

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

LUCIJA GAJŠEK

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

LUCIJA GAJŠEK

***IN SILICO* OCENA ENDOKRINEGA DELOVANJA DIŠAV,
DOVOLJENIH ZA UPORABO V KOZMETIČNIH IZDELKIH**

***IN SILICO* PREDICTION OF ENDOCRINE ACTIVITY OF
FRAGRANCES PERMITTED TO USE IN COSMETIC PRODUCTS**

LJUBLJANA, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm..

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem mentorici prof. dr. Mariji Sollner Dolenc, mag. farm., za vse nasvete in pomoč pri izdelavi magistrske naloge.

Posebna zahvala gre tudi moji družini, Mitju in prijateljem za vso potrpežljivost ter spodbudo v času študija.

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm..

Lucija Gajšek

Predsednik komisije: prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

Članica komisije: doc. dr. Alenka Zvonar Pobirk, mag. farm.

VSEBINA

1	UVOD	1
1.1	ENDOKRINI SISTEM	1
1.1.1	HORMONI.....	3
1.1.2	HORMONSKO POSREDOVANJE INFORMACIJ PREKO RECEPTORJEV.....	4
1.2	HORMONSKI MOTILCI.....	8
1.2.1	DEFINICIJA HORMONSKIH MOTILCEV	8
1.2.2	ZGODOVINA RAZISKOVANJA HM	9
1.2.3	IZPOSTAVLJENOST HM IN NJIHOVA PRISOTNOST V OKOLJU	10
1.2.4	MEHANIZMI DELOVANJA IN UČINKI HM	11
1.3	DIŠAVE.....	13
1.3.1	NARAVNE IN SINTEZNE DIŠAVE.....	14
1.3.2	ZAKONODAJA IN OZNAČEVANJE DIŠAV V KI.....	15
2	NAMEN DELA IN HIPOTEZE	16
3	MATERIALI IN METODE	17
3.1	MATERIALI.....	17
3.2	METODE.....	18
3.2.1	PROGRAM ENDOCRINE DISRUPTOME.....	18
3.3	ISKANJE STRUKTURNIH FORMUL IN PODATKOV O DIŠAVAH	21
3.3.1	IFRA	21
3.3.2	BAZA PODATKOV COSING	22
3.3.3	CHEM SPIDER.....	22
3.3.4	PUBCHEM.....	23
3.3.5	BAZA PODATKOV THE GOOD SCENTS	23
3.3.6	PUBMED.....	24
3.4	PRIMERJAVA REZULTATOV S PODATKOVNO BAZO TEDX	24
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	26
4.1	REZULTATI PROGRAMA ED IN NEKATERI TOKSIKOLOŠKI PODATKI ZA DIŠAVE IZ PRILOGE III UREDBE ŠT. 1223/2009, KI NISO NAVEDENE V BAZI PODATKOV TEDX.....	27

4.2	REZULTATI PROGRAMA ED IN NEKATERI TOKSIKOLOŠKI PODATKI ZA DIŠAVE Z OMEJENO UPORABO IZ KODEKSA IFRA STANDARDOV, KI NISO NAVEDENE V BAZI PODATKOV TEDX.....	34
4.3	SPOJINE, NAVEDENE V BAZI PODATKOV TEDX IN SKLADNOST UVRŠČANJA DIŠAV MED HM S PROGRAMOM ED IN BAZO TEDX.....	48
5	ZAKLJUČEK.....	52
6	LITERATURA IN VIRI	54
7	PRILOGE	66

KAZALO SLIK

<i>Slika 1: Prikaz domnevnih hormonskih motilcev (48).....</i>	<i>11</i>
<i>Slika 2: Grafični uporabniški vmesnik programa ED.....</i>	<i>19</i>
<i>Slika 3: Rezultati napovedi programa ED za spojino benzil salicilat.....</i>	<i>20</i>
<i>Slika 4: Prikaz rezultatov iskanja za spojino benzil salicilat.....</i>	<i>23</i>

KAZALO PREGLEDNIC

<i>Preglednica 1: Organi oz. žleze, najpomembnejši hormoni in njihove funkcije.....</i>	<i>2</i>
<i>Preglednica 2: Nekateri najpogostejše dišave, razvrščene v skupine po kemijski strukturi.(43)....</i>	<i>14</i>
<i>Preglednica 3: Razvrstitev spojin, ki sestavljajo izvlečka hrastovega in drevesnega mahu, po razredih vezave glede na rezultate programa ED.....</i>	<i>33</i>
<i>Preglednica 4: Razvrstitev ketonov vrtnice v razrede vezave glede na rezultate programa ED.</i>	<i>46</i>

KAZALO PRILOG

<i>PRILOGA I.....</i>	<i>66</i>
<i>PRILOGA II.....</i>	<i>70</i>

SEZNAM OKRAJŠAV

AR	androgeni receptor
CAS	Chemical Abstract Service (številka kemikalije po Ameriškem kemijskem društvu)
COSING	Cosmetic Ingredient Database (baza podatkov Evropske komisije z informacijami o kozmetičnih izdelkih in sestavinah)
EPA	Ameriška agencija za varovanje okolja
ER	estrogenski receptor
GR	glukokortikoidni receptor
HM	hormonski motilec
IFRA	International fragrance association (Mednarodna zveza za dišave)
KI	kozmetični izdelek
LD ₅₀	odmerek, ki v 1 minuti povzroči smrt pri 50 % izpostavljenih živali
LXR	jetrni receptor
PAINS	Pan Assay Interference Compounds (strukturni elementi, ki lahko motijo napovednost metod)
PPAR	s peroksisomskim proliferatorjem aktivirani receptor
PR	progesteronski receptor
RAR	receptor za retinojsko kislino
RXR	retinoidni receptor
SCCS	Scientific Committee for Consumer Safety (Znanstveni odbor za varstvo potrošnikov)
SMILES	Simplified Molecular Input Line Entry Specification (opis strukture molekul s kratkimi nizi znakov)
T3	trijodtironin
T4	tiroksin
TEDX	The Endocrine Disruption Exchange (organizacija za izmenjavo podatkov o hormonskih motilcih)
TR	tiroidni receptor
VDR	receptor za vitamin D

POVZETEK

Z vedno širšim izborom in pogostejšo uporabo izdelkov za osebno nego je vse večja pozornost namenjena varnosti njihovih sestavin. Med temi so pogosto spojine, ki vplivajo na delovanje hormonskega sistema in so vzrok za škodljive učinke na zdravje ljudi. Povzročijo lahko spremembe v rasti in razvoju organizma, povečajo tveganje za bolezni, vplivajo na razmnoževanje in pustijo posledice tudi na potomcih. Zato se s preučevanjem takih spojin ukvarjajo številne organizacije in strokovnjaki, ki poskušajo odkriti tudi nove metode, s katerimi bi jih lahko enostavno preučevali. Danes večinoma uporabljamo alternativne metode, ki so v primerjavi z drugimi metodami hitrejše, cenejše in etično manj sporne.

Najpogosteje uporabljamo metode *in silico*, med katere spada tudi prosto dostopni računalniški program Endocrine Disruptome (ED), s katerim je možno napovedati vezavo spojin na 12 jedrnih receptorjev. Program nam poda rezultate v obliki barvnih razredov, kjer rdeč razred pomeni največjo verjetnost vezave, oranžen in rumen razred srednjo verjetnost vezave, uvrstitev v zelen razred pa napove, da je vezava malo verjetna.

Med kemikalijami, ki smo jim vsakodnevno izpostavljeni, so tudi dišave, ki jih proizvajalci pogosto dodajajo kozmetičnim in drugim izdelkom, da bi prikrili ali izboljšali njihov vonj. V magistrski nalogi smo s programom ED ocenjevali endokrino delovanje dišav, dovoljenih za uporabo v kozmetičnih izdelkih v Evropski uniji in dišav z omejeno uporabo iz kodeksa IFRA standardov. Skupno smo testirali 150 spojin iz Priloge III Uredbe št. 1223/2009 in kodeksa IFRA standardov. Rezultate smo primerjali z zapisi v podatkovni bazi TEDX, ki vsebuje podatke o spojinah z endokrinim delovanjem in ostalimi znanimi podatki iz študij dostopnih v literaturi. Program ED v rdeči razred vezave za vsaj en receptor uvrsti le dve spojini. Vse preostale spojine uvrsti v vmesni razred vezave za vsaj en receptor. Za vse spojine program ED napove vezavo na receptor AR an, kar pomeni da je napoved vezave za ta receptor 100 %. V bazi podatkov TEDX je kot potencialni HM navedenih 8 spojin.

Ker je znanih podatkov o testiranih dišavah premalo in se le delno ujemajo z rezultati programa ED, ne moremo oceniti napovednosti programa ED na osnovi naših rezultatov. Za natančnejšo oceno uspešnosti napovedi bi bilo spojine potrebno testirati še z metodami *in vitro*. Glede na rezultate programa ED imajo vse spojine afiniteto za vezavo na vsaj en

receptor, kar pomeni, da lahko delujejo endokrino in ne moremo trditi, da so za uporabo popolnoma varne, še posebno če jih ne uporabljamo na predpisan način.

KLJUČNE BESEDE: dišave, kozmetični izdelki, hormonski motilci, program Endocrine Disruptome, jedrni receptorji

ABSTRACT

With increased selection and more frequent use of personal care products, we are starting to pay more attention to their ingredients. Among them we often find various chemicals, which affect the function of hormone system and cause adverse effects on public health. They can cause growth changes, developmental changes of the organism, increase the risk of the occurrence of disease, affect reproduction and leave implications on descendants. Therefore a lot of organisations and experts are trying to find new, easier (more efficient) ways to study them. Today, mostly alternative methods are used, which are cheaper, faster and less ethically controversial.

Most often we use methods *in silico*, which also include freely available computer program Endocrine Disruptome. With this program, we are able to predict compounds binding on 12 nuclear receptors. The program gives us results in form of 4 different classes. Red class meaning the highest possibility of binding, orange and yellow meaning medium possibility and green class means that binding on receptors is little likely.

Among chemicals we are daily exposed to are also fragrances, which manufacturers often add to cosmetic or other products to mask or improve their odor. In this master thesis we evaluated endocrine activity of fragrances, permitted for use in European Union and fragrances with restricted use from IFRA standards code of practice. A total of 150 compounds from Enclosure III of Regulation No. 1223/2009 and code of IFRA standards were tested. We compared the results with data from database TEDX, which contains data about compounds with endocrine action, and with other known data from studies available in literature. Program ED ranks into red class for at least one receptor only 2 compounds of all tested. All other compounds are ranked into intermediate class for at least one receptor. For all compounds program ED predicts binding on receptor AR an, which means, that prediction for this receptor is 100 %. In TEDX database, only 8 compounds are listed.

Because of insufficient data and only partially matching results of program, we can not assess the possibility of prediction of the program. For more accurate assessment of success of prediction the compounds should be tested with methods *in vitro*. According to the results of the program ED all compounds have affinity to bind for at least one receptor, which means they can have endocrine activity and we can not say, that they are completely safe for use, particularly if they are not used the way it is prescribed.

KEY WORDS: fragrances, cosmetic products, endocrine disruptors, Endocrine disruptome program, nuclear receptors

1 UVOD

Vsakodnevno smo, pogosto tudi nehote, izpostavljeni številnim naravnim in sintetičnim kemikalijam. Ker se hkrati v sodobnem svetu tudi povečuje število bolnih ljudi, se vedno večja pozornost namenja iskanju povezav med izpostavljenostjo kemikalijam in boleznimi, ki se pojavljajo. V zadnjih letih se znanstveniki posvečajo predvsem raziskovanju kemikalij, ki vplivajo na naše zdravje preko delovanja na endokrini oziroma hormonski sistem v našem telesu. Zdravje ljudi je namreč močno odvisno od delovanja endokrinega sistema, ki nadzira sproščanje hormonov in tako sodeluje pri metabolizmu, rasti ter razvoju organizma. Nekatere snovi, ki so poznane kot hormonski motilci, lahko spremenijo delovanje ali funkcijo hormonskega sistema in s tem povečajo tveganje za bolezni (1).

Hormonske motilce (v nadaljevanju HM) najdemo v številnih proizvodih. Nekateri so že naravno prisotni v okolju, sintetični pa se nahajajo v pesticidih, izdelkih za osebno nego, hrani in celo v elektronskih napravah. HM smo lahko izpostavljeni preko hrane, prahu, vode, vdihovanja iz zraka in kontakta s kožo (1).

Preko kože lahko vnašamo kozmetične sestavine, ki imajo učinke na endokrini sistem, z uporabo številnih kozmetičnih izdelkov (KI), ki jih danes najdemo na trgu. Povpraševanje po KI je vedno večje, zato je nujno, da začnemo polagati večjo pozornost tudi na njihove sestavine. Ker so ti izdelki v večini namenjeni vsakodnevni uporabi, je nujno, da so varni in ne predstavljajo tveganja za zdravje ljudi (2).

1.1 ENDOKRINI SISTEM

Za ustrezno delovanje organizmov je pomembno, da imajo vsi posebne mehanizme, s katerimi vzdržujejo ravnovesje notranjega okolja. Ohranjanje konstantnega notranjega okolja imenujemo homeostaza. Glavni nadzor nad dogajanjem v našem telesu izvajata živčni in endokrini sistem, ki sta med seboj povezana v delu možganov, imenovanem hipotalamus. Živčni sistem uporablja za prenos informacij živce, endokrini sistem pa krvni obtok, po katerem potujejo hormoni (3).

Endokrini sistem je mreža žlez in organov z notranjim izločanjem, ki proizvajajo, shranjujejo ter izločajo kemijske prenašalce, imenovane hormoni (4). Ti se nato izločajo v kri, krožijo po sistemu in delujejo na tarčne celice po različnih delih telesa (5). Poleg uravnavanja homeostaze endokrini sistem sodeluje tudi pri rasti in razvoju organizma, metabolizmu,

reprodukciji in odzivu na dražljaje iz okolja. Vse naloge opravlja preko hormonov, ki se izločajo in prenašajo informacije o stanju iz različnih delov organizma (5,6). Delujejo lahko endokrino, avtokrino ali parakrino. Endokrino delovanje pomeni, da se izločajo v krvni obtok in potujejo po telesu. Avtokrino delovanje zajema delovanje na isto celico, ki hormon proizvede. Pri parakrinem mehanizmu delovanja pa se hormon izloči, vendar ne potuje daleč in deluje na celice v bližnjem okolju.

Med žleze in organe endokrinega sistema uvrščamo hipotalamus, hipofizo, češariko, ščitnico, obščitnične žleze, priželjc, nadledvični žlezi, trebušno slinavko in spolne žleze. V Preglednici 1 so predstavljeni hormoni, ki jih izločajo organi oz. žleze, ter njihove funkcije (7).

Preglednica 1: Organi oz. žleze, najpomembnejši hormoni in njihove funkcije.

ORGAN/ŽLEZA	HORMONI	FUNKCIJA
HIPOFIZA	RASTNI HORMON KORTIKOTROPIN (ACTH) TIROTROPIN (TSH) FOLIKLE STIMULIRAJOČI HORMON (FSH) LUTEINIZIRAJOČI HORMON (LH) PROLAKTIN	Rast, razvoj, mentalni razvoj, reprodukcija, krčenje gladkih mišic, uravnavanje količine vode v telesu, nadzor nad delovanjem drugih žlez.
ČEŠERIKA	MELATONIN	Uravnavanje cirkadianega ritma, rast in razvoj
ŠČITNICA	TIROKSIN (T4) TRIJODTIRONIN (T3) KALCITONIN	Rast, razvoj, metabolizem
OBŠČITNIČNE ŽLEZE	PARATHORMON (PTH)	Koncentracija kalcija, razvoj kosti
PRIŽELJC	TIMOZIN	Razvoj imunskega sistema otrok
NADLEDVIČNA ŽLEZA	KATEHOLAMINI (ADRENALIN) MINERALOKORTIKOIDI (ALDOSTERON) GLUKOKORTIKOIDI (KORTIZOL)	Metabolizem, odgovor na stres, uravnavanje količine vode
TREBUŠNA SLINAVKA	INZULIN GLUKAGON	Regulacija sladkorja v krvi
SPOLNE ŽLEZE	ESTROGEN TESTOSTERON	Spolni hormoni, reprodukcija, spolno dozorevanje, sekundarni spolni organi

1.1.1 HORMONI

Sinteza hormonov poteka v posebnih celicah oz. žlezah. Po sintezi se shranjujejo v granulah, iz katerih se kot odgovor na signal nato sprostitjo. Večina hormonov se sintetizira iz prekurzorjev ali po posebni poti z združevanjem več molekul. Po sprostitvi hormonov so ti lahko že aktivirani ali pa za doseganje ustreznega biološkega učinka aktivacijo še potrebujejo (8).

Manjši hormoni so večinoma vodotopni, zato po obtoku potujejo hitro. Večji in v vodi netopni hormoni pa se za prenos vežejo na posebne prenašalne glikoproteine, ki služijo tudi kot manjša zaloga teh hormonov. Poleg tega skrbijo za ustrezno porazdelitev hormonov in jih varujejo pred izločanjem ali inaktivacijo. Vezani hormoni so v ravnotežju s prostimi hormoni (8).

Zato da hormoni ustrezno opravijo svojo nalogo, je pomembnih več dejavnikov. Endokrine žleze morajo sintetizirati in sprostiti ustrezno količino hormonov. Teh ne sme biti ne preveč in ne premalo, da ne pride do hormonskega neravnovesja. Hormoni se sintetizirajo sproti in imajo minimalno zalogo (z izjemo ščitničnih hormonov) (3,8). Ker hormoni delujejo preko receptorjev, na katere se vežejo, je pomembno, da je tudi njihovo število ustrezno. Po vezavi pa se morajo tarčne celice na signal, ki ga prenesejo hormoni, tudi ustrezno odzvati (3). Hormoni nastanejo kot odgovor na biokemijske signale iz specifičnih sistemov v telesu, zato je tudi vloga hormonov specifična (8). Izločanje hormonov je skrbno nadzorovano, količina hormonov je uravnavana preko negativne in pozitivne povratne zanke. Negativna povratna zanka, ki je bolj pogosta, zagotavlja, da se izločanje hormonov ustavi, ko je njihova koncentracija dovolj velika. Pozitivna povratna zanka pa nastopi, ko neki hormon učinkuje tako, da sproži izločanje drugega hormona. Le-ta pa se zaradi negativne povratne zanke preneha izločati (6).

Hormone uvrščamo v tri glavne razrede:

a) proteini in polipeptidi

Mednje uvrščamo številne hormone. Sinteza običajno poteka od večjih proteinov preko prohormonov do manjših aktivnih spojin, hormonov. Ti se shranjujejo v veziklih na membrani, ki se ob stimulusu združijo z membrano in sprostitjo vsebino v obtok. Najpomembnejši hormoni iz te skupine so inzulin, glukagon, paratiroidni hormon, vazopresin in oksitocin (6).

b) steroidni hormoni

Večina hormonov iz te skupine nastane iz prekursorja holesterola. Topni so v maščobah, zato po sintezi enostavno difundirajo skozi membrano. Njihove zaloge niso velike, je pa vedno na voljo dovolj holesterola za njihovo sintezo. Hormoni iz te skupine so kortizol, aldosteron, estradiol, progesteron in testosteron (6).

c) derivati aminokislina tirozin

Encimske reakcije v citoplazmi so ključne za nastanek hormonov iz aminokislina tirozin. Sinteza poteka v žlezah samih, po sprostitvi v obtok pa se vežejo na prenašalne proteine. V to skupino spadajo hormoni ščitnice in nadledvične žleze, to so tiroksin, trijodtiroksin, adrenalin in noradrenalin (6).

