. Doktorski rad, Zagreb: Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska
- Niskar A. S., Needham L. L., Rubin C., Turner W. E., Martin C. A., Patterson Jr. D. G., Hasty L., Wong L. Y., Marcus M. (2009) Serum dioxins, polychlorinated biphenyls, and endometriosis: a case-control study in Atlanta. *Chemosphere* **74**: 944-949.
- Passatore L., Rossetti S., Juwarkar A., Massacci A. (2014) Phytoremediation and bioremediation of polychlorinated biphenyls (PCBs): State of knowledge and research perspectives. *Journal of Hazardous Materials* **278**: 189-202.
- Petro E. M., Leroy J. L., Covaci A., Franssen E., De Neubourg D., Dirtu A. C., De Pauw I., Bols P. E. (2012a) Endocrine-disrupting chemicals in human follicular fluid impair *in vitro* oocyte developmental competence. *Human Reproduction* **27**: 1025–1033.
- Petro E. M. L., Leroy J. L. M. R., Van Cruchten S. J. M., Covaci A., Jorssen E. P. A., Bols P. E. J. (2012b) Endocrine disruptors and female fertility: focus on (bovine) ovarian follicular physiology. *Theriogenology* **78**: 1887–1900.
- Pocar P., Perazzoli F., Luciano A. M., Gandolfi F. (2001) *In vitro* reproductive toxicity of polychlorinated biphenyls: effects on oocyte maturation and developmental competence in cattle. *Molecular Reproduction and Development* **58**: 411–416.
- Pocar P., Fiandanese N., Secchi C., Berrini A., Fischer B., Schmidt J. S., Schaedlich K., Rhind S. M., Zhang Z., Borromeo V. (2012) Effects of polychlorinated biphenyls in CD-1 mice: reproductive toxicity and intergenerational transmission. *Toxicological sciences* **126(1)**: 213–226.
- Quinete N., Schettgen T., Bertram J., Kraus T. (2014) Occurrence and distribution of PCB metabolites in blood and their potential health effects in humans: a review. *Environmental Science and Pollution Research* **21**: 11951–11972.
- Reddy B. S., Rozati R., Reddy S., Kodampur S., Reddy P., Reddy R. (2006) High plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and phthalate esters in women with endometriosis: a prospective case control study. *Fertility and Sterility* **85**: 775-779.
- Reddy A. V. B., Moniruzzaman M., Aminabhavi T. M. (2018) Polychlorinated biphenyls (PCBs) in the environment: recent updates on sampling, pretreatment, cleanup technologies and their analysis. *Chemical Engineering Journal* **358**: 1186-1207.
- Restum J. C., Bursian S. J., Giesy J. P., Render J. A., Helferich W. G., Shipp E. B., Verbrugge D. A., Aulerich, R. J. (1998) Multigenerational study of the effects of consumption of PCB-

contaminated carp from Saginaw Bay, Lake Huron, on mink. 1. Effects on mink reproduction, kit growth and survival, and selected biological parameters. *Journal of Toxicology and Environmental Health* **54**: 343-375.

Sager D. B., Girard D. M. (1994) Long-term effects on reproductive parameters in female rats after translactational exposure to PCBs. *Environmental Research* **66**: 52–76.

Schantz S. L., Gasior D. M., Polverejan E., McCaffrey R. J., Sweeney A. M., Humphrey H. E. I., Gardiner J. C. (2001) Impairments of memory and learning in older adults exposed to polychlorinated biphenyls via consumption of Great Lakes fish. *Environmental Health Perspectives* **109**: 605–611.

Seiler P., Fischer B., Lindenau A., Beier H. M. (1994) Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on fertility and embryonic development in the rabbit. *Human Reproduction* **9**: 1920-1926.

Simsa P., Mihalyi A., Schoeters G., Koppen G., Kyama C. M., Den Hond E.M., Fülöp V., D'Hooghe T.M. (2010) Increased exposure to dioxin-like compounds is associated with endometriosis in a case-control study in women. *Reproductive Biomedicine Online*. **20**: 681-688.

Steinberg R. M., Juengerb T. E., Gorea A. C. (2007) The effects of prenatal PCBs on adult female paced mating reproductive behaviors in rats. *Hormones and Behavior* **51(3)**: 364–372.

Taylor P. R., Lawrence C. E., Hwang H. L., Paulson A. S. (1984) Polychlorinated biphenyls: influence on birthweight and gestation. *American Journal of Public Health* **74**: 1153-1154.

Trabert B., De Roos A. J., Schwartz S. M., Peters U., Scholes D., Barr D. B., Holt V. L. (2010) Non-dioxin-like polychlorinated biphenyls and risk of endometriosis. *Environmental Health Perspectives* **118**: 1280-1285.

Tsukino H., Hanaoka T., Sasaki H., Motoyama H., Hiroshima M., Tanaka T., Kabuto M., Niskar A. S., Rubin C., Patterson Jr. D. G., Turner W., Needham L., Tsugane S. (2005) Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women. *Environmental Research* **99**: 118-125.

UNEP (2002) Regionally based assesement of persistent toxic substances Mediterranean Regional Report. UNEP – United Nations Environment Programme, Nairobi. <<http://ee-net.ne.jp/mec2004/UNEP-PTS/Region%204%20-%20Mediterranean.pdf>>. Pristupljeno 15. kolovoza 2019.

Vasiliu O., Muttineni J., Karmaus W. (2004) *In utero* exposure to organochlorines and age at menarche. *Human Reproduction* **19**: 1506–1512.

Weisglas-Kuperus N., Sas T. C., Koopman-Esseboom C., van der Zwan C. W., De Ridder M. A., Beishuizen A., Hooijkaas H., Sauer P. J. J. (1995) Immunologic effects of background prenatal

and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants. *Pediatric Research* **38**: 404–410.

Welsch F. (1985) Effects of acute or chronic polychlorinated biphenyl ingestion on maternal metabolic homeostasis and on the manifestations of embryotoxicity caused by cyclophosphamide in mice. *Archives of Toxicology* **57**: 104-113.

White S. S., Birnbaum L. S. (2009) An overview of the effects of dioxins and dioxin-like compounds on vertebrates, as documented in human and ecological epidemiology. *Journal of Environmental Science and Health, Part C* **27:4**: 197-211.

WHO (2001) Safety evaluation of certain food additives and contaminants polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans, and coplanar polychlorinated biphenyls. WHO – World Health Organization, Ženeva. <<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je20.htm>>. Pristupljeno 15. ožujka, 2019.

WHO (2016) Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Supplement 1: Non-dioxin-like polychlorinated biphenyls. WHO – World Health Organization, Ženeva. <<https://www.who.int/foodsafety/publications/food-additives-series-71-S1/en/>>. Pristupljeno 15. ožujka 2019.

Windham G. C., Lee D., Mitchell P., Anderson M., Petreas M., Lasley B. (2005) Exposure to organochlorine compounds and effects on ovarian function. *Epidemiology* **16**: 182–190.

Yao M., Hu T., Wang Y., Du Y., Hu C., Wu R. (2017) Polychlorinated biphenyls and its potential role in endometriosis. *Environmental Pollution* **229**: 837-845.