1.1.2 HORMONSKO POSREDOVANJE INFORMACIJ PREKO RECEPTORJEV

Receptorji so velike proteinske molekule, namenjene vezavi hormonov. Nahajajo se lahko na površini celične membrane ali v njej (na površini membrane ali pa jo prebadajo), v celični citoplazmi ali v jedru. Receptorji na površini membrane vežejo peptidne hormone in kateholamine. Receptorji v notranjosti celice pa so v glavnem receptorji za steroidne in ščitnične hormone, ter retinojsko kislino. Število receptorjev v celici ni konstanto. Receptorji se lahko razgradijo ali inaktivirajo, hkrati pa se reaktivirajo ali nastanejo novi. Celica glede na potrebe in odziv receptorjev njihovo število uravnava s t.i. "up in down regulacijo". Za interakcijo med hormonom in receptorjem je pomembno dovolj veliko število razpoložljivih receptorjev, ustreznost količina hormona in visoka afiniteta hormona do receptorja. Po vezavi z receptorjem sprožijo hormoni kaskado kemijskih reakcij, pri čemer lahko ima že zelo majhna koncentracija hormona velik učinek (6, 9).

Hormoni lahko učinke povzročijo preko vezave na receptorje na dva načina. Lahko se vežejo na receptor na površini celice, ki je običajno nek membranski protein, ki prenese signal v celico in aktivira njegov prenos znotraj celice. Drugi način pa je vstop v celico preko lipidnega dvosloja s pomočjo difuzije ter vezava na znotrajcelične receptorje, ki potem posredujejo učinke (9).

Večina hormonov lahko prehaja membrano celice in se veže na jedrne receptorje. V nadaljevanju bomo zato podrobneje predstavili jedrne receptorje in najpomembnejše receptorje iz te skupine, ki so del endokrinega sistema.

JEDRNI RECEPTORJI

Jedrni receptorji so družina receptorjev, aktiviranih z ligandom, ki delujejo kot transkripcijski faktorji in imajo pomembno vlogo pri izražanju genov. Vsi jedrni receptorji imajo podobno zgradbo. Sestavljeni so iz 5 ali 6 domen, označenih s črkami od A do F (10). Domeni A in B zajemata N-terminalno regijo, ki je od liganda neodvisna, in se pri različnih receptorjih razlikuje po strukturi. Domena C predstavlja DNA vezavno regijo, ki vsebuje dva cinkova prsta. Ta sta odgovorna za vezavo na specifično zaporedje liganda. Domena E je vezavna regija za ligand, v kateri se nahaja vezavno mesto. Skrbi za ustrezno prepoznavanje hormona in zagotavlja specifičnost ter selektivnost fiziološkega odziva na vezavo hormona. Ob vezavi liganda, v našem primeru hormona, pretvori receptor v aktivirano konformacijo, v kateri lahko poteče transkripcija in pride do ustreznega odziva. Domena F pa je C-terminalna regija, ki se prav tako razlikuje med posameznimi receptorji (11, 12, 13).

Po zgradbi in delovanju delimo jedrne receptorje v 3 razrede. Receptorji razreda 1 prepoznavajo in vežejo hormone, katerih koncentracija se uravnava po principu negativne povratne zanke. Ob odsotnosti hormona se nahajajo v citosolu, kjer tvorijo komplekse s proteini ali pa se reverzibilno vežejo na citoskelet. Po vezavi hormona pa nastane citoskelet, ki se translocira v jedro, kjer sproži odziv. Med te receptorje spadajo progesteronski receptor (PR), estrogenski receptor (ER), glukokortikoidni receptor (GR), mineralokortikoidni receptor (MR) in androgeni receptor (AR).

Razred 2 zajema receptorje, ki so vedno v določeni koncentraciji prisotni v celici in so heterodimeri. V to skupino spadajo s peroksisomskim proliferatorjem aktivirani receptorji (PPAR), jetrni receptorji (LXR) in receptorji za žolčne kisline. Poleg teh pa podrazred tvorijo še tiroidni receptorji (TR), receptorji za vitamin D3 (VDR) in receptorji za retinojsko kislino (RAR). Ti tvorijo heterodimere z retinoidnim receptorjem (RXR) in modulirajo endokrino delovanje.

Poznamo še receptorje razreda 3, med katere spadajo t.i. receptorji sirote. Njihovi endogeni ligandi so nam neznani. V primeru, da pride do odkritja endogenega liganda, postane receptor sirota "posvojen receptor sirota". Vloga receptorjev sirot v organizmu še ni povsem jasna, vendar predstavljajo odlične tarče za morebitne nove zdravilne učinkovine (14).

- *ANDROGENI RECEPTORJI*

Androgeni receptorji (AR) se nahajajo v naslednjih tarčnih tkivih: prostati, skeletnih mišicah, jetrih in centralnem živčevju. Najdemo jih v citoplazmi, kjer so vezani v kompleks s proteini, dokler ne pride do vezave z ustreznim ligandom in premika v jedro. Aktivirajo se z vezavo testosterona ali njegovega aktivnega metabolita 5α -dihidrotestosterona. Genska ekspresija AR ima pomembne fiziološke učinke pri razvoju moških spolnih organov in spremembah v puberteti, spermatogenezi, povečanju kostne gostote, poraščenosti in skladiščenju maščob (15).

- *ESTROGENSKI RECEPTORJI*

Estrogenski receptor (ER) je proteinska molekula, katere ligand je ženski reproduktivni hormon estrogen. Ločimo dve vrsti ER: ER iz skupine jedrnih receptorjev in z G-proteinom sklopljeni ER, ki spada v skupino transmembranskih proteinov (16). Jedrne receptorje delimo še na dva tipa, to sta ER α in ER β . Nahajata se v številnih tkivih in imata zelo podobno aminokislinsko zaporedje, najdemo pa ju lahko v različnih tipih celic. ER α se izraža v maternici, prostati, jajčnikih, modih, kosteh, prsah in tudi v različni delih možganov, jeter in maščobnem tkivu. ER β pa se izraža v črevesju, prostati, jajčnikih, kostnem mozgu, žilnem endoteliju in možganih. Do izražanja genov pri ER pride preko direktne vezave na DNA (17, 18). Estrogen ima kot tarčni hormon ER pomembno vlogo pri rasti, razvoju in obnavljanju reproduktivnih organov, vpliva pa tudi na srce, kosti in jetra. ER so tudi pomembna tarča za zdravljenje številnih bolezni, kot so rak dojk, osteoporoza, srčno-žilne bolezni, debelost in tudi motnje v delovanju živčnega sistema (19).

- *GLUKOKORTIKOIDNI RECEPTORJI (GR)*

Naravni ligand glukokortikoidnih receptorjev je kortizol. Sintetizira in izloča ga skorja nadledvične žleze pod nadzorom hipotalamo-hipofizo-suprarenalne osi (HHS). Sodeluje pri presnovi ogljikovih hidratov, tudi maščob in beljakovin, ima protivnetne učinke, vpliva na imunski sistem, igra pomembno vlogo pri odzivu organizma na stres in vpliva na ostale organe v telesu. Po vezavi na receptorje sprožijo celični odziv, ki je zelo variabilen v specifičnosti in občutljivosti. GR brez liganda so vezani na proteine toplotnega šoka in se nahajajo v citosolu, po vezavi liganda pa se osvobodijo proteina, podležejo konformacijski spremembi in povzročijo celični odziv. Ta običajno poteka preko transkripcije genov, ki obsega celo 10-20% celotnega človeškega genoma (20, 21).

- *RECEPTOR ZA ŠČITNIČNE HORMONE (TR)*

Fiziološka vloga ščitničnih hormonov tiroksina (T4) in trijodtironina (T3) zajema regulacijo rasti, sodelovanje pri metabolizmu, učinke na srce in razvoj centralnega živčevja. Sintezo hormonov nadzorujeta hormona tiroliberin (TRH ali sproščevalni hormon tirotropina) in tirotropin (TSH ali ščitnico spodbujajoči hormon), hkrati pa hormona T3 in T4 preko negativne povratne zanke zavirata izločanje TSH in TRH. Njuna koncentracija pri odraslih ljudeh je običajno precej konstantna. Za nastanek hormonov je nujno potrebna prisotnost elementa joda. V našem organizmu se nahajata dve obliki receptorjev, poleg tega pa se še vsak od njiju loči na posamezno izoobliko. Zato poznamo 4 različne oblike receptorjev: TR α 1, TR β 1, TR α 2 in TR β 2. Vsak od njih se izraža v različnem tkivu in različnem obdobju življenja. Najbolj razširjena oblika je TR α 1, najdemo jo predvsem v centralnem živčnem sistemu, miokardu, prebavnem traktu in skeletnih mišicah. TR α 2 obstaja v taki obliki, da ne more vezati hormonov, kljub temu pa je široko izražen. TR β 1 se nahaja predvsem v jetrih in ledvicah, TR β 2 pa v hipotalamusu, hipofizi, notranjem ušesu in mrežnici (22, 23).

- *S PEROKSISOMSKIM PROLIFERATORJEM AKTIVIRANI RECEPTORJI (PPAR)*

Gre za družino receptorjev, sestavljenih iz treh podtipov: PPAR α , PPAR β/δ in PPAR γ . Imajo pomembno vlogo pri presnovi energije, saj sodelujejo pri uravnavanju homeostaze maščob ter glukoze. PPAR α je izražen predvsem v jetrih in največ vpliva na metabolizem maščobnih kislin in znižuje vrednosti lipidov. PPAR β/δ sodeluje pri oksidaciji maščobnih kislin ter vpliva na koncentracijo glukoze in holesterola v krvi. Nahaja se po celem telesu, največ ga je v možganih, maščobnem tkivu in koži. PPAR γ pa se deli še na tri dodatne izooblike, regulira shranjevanje energije in se nahaja povsod po telesu, predvsem pa v endoteliju in gladkem mišičju. Poleg endogenih ligandov (prostih maščobnih kislin, eikozanoidov) vežejo tudi številne druge naravne in sintetične ligande, zato so pomembni kot tarče za zdravilne učinkovine, predvsem za zdravljenje sladkorne bolezni tipa II (24, 25).

- *RETINOIDNI X RECEPTORJI (RXR)*

Ta vrsta receptorjev je zelo pomembna, saj lahko poleg homodimerov tvori tudi heterodimere z drugimi receptorji in s tem aktivira njihovo transkripcijo. Receptorji, s katerimi tvori heterodimere, so retinoidni A receptor (RAR), receptor za vitamin D3, PPAR, TR in LXR jetrni receptorji. Poznamo 3 tipe receptorjev RXR, to so RXR α , RXR β/δ in RXR γ . RXR α se nahaja v ledvicah, jetrih, vranici, koži in placenti, RXR β/δ po vseh organih in RXR γ v skeletni in srčni mišici ter možganih. Vsi trije tipi receptorjev pa so po vezavi liganda

odgovorni za celične odzive, ki se kažejo v embrionalnem razvoju, fiziologiji odraslega človeka in presnovnih procesih (26).

- **JETRNI RECEPTORJI**

Obstajata dva podtipa jetrnih receptorjev (LXR), to sta LXR α in LXR β . Oba regulirata gensko ekspresijo tako, da najprej z RXR tvorita heterodimer in šele potem vežeta tarčno molekulo. Izoforma LXR α se primarno nahaja v jetrih, tankem črevesju, ledvicah, makrofagih in maščobnem tkivu, LXR β pa v možganih. Sodelujeta pri nadzoru koncentracije holesterola, sintezi, metabolizmu ter izločanju žolčne kisline in metabolizmu holesterola (prenosu, biosintezi, privzemu, absorpciji in izločanju) v črevesju. Receptorji so tudi potencialne tarče za zdravila za kardiovaskularne bolezni (27).

1.2 HORMONSKI MOTILCI

Zdravje ljudi temelji na ustrezno delujočem endokrinem sistemu, ki preko sproščanja hormonov nadzoruje metabolizem, rast, razvoj, spanje in razpoloženje. Hormonski motilci pa nam lahko škodujejo, saj porušijo normalno delovanje organizma in povečajo tveganje za bolezni. Ker so postali velik okoljski in globalni problem, se jim v zadnjih letih posveča vedno večja pozornost. Številni znanstveniki zato preučujejo potencialen vpliv hormonskih motilcev na povečano incidenco številnih bolezni, predvsem raka na dojki in prostati, nenormalen telesni in duševni razvoj otrok ter spremembe v delovanju imunskega sistema ljudi. Obstaja že veliko dokazov, da so hormonski motilci velika grožnja za zdravje ljudi. V laboratorijih potekajo številne raziskave *in vitro* ter *in vivo* o delovanju HM. V Združenih državah Amerike so na koncu prejšnjega stoletja ustanovili tudi poseben program, imenovan EDSP – The Endocrine Disruptor Screening Program. Ta ugotavlja škodljivost pesticidov, kemikalij ter drugih snovi iz okolja in preučuje njihovo delovanje ter učinke. Pridobljene podatke o endokrini aktivnosti spojin zbira Ameriška agencija za varovanje okolja (EPA) (28).

1.2.1 DEFINICIJA HORMONSKIH MOTILCEV

Po definiciji Ameriške agencije za varovanje okolja so hormonski motilci eksogene snovi, ki se vmešavajo v sintezo, izločanje, prenos, metabolizem, vezavo ali izločanje endogenih hormonov, odgovornih za homeostazo, reprodukcijo in razvoj organizma (29). Po definiciji združenja Endocrine Society, ki se ukvarja s preučevanjem endokrinega sistema, pa so

hormonski motilci eksogene snovi oziroma umetne kemikalije ali mešanice kemikalij, ki kakorkoli vplivajo na delovanje hormonov (30).

Fiziološka definicija pa pravi, da so HM naravne ali umetne snovi, ki preko prekomernega izpostavljanja v okolju vplivajo na delovanje hormonov in homeostazo, ter organizmu onemogočajo normalno komunikacijo in odziv. Zajemajo številne sintezne kemikalije, vendar pa lahko kot HM delujejo tudi nekatere naravne snovi. Tak primer so fitoestrogeni. Za definicijo HM nimamo neke splošne formule ali določil, zato je težko predvideti, katera spojina bo imela tako delovanje. Gre namreč za kemijsko zelo heterogene snovi, ki se večinoma povsem razlikujejo v strukturi. Ponavadi jim je skupno le to, da gre za majhne molekule. Nekatere spojine imajo podobne strukturne elemente, kot so npr. fenolni fragment, ki posnema naravne steroidne hormone in omogoči, da receptorji HM prepoznajo kot naravni ligand. Pogosto se v strukturi pojavlja tudi halogeni element, klor ali brom, vendar to kljub vsemu ni merilo, da bo takšna spojina HM (29).

1.2.2 ZGODOVINA RAZISKOVANJA HM

Čeprav se velika pozornost na odkrivanje in proučevanje hormonskih motilcev polaga šele v zadnjih nekaj desetletjih, je že dolgo časa znano, da v naravi obstajajo spojine, ki motijo normalno hormonsko delovanje organizma. Kmetje so že stoletja nazaj opazili, da se živali po zaužitju določenih rastlin obnašajo drugače. Kasneje je bilo dokazano, da so v teh rastlinah tudi spojine, ki delujejo kot hormonski motilci. Tak primer je koumestrol, ki se nahaja v soji, špinači, ohrovtu, in deluje kot fitoestrogen (31). V 50. letih prejšnjega stoletja so se številne spojine, podobne steroidom, začele uporabljati v živinoreji, hkrati pa so se začele pojavljati prve spojine za uporabo kot kontracepcijska sredstva pri ljudeh (etinil estradiol, mestranol, megestrol). S temi spojinami se je pričela tudi raziskovalna dejavnost na področju potencialnih škodljivih učinkov (31). Nov val raziskovanja je sprožil dietilstilbestrol, sintezni estrogen, ki so ga sprva predpisovali za preprečitev splava in prezgodnjega rojstva otrok, vendar je leta 1971 Ameriška agencija za hrano in zdravila dosegla prenehanje predpisovanja dietilstilbestrola, saj so ugotovili, da lahko povzroči redko obliko raka na reproduktivnih organih otrok in poveča možnost pojava raka na prsih. Nekatere spojine, ki so pomembno zaznamovale razvoj raziskovalne dejavnosti na področju hormonskih motilcev, so še poliklorinirani bifenili (PCB), poliklorinirani dibenzofurani (PCDF) in diklorodifeniltrikloroetan (DDT) (31).

Kljub novim, bolj razvitim metodam in tehnikam ostaja še danes raziskovanje HM in njihovih učinkov zelo zapleteno. Leta 1996 so na pobudo različnih organizacij po svetu ustanovili skupino Special Activity on Endocrine Disrupter Testing and Assessment ali krajše EDTA, katere cilj je bil poenotiti raziskovanje HM po vsem svetu. Sestavili so posebno shemo, sestavljeno iz 5 nivojev, ki zajema možne presejalne teste in različne vire podatkov o HM. Nivo 1 predlaga iskanje podatkov iz že obstoječih dokumentov in podatkov, ki ne izhajajo iz testiranj (fizikalne in kemijske lastnosti, podatke o delovanju, podatke iz modelov ADME). Nivo 2 vsebuje podatke iz raziskav *in vitro* o mehanizmih endokrinega delovanja pri sesalcih in drugih organizmih, nivo 3 pa podatke iz raziskav *in vivo*. Nivo 4 zajema *in vivo* pridobivanje podatkov o učinkih po določenem času izpostavljenosti. Zadnji nivo, to je nivo 5, pa sestavljajo testiranja *in vivo* skozi daljše časovno obdobje oziroma celoten življenjski cikel (32). Kljub tej obsežni shemi pa raziskave danes večinoma ostajajo na nivoju 1, saj zaradi etičnih, časovnih in cenovnih vzrokov najpogosteje izbiramo metode *in silico*. Te nam omogočajo pridobivanje podatkov s pomočjo računalniških metod in programov. Eden takih je tudi program Endocrine Disruptome (ED), s katerim lahko sidramo spojine v vezavna mesta receptorjev in napovemo njihovo endokrino delovanje. Program bomo podrobneje predstavili v nadaljevanju naloge.

1.2.3 IZPOSTAVLJENOST HM IN NJIHOVA PRISOTNOST V OKOLJU

Izpostavljenost ljudi kemikalijam po svetu se razlikuje v vseh delih sveta, saj se zakonodaja in prepovedi uporabe nekaterih substanc po državah precej razlikujejo. V splošnem smo lahko HM izpostavljeni preko hrane, vode, plinskih emisij, kozmetičnih izdelkov, čistil, zdravil (kontraceptivi) in drugih proizvodov, ki jih uporabljamo v vsakdanjem življenju (kemikalije iz gospodinjstva, kmetijstva). Na Sliki 1 so prikazane skupine spojin, v katerih so za nekatere predstavnike že potrdili hormonsko motenje. HM se nahajajo tudi v skupinah snovi, ki jih ne zaužijemo ampak smo jim izpostavljeni preko kože, na primer plastika, električni pripomočki in oblačila. Čeprav nekateri HM hitro izginejo iz naravnega okolja, lahko drugi ostanejo tam dlje časa in se kumulirajo, sčasoma tudi v človeških tkivih.

Problem je stalna izpostavljenost ljudi in tudi živali, ki pa so normalno del naše prehranjevalne verige. Živali se prehranjujejo z rastlinami, ki rastejo v onesnaženi zemlji ali pa že same po sebi vsebujejo škodljive spojine. Ljudje pijemo vodo, ki je pogosto kontaminirana zaradi številnih industrijskih odplak. Te so večinoma onesnažene in se čistijo, vendar vedno ne morejo odstraniti vseh substanc. Tako v naše okolje pridejo številni

hormonski motilci. Iz odpadkov farmacevtske industrije lahko na primer v okolje pridejo naravni človeški hormoni in tudi sintezni. Veliko je tudi divjih odlagališč organskih odpadkov, iz katerih se spojine iztekajo v podtalnico in preko zaužitja vode pridejo v naše telo. Glavni problem je, da HM delujejo že v zelo nizkih koncentracijah, zato je dovolj, da se v okolju nahajajo le v sledovih. Problem pa predstavlja tudi prenos HM iz matere na otroka, saj večina HM prehaja tudi placentno (33, 34).



Slika 1: Prikaz skupin hormonskih motilcev (35).

V zadnjih 20 letih je prišlo do velikega porasta prezgodnjih rojstev otrok in bolezni, ki jih povezujemo z motnjami v endokrinem delovanju. Porast endokrinih motenj je tudi trdno povezan z večjo proizvodnjo plastike in kemikalij, katerih uporaba se je v zadnjih letih prav tako močno povečala. Sicer na ljudeh ni opravljenih študij, ki bi trdno dokazale povezavo med izpostavljenostjo HM in pojavom bolezni, vendar pa obstajajo drugi trdni dokazi za to povezanost, pridobljeni iz študij na živalih in drugih epidemioloških študij (30).

1.2.4 MEHANIZMI DELOVANJA IN UČINKI HM

Hormoni imajo specifične kemijske strukture, zato imajo tudi receptorje, ki specifično vežejo ta hormon. Odziv organizma na hormone je odvisen od števila prisotnih receptorjev na tarčni celici in od aktivacije receptorja z vezavo hormona. Ta pa je odvisna tudi od količine hormona v obtoku in časa ter intenzitete aktivacije receptorja. HM lahko vplivajo na kateregakoli od korakov aktivacije receptorjev in delujejo tako da:

- delno ali popolnoma posnemajo biološko aktivnost hormona tako, da se vežejo na receptorje, jih aktivirajo in povzročijo nepravilen (npr. sproščanje inzulina kadar ta ni potreben) ali prekomeren odziv,
- se vežejo na receptor, ne povzročijo učinka, ampak le preprečijo vezavo endogenega hormona, zato ne pride do ustreznega odziva,
- motijo ali preprečujejo normalno pot sinteze hormonov, vplivajo na transport hormonov po krvnem obtoku in njihovo razgradnjo (28, 36 37).

Na posledice, ki jih pusti izpostavljenost HM, imajo vpliv številni faktorji: starost organizma ob izpostavljenosti, čas od izpostavljenosti do pojava učinka, količina HM, katerim je organizem izpostavljen, in vrsta HM (31). Izpostavljenost nekaterim HM v zgodnjem razvoju lahko recimo povzroči hude in trajne učinke, medtem ko izpostavljenost v odrasli dobi nima trajnih posledic (33). Veliko skrb povzroča potencialen zamik med izpostavljenostjo HM in pojavom učinkov, saj lahko ta traja tudi več let ali celo desetletij (29). Največji problem pa predstavlja dejstvo, da HM lahko učinkujejo že v zelo nizkih odmerkih.

HM povzročajo motnje v delovanju celotnega organizma. Preučuje se njihov vpliv na pojavnost številnih nevroloških motenj, ki se pri otrocih kažejo kot motnje v razpoloženju, težave pri zbranosti, težave z učenjem, motorične motnje. Pri odraslih naj bi prav tako vplivali na težave s pozornostjo, spominom in finimi gibalnimi sposobnostmi. Nekateri HM naj bi celo vplivali na sinapse in povzročili staranje možganov. S pomočjo testiranj na živalih so ugotovili tudi vpliv HM na debelost in bolezni, v katere lahko ta privede. HM motijo delovanje ščitnice in hipotalamusa, kar moti metabolično homeostazo in tako privede do motenj v metabolizmu. Zato je večja možnost pojava sladkorne bolezni tipa II, kardiovaskularnih bolezni, upočasnjene presnove maščob in spremenjene občutljivosti na glukozo. Najmočnejše povezave med HM in učinki na zdravje pa se pojavijo za bolezni reproduktivnega sistema. Večja je namreč pojavnost hormonsko odvisnega raka (rak dojk, rak prostate), težav z zanositvijo, prezgodnje pubertete, anomalij spermijev pri moških in neenakomernega razmerja spolov. Veliko kemijskih spojin, kot so recimo kovine, topila in pesticidi, delujejo kot HM in povečujejo tveganje obolenja za rakom. Poleg naštetih motenj pa študije ugotavljajo tudi povezavo HM s pojavnostjo drugih imunskih, respiratornih obolenj in kroničnih bolezni (29, 30).

1.3 DIŠAVE

Dišave so sestavine, dodane številnim izdelkom z namenom izboljšanja njihovega vonja. Lahko se pojavijo posamezno ali v kombinacijah, lahko so naravne ali sintezne. V angleškem jeziku za poimenovanje dišav srečamo pojma *fragrance* in *perfume*. Izraz *fragrance* zajema dišavne produkte različnih koncentracij, kot so parfum, toaletna voda, kolonjska voda (tuje Perfume, Eau de Perfume, Eau de Toilette, Eau de Cologne) (38). Dišave vsebujejo številni izdelki, ki jih uporabljamo v vsakodnevnem življenju. Najdemo jih v KI, zdravilih, čistilih in mnogih drugih izdelkih. Včasih tudi izdelki, označeni kot "brez dišav" vsebujejo majhno količino dišav, toliko da prikrijejo neprijeten vonj izdelka. Prikrivanje neprijetnega vonja, izboljšanje vonja izdelka ali odišavljenje uporabnika, so glavni nameni dodajanja dišav v izdelke, čeprav lahko imajo tudi drugačno funkcijo. Številne dišave imajo lahko blagodejne učinke in pomagajo pri lajšanju bolečin v mišicah, glavobolih, pomagajo pri spanju. Področje zdravljenja, ki za ta namen uporablja dišave, predvsem eterična olja, so poimenovali aromaterapija. Eterična olja, ki se pogosto uporabljajo kot dišave, imajo poleg naštetih učinkov lahko tudi protimikrobno in antiseptično delovanje, pomagajo tudi pri prebavnih težavah (39, 40). Ker je naš čut za vonj povezan z možganskim centrom, kjer se nahajajo naš spomin in čustva, delujejo dišave tudi psihološko. Za razliko od vida in sluha si lahko dogodke ter stvari, vezane na vonj, vtisnemo v spomin za dlje časa. Ponovna zaznava neke dišave nam lahko zato obudi spomine na dogodke ali stvari iz preteklosti (39).

Dišave se pogosto ne uporabljajo posamezno, ampak v kombinacijah, zato imajo kozmetični in tudi drugi izdelki različno sestavo dišavnih substanc. Prav tako se razlikujejo tudi po deležu dišav, ki jih vsebujejo izdelki (41).

Dišave v KI so vzrok za nastanek precej alergijskih reakcij. Ker so dišave prisotne v različnem številu in različnih deležih, je težko dokazati, katera dišava iz KI deluje kot alergen. Odkrivanje alergena zato poteka s posebnimi krpičnimi testi (patch tests). Gre za presejalni test z zmesjo kozmetičnih dišav, ki se nanese na obliž in nato za določen čas prilepi na kožo. Uporabljena zmes kozmetičnih dišav (Fragrance mix I) vsebuje 8 najpogostejših dišav, ki so v preteklosti povzročala preobčutljivostne reakcije. Te dišave so amil cinamal, cinamil alkohol, cinamal, evgenol, geraniol, hidroksicitronelal, izoevgenol in izvleček hrastovega mahu. Zaradi pojava novih spojin pa so prvi mešanici dodali še drugo (Fragrance mix II), ki vsebuje citronelol, citral, kumarin, hidroksiizoheksil 3-cikloheksenkarboksaldehid, farnezol in alfa-heksil cinamal (42).

1.3.1 NARAVNE IN SINTEZNE DIŠAVE

Naravne dišave nastajajo pri razgradnih procesih v rastlinah in živalih. Iz rastlin oziroma njihovih delov pridobivamo dišave z različnimi postopki, kot so destilacija z vodno paro, ekstrakcija s topili in stiskanje. Dišave živalskega izvora pa pridobivamo iz živalskih žlez. Primer take dišave je mošus, pridobljen iz žlez samca mošusovega jelena ali goveda. Zaradi načina pridobivanja in tudi etičnih razlogov so naravne dišave pogosto drage in tudi manj obstojne. Problem naravnih dišav je tudi njihova varnost, saj vsebujejo veliko raznolikih sestavin, katerih vsebnost ni nikoli točno določena in lahko variira glede na različne pogoje. Med najpogostejše uporabljenimi naravnimi dišavami so eterična olja (39).

Z razvojem organske kemije v 19. stoletju se je pričel tudi razvoj sinteznih dišav. Z njimi so postale dišave bolj dostopne, saj so bile cenejše in na voljo v večjih količinah. Sintezne dišave so večinoma hlapne spojine, ki jih delimo v različne spojine glede na kemijsko strukturo in funkcionalne skupine. V Preglednici 2 so prikazane nekatere najpogostejše dišave razvrščene glede na kemijsko strukturo (43).

Vendar pa tudi sinteza dišav ni povsem enostavna. Težava se pojavi, kadar ima dišava dve izomerni obliki, ki lahko imata povsem drugačen vonj. Temu se lahko izognemo s samim načrtovanjem sinteze, s čimer preprečimo, da bi dobili produkt, ki ima neprijeten vonj (44).

Preglednica 2: Nekateri najpogostejše dišave, razvrščene v skupine po kemijski strukturi (43)

KEMIJSKA SKUPINA	DIŠAVE
alkoholi	geraniol, citronelol, terpineol, mentol, farnezol, 2-feniletanol
aldehidi	lilial, 2,6-nonadienal, citral, heksil cinamal
ketoni	damaskon, metil ionon, itron, muskon, β -ionon
estri	benzilacetat, metil dihidrojasmonat, metil jasmonat, linalil acetat, benzil benzoat
laktoni	jasminlakton, ciklopentadekanolid

1.3.2 ZAKONODAJA IN OZNAČEVANJE DIŠAV V KI

Kozmetična industrija je pomemben del svetovnega gospodarstva. Kar nekaj najuspešnejših kozmetičnih proizvajalcev prihaja iz Evropske unije, v uporabi pa je tudi precej uvoženih izdelkov. Ker smo s temi izdelki v stiku vsak dan, je pomembno, da so za uporabo varni.

Slovenska zakonodaja je na področju KI usklajena z evropsko. KI, ki se nahajajo na trgu v Evropski uniji, regulira Uredba št. 1223/2009 Evropskega parlamenta in Sveta o kozmetičnih izdelkih. Ta je bila sprejeta leta 2009, veljati pa je začela julija 2013, da so se v vmesnem obdobju proizvajalci lahko prilagodili na nova pravila (45). Z uredbo morajo proizvajalci KI pripraviti poročilo o varnosti izdelka, za izdelek navajati odgovorno osebo, priglasiti KI, obveščati pristojne organe o hujših neželenih učinkih in upoštevati skupne kriterije za trditve o učinkovitosti izdelka (45).

Dišave kot pomembne sestavine KI prav tako opredeljuje Uredba št. 1223/2009 Evropskega parlamenta in Sveta o kozmetičnih izdelkih. Ta zahteva, da se dišavne sestavine med sestavinami navedejo z izrazoma parfum ali aroma. Nujno pa je potrebno med sestavinami navesti tudi prisotnost dišav, ki so zapisane v Prilogi III Uredbe št. 1223/2009. Ta priloga je opisana v nadaljevanju naloge v poglavju Materiali in metode. Med informacijami, dostopnimi za javnost, morajo biti poleg dišav navedeni tudi številka šifre sestave, identiteta dobavitelja in morebitne obstoječe informacije o neželenih učinkih po uporabi izdelka (46).

2 NAMEN DELA IN HIPOTEZE

Za osebno nego namenjam vedno več časa in izbiramo številne izdelke, ki pa pogosto vsebujejo sporne kemikalije. Ker poleg osebne uporabe prihajamo v stik z njimi tudi posredno, saj so del vsakodnevne uporabe v številnih izdelkih, moramo biti še bolj pozorni na njihove škodljive učinke. Velika pozornost se v zadnjem času namenja spojinam, ki vplivajo na delovanje hormonskega sistema in že v nizkih koncentracijah motijo hormonsko homeostazo.

V magistrski nalogi se bomo osredotočili predvsem na endokrino delovanje dišav, ki se uporabljajo za izdelavo parfumov ali v KI prekrivajo vonj drugih sestavin, hkrati pa naredijo izdelek privlačnejši za uporabnike. S pomočjo napovednega programa Endocrine Disruptome bomo ugotavljali, ali so med dišavami, dovoljenimi za uporabo v KI v EU (dišave iz Priloge III Uredbe št. 1223/2009) in dišavami iz kodeksa IFRA standardov tudi takšne, ki se vežejo na različne jedrne receptorje (tudi tiste v endokrinem sistemu) in tako delujejo kot potencialni hormonski motilci. Rezultate, ki jih bomo pridobili s pomočjo programa ED pa bomo primerjali z rezultati iz podatkovne baze TEDX, ki zajema podatke o potencialnih hormonskih motilcih in z že znanimi podatki študij, dostopnih v literaturi.

S pomočjo pridobljenih rezultatov bomo poskušali potrditi ali ovreči naslednje hipoteze:

1. Med dišavami, dovoljenimi za uporabo v KI v EU so tudi spojine, za katere program ED napoveduje visoko verjetnost vezave vsaj za eno vrsto preučevanih jedrnih receptorjev, zato obstaja možnost, da delujejo kot potencialni HM.
2. Med dišavami, dovoljenimi za uporabo v KI v EU so tudi spojine, za katere program ED ne napove vezave na preučevane jedrne receptorje.
3. Rezultati programa ED o interakciji dišav z jedrnimi receptorji so skladni s podatki o HM, pridobljenimi iz podatkovne baze TEDX in študij dostopnih v literaturi.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

Dišave, ki smo jih preučevali s programom ED, smo pridobili iz Priloge III Uredbe (ES) št. 1223/2009 Evropskega Parlamenta in Sveta ter kodeksa IFRA standardov. V Prilogi je navedenih 26 dišav, ki so dovoljene za uporabo v KI v EU, zanje pa veljajo posebne omejitve za označevanje na seznamu sestavin (46). Imena dišav v nalogi so povzeta po Uredbi (ES) št. 1223/2009 Evropskega Parlamenta in Sveta ter kodeksu IFRA standardov.

SEZNAM DOVOLJENIH DIŠAV IZ PRILOGE III. UREDBE O KOZMETIČNIH IZDELKIH

Od 11. julija 2013 je za vse KI, ki so namenjeni za prodajo v EU, v veljavo stopila Uredba (ES) št. 1223/2009 Evropskega parlamenta in Sveta EU o kozmetičnih izdelkih. V uredbi so zapisane varnostne zahteve za KI, poleg teh pa uredba nalaga številne druge zahteve, kot so t.i. "odgovorne osebe" za informacije o izdelku in vzpostavitev centraliziranega portala, ki je namenjen za obveščanje o novih KI na trgu EU. Prav tako uredba zahteva poročanje o stranskih učinkih, določa skupne kriterije za navedbe na izdelkih in nova pravila za uporabo nanomaterialov v KI (47).

Uredbo sestavlja 10 poglavij in dodatnih 10 prilog. V Prilogi III je zapisan seznam snovi, ki jih KI ne smejo vsebovati, razen tistih, za katere veljajo omejitve. Dišave so v preglednici razporejene od številke 67 do 92. Preglednico sestavljajo stolpci označeni s črkami od a do i. V stolpcu označenem s črko a se nahaja referenčna številka spojine v preglednici, v stolpcu b kemijsko ime spojine in v stolpcu c ime iz slovarja skupnih imen sestavin. Nato v stolpcu d in e sledita številki ES in EC. Številka ES je številka EU popisa kemijskih snovi, številka EC pa je identifikacijska oz. registrska številka CAS. V stolpcih f, g, h so zapisane omejitve za spojine. Pri dišavah je izpolnjen stolpec h, v katerem je zapisano, da mora biti prisotnost spojine označena na seznamu sestavin iz člena 19(1)g, če njena koncentracija presega 0,001% v izdelkih, ki se ne odstranijo, ali 0,01% v izdelkih, ki se izperejo. V zadnjem stolpcu, stolpcu i, se nahaja besedilo pogojev uporabe in opozoril (47).

SEZNAM DIŠAV Z OMEJENO UPORABO IZ KODEKSA IFRA STANDARDOV

Kodeks IFRA standardov, ki je del IFRA kodeksa ravnanja, predstavlja sistem upravljanja s tveganji za varno uporabo dišav. V kodeksu je 186 spojin, katerih uporaba kot dišavnih

sestavin je glede na ugotovitve RIFM (The research institute for fragrance materials ali Znanstveni inštitut za dišave) omejena ali prepovedana. Kodeks IFRA standardov se določi tako, da IFRA zagotovi informacije o dišavah (izpostavljenost spojini, obseg uporabe, koncentracija, dišavni profil), odbor strokovnjakov RIFM pa pripravi vso dokumentacijo in oceni nevarnost tveganja za uporabo. Člani IFRA osnutek standarda nato preverijo, skupina neodvisnih strokovnjakov pa poda končno odločitev o spojini.

Podatki za posamezno spojino zajemajo ime spojine, CAS številko, strukturno formulo, sinonime, zgodovino pregleda podatkov, in priporočilo o uporabi. Priporočilo je lahko, da je uporaba spojine omejena, prepovedana ali specificirana. V nadaljevanju najdemo še omejitve koncentracij v končnem produktu, podatke iz drugih virov, kritičen učinek in povzetek ugotovitev RIFM. Tu so navedeni podatki o toksičnosti spojine oz. toksične koncentracije. Na koncu je zapisan še povzetek ugotovitev (53).

3.2 METODE

V sodobnem svetu se pogosto srečujemo z različnimi kemikalijami, med katerimi so lahko nekatere za nas tudi škodljive. Prav tako odkrivamo vedno nove in bolj zapletene spojine, ki potrebujejo tudi nove metode za preučevanje. Prepoznavanje takih spojin poteka z različnimi metodami, med katerimi se v sodobnem svetu čim več poslužujemo metod *in silico*. Z njimi se tako izognemo testiranjem na živalih, ki so pogosto etično sporna. Poleg tega pa je tako preučevanje spojin hitreje in cenejše. Eno od metod, ki spojine preučuje *in silico*, so razvili tudi na Fakulteti za farmacijo in Kemijskem inštitutu v Ljubljani leta 2014. Gre za računalniški program Endocrine disruptome (ED), ki nam omogoča hitro napoved verjetnosti vezave spojin na različne jedrne receptorje (48, 49).

3.2.1 PROGRAM ENDOCRINE DISRUPTOME

Program ED je brezplačno spletno orodje, s katerim lahko preverimo vezavo spojine na več tarč hkrati in ugotavljamo njihovo endokrino delovanje. Da lahko eno molekulo sidramo v več različnih tarč nam omogoča platforma DoTS – Docking interface for Target Systems, ki pa za napoved sidranja v ozadju uporablja program AutoDock Vina. Sidranje poteka na 16 poznanih vezavnih mestih za ligande, ki pripadajo 12 različnim človeškim jedrnim receptorjem. Ti receptorji so:

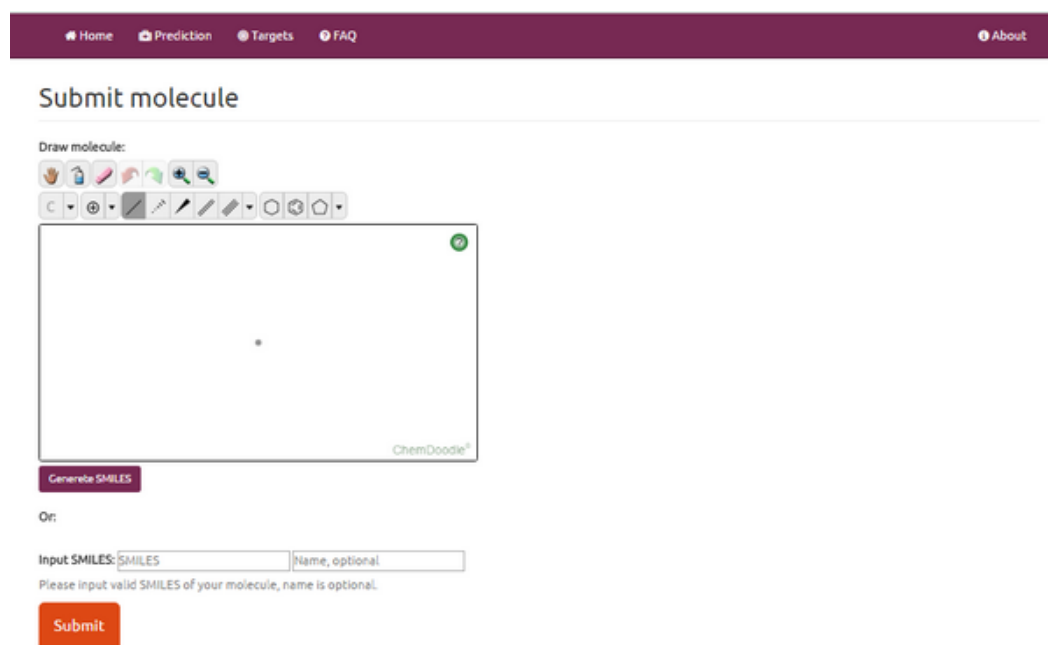
- androgeni receptor (AR) – agonistična in antagonistična oblika,

- estrogenski receptor α in β (ER α , ER β) – agonistična in antagonistična oblika,
- glukokortikoidni receptor (GR) – agonistična in antagonistična oblika,
- jetrnima X receptorjema α in β (LXR α , LXR β) – agonistična oblika,
- s peroksisomskimi proliferatorji aktiviran receptor α , β / δ in γ (PPAR α , PPAR β / δ , PPAR γ) – agonistična oblika,
- retinoidni X receptor α (RXR α) – agonistična oblika,
- tiroidni receptor α in β (TR α , TR β) – agonistična oblika.

Vseh 16 struktur so pred integracijo v ED preverili in predhodno validirali (49).

UPORABA PROGRAMA ENDOCRINE DISRUPTOME

Program je prosto dostopen vsem uporabnikom spleta na spletnem naslovu: <http://endocrinedisruptome.ki.si/>. Ko dostopamo do tega naslova, se nam v spletnem brskalniku najprej odpre grafični vmesnik programa ED. Na prvi strani so prikazane novice in nadgraditve programa, na vrhu te strani pa najdemo različne ikone: Home, Prediction, Targets in FAQ. Če želimo preučiti spojino, kliknemo na zavihek Prediction in pojavi se nam napovedna stran programa, namenjena sidranju.

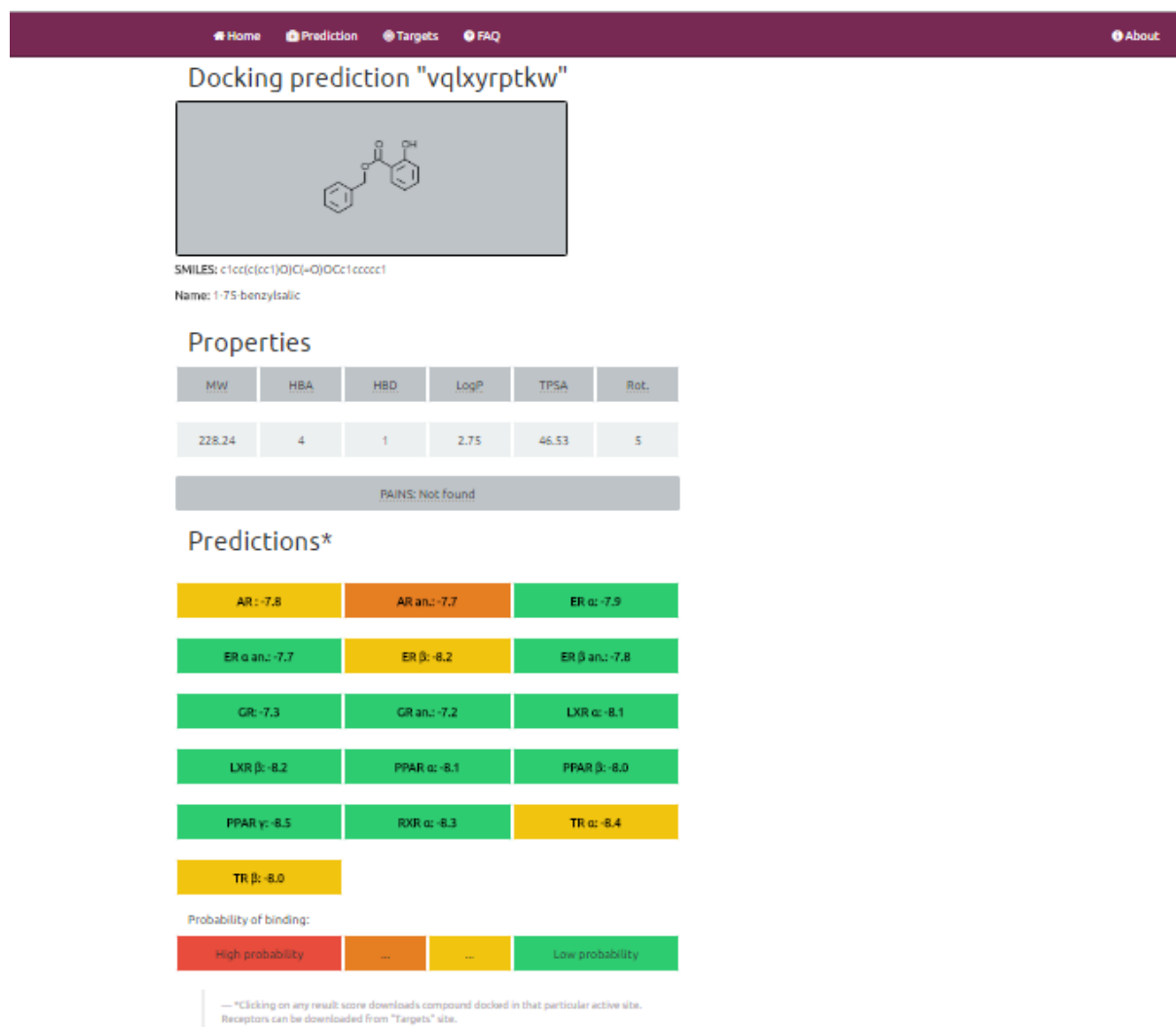


Slika 2: Grafični uporabniški vmesnik programa ED.

Na Sliki 2 je prikazan osnovni uporabniški vmesnik. Tu lahko sami izrišemo strukturo spojine, ali pa vnesemo kodo SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry Specification) (48). Gre za specifikacijo, s katero opisujemo strukturo molekul s kratkimi nizi znakov. Tak

enovrstični zapis lahko urejevalnik molekul pretvori v dvo- ali tridimenzionalen model molekule (50, 51).

Po izrisu strukture molekule ali vnosu kode SMILES lahko pričnemo s sidranjem. Postopek sidranja poteka na računalniškem strežniku Kemijskega inštituta v Ljubljani. Poleg sidranja nam program izračuna še osnovne fizikalno-kemijske lastnosti spojine: molekulsko maso, vodikove vezi, polarno površino, logP in število vrtljivih vezi (49). Poleg tega nam najde tudi t.i. PAINS (Pan Assay Interference Compounds). Izraz poimenuje strukturne elemente molekul, ki lahko motijo napovednost metod zaradi različnih neželenih interakcij pri vezavi. Najpogosteje gre za sposobnost keliranja kovin, kemično agregacijo, redoks aktivnost, oksidacijo cisteina, fluorescenco spojine ali vezavo s proteini (49, 52).



Slika 3: Rezultati napovedi programa ED za spojino benzil salicilat.

Sidranje traja nekaj minut, odvisno od spojine in zasedenosti strežnika, stran pa se samodejno osveži vsakih 30 sekund. Rezultate nam program prikaže v tabeli, obarvani so po verjetnosti vezave. Rdeča barva opisuje veliko verjetnost vezave, oranžna in rumena srednjo ter zelena najnižjo verjetnost vezave. Vsaki testirani spojini pripada lasten URL naslov, preko katerega lahko kasneje dostopamo do naših rezultatov. Na Sliki 3 so prikazani rezultati napovedi programa ED za spojino benzil salicilat (49).

OMEJITVE PROGRAMA

Program ED je v osnovi namenjen reševanju spojin, kar imenujemo tudi screening. Napovedi, ki nakazujejo, da je verjetnost vezave majhna oz. je ni, so zato predvidene z večjo stopnjo verjetnosti kot rezultati, ki napovedujejo visoko verjetnost vezave (49).

Tudi ED pa ima v opisu omejitve:

- ne upošteva biotransformacije spojin v človeškem telesu,
- molska masa spojin je omejena na 800 g/mol, razen pri tiroidnih receptorjih, kjer sta tudi masi endogenih ligandov T3 in T4 visoki,
- pri vnosu strukture v obliki soli program sidra le večji del oz. ion, ker protioni pri vezavi v aktivno mesto receptorjev niso udeleženi,
- program samodejno ionizira strukturo, kot da se le-ta nahaja v fiziološkem okolju s pH 7,4 (49).

3.3 ISKANJE STRUKTURNIH FORMUL IN PODATKOV O DIŠAVAH

Strukturne formule dišav, ki so navedene v Prilogi III, smo iskali v več podatkovnih bazah. Poleg strukture pa smo pridobili še druge informacije o spojinah, ki so nam služile za preverjanje ali so strukture narisane pravilno. Pridobili smo tudi podatke, ki so nam kasneje služili kot pomoč pri razlagi rezultatov.

3.3.1 IFRA

The International Fragrance Association (IFRA) je mednarodna zveza za dišave, ki se ukvarja z oceno varnosti dišav in si prizadeva, da je uporaba dišav v skladu s trenutno znanimi znanstvenimi priporočili. Organizacija je bila ustanovljena leta 1973 in ima glavni sedež v Ženevi. Njihov najpomembnejši dokument je IFRA Code of Practice ali Kodeks ravnanja, v

katerem so zabeležene zahteve, ki jih morajo članice zveze upoštevati, da so izdelki na trgu varni za uporabo in neškodljivi za okolje. Kodeks zajema tudi sklop IFRA standardov, ki nam omejuje ali celo prepoveduje uporabo nekaterih dišav. IFRA standardi so osnova za globalno uveljavljen in priznan sistem upravljanja s tveganji, namenjen varni uporabi dišav (53).

V IFRA standardih lahko najdemo CAS številko spojine, njeno empirično formulo in strukturo, sinonime, zgodovino pregleda spojin, podatke o prepovedih in omejitvah ter povzetke RIFM – The research institute for fragrance materials ali Znanstvenega inštituta za dišave (53).

3.3.2 BAZA PODATKOV COSING

COSING je baza podatkov Evropske komisije, ki nudi informacije o KI in sestavinah, ki jih najdemo v veljavnih evropskih pravnih predpisih glede KI. Prosto dostopna je vsem na spletnem naslovu <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/>. Vsebuje tudi mnenja SCCS (Scientific Committee for Consumer Safety) oz. Znanstvenega odbora za varstvo potrošnikov o določenih sestavinah iz KI. Baza zajema vse podatke od sprejetja direktive o KI iz leta 1976.

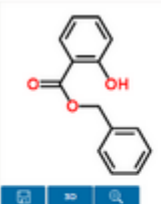
Iskanje v bazi poteka po imenu ali registrski številki spojin. Iz baze podatkov smo pridobili podatke o formuli in kemijski strukturi spojin ter mnenja SCCS (54).

3.3.3 CHEM SPIDER

ChemSpider je prosto dostopna baza podatkov, katere lastnik je britansko združenje Royal Society of Chemistry. Vključuje podatke o kemikalijah in zajema preko 58 milijonov kemijskih struktur iz 484 različnih virov. Baza je prosto dostopna na spletni strani <http://www.chemspider.com/>. Na Sliki 4 so prikazani rezultati iskanja za spojino benzil salicilat.

Podatke lahko iščemo po sistematičnem imenu, sinonimih, trgovskih imenih, registrskih številkah ter kodah SMILES, InChi ali CSID. O iskani spojini lahko dobimo številne podatke o kemijskih lastnostih, imenih, identifikatorjih in spektrih. Prav tako nam ponuja možnost iskanja v obrazcu Google Scholar in nam poda povezave do znanstvenih člankov o iskani spojini (55).

Found 1 result
Search term: benzyl salicylate (Found by approved synonym)



Benzyl salicylate

Molecular Formula: $C_{14}H_{12}O_3$
 Average mass: 228.243 Da
 Monoisotopic mass: 228.078644 Da
 ChemSpider ID: 8860

[COMMENT ON THIS RECORD](#)

Featured data source

The Merck Index Online has more data on this compound.

More details:

ultraviolet filter TAG

Names and identifiers Properties Searches Spectra Vendors Articles More -

Names and Synonyms Database ID(s)

Validated by Experts, Validated by Users, Non-Validated, Removed-by-Users EDIT

118-58-1 [\[RN\]](#)
 2-(HO)C6H4CO2CH2C6H5 [\[Formula\]](#)
 204-262-9 [\[EINECS\]](#)
 2115365 [\[Reaxys\]](#)
 2-Hydroxybenzoic acid phenylmethyl ester
 2-Hydroxybenzoic acid, phenylmethyl ester
 Benzoic acid, 2-hydroxy-, phenylmethyl ester [\[ACD/Index Name\]](#)
 benzyl 2-hydroxybenzoate
 Benzyl o-hydroxybenzoate
 Benzyl salicylate [\[ACD/IUPAC Name\]](#) [\[M9\]](#)
[More...](#)

Slika 4: Prikaz rezultatov iskanja za spojino benzil salicilat.

3.3.4 PUBCHEM

PubChem je prosto dostopna podatkovna baza, ki zajema informacije o bioloških aktivnostih majhnih molekul. Bazo podatkov upravlja NCBI (National Center for Biotechnology Information), ki pa je del ameriške Narodne medicinske knjižnice (NLM - National Library of Medicine). Pubchem je sestavljena iz treh povezanih podatkovnih baz in nam omogoča iskanje podatkov o snoveh, zmeseh in bioloških testih. Hkrati zajema tudi orodje za hitro iskanje podrobnosti med kemijskimi strukturami (56).

V bazi lahko najdemo podatke o kemijskih lastnostih in strukturah spojin, sinonimih, bioaktivnosti in povezave do strukturno podobnih spojin. Uporabljali smo jo predvsem za preverjanje podatkov iz drugih podatkovnih baz in iskanje kemijskih struktur (56).

3.3.5 BAZA PODATKOV THE GOOD SCENTS

Začetki te baze podatkov segajo v 1980, ko je bilo ustanovljeno podjetje The Good Scents Company, namenjeno izdelavi dišav. Sama baza podatkov pa je zaživela kasneje, ko se je pojavila potreba po organiziranem shranjevanju in hitrem iskanju informacij o spojinah (57). Danes lahko v njej najdemo podatke o številnih spojinah, med njimi tudi dišavah. Iskanje

poteka po abecednem redu, o spojinah pa nam daje številne informacije o fizikalno-kemijskih in organoleptičnih lastnostih, uporabi v KI in varnosti uporabe. Poleg tega nam navaja tudi povezave do Google spletnih vsebin in drugih baz podatkov s strokovnimi članki o iskani spojin (57).

3.3.6 PUBMED

Pubmed je prosto dostopni iskalnik pod okriljem ameriške Nacionalne medicinske knjižnice (NLM), ki nam omogoča iskanje literature v spletni bibliografski podatkovni bazi MEDLINE. V njej najdemo številno literaturo za področja medicine, biomedicine, farmacije, biologije, kemije in drugih. Preko iskalnika Pubmed lahko dostopamo do zbirke citatov in izvlečkov, podane pa so tudi povezave do celotnih besedil člankov, elektronskih revij in knjig (58). Vsi članki na povezavah niso prosto dostopni, nekateri za dostop zahtevajo plačilo. Univerza v Ljubljani ima za nekatere strani zakupljen dostop, zato smo do člankov lahko dostopali s posebnim geslom. V iskalniku Pubmed smo pridobivali podatke o toksičnosti in delovanju spojin, vezavi na receptorje ter endokrinem delovanju spojin.

3.4 PRIMERJAVA REZULTATOV S PODATKOVNO BAZO TEDX

The Endocrine Disruption Exchange, krajše TEDX, je mednarodna neprofitna organizacija, katere namen je zbirati in dopolnjevati znanstvene dokaze o zdravstvenih in okoljskih problemih, ki so posledica izpostavljenosti nizkim odmerkom hormonskih motilcev. Je edina okoljevarstvena organizacija, ki se osredotoča na povezavo med motnjami endokrinega sistema in kemikalijami, ki jih srečujemo v vsakodnevnem življenju. Organizacija TEDX ima eno najbolj popolnih podatkovnih zbirk na svetu. Razvili so jo z namenom, da bi lahko opredelili tudi posledice kemikalij na tkivih v razvoju, torej v obdobju pred rojstvom otroka. Tradicionalni postopki za ugotavljanje toksičnosti so namreč uporabljali le visoke odmerke na že popolnoma razvitih tkivih. Organizacija TEDX pa se osredotoča na učinke kemikalij v bioloških sistemih in uporablja novejši pristop, s katerim ugotavljajo učinke nizkih odmerkov kemikalij oz. učinke vsakodneвне izpostavljenosti na razvoj tkiva in vpliv na delovanje tkiv preden se to popolnoma razvije (pred rojstvom otroka). TEDX je edina organizacija, ki pridobiva podatke o delovanju HM v obdobju razvoja (59).

Dišave, ki so dovoljene za uporabo v KI, smo iskali po njihovem kemijskem imenu in/ali CAS številkah. Za dišave, ki so potrjene kot HM, nam baza podatkov TEDX poda povezave do znanstvenih člankov. Do baze podatkov lahko prosto dostopamo na spletnem naslovu <http://endocrinedisruption.org/> (60).

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

V raziskovalnem delu magistrske naloge smo s pomočjo metode *in silico* s prosto dostopnim programom Endocrine Disruptome ugotavljali, kakšna je verjetnost vezave dišav na jedrne receptorje in s tem možnost, da povzročajo motnje v endokrinem delovanju. S programom smo skupno preverili 150 spojin. Najprej smo preverili dišave iz Priloge III Uredbe št. 1223/2009. Teh je 26, vendar sta dve dišavi ekstrakta, zato smo skupno preverili 35 spojin, saj smo za vsak posamezen ekstrakt testirali spojine, ki ekstrakt sestavljajo v največjem deležu. Nato smo preverili še spojine iz kodeksa IFRA standardov, kjer smo skupno testirali 115 spojin. Za dišave, ki so eterična olja ali izvlečki, smo testirali dve ali tri spojine, ki v največjem deležu sestavljajo dišavo. Iz IFRA kodeksa nismo testirali spojin z oznako prepovedano in spojin, za katere je na voljo premalo podatkov. Spojine, ki so zapisane tako v Prilogi III kot v IFRA standardih smo preverjali samo za eno skupino, prav tako nismo spojin preverjali še enkrat, če sestavljajo izvlečke ali eterična olja.

Rezultate programa smo dobili v obliki štirih barvnih razredov, ki opisujejo različno verjetnost vezave spojin. Rdeča barva zaznamuje veliko verjetnost vezave, oranžna in rumena manjšo verjetnost in zelena barva zelo majhno oz. ničelno verjetnost vezave spojin na preučevane jedrne receptorje.

Program ED ima določene omejitve, kot je omejena molska masa 800 g/mol, vendar nam te omejitve niso povzročale težav in smo dobili rezultate za vse testirane spojine. Rezultati so predstavljeni v preglednicah v Prilogi I.

Podatke o aktivnosti dišav smo poiskali v bazah TEDX in v mnenjih SCCS. Primerjali smo skladnost rezultatov, dobljenih s programom ED in podatki v bazi TEDX. Poiskali smo tudi nekatere pomembne podatke o toksičnosti dišav. Dišave bomo obravnavali po skupinah, najprej dišave iz Priloge III Uredbe št. 1223/2009 in nato še dišave iz kodeksa IFRA standardov, ki niso v bazi podatkov TEDX. V posebnem podpoglavju pa bomo obravnavali dišave iz obeh skupin, ki so v bazi podatkov TEDX navedene kot potencialni HM.

4.1 REZULTATI PROGRAMA ED IN NEKATERI TOKSIKOLOŠKI PODATKI ZA DIŠAVE IZ PRILOGE III UREDBE ŠT. 1223/2009, KI NISO NAVEDENE V BAZI PODATKOV TEDX

Med 35 testiranimi spojinami, ki spadajo med dišave iz priloge ali so sestavine izvlečkov, program ED v rdeči razred vezave uvrsti dve spojini, to sta abietinska in dehidroabietinska kislina kot sestavina ekstrakta drevesnega mahu. Obe spojini uvrsti v rdeči razred vezave za ER α , abietinsko kislino pa še za ER β an. Preostalih spojin program ED ne uvršča v rdeči razred vezave.

Program ED vse spojine uvrsti v vmesna razreda vezave za vsaj en receptor. Med testiranimi spojinami ni take, ki bi jo program ED uvrstil v zeleni razred vezave za vse receptorje.

V nadaljevanju podajamo splošne in osnovne toksikološke podatke o pregledanih spojinah, natančno uvrstitev programa ED glede interakcij z receptorji ter nekatere druge literaturne podatke o hormonskem delovanju spojin.

Amil cinamal ali α -amil cimetni aldehid je blede rumena do rumena tekočina s cvetličnim vonjem po jasminu (61). Je znan alergen, ki povzroča alergije tako, da vpliva na povišano izločanje histamina in uravnavanje celične imunosti (62). Za podgane je podana LD₅₀ (peroralno, podgane) 3730 mg/kg, dermalna akutna toksičnost ni podana, prav tako niso podani podatki o drugih toksičnih učinkih (62). Komisija SCCS je na podlagi testiranja alergnosti z najpogosteje uporabljenimi dišavami podala mnenje o amil cinamalu kot dobro poznanem alergenu. Ta naj bi pri dermatološkem testiranju s krpičnim testom povzročil 2-3% alergijskih reakcij po uporabi mešanice dišav (63). Program ED ga uvršča v rumeni razred vezave za dva receptorja, to sta AR an in TR α .

Benzil alkohol je brezbarvna oljna tekočina s srednje močnim sadno-cvetličnim vonjem (64). Poleg tega, da se uporablja kot dišava, je v KI prisoten tudi kot topilo in konzervans. Po podatkih SCCS je znan alergen, v različnih študijah so ugotovili, da je prisotnost benzilnega alkohola v KI vzrok za pojav alergijskih reakcij pri 1,2-15 % uporabnikov (63). V študijah opravljenih na glodalcih niso dokazali reproduktivne ali razvojne toksičnosti, prav tako ne genotoksičnosti (65). Vrednosti LD₅₀ (peroralno, podgane) so različne in znašajo od 1040-3100 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa znaša 2000 mg/kg (64). Program ED ga uvršča v rumeni razred vezave za receptor AR an.

Cinamil alkohol je bledo rumena kristalinična snov s cvetličnim vonjem po hijacintah (66). SCCS ga uvršča med dobro znane alergene, kjer je pri krpičnem testu z mešanico dišav povzročil tudi do 75% vseh alergijskih reakcij (63). Vzrok zanje je encimska aktivacija spojine. Sam cinamil alkohol namreč ne deluje kot haptan (nima potenciala za vezavo na proteine, s čimer bi povzročil imunski odziv), zato najprej potrebuje kemijsko ali metabolno aktivacijo, da lahko sproži imunski odziv. Prevladujoča teorija o alergenosti cinamil alkohola je ta, da cinamil alkohol povzroča alergijo preko encimske oksidacije v cinamaldehyd, ki lahko reagira s proteini in povzroči preobčutljivostne reakcije (67). Peroralna akutna toksičnost za cinamil alkohol LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 2000 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >5000 mg/kg (66). Program ED uvršča to dišavo v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Citral je brezbarvna do bledo rumena tekočina, ki daje vonj po citrusih (68). Pri testiranju s krpičnim testom se je izkazal za povzročitelja reakcij pri 1 % testiranih ljudi (63). Podana vrednost za LD₅₀ (peroralno, podgane) je 4960 mg/kg, za dermalno akutno toksičnost pa LD₅₀ (dermalno, zajci) 6000 mg/kg (68). Po podatkih različnih študij na živalih ne vpliva na reproduktivnost, ni teratogen in ni genotoksičen (69). V nekaterih raziskavah ga zaradi terapevtskega učinka na nocicepcijo obravnavajo kot potencialno učinkovino za zdravljenje bolečine (69). Program ED ga uvršča v rumeni razred vezave za receptor AR an.

Evgenol je bledo do temno rumena tekočina s sladkim, ostrim vonjem po klinčkih (70). Pri testiranju s krpičnim testom je povzročil 4-16 % alergijskih reakcij. Čeprav se pri krpičnem testu uporablja koncentracija 1 %, podatki iz druge študije kažejo da koncentracija 5% ni povzročila reakcij pri zdravih prostovoljcih (63). Deluje antiseptično in protibolečinsko. Podana LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 1930 mg/kg, dermalna akutna toksičnost ni podana (70). Ima znano delovanje kot inhibitor celične proiliferacije in induktor apoptoze celic pri MCF-7 celicah raka na dojki. Tovrstno biološko aktivnost povezujejo z njegovim delovanjem kot estrogenski antagonist. S posebnim virtualnim protokolom za presejanje (SBVS) so ugotovili, da ima dimer evgenola velik potencial za razvoj ER antagonista za zdravljenje raka na dojki (71). Program ED ga uvrsti v rumen razred vezave za receptor AR an.

7-hidroksicitronelal je brezbarvna do rumena viskozna tekočina s cvetličnim vonjem. Podana vrednost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša >5000 mg/kg, vrednost za dermalno akutno toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >2000 mg/kg (72). Je dobro znan alergen, uporablja se v

mešanici dišav za krpični test in povzroči 6-16 % vseh reakcij (63). Program ED ga uvrsti v rumen razred vezave za en receptor, to je AR an.

Amilcinamil alkohol je bistra rumena tekočina z ostrim cvetličnim vonjem. Podana vrednost za peroralno akutno toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 4000 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa znaša >5000 mg/kg (73). Je znan alergen, vendar ni poročil o večjem številu reakcij. Program ED ga uvršča v rumen razred vezave za receptor AR an.

Kumarin se pojavlja v obliki belih kristalov in ima močan sladek, zeliščni in rahlo oster vonj po vaniliji ter sveže pokošeni travi (74, 75). Vrednost peroralne akutne toksičnosti znaša LD₅₀ (peroralno, podgane) 293 mg/kg, podatki o dermalni akutni toksičnosti niso podani (100). Je komponenta druge dišavne mešanice za krpično testiranje. Je znan alergen, pri krpičnem testiranju je povzročil alergijske reakcije pri 0,4-0,8 % testirancev (63). SCCS je izdal posebno mnenje za kumarin, ki pa nima večjega vpliva in ne spremeni skupnega mnenja o alergenosti vseh 26 dišav (76). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Geraniol je brezbarvna tekočina z vonjem po vrtnicah in pridihom citrusov. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 3600 mg/kg, podana dermalna akutna toksičnost pa LD₅₀ (dermalno, zajci) >5000 mg/kg (77). Je sestavina prve dišavne mešanice za krpično testiranje, zato je poznan alergen. Pri krpičnem testiranju je povzročil 3-7 % alergijskih reakcij (63). Program ED ga uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Hidroksiizoheksil 3-cikloheksenkarboksaldehid ali krajše *HMPCC* ali *Lyril* je brezbarvna do rumena viskozna tekočina z vonjem po lilijah (78). Za spojino ni znanih podatkov o peroralni ali dermalni akutni toksičnosti. Pri krpičnem testiranju je povzročil 2,8 % alergijskih reakcij (63). Komisija SCCS je za spojino izdala posebno mnenje, v katerem navaja, da so za oceno tveganja potrebni novi toksikološki podatki (79). Gre za mešanico dveh izomerov, program ED pa oba uvršča v rumeni razred vezave za receptor AR an.

Anisil alkohol je bela do bledorumena trdna ali tekoča spojina s sladkim cvetličnim vonjem. Podana peroralna akutna toksičnost znaša LD₅₀ (peroralno, podgane) 1340 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 3000 mg/kg (80). O toksičnosti in alergenosti

dišav je znanih zelo malo podatkov, poznanih in dokumentiranih je le nekaj primerov. Program ED uvršča dišavo v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Benzil cinamat je kristalinična snov bele barve, nežnega balzamičnega vonja. Podana vrednost peroralne akutne toksičnosti LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 5530 mg/kg, vrednost dermalne akutne toksičnosti LD₅₀ (dermalno, zajci) >3000 mg/kg (81). SCCS o spojini ni izdala posebnega mnenja, o alergenosti spojine je znanih malo podatkov. Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za šest receptorjev, to so AR, AR an, ER β, GR, TR α in TR β.

Farnezol je brezbarvna ali bledorumena viskozna tekočina z nežnim cvetličnim vonjem (82). Podana peroralna akutna toksičnost znaša LD₅₀ (peroralno, podgane) 6000 mg/kg, dermalna akutna toksičnost pa LD₅₀ (dermalno, zajci) >5000 mg/kg. Je znan alergen, vendar je zabeleženih le nekaj primerov, v katerih je farnezol povzročitelj alergijskih reakcij (63). Ker vpliva na mevalonatno pot metabolizma, se preučuje njegovo delovanje kot antioksidant in njegovo delovanje kot kardioprotektant (83). Farnezol naj bi vplival tudi na protein-kinazne signalne poti in induciral apoptozo celic raka na prostati (84). Program ED ga uvršča v rumeni razred vezave za tri receptorje, to so AR an, TR α in TR β.

Linalol je brezbarvna tekočina s srednje izrazitim cvetličnim vonjem in pridihom citrusov. Podana peroralna akutna toksičnost znaša LD₅₀ (peroralno, podgane) 2790 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 5610 mg/kg (85). Komisija SCCS je o linalolu izdala posebno mnenje, v katerem so zapisali, da je za alergijske reakcije odgovoren produkt avtooksidacije linalola in njegove nečistote. Čisti linalol povzroči bistveno manj reakcij. Ponovna ocena alergenosti linalola ni dala bistveno drugačnih podatkov. Dovoljena koncentracija linalola zato ostaja 0,001 % v izdelkih, ki se ne odstranijo, ali 0,01 % v izdelkih, ki se izperejo (86). V raziskavi, opravljeni na miših, so dokazali delovanje linalola na PPAR α kot direktni ligand za ta receptor in njegov vpliv na metabolizem maščob. Po peroralni aplikaciji linalola je prišlo do zmanjšanja vrednosti trigliceridov in kopičenja maščob v celicah zaradi regulacije genov PPAR α. Z utišanjem ekspresije PPAR α je linalol zmanjšal tudi oksidacijo maščobnih kislin (87). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Benzil benzoat je brezbarvna viskozna tekočina z nežnim balzamičnim vonjem. Podana peroralna akutna toksičnost znaša LD₅₀ (peroralno, podgane) 2800 mg/kg, dermalna LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 4000 mg/kg (88). Je znan alergen, vendar poročajo o malo primerih

alergijskih reakcij. Benzil benzoat je tudi glavna sestavina perujskega balzama, kjer je znanih več primerov alergijskih reakcij (63). Komisija SCCS o spojini ni izdala posebnega mnenja. V eni od raziskav so preučevali razvojno toksičnost benzil benzoata na podganah in dokazali, da benzil benzoat lahko prehaja placento in povzroči znatne spremembe v biokemijskih parametrih in razvoju placentе ter ploda (89). Benzil benzoat in njegovi derivati naj bi imeli tudi vpliv na hipertenzijo in delovali na angiotenzinske receptorje ter zavrli pojav hipertenzije (90). Program ED uvršča benzil benzoat v rumeni razred vezave za tri receptorje, to so AR an, TR α in TR β .

Citronelol je brezbarvna ali blede rumena tekočina, ki daje srednje izrazit cvetlični vonj. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) je 3450 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 2650 mg/kg (91). Je znan alergen, vendar je poročil o alergijskih reakcijah malo (63). Komisija SCCS o spojini ni izdala posebnega mnenja. Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, in sicer AR an.

Heksil cinamal je rumena tekočina z vonjem po cvetlicah. Podatki o toksičnosti spojine niso znani (92). Znanih je nekaj primerov alergijskih reakcij pri ljudeh z atopijskim dermatitisom. V študiji, kjer so preučevali spojino kot pozitivno kontrolo za napovedno testiranje in primerjali dve metodi določanja kontrolnih spojin, so ugotovili, da ima dišava šibek potencial za povzročanje alergijskih reakcij pri koncentracijah, ki smo jim običajno izpostavljeni (93). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Limonen oziroma *d-limonen* je brezbarvna ali bledorumena tekočina, s srednje izrazitim vonjem po citrusih. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 4400 -5600 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >5000 mg/kg (94). Komisija SCCS v splošnem mnenju o dišavah navaja, da so močni alergeni oksidirani produkti limonena, ki povzročajo alergijske reakcije pri 1-2 % ljudi z atopijskim dermatitisom (63). Limonen naj bi se zato uporabljal kot dišava, kadar ima najmanj prisotnih peroksidov, kar se lahko doseže tudi z dodajanjem antioksidantov. Produkti naj bi imeli peroksidno število manjše od 20 mmol/l, zato da ima čim manj oksidiranih produktov in s tem manjšo alergenost (95). Limonen drugače nima mutagenega, karcinogenega ali nefrotoksičnega delovanja. Raziskujejo njegovo uporabo za raztapljanje žolčnih kamnov in zdravljenju gastroezofagealnega refluksa, rezultati klinične faze zdravljenja raka pa kažejo, da limonen vpliva tudi na raka na dojki ter kolorektalnega raka, saj je dokazano povzročil mirovanje

bolezni za 3 oz. 6 mesecev (96). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Metil heptin karbonat ali *metil-2-oktinoat* je brezbarvna tekočina z močnim, sadno-zeliščnim vonjem (97). Podatki o toksičnosti niso znani. Komisija SCCS je izdala posebno mnenje, v katerem potrjuje omejitev koncentracije spojine in varno uporabo v mejnih koncentracijah, še vedno pa ga glede na IFRA standard uvrščamo med močne alergene (63). Kadar je v KI skupaj z metil oktin karbonatom, njuna skupna koncentracija zaradi podobnosti substanc ne sme presegati 0,01 %. Čeprav je po mnenju SCCS spojina, ki redko povzroči alergijske reakcije pa je močan alergen z velikim potencialom za alergijske reakcije (63, 98). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Alfa-izometil ionon je brezbarvna do bledorumena tekočina s srednje izrazitim cvetličnim vonjem. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) znašata >5000 mg/kg (99). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za tri receptorje, to so AR an, TR α in TR β .

Evernia Prunastri ali *ekstrakt hrastovega mahu* pridobivamo iz lišaja *Evernia prunastri*. Ima zelo močan alergen potencial in je pogosto vzrok za pojav alergijskih reakcij. Izvleček ima zelo kompleksno kemijsko sestavo in vsebuje številne spojine. Za alergijske reakcije so najverjetneje odgovorne spojine atranorin, kloroatranorin, usninska kislina, fumaroprotocetrarna kislina in everninska kislina (100). Te spojine smo preverili tudi s programom ED, poleg njih pa še etil hematoma, etil klorohematoma (ti dve spojini nastaneta iz atranola in kloroatranola pri transesterifikaciji z etanolom), atranol in kloroatranol. Program ED uvrsti spojine v rumen razred vezave za 5 različnih receptorjev, to so AR an, ER α , GR, TR α in TR β . Program ED uvrsti atranorin v oranžni razred vezave za en receptor, to je AR an. Razvrstitev posameznih spojin je prikazana v Preglednici 3.

SCCS je o izvlečku izdala več različnih mnenj (poleg skupnega mnenja za 26 dišav). Leta 2004 je podala mnenje, da kloroatranol in atranol kot sestavini ekstrakta ne smeta biti prisotni v KI, saj sta odgovorna za veliko pojavnost kontaktnih alergij (101). Ker sta oba ekstrakta pridobljena iz lišajev, je veliko produktov mešanica obeh ekstraktov, ekstrakta hrastovega mahu in ekstrakta drevesnega mahu. Po priporočilih kodeksa IFRA naj bi se uporabljal čisti ekstrakt hrastovega mahu, če pa sta prisotna oba, ju navedemo kot eno sestavino in upoštevamo ustrezno koncentracijo, ki skupno ne sme presegati 0,1%. Pri krpičnem testiranju, kjer izvleček sestavlja tudi dišavno mešanico za testiranje, se je alergijska reakcija

pojavi pri 11,7 -13,2 % testirancev, pri tistih z atopijskim dermatitisom pa pri 2,2 - 2,6 %. Čeprav ekstrakt sestavlja več spojin, še ni jasno, katera od njih je glavni alergen (100, 101).

Preglednica 3: Razvrstitev spojin, ki sestavljajo izvlečka hrastovega in drevesnega mahu, po razredih vezave glede na rezultate programa ED.

	EVERNINSKA KISLINA	USNINSKA KISLINA	ATRANORIN	KLOROATRANORIN	ETIL HEMATOMAT	ETIL KLOROHEMATOMAT	ATRANOL	KLOROATRANOL	ABIETINSKA KISLINA	DEHIDROABIETINSKA KISLINA
AR	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Orange
AR an	Yellow	Yellow	Orange	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Orange	Yellow
ER α	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red
ER α an	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Orange	Green
ER β	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow
ER β an	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green
GR	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow
GR an	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
LXR α	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow
LXR β	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
PPAR α	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
PPAR β	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
PPAR γ	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
RXR α	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
TR α	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
TR β	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Orange

Evernia Furfuracea ali ekstrakt drevesnega mahu prav tako pridobivamo iz lišaja *Evernia prunastri*. Tudi ta ima močan alergen potencial, saj vsebuje iste spojine kot ekstrakt hrastovega mahu. Poleg njih vsebuje še ostanke smolnih kislin, med katerimi sta najbolj problematični abietinska in dehidroabietinska kislina (DHA). Abietinska kislina v prečiščeni obliki ni alergena, vendar hitro vstopi v proces avtooksidacije kjer nastane alergeni hidroperoksid (102). Dehidroabietinska kislina je predmet številnih študij, kjer preučujejo njeno delovanje na receptorje. V eni od študij so že ugotovili, da dehidroabietinska kislina aktivira PPAR α in PPAR γ in tako vpliva na metabolizem maščob ter vnetne procese (103, 104). Program ED uvršča abietinsko kislino v rumeni razred vezave za 5 receptorjev, to so AR, ER β , GR, LXR α in TR β . V oranžni razred vezave jo uvršča za 2 receptorja, AR an in ER α an, prav tako pa za 2 receptorja uvršča spojino v rdeči razred vezave, in sicer za

receptorja ER α in ER β an. Dehidroabietinsko kislino pa uvršča v rumeni razred vezave za 7 receptorjev, to so AR an, ER β , GR, LXR α , LXR β , PPAR β in TR α . V oranžni razred vezave uvršča spojino za dva receptorja, AR in TR β , ter v rdeči razred vezave za en receptor, to je ER α . Rezultati so prikazani v Preglednici 3.

4.2 REZULTATI PROGRAMA ED IN NEKATERI TOKSIKOLOŠKI PODATKI ZA DIŠAVE Z OMEJENO UPORABO IZ KODEKSA IFRA STANDARDOV, KI NISO NAVEDENE V BAZI PODATKOV TEDX

Program ED uvrsti vseh 115 spojin v vmesna razreda vezave za vsaj en receptor. 75 spojin uvrsti v vmesni razred vezave za en receptor, 19 spojin za dva receptorja in 21 spojin za tri ali več receptorjev. Za receptorje GR an, LXR α , LXR β , PPAR α , PPAR β , PPAR γ in RXR α program ED ne napove vezave spojin v vmesna razreda.

V rdeči razred vezave uvrsti program ED eno spojino, to je furanoevdesma-1,3-dien, ki je sestavina dišave opoponaks. V rdeči razred vezave jo uvrsti za receptor AR an.

V nadaljevanju podajamo splošne in osnovne toksikološke podatke o pregledanih spojinah, natančno uvrstitev programa ED glede interakcij z receptorji ter nekatere druge literaturne podatke o hormonskem delovanju spojin.

Anhidrid očetne kisline (produkt reakcije z 1,5,10-trimetil-1,5,9-ciklododekatrienom) je dišava z vonjem po lesu in ambri. Podatki o toksičnosti spojine niso znani (105). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za tri receptorje: AR an, ER α in GR.

Acetilirano olje vetiverja je dišava z vonjem po lesu, ambri in grenivki. Podatki o toksičnosti spojine niso znani (106). Spojine, ki predstavljajo največje deleže v dišavi so kusimol, (E)-izovalencenol in vetiselinolol (107). Kusimol in vetiselinolol program ED uvršča v rumeni razred vezave za štiri receptorje (AR, ER β , TR α in TR β) ter v oranžni razred vezave za receptor AR an. Spojino (E)-izovalencenol pa program ED uvršča v oranžni razred vezave za receptorja AR in AR an, v rumeni razred vezave pa za receptorje ER α , ER β , TR α in TR β .

Alil fenoksiacetat je spojina s srednje izrazitim sadnim vonjem. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 475 μ l/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 820 μ l/kg (108). Spojina spada v skupino alilnih estrov, za katere v kodeksu IFRA

standardov velja posebna specifikacija o vsebnosti prostih alilnih alkoholov. Njihova koncentracija zaradi dražečega učinka naj ne bi presegala 0,1% (53). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Eterično olje korenine angelike daje vonj po jantarovini. Podana peroralna akutna toksičnost za spojino znaša LD₅₀ (peroralno, podgane) 11160 mg/kg, dermalna akutna toksičnost pa LD₅₀ (dermalno, zajci) 2200 mg/kg (109). Spojine, ki v največjem deležu sestavljajo eterično olje so δ-3-karen, α-pinen in limonen (110). Limonen smo testirali v sklopu dišav iz Priloge III. Zaradi fototoksičnega učinka se lahko uporablja v KI tako, da je skupna koncentracija furanokumarinov in podobnih substanc v končnem izdelku največ 1 ppm (95). Vse tri spojine program ED uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Olje bergamotke je dišava, ki daje srednje izrazit vonj po citrusih. Podana peroralna akutna toksičnost za podgane LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 11520 mg/kg, dermalna akutna toksičnost ni znana (111). Spada med fototoksične spojine, zato komisija SCCS omejuje uporabo v KI tako, da je lahko največja koncentracija bergamotke in ostalih furokumarinov največ 1 ppm (95). Glavne sestavine spojine so linalil acetat, limonen in linalol (112). Vse tri spojine program ED uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Eterično olje grenkega pomarančevca daje vonj po citrusih, predvsem pomarančah z nežnim pridihom cvetlic. Spada med fototoksične spojine, zato IFRA omejuje uporabo na koncentracijo vseh prisotnih furokumarinov največ 1 ppm. Podana peroralna akutna toksičnost za spojino LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša >5000 mg/kg, podana dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa znaša >10000 mg/kg (95, 113). Spojine, ki so v eteričnem olju prisotne v največjem deležu so limonen, citral, dekanaldehid in mirken (114). Program ED vse spojine uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Alfa-butil cimetni aldehid je dišava s srednje izrazitim cvetličnim vonjem. Peroralna akutna toksičnost za spojino LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 4400 mg/kg, za dermalno akutno toksičnost pa LD₅₀ (dermalno, zajci) >5000 mg/kg (115). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za dva receptorja, to sta AR an in TR α.

3-(3-terc-butilfenil)-2-metilpropanal ali krajše *m-BMHCA* je dišava s cvetličnim vonjem po lilijah. O alergijskih reakcijah na spojino je malo podatkov, da je spojina potencialni alergen, se domneva predvsem zaradi podobnih strukturnih elementov, kot jih imajo druge spojine, ki

povzročijo alergijske reakcije. Podatki o toksičnosti spojine niso znani (53). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za tri receptorje, to so AR an, GR in TR α .

p-terc-butyl-dihidro cimetni aldehyd ali *bourgeonal* ima srednje izrazit cvetlični vonj po ciklamah. Podana peroralna akutna toksičnost za spojino LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 2700 mg/kg, dermalna toksičnost podana za zajce LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 5000 mg/kg (116). Komisija SCCS je izdala mnenje o spojini in največji dovoljeni koncentraciji spojine v KI, ki naj ne bi presegala 0,6% (95). Spojina ima agonistično delovanje na receptor OR1D2, ki se nahaja na človeških spermatogenih celicah. Preučuje se uporaba konjugatov spojine *bourgeonal* v diagnostičnih metodah ugotavljanja raka na prostati (117). Hkrati pa naj bi spojina vplivala tudi na plodnost moških in kemotakso spermijev (118). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za dva receptorja, AR an in TR α .

Karvon je spojina, ki se pojavlja v obliki dveh enantiomerov. D-karvon ima vonj po kumini, L-karvon pa po meti. Spojina ima nizek potencial alergenosti. Podana vrednost peroralne akutne toksičnosti LD₅₀ (peroralno, podgane) je 1640 mg/kg, podatki o dermalni akutni toksičnosti na zajcih niso znani (119). Program ED jo uvršča v rumeni razred vezave za receptor AR an.

Cimetni aldehyd dimetil acetal je spojina z ostrim začimbnim vonjem po cimetu. O alergenosti spojine je znanih malo podatkov. Peroralna akutna toksičnost za spojino LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 3700 mg/kg, podana dermalna akutna toksičnost za zajce LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >5000 mg/kg (120). Program ED jo uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Cinamil nitril je dišava z začimbnim vonjem po cimetu. O alergenosti spojine je znanih malo podatkov. Znani so podatki za peroralno akutno toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane), ki znaša 4150 mg/kg (121). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za receptor AR an.

Eterično olje kumine ima izrazit začimbnj vonj. Podana vrednost peroralne akutne toksičnosti LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 2500 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 3560 mg/kg (122). Spada med fototoksične spojine, zato je uporaba v KI, ki se uporabljajo na koži izpostavljeni soncu, omejena na 0,4 % (54, 95). Eterično olje kumine sestavlja več spojin, največji delež predstavljajo kuminaldehyd, p-menta-1,4-dien-7-al, α

terpinen, limonen in linalol (123). Program ED vse spojine uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, in sicer AR an.

Kuminaldehid je spojina z izrazitim zeliščnim in začimbnim vonjem po kumini. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 1390 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 2800 mg/kg (124). Podatkov o alergenosti spojine je malo. Preučuje se pomen spojine v vnetnih procesih in njeno protivnetno delovanje kot inhibitor lipooksigenaz (125). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Ciklamen aldehid je spojina z nežnim cvetličnim vonjem po ciklamah. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 3810 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >5000 mg/kg (126). V IFRA kodeksu je zabeležena specifikacija, da ciklamen aldehid ne sme vsebovati več kot 1,5 % ciklamen alkohola (53). Program ED uvršča spojino v rumen razred vezave za dva receptorja, to sta AR an in TR α .

Ciklopentadekanolid je spojina z izrazitim vonjem po mošusu in ambri. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) znašata >5000 mg/kg (127). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Dibenzil eter je spojina z nežnim rastlinskim vonjem s cvetličnim podtonom geranij. Podana peroralna akutna toksičnost znaša LD₅₀ (peroralno, podgane) 4300 mg/kg, dermalna akutna toksičnost za zajce ni podana (128). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za dva receptorja, to sta AR an in TR α .

Dihidroksumarin je spojina, ki se nahaja v semenu tropskega drevesa tonke in ima značilen sladek vonj karamele. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša >5000 mg/kg, dermalna akutna toksičnost za zajce ni podana (129). Po posebnem mnenju komisije SCCS o spojinah, ki se ne bi smele uporabljati kot dišave v KI, bi morala biti uporaba dihidroksumarina prepovedana, zaradi potencialne preobčutljivosti na spojino (130). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

1-(5,5-dimetil-1-cikloheksen-1-il)pent-4-en-1-on ima vonj po travi in pridih sadnega ter cvetličnega vonja. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 2901 mg/kg, dermalna akutna toksičnost za zajce ni znana (131). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za 3 receptorje: AR an, TR α in TR β .

2,2-dimetil-3-(3-tolil)propan-1-ol ali *majantol* je spojina s srednje izrazitim cvetličnim vonjem po lilijah. Spojina je izkazala velik potencial alergnosti pri krpičnem testiranju s spojino. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša >5000mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >2000 mg/kg (132). V IFRA standardih je zabeleženo, da se lahko spojina uporablja kot dišavna sestavina samo, če nima prisotnih organoklorovih spojin oz. skupna vrednost klora ne sme presegati 25 ppm (53). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za dva receptorja, to sta AR an in TR α

Estragol je spojina s sladkim zeliščnim vonjem po janežu. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 1230 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >5000 mg/kg (133). V IFRA standardih je zabeleženo, da skupna koncentracija estragola v končnem izdelku ne sme presegati 0,2 % v parfumih in 0,01 % v drugih KI. Spojina dokazano povzroča tumorje, vendar je potrebno razlikovati delovanje estragola, kadar ga zaužijemo peroralno ali uporabimo dermalno, saj so encimski procesi na koži manjši (53). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

2-etoksi-4-metilfenol je spojina s srednje močnim vonjem po vaniliji. Podatki o akutni toksičnosti niso znani (134). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Para-etilbenzaldehyd je spojina s sadnim vonjem. Podana je peroralna toksičnost za podgane, ki znaša LD₅₀ (peroralno, podgane) 1970 mg/kg (135). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Furfural je spojina z vonjem po mandljih. Podana peroralna akutna toksičnost znaša (peroralno, podgane) 65 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 620 mg/kg. V IFRA standardih je kot kritičen efekt spojine navedena karcinogenost. Komisija SCCS je izdala dve mnenji o spojini. V prvem mnenju, izdanem leta 2004 je zapisano, da furfural povzroča alergijske reakcije in fotosenzibilnost na koži. Prav tako je furfural označen kot karcinogen, vendar so po testiranju na živalih in oceni tveganja zaključili, da ob izpostavljenosti najvišjim dovoljenim koncentracijam ne predstavlja vidnega tveganja. Po pregledu novih dokazov so leta 2012 izdali mnenje, da koncentracija furfurala v KI omejena na največ 10 ppm ne predstavlja tveganja za uporabnika (136, 137). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Olje grenivke je dišava z vonjem po citrusih. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) znašata >5000 mg/kg. V IFRA kodeksu je kot kritičen efekt navedena fototoksičnost spojine, v mnenju SCCS pa je zapisano da se spojina lahko uporablja v KI, če v končnem izdelku koncentracija furokumarinov ne presega 1 ppm (95). Glavne spojine, ki sestavljajo eterično olje, so limonen, β-mirken, α- in β-pinen, α-terpinen in linalol (138). Program ED vse navedene sestavne spojine uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

2-heptiliden ciklopentanon je relativno neznana spojina, znani niso niti podatki o akutni toksičnosti. Program ED jo uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Trans-2 heksenal je spojina z izrazitim vonjem po sveže pokošeni travi. Podana peroralna akutna toksičnost znaša LD₅₀ (peroralno, podgane) 780 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 600 mg/kg (139). Komisija SCCS spojino uvršča med spojine, ki se lahko uporabljajo v KI pod pogojem, da ne presegajo določene koncentracije v končnem KI. Ta je po IFRA kodeksu največ 0,002 % (53, 95). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

2- Heksiliden ciklopentanon, znan tudi kot *jasmonal* je spojina z izrazitim cvetličnim vonjem in zeliščnim podtonom. Po mnenju komisije SCCS iz leta 2003 koncentracija spojine v končnem izdelku ne sme presegati 0,06 %. V testiranjih se je ta koncentracija izkazala za varno, pri koncentraciji 1 % pa so se že pojavile preobčutljivostne reakcije. Peroralna in dermalna akutna toksičnost nista podani (140). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za receptor AR an.

Heksil salicilat je spojina z vonjem po zeliščih in cvetlicah. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) znašata >5000 mg/kg (141). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

p-izobutil-alfa-metil-hidroksicinamaldehyd je spojina s srednje izrazitim cvetličnim vonjem. Peroralna in dermalna akutna toksičnost nista podani (142). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za dva receptorja, to sta AR an in TR α.

Izobutil N-metilantranilat je spojina s srednje izrazitim sadnim vonjem. Potencialno škodljivi učinki spojine lahko nastopijo zaradi tvorbe nitrozaminov, zato morajo biti uporabniki

obveščeni o prisotnosti te spojine. Peroralna in dermalna akutna toksičnost nista podani (143). Program ED uvršča spojine v rumeni razred vezave za receptor AR an.

Izociklocitral je spojina s srednje izrazitim vonjem po travi, lesu in zeliščih. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 4500 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >5000 mg/kg (144). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za receptor AR an.

Izociklogeraniol je spojina s srednje izrazitim pikantnim vonjem s pridihom lesa, zelišč in cvetlic. Peroralna in dermalna akutna toksičnost nista podani (145). Na podlagi testiranja alergnosti je koncentracija spojine v končnem KI omejena na 0,5 % (95). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Absolut jasmina vrste *Jasminum Grandiflorum* je dišava z značilnim vonjem po jasminu. Ima izrazit vonj s sladkim pridihom sadja. Kemijska sestava absoluta je zelo raznolika, zajema spojine kot so linalol, benzil acetat, benzil alkohol, fitol, nerolidol in 3,7,11,15-tetrametil heksadekan-3-ol. Podana je peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane), ki znaša >5000 mg/kg (146). Program ED uvršča nerolidol in 3,7,11,15-tetrametil heksadekan-3-ol v rumeni razred vezave za dva receptorja, AR an in TR α . Spojino fitol uvršča v rumeni razred vezave za 3 receptorje, AR an, TR α in TR β . Ostale spojine uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Absolut jasmina vrste *Jasminum Sambac* ima značilen vonj po jasminu, vendar za razliko od vrste *Jasminum Grandiflorum* ni tako nežen in sladek. Spojine, ki sestavljajo absolut, so linalol, benzil acetat, metil benzoat, α -farnezen, indol, metil jasmonat in številne druge. Podatki o akutni toksičnosti spojine niso podani (147). Program ED uvršča vse spojine v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Eterično olje limone ima značilen vonj po citrusih. Spojine, ki v največjem deležu sestavljajo eterično olje so limonen, β -pinen in γ -terpinen (148). Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 2840 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >5000 mg/kg (149). Ker gre za dišavo, ki lahko povzroči fototoksične učinke, se lahko uporablja v KI, če je končna skupna koncentracija furanokumarinov največ 1 ppm (95). Program ED vse tri spojine uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Eterično olje limete ima prav tako značilen vonj po citrusih. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci)

znašata >5000 mg/kg (150). Deluje lahko fototoksično, zato je lahko v KI le, če skupna koncentracija furokumarinov v končnem izdelku ne presega 1 ppm (95). Spojine, ki v največjem deležu sestavljajo eterično olje limete, so α -pinen, limonen, geranial in mirken. Vse spojine program ED uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Perila aldehyd oziroma *p-menta-1,8-dien-7-al* je spojina z izrazitim zeliščnim vonjem in pridihom začimb. Glede na rezultate testiranj preobčutljivosti največja koncentracija v KI ne sme presegati 0,1%. Podana peroralna akutna toksičnost za podgane znaša LD₅₀ (peroralno, podgane) 1720 mg/kg, dermalna akutna toksičnost za zajce ni podana (151). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Mentadien 7-metil format ali *izobergamat* je spojina s srednje izrazitim cvetličnim vonjem. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 3568 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >5000 mg/kg (152). Na podlagi testiranj je največja dovoljena koncentracija izobergamata v KI 0,1 % (95). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

p-Metoksibenzaldehid ali tudi *anisaldehid* je spojina z značilnim, sladkim vonjem po janežu. Podane vrednosti peroralne akutne toksičnosti LD₅₀ (peroralno, podgane) so različne in znašajo od 1510-3210 mg/kg. Dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) znaša >5000 mg/kg (53). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

o-Metoksicinamaldehyd je spojina z značilnim, ostrim vonjem po cimetu. Podani peroralna LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalna LD₅₀ (dermalno, zajci) akutna toksičnost znašata >5000 mg/kg (154). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Metoksi diciklopentadien karboksaldehid ali *scental* je spojina z vonjem po morju in pridihom cvetic. Po priporočilih naj njegova največja koncentracija v končnem KI ne bi presegala 0,5 %. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 2800 mg/kg in dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) >2000 mg/kg (155). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

4-Metoksi-alfa-metilbenzenpropanal je spojina s srednje izrazitim vonjem po janežu in komarčku. Podani peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalna akutna

toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) znašata >5000 mg/kg (156). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

2-Metoksi-4-metilfenol ali *p-krezol* je spojina z ostrim začimbnim vonjem po vaniliji in klinčkih. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 740 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) ni podana (157). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Alfa-metil-1,3-benzodioksol-5-propionaldehid ali *MMDHA* je spojina s srednje izrazitim cvetličnim vonjem s pridihom svežine. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 3600 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >2000 mg/kg (158). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za dva receptorja, to sta AR an in TR α .

Alfa-metil cimetni aldehyd je spojina s srednje močnim začimbnim vonjem po cimetu. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 2050 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >5000 mg/kg (159). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Metil evgenol je spojina z značilnim začimbnim vonjem po cimetu in klinčkih. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 810 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >2025 mg/kg (160). Komisija SCCS je o metil evgenolu izdala posebno mnenje, v katerem je zapisano, da metil evgenol ne sme biti samostojno dodan v KIm ampak le, če je naravno prisoten v katerem od dodanih eteričnih olj. Tudi takrat njegova koncentracija ne sme presegati 0,01% v parfumu, 0,004% v toaletni vodi, 0,002% v drugih izdelkih, ki se nanašajo na kožo in 0,001% v izdelkih, ki se izperejo. Ocena tveganja je bila opravljena na podlagi študije karcinogenosti, opravljene na podganah (161). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

6-Metil-3,5-heptadien-2-on je spojina z vonjem po začimbah, cimetu in kokosu. Peroralna in dermalna akutna toksičnost nista znani (162). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an. Komisija SCCS je izdala posebno mnenje, v katerem je zabeleženo, da koncentracija spojine v končnem izdelku ne sme presegati 0,002 %. Ta koncentracija naj ne bi povzročila preobčutljivostnih reakcij (140).

Metil iononi predstavljajo mešanico izomerov: *metil- α -ionon*, *metil- β -ionon*, *α -izo metil ionon*, *1-(2,6,6-trimetil-2-cikloheksen-1-il)pent-1-en-3-on*, *alfa-izometil ionon*, *izometil- β -*

ionon. Mešanica izomerov ima svojo CAS številko, prav tako vsak posamezni izomer. Spojine dajejo vonj po lesu ali cvetlicah. Podana peroralna toksičnost za mešanico izomerov LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 4590 mg/kg (164). Spojino alfa-izometil ionon smo predstavili v sklopu spojin iz Priloge III. Program ED uvršča spojino metil- α -ionon v rumeni razred vezave za 2 receptorja, to sta AR an in TR β . Spojino izo-metil- β -ionon uvršča v rumeni razred vezave za 4 receptorje: AR, AR an, TR α in TR β . Preostale 3 spojine program ED uvršča v rumeni razred vezave za 3 receptorje, to so AR an, TR α in TR β .

Metil-N-metilantranilat je spojina s srednje izrazitim, sladkim cvetličnim vonjem. Koncentracija spojine je zaradi fototoksičnosti omejena na 10% v končnem KI, ki se nanaša na kožo izpostavljeno soncu (ne velja za izdelke, ki se izperejo). Spojina ima tudi potencial za tvorbo nitrozaminov, zato morajo biti uporabniki obveščeni o prisotnosti te dišave v izdelku. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) za spojino znaša 3380 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 5000 mg/kg (165). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Metil beta-naftil keton je spojina s srednje izrazitim sladkim, cvetličnim vonjem. Koncentracija spojine v KI je zaradi fototoksičnosti omejena na 0,2 %. Peroralna LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalna LD₅₀ (dermalno, zajci) akutna toksičnost nista znani (166). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za 3 receptorje: AR an, TR α in TR β .

Metil oktin karbonat je spojina z izrazitim vonjem po travi, cvetlicah in sadju. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 2220 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 5000 mg/kg (167). Njena koncentracija v KI ne sme presegati 0,01%. Če je uporabljena v kombinaciji z metil heptin karbonatom, je lahko njegova koncentracija 0,002 %, skupna koncentracija pa največ 0,01 % (95). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

3-Metil-2-(pentoksi)ciklopent-2-en-1-on je spojina z relativno malo znanimi podatki, podatki o akutni peroralni in dermalni toksičnosti niso znani. Spojina ni navedena v bazi podatkov Cosing. Program ED jo uvršča v rumen razred vezave za en receptor, to je AR an.

p-Metiltetrahidrokinolin je spojina z zelo izrazitim vonjem po živalih, ambri in usnju. Spojina ima potencial za tvorbo nitrozaminov, zato je potrebno uporabnike obvestiti, da je prisotna v izdelku. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 500 mg/kg,

podatkov o dermalni akutni toksičnosti ni (168). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

2-Nonin-1-al dimetil acetal je spojina s svežim in sladkim vonjem po travi ter vijolicah. Lahko se jo uporablja kot nadomestek metil heptin karbonata in metil oktin karbonata. Podani peroralna LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalna LD₅₀ (dermalno, zajci) akutna toksičnost znašata >5000 mg/kg (169). O spojini ni znanih veliko podatkov in ni zabeležena v bazi podatkov Cosing. Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Notkaton ima srednje izrazit vonj po citrusih, predvsem grenivki. V IFRA standardih je zabeleženo, da mora imeti spojina, kadar se uporablja kot dišava vsaj 98% stopnjo čistosti in temperaturo taljenja 32°C. IFRA določa tudi metode določanja čistosti spojine notkaton. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša >8000 mg/kg, podana dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >3000 mg/kg (170). Spojina se pogosto uporablja kot učinkovit repelent, preučujejo pa tudi vpliv notkatona na PPAR receptorje in posledično vpliv na shranjevanje maščob in telesno maso (171). Program ED uvršča spojino v oranžni razred vezave za receptor AR an in v rumeni razred vezave za šest receptorjev: AR, ER β, ER β an, GR, TR α in TR β.

OTNE ali *1-(1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftalenil)etanon* je spojina s srednje izrazitim vonjem po lesu. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša >5000 mg/kg, prav tako je dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) >5000 mg/kg (172). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

1-okten-3-il acetat je spojina s srednje izrazitim svežim, zeliščnim vonjem. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 850 mg/kg, podana dermalna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >5000 mg/kg (173). Komisija SCCS je izdala posebno mnenje o spojini, ki glede na IFRA standarde ne sme presegati koncentracije 0,3 % v končnem KI (95). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Opoponaks ali *sladka mirta* ima sladek, balzamičen vonj. Peroralna in dermalna akutna toksičnost nista podani. Glavni dve spojini, ki ga sestavljata sta furanoevdesma-1,3-dien in trans-β-ocimen. Furanoevdesma-1,3-dien program ED uvršča v rdeči razred vezave za receptor AR an, v oranžni razred vezave za receptor AR in v rumeni razred vezave za

receptorje ER α , ER β , GR, TR α in TR β . Trans- β -ocimen pa v rumeni razred vezave za receptor AR an. Komisija SCCS je za opoponaks izdala posebno mnenje, v katerem so zapisali, da z besedo opoponaks poimenujemo različne izvlečke rastline *Commiphora Erythraea Glabrescens* in da ima ta rastlina alergen potencial. Zato je najvišja koncentracija dišave v izdelku omejena na 0,6 % (174).

1-(2,4,4,5,5-pentametil-1-ciklopenten-1-il)etan-1-on je spojina z malo znanimi podatki, tudi podatkov o akutni toksičnosti spojine ni. Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Perujski balzam oziroma njegovi ekstrakti dajejo vonj po vaniliji in cimetu. Podana vrednost peroralne akutne toksičnosti LD₅₀ (peroralno, podgane) je >5000 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >10000 mg/kg (175). Glavne sestavine so spojine benzil cinamat, benzil benzoat in nerolidol (176). Benzil cinamat in benzil benzoat smo predstavili pri spojinah iz Priloge III. SCCS je o perujskem balzamu izdala posebno mnenje v katerem prepoveduje uporabo surovega perujskega balzama kot dišavo, lahko pa se uporabljajo destilati in ekstrakti vendar je lahko njihova najvišja koncentracija v končnem KI 0,4 % (177). Program ED uvršča nerolidol v rumeni razred vezave za dva receptorja, to sta AR an in TR α .

Fenilacetaldehid je spojina z zelo izrazitim vonjem po travi in hijacintah. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 1550 mg/kg, podana dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >5000 mg/kg (178). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

3-Fenilbutiraldehid je spojina z zelo izrazitim vonjem po travi in hijacintah. Peroralna in dermalna akutna toksičnost nista podani (179). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

2-Fenilpropionaldehid je spojina s srednje močnim vonjem po travi in cvetlicah. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 2800 mg/kg, dermalna akutna toksičnost za zajce LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >5000 mg/kg (180). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

3-Propiliden ftalid je spojina z zelo izrazitim zeliščnim vonjem po zelenu in javorju. Peroralna akutna toksičnost za podgane LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 1650 mg/kg, podana dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa >2500 mg/kg (181).

Koncentracija spojine v končnem KI ne sme presegati 0,01 % (95). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za tri receptorje, to so AR an, GR in TR α .

Ketoni vrtnice ali rožni ketoni zajemajo 14 različnih spojin: damascenon, β -damascenon, α -damaskon, trans- α -damaskon, cis- α -damaskon, cis- β -damaskon, trans- β -damaskon, δ -damaskon, trans,trans- δ -damaskon, izodamaskon (visoki α), izodamaskon (kvaliteta standarda), izodamaskon (nespecifičen izomer), γ -damaskon in β -damaskon. Rezultate programa ED smo prikazali v Preglednici 4. IFRA za spojine cis- α -damaskon, trans- β -damaskon, izodamaskon (visoki α), damascenon, δ -damaskon, cis- β -damaskon in α -damaskon omejuje koncentracijo v končnem izdelku na 0,02 % če so prisotne posamezno ali v kombinaciji (95). Za 3 spojine so podane peroralne akutne toksičnosti LD₅₀ (peroralno, podgane): za spojino izodamaskon (visoki α) znaša 6300 mg/kg, za γ -damaskon >2000 mg/kg in za spojino trans- β -damaskon 2920 mg/kg (182, 183, 184).

Preglednica 4: Razvrstitev ketonov vrtnice v razrede vezave glede na rezultate programa ED.

	DAMASCENON	β -DAMASCENON	α -DAMASKON	TRANS- α -DAMASKON	CIS- α -DAMASKON	CIS- β -DAMASKON	TRANS- β -DAMASKON	δ -DAMASKON	TRANS, TRANS - δ -DAMASKON	IZODAMASKONE (VISOKI α)	IZODAMASKON (STANDARD)	IZODAMASKON (NESPECIFIČEN IZOMER)	γ -DAMASKON	β -DAMASKON
AR														
AR an														
ER α														
ER α an														
ER β														
ER β an														
GR														
GR an														
LXR α														
LXR β														
PPAR α														
PPAR β														
PPAR γ														
RXR α														
TR α														
TR β														

Olje rutice ima srednje izrazit zeliščni vonj. Podana vrednost za peroralno akutno toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalno akutno toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) je >5000 mg/kg (185). Spojine, ki v največjem deležu sestavljajo olje rutice so 2-undekanon, 2-heptanol acetat in α -pinen (186). Zaradi potencialne fototoksičnosti je potrebno paziti na

skupno koncentracijo furokumarinov v izdelkih z oljem rutice. Ta ne sme presegati 1 ppm (95). Program ED vse tri spojine uvrsti v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Sklareol ima nežen, balzamičen vonj. Kot dišava se lahko uporablja le, če njegova stopnja čistosti dosega 98%. Podana vrednost za peroralno akutno LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalno akutno toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) sta >5000 mg/kg (187). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za dva receptorja, to sta AR an in GR.

Olje in izvleček tagetesa dajeta vonj po zeliščih in sadju. Podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 3700 mg/kg, podana dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, podgane) pa >5000 mg/kg (188). Glavne spojine, ki predstavljajo njuno sestavo, so dihidrotageton, E-ocimen in tageton (189). Program ED vse tri spojine uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Izvleček listov čajevca vsebuje različne koncentracije številnih spojin, kar je odvisno od gojenja in sušenja rastline. Od tega je odvisen tudi vonj, ki ga daje izvleček. S programom ED smo preverili spojine kofein, teobromin in galno kislino (190). Podatki o akutni toksičnosti niso znani. Vse tri spojine program ED uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

o,m,p-Metil-benzaldehid ali *tolualdehid* oziroma njihova mešanica, so spojine z intenzivnim sladkim vonjem po sadju. Peroralni akutni toksičnosti LD₅₀ (peroralno, podgane) za spojini p-tolualdehid in m-toluadehid sta 1600 mg/kg, za mešanico izomerov pa 2250 mg/kg. Vrednost dermalne akutne toksičnosti LD₅₀ (dermalno, zajci) je znana le za spojino p-tolualdehid in znaša 2500 mg/kg (191, 192). Program ED vse tri spojine uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

2,6,6-Trimetilcikloheks-1,3-dienil metanal ali *safranal* je spojina z intenzivnim zeliščnim vonjem in pridihom cvetlic ter tobaka. Podatkov o akutni toksičnosti za spojino ni (193). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Izvleček verbene ima srednje izrazit vonj po citrusih, travi in zeliščih. Vrednosti za peroralno akutno toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalno akutno toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) sta enaki in znašata 5000 mg/kg (194). Sestavljajo ga različne spojine, v največjem deležu pa so to citral A (geranial), citral B (neral) in limonen (195). Komisija SCCS je za verbeno izdala več različnih mnenj. V mnenju iz leta 2000 prepoveduje uporabo olja verbene kot dišavo zaradi potencialne preobčutljivosti. Leta 2001 pa glede na IFRA smernice

dovoljuje uporabo absoluta verbene, vendar v najvišji koncentraciji 0,2 % (95, 130). Vse tri spojine program ED uvršča v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

Izvleček ylang-ylanga s cvetličnim vonjem vsebuje številne spojine, med njimi tudi linalol, geraniol, benzil acetat in D-germakren, ki smo jih preverili s programom ED (196). Vrednosti peroralne akutne toksičnosti LD₅₀ (peroralno, podgane) in dermalne akutne toksičnosti LD₅₀ (dermalno, zajci) sta >5000 mg/kg (197). Spojino D-germakren uvršča program ED v rumeni razred vezave za štiri receptorje, to so AR, ER β, TR α in TR β, ter v oranžni razred vezave za receptor AR an. Vse ostale spojine uvršča program ED v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an.

4.3 SPOJINE, NAVEDENE V BAZI PODATKOV TEDX IN SKLADNOST UVRŠČANJA DIŠAV MED HM S PROGRAMOM ED IN BAZO TEDX

Baza podatkov TEDX nam kot HM navaja skupno 8 spojin od 150 preiskovanih. Te spojine so izoevgenol, benzil salicilat, cinamal, butilfenil metilpropional, 5-acetil-1,1,2,3,3,6-heksametil indan (AHMI), benzaldehid, 6,7-dihidro-1,1,2,3,3-pentametil-4(5H)-indanon (DPMI) in eterično olje melise. Podatki so skladni ali delno skladni le za spojine AHMI, DPMI, izoevgenol in benzil salicilat. Za ostale spojine se podatki razlikujejo. V bazi podatkov TEDX nekatere spojine navajajo kot HM, vendar preko drugačnega mehanizma delovanja in ni nujno, da predvidevajo delovanje spojine na hormonski sistem preko receptorjev, navedenih v programu ED.

Izoevgenol je brezbarvna do rumena bistra tekočina z značilnim vonjem po klinčkih. Podana akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 1560 mg/kg, vrednost dermalne za zajce ni podana (198). Izoevgenol je eden najpogostejših povzročiteljev alergij. Poleg tega, da je del dišavne mešanice, ki se uporablja za diagnosticiranje alergij na dišave, so ga preučevali tudi v študijah, kjer so preučevali toksičnost posameznih dišav. Izoevgenol je povzročil alergijske reakcije kar 63% testiranim pri koncentraciji 0,02 % izoevgenola v etanolu. To je po priporočilih IFRA standardov tudi največja koncentracija izoevgenola, ki naj bi bila prisotna v KI (63, 95). Navedba v bazi podatkov TEDX je podprta s študijo, kjer so skupno testirali 202 različnih spojin in dokazali vezavo izoevgenola na rekombinantni AR. Afiniteto vezave so izražali z relativno vezavno afiniteto (RBA, Relative binding affinity). RBA >1 pomeni močno vezavo, 1>RBA>0,01 pomeni srednje močno vezavo in 0,01>RBA>0,0001

šibko vezavo. Vrednost RBA za izoevgenol znaša 0,0015, kar pomeni, da ima izoevgenol šibko afiniteto za vezavo na AR (199). Program ED uvrsti izoevgenol v rumeni razred vezave za en receptor, to je AR an. Rezultati programa ED se ujemajo s podatkovno bazo TEDX.

Benzil salicilat je brezbarvna ali blede rumena viskozna tekočina balzamičnega vonja. V KI se uporablja tudi kot UV filter. Peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) znaša 2227 mg/kg, dermalna akutna toksičnost LD₅₀ (dermalno, zajci) pa 14150 mg/kg (200). Podatki o benzil salicilatu v študijah se razlikujejo. V eni od raziskav, ki je zajela vse rezultate krpičnih testov z benzil salicilatom, so ugotovili, da ima ta dišava zelo majhen potencial, da povzroči preobčutljivostne reakcije, zato je varna za uporabo (201). V neki drugi študiji pa je bil benzil salicilat povzročitelj kar 75 % alergijskih reakcij (63). Program ED uvršča benzil salicilat v rumeni razred vezave za štiri receptorje in oranžni razred vezave za en receptor. V rumeni razred vezave ga uvršča za receptorje AR, ER β, TR α in TR β, v oranžni razred pa za receptor AR an. V bazi podatkov TEDX je benzil salicilat naveden kot potencialni HM. Navedba je podprta s 5 študijami. V eni od študij so dokazali *in vitro* estrogensko aktivnost benzil salicilata na MCF7 človeških celicah raka na dojki, njegovo sposobnost, da izpodrine naravni ligand estradiol iz receptorja, poveča ekspresijo genov in poveča rast estrogensko odvisnih MCF7 celic (202). V študiji, kjer so preučevali hormonsko aktivnost UV filtrov, so prav tako dokazali antiestrogensko delovanje, vendar tudi antiandrogeno delovanje benzil salicilata (203). Pri preučevanju vseh salicilatnih estrov so celo odkrili, da ima benzil salicilat večjo estrogensko jakost kot bisfenol A (BPA), ki je eden najbolj znanih HM, ki se vežejo na estrogenski receptor (204). Rezultati programa ED se s podatkovno bazo TEDX ujemajo le delno za receptorja AR in ER β. Podatkov o vezavi spojine na TR α in TR β nismo našli.

Cinamal ali cinamaldehyd je rumena viskozna tekočina z ostrim in močnim začimbnim vonjem. Podani vrednosti za akutno toksičnost znašata LD₅₀ (peroralno, podgane) 2220 mg/kg in dermalno LD₅₀ (dermalno, zajci) 0,59 ml/kg (205). Je dobro znan alergen, nahaja se v mešanici dišav za krpične teste in je odgovoren za 5-36 % reakcij (63). Program ED ga uvršča v rumeni razred vezave za receptor AR an. V podatkovni bazi TEDX je naveden kot potencialni HM, kar je podprto z dvema člankoma o toksičnosti cinamala. V prvi študiji so testirali učinke cinamala na noseči podgani in ugotovili, da ima ta večji vpliv na plod kot na odraslo žival, saj so opazili številne spremembe v razvoju ploda (206). V drugi navedeni študiji pa so primerjali toksičnost cinamala, ki so ga dajali podganam v dveh različnih oblikah: v obliki mikrokapsul ali direktno skozi cevko. Obema potema zaužitja pa so bili

skupni učinki: hipoplastične spremembe reproduktivnih organov in spolnih žlez ter spremembe velikosti organov (207). Kljub temu pa naj bi cinamal imel tudi protivnetno, protimikrobno, antioksidativno, protitumorno delovanje, hkrati pa naj bi vplival tudi na vrednosti maščob in sladkorja v krvi. To so dokazali v dveh študijah, najprej na miših in nato še na človeških celičnih linijah. Cinamal naj bi preko ekspresije na PPAR γ in PPAR δ ter RXR uravnaval občutljivost na inzulin, β -oksidacijo maščobnih kislin in nalaganje maščob v skeletnih mišicah in maščobnem tkivu (208, 209). Podatki programa ED se ne ujemajo s podatki iz baze TEDX, saj ti predvidevajo delovanje spojine kot HM preko drugih mehanizmov.

Butilfenil metilpropional ali *lilial* je brezbarvna ali bledorumena viskozna tekočina s cvetličnim vonjem. Vrednost peroralne akutne toksičnosti znaša LD₅₀ (peroralno, podgane) 1390 mg/kg, dermalna akutna toksičnost pa LD₅₀ (dermalno, zajci) >5000 mg/kg (210). Znanih je nekaj primerov, kjer je lilial povzročil alergijske reakcije pri bolnikih z atopijskim dermatitisom (63). Program ED ga uvršča v rumeni razred vezave za 2 receptorja, to sta AR an in TR α . Baza podatkov TEDX navaja lilial kot potencialni HM. To potrjuje raziskava, v kateri so dokazali *in vitro* estrogensko aktivnost benzil salicilata, benzil benzoata in butilfenil metilpropionala v MCF7 celicah raka na dojki. Spojine so delno izpodrinile naravni ligand iz ER α in ER β , v višjih koncentracijah pa dvignile proliferacijo MCF7 rakavih celic. S tem so dokazali, da te spojine povzročijo estrogenski odziv v celicah raka na dojki. Za potrditev, da pride do estrogenskega odziva tudi v modelih *in vivo*, pa so potrebne dodatne raziskave. Te bi dokazale penetracijo spojin skozi kožo in njihov vstop v tkiva ter vpliv spojine na pojavnost raka na dojki (202). Rezultati programa ED se ne ujemajo z navedbo v podatkovni bazi TEDX.

5-Acetil-1,1,2,3,3,6-heksametil indan ali krajše *AHMI* je spojina z vonjem po mošusu. Peroralna in dermalna akutna toksičnost nista podani. Zaradi fototoksičnih lastnosti spojine je koncentracija v izdelkih, ki se uporabljajo na koži, omejena na 2 % (211). Program ED uvršča spojino v vmesna razreda vezave za 5 receptorjev. V rumeni razred vezave jo uvršča za receptorje GR, ER α , TR α in TR β , v oranžni razred vezave pa za receptor AR an. Baza podatkov TEDX navaja spojino kot potencialni HM. Kot dokaz navaja raziskavo, v kateri so *in vitro* dokazali, da policiklični mošusi, kamor spada tudi dišava AHMI, agonistično delujejo na receptor ER α in antagonistično na receptor AR (212). Rezultati programa ED se z navedbo v podatkovni bazi TEDX ujemajo le delno za receptorje AR an in ER α . Člankov, ki bi potrjevali vezavo na receptorje GR, TR α in TR β nismo našli.

Benzaldehid je dišava z izrazitim sadnim vonjem po mandljih in češnji. Podani sta dve vrednosti za peroralno akutno toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane), ki znašata 1300 mg/kg in 2850 mg/kg (213). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za receptor AR an. V bazi podatkov TEDX je spojina navedena kot potencialni HM. To dokazuje raziskava, v kateri so morske prašičke izpostavili acetaldehidu in benzaldehidu. V koncentracijah, katerim smo izpostavljeni tudi ljudje, sta pokazala številne dražeče učinke, vendar pa je izpostavljenost benzaldehidu kvečjemu ublažila učinke in zmanjšala alergijske odgovore, predvsem napade astme. Za ugotovitev mehanizma, preko katerega benzaldehid ublaži vnetne procese, so potrebne nadaljnje raziskave (214). Rezultati programa ED se ne ujemajo z navedbo v bazi podatkov TEDX, saj ta domneva delovanje spojine kot HM preko drugih mehanizmov in ne preko vezave na receptor AR an.

Kašmeran (6,7-dihidro-1,1,2,3,3-pentametil-4(5H)-indanon ali DPMI) je spojina s srednje izrazitim vonjem po lesu in mošusu. Za spojino je podana peroralna akutna toksičnost LD₅₀ (peroralno, podgane) 2901 mg/kg, dermalna akutna toksičnost ni podana (215). Program ED uvršča spojino v rumeni razred vezave za tri receptorje: AR, AR an in TR β. V bazi podatkov TEDX je naveden kot potencialni HM, saj spada v skupino policikličnih mošusov, ki agonistično delujejo na receptor ER α in antagonistično na receptor AR (212). Rezultati programa ED se delno ujemajo z navedbo v bazi podatkov TEDX. Spojina ima dokazano delovanje na AR an in ER α, nismo pa našli dokazov o delovanju spojine na receptor TR β. Prav tako program ED ne predvideva vezave spojine na receptor ER α.

Eterično olje melise ima vonj po citrusih in zeliščih. Peroralna in dermalna akutna toksičnost nista podani. Glavne spojine, ki sestavljajo eterično olje so geraniol, neral in citronelal. Program ED vse tri spojine uvršča v rumeni razred vezave za receptor AR an. V bazi podatkov TEDX je dišava navedena kot potencialni HM, kar je podprto z raziskavo v kateri so na ovarijskih celicah kitajskega hrčka dokazali, da melisa preprečuje vezavo hormona TSH na receptor, tako da vpliva na receptor in na hormon. Domnevajo, da melisa spremeni lastnosti proteinov na TSH, zato ima hormon spremenjeno konfiguracijo ter velikost in se ne more vezati na receptor. Preprečuje tudi vezavo protiteles na receptor (216). Rezultati programa ED se ne ujemajo z navedbo v bazi podatkov TEDX. Ta predvideva delovanje spojine na TR, program ED pa na receptor AR an.

5 ZAKLJUČEK

Namen magistrske naloge je bil pregledati dišave, dovoljene za uporabo v KI, s prosto dostopnim napovednim programom Endocrine Disruptome. V ta namen smo s programom preverili 150 različnih spojin, od teh jih 115 pripada dišavam iz kodeksa IFRA standardov in 35 dišavam iz Priloge III Uredbe št. 1223/2009. Dobljene rezultate smo primerjali z bazo podatkov TEDX in o spojinah poiskali tudi druge ustrezne toksikološke podatke in omejitve v uporabi. Rezultate smo pridobili za vse spojine.

Zaključki, do katerih smo prišli v raziskavi:

- Med 150 spojinami program ED v rdeči razred vezave uvršča 3 spojine, ki sta sestavini dišav, navedenih v Prilogi oz. IFRA standardih. To sta abietinska in dehidroabietinska kislina kot sestavina ekstrakta hrastovega mahu ter furanoevdesma-1,3-dien kot sestavina dišave opoponaks. S tem smo potrdili 1. hipotezo, da so med dišavami, dovoljenimi za uporabo v KI v EU, tudi take, za katere program ED napoveduje visoko verjetnost vezave za vsaj eno vrsto receptorjev.
- Med 150 spojinami program ED nobene od spojin ne uvrsti v zeleni razred vezave za vse receptorje. S tem smo ovrgli 2. hipotezo, da so med dišavami, dovoljenimi za uporabo v KI tudi spojine, za katere program ED ne napove vezave na preučevane jedrne receptorje.
- Med 26 dišavami iz Priloge III Uredbe št. 1223/2009 v bazi podatkov TEDX najdemo 4 dišave. To so izoevgenol, benzil salicilat, cinamal in butilfenil metilpropional. Med 115 spojinami, ki spadajo med dišave ali sestavine dišav iz kodeksa IFRA standardov najdemo v bazi podatkov TEDX 4 dišave. To so 5-acetil-1,1,2,3,3,6-heksametil indan (AHMI), benzaldehid, 6,7-dihidro-1,1,2,3,3-pentametil-4(5H)-indanon (DPMI) in eterično olje melise. Ker baza podatkov TEDX med 150 spojinami kot HM navaja le 8 spojin, ne moremo ustrezno oceniti napovednosti programa ED. Rezultati programa ED z bazo podatkov TEDX se sicer ujemajo za spojine AHMI, DPMI (delno), izoevgenol in benzil salicilat (delno). Glede na to primerjavo rezultatov ne moremo v celoti potrditi 3. hipoteze, da so rezultati programa ED skladni s podatki v bazi podatkov TEDX. Podatkov za potrditev hipoteze je premalo in se precej razlikujejo, zato ne moremo oceniti napovednosti programa ED.
- Glede na rezultate, ki smo jih dobili s programom ED, imajo vse spojine potencialno endokrino delovanje, zato ne moremo trditi, da so spojine popolnoma varne za

uporabo, še posebej, če jih ne uporabljamo po predpisih. Ker ne moremo oceniti napovednosti programa ED in nam lahko rezultati služijo le kot ocena, ali je spojina potencialni HM, bi morali spojine preveriti še z metodami *in vitro*, da bi lahko potrdili naše ugotovitve.

6 LITERATURA IN VIRI

1. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/hormone_disrupting_20130219/en/
(dostopno 28. 2. 2017)
2. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/HTML/?uri=OJ:L:2009:342:FULL>
(dostopno 28. 2. 2017)
3. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75342/1/9789241503761_eng.pdf?ua=1
(dostopno 1. 3. 2017)
4. Guyton A, Hall J, Textbook of Medical physiology, 12th ed, Elsevier, Philadelphia, 2011
5. <https://www.endocrineweb.com/endocrinology/about-endocrine-system> (dostopno 1. 3. 2017)
6. Shlomo M., Com P.M., Endocrinology Basic and Clinical Principles, 2nd edition, Humana Press, New Jersey, 2005, 3-49
7. <http://www.hormone.org> (dostopno 1. 3. 2017)
8. Larsen, Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition, Elsevier, United States of America, 2003, 1-10
9. <http://www.hormone.org> (dostopno 1. 3. 2017)
10. Germain P, Staels B, Dacwuet C., Spedding M., Laudet V., Overview of nomenclature of nuclear receptors, Pharmacological reviews 2006, 58(4), 685-704
11. https://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear_receptor (dostopno 1. 3. 2017)
12. Olefsky J.M., Nuclear receptor minireview series, The Journal of Biological Chemistry 2001, 27(40), 36863-36864
13. Mangelsdorf D., Thummel C, Beato M., Herrlich P., Schütz G., Umesono K., Blumberg B., Kastner P., Mark M., Chambon P., Evans R., The nuclear receptor superfamily: The second decade, Cell 1995, 83(6), 835-839
14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Rang and Dale's Pharmacology, 7th edition, Elsevier, London, 2012
15. Gao W.m Bohl C., Dalton J., Chemistry and structural biology of androgen receptor, Chemical Reviews 2005, 105(9), 3352-3370
16. http://wiki.fkkt.uni-lj.si/index.php/Receptorji_za_estrogene (dostopno 3. 3. 2017)
17. Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, Enmark E, Petterson K, Warner M, Gustafsson J, Mechanisms of Estrogen Actions, Physiological Reviews 2001, 81, 1535-1565

18. Dahlman-Wright K., Cavailler V., Fuqua S., Craig Jordan V., Katzenellenbogen J., Korach K., Maggi A., Muramatsu M., Parker M., Gustafsson J., International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen Receptors, *Pharmacological Reviews* 2006, 58(4), 773-781
19. Pengxiang H, Vikas C, Fraydoon R, Structural overview of the nuclear receptor superfamily: Insights into Physiology and Therapeutics, *Annual Review of Physiology* 2010, 72, 247-272
20. Oakley R, Cidlowski J, The biology of the glucocorticoid receptor: New signaling mechanisms in health and disease, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013, 132(5), 1033-1044
21. Kadmiel M., Cidlowski J., Glucocorticoid receptor signaling in health and disease, *Trends in Pharmacological Sciences* 2013, 34(9), 518-530
22. Moran C, Chatterjee K, Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha, *Best Practice&Research: Clinical Endocrinology&Metabolism* 2015, 29(4), 647-657
23. Flamant F, Baxter J, Forrest D, Refetoff S, Samuels H, Scanlan T, Vennström B, Samarut J, International Union of Pharmacology. LTX. The Pharmacology and Classification of the Nuclear Receptor Superfamily: Thyroid Hormone Receptors, *Pharmacological Reviews* 2006, 58, 705-711
24. Górniak-Grygiel B., Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review, *Nutrition Journal* 2013, 13-17
25. Tyagi S, Gupta P, Singh Saini A, Kaushal C, Sharma S, The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases, *Journal of advanced Pharmaceutical Technology&Research* 2011, 2(4), 236-240
26. Szanto A, Narkar V, Shen Q, Uray I P, Davies PJA, Nagy L, Retinoid X receptors: Exploring their (patho)physiological functions, *Cell Death and Differentiation* 2004, 11, 126-143
27. Zhao C, Dahlman-Wright K, Liver X in cholesterol metabolism, *Journal of Endocrinology* 2010, 204, 233-240
28. <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-edsp-overview> (dostopno 4. 3. 2017)
29. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice L, Hauser R, Prins G, Soto A, Zoeller T, Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement, *The Endocrine Reviews* 2009, 30(4), 293-342

30. Gore C A, Crews D, Doan L, La Merrill M, Patisaul H, Zota A, Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) – A guide for public interest organizations and policy-makers, Endocrine Society, USA, 2014, 1-76
31. Sue Marty M, Carney E, Rowlands JC, Endocrine Disruption: Historical Perspectives and Its Impact on the future of Toxicology Testing, Toxicological Sciences 2010, 120, 93-108
32. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf
(dostopno 10. 3. 2017)
33. <https://www.greenfacts.org/en/endocrine-disruptors/endocrine-disruptors.htm> (dostopno 4. 3. 2017)
34. Stumm-Zollinger E, Fair GM: Biodegradation of steroid hormones, WaterPollut Control Fed 1965, 37, 1506-1510
35. <https://coastchiropracticlove.wordpress.com/2017/02/26/minimising-your-exposure-to-hormone-disruptors/> (dostopno 12. 3. 2017)
36. <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/> (dostopno 4. 3. 2017)
37. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/endodis_en.htm
(dostopno 6. 3. 2017)
38. <https://www.quora.com/Fragrances-What-is-the-difference-between-perfume-eau-de-toilette-and-cologne> (dostopno 7. 3. 2017)
39. Mitsui T., New cosmetic science, Elsevier, Amsterdam, 1997, 99-146
40. <https://www.fda.gov/cosmetics/productsingredients/ingredients/ucm388821.htm>
(dostopno 10. 3. 2017)
41. Salvador A, Chisvert A, Analysis of Cosmetic Products, 2nd edition, Elsevier, Amsterdam, 2007, 243-250
42. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_073.pdf
(dostopno 25. 3. 2017)
43. Sell C, The Chemistry of Fragrances: From Perfumer to Consumer, 2nd edition, RSC Publishing, Kent, 2006, 24-51
44. Salvador A, Chisvert A, Analysis of Cosmetic Products, 2nd edition, Elsevier, Amsterdam, 2007, 243-250
45. http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-677_sl.htm (dostopno 10. 3. 2017)
46. <http://eur-ex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:sl:PDF>
(dostopno 27. 2. 2017)

47. <http://www.ozs.si/TabId/278/Default.aspx?ArticleId=2328> (dostopno 27. 2. 2017)
48. <http://endocrinedisruptome.ki.si/> (dostopno 1. 2. 2017)
49. Kolšek K, Mavri J, Sollner Dolenc M, Gobec S, Turk S: Endocrine Disruptome – An open source prediction tool for assessing Endocrine Disruption potential through nuclear receptor binding, *Journal of Chemical information and modeling* 2014, 54 (4), 1254–1267
50. <http://www.daylight.com/dayhtml/doc/theory/theory.smiles.html> (dostopno 27. 2. 2017)
51. <https://sl.wikipedia.org/wiki/SMILES> (dostopno 27. 2. 2017)
52. <https://www.omicsgroup.org/journals/panassay-interference-compounds-pains-warning-signs-in-biochemicalpharmacological-evaluations-2167-0501-1000e173.pdf> (dostopno 2. 3. 2017)
53. <http://www.ifraorg.org/> (dostopno 1. 2. 2017)
54. <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/> (dostopno 2. 3. 2017)
55. <http://www.chemspider.com/> (dostopno 2. 3. 2017)
56. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (dostopno 3. 3. 2017)
57. <http://www.thegoodscentscompany.com/> (dostopno 2. 3. 2017)
58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.FAQs> (dostopno 10. 6. 2017)
59. <http://endocrinedisruption.org/about-tedx/about> (dostopno 3. 3. 2017)
60. <http://endocrinedisruption.org/> (dostopno 3. 3. 2017)
61. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1001012.html> (dostopno 21. 3. 2017)
62. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1623625#section=Top> (dostopno 22. 3. 2017)
63. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out93_en.pdf (dostopno 22. 3. 2017)
64. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1001652.html> (dostopno 22. 3. 2017)
65. <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB03119> (dostopno 22. 3. 2017)
66. <http://www.cosmeticsinfo.org/ingredient/cinnamyl-alcohol-0> (dostopno 22. 3. 2017)
67. Moss E, Debeuckelaere C, Berl V, Elbayed K, Mousallieh FM, Namer IJ, Lepoittevin JP, In Situ Metabolism of Cinnamyl Alcohol in Reconstructed Human Epidermis: New Insights into the Activation of This Fragrance Skin Sensitizer, *Chemical Research in Toxicology* 2016, 29(7), 1172-1178
68. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1003432.html> (dostopno 25. 3. 2017)

69. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Citral#section=Top> (dostopno 25. 3. 2017)
70. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1004992.html> (dostopno 25. 3. 2017)
71. Yulia A, Muhammad R, Leonardus BS, Muhammas H, Enade P, Structure-based design of eugenol analogs as potential estrogen receptor antagonists, *Bioinformatics* 2012, 8(19), 901-906
72. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1000972.html> (dostopno 26. 3. 2017)
73. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1030791.html> (dostopno 29. 3. 2017)
74. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1003832.html> (dostopno 3. 4. 2017)
75. <https://www.fragrantica.com/notes/Coumarin-259.html> (dostopno 3. 4. 2017)
76. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_061.pdf (dostopno 3. 4. 2017)
77. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1006992.html> (dostopno 3. 4. 2017)
78. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1515651.html> (dostopno 3. 4. 2017)
79. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_007.pdf (dostopno 3. 4. 2017)
80. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1001252.html> (dostopno 5. 4. 2017)
81. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1014312.html> (dostopno 5. 4. 2017)
82. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1005092.html> (dostopno 5. 4. 2017)
83. Szűcs G, Murlasits Z, Török S, Kocsis GF, Pálóczi J, Görbe A, Csont T, Csonka C, Ferdinandy P, Cardioprotection by farnesol: role of the mevalonate pathway, *Cardiovascular drugs and therapy* 2013, 27(4), 269-277
84. Park JS, Kwon JK, Kim HR, Kim HJ, Kim BS, Jung JY, Farnesol induces apoptosis of DU 145 prostate cancer cells through the PI3K/Akt and MAPK pathways, *International Journal of Molecular Medicine* 2014, 33(5), 1169-1176
85. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1007872.html> (dostopno 6. 4. 2017)
86. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out248_en.pdf (dostopno 5. 4. 2017)
87. Jun HJ, Lee JH, Kim J, Jia Y, Kim KH, Hwang KY, Yun EJ, Do KR, Lee SJ, Linalool is a PPAR α ligand that reduces plasma TG levels and rewires the hepatic transcriptome and plasma metabolome, *Journal of lipid research* 2014, 55(6), 1098-1110
88. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1001672.html> (dostopno 6. 4. 2017)
89. Developmental toxicity of benzyl benzoate in rats after maternal exposure throughout pregnancy, *Environmental toxicology* 2014, 29(1), 40-53

90. Ohno O, We M, Koyama T, Yazawa K, Mura E, Matsumoto H, Ichino T, Yamada K, Nakamura K, Yamaguchi K, Ishida J, Fukamizu A, Uemura D, Inhibitory effects of benzyl benzoate and its derivatives on angiotensin II-induced hypertension, *Bioorganic&medicinal chemistry* 2008, 16(16), 7843-7852
91. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1007032.html> (dostopno 9. 4. 2017)
92. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1095561.html> (dostopno 9. 4. 2017)
93. Basketter D, White IR, McFadden JP, Kimber I, Hexyl cinnamal: consideration of skin-sensitizing properties and suitability as a positive control., *Cutaneous and ocular toxicology* 2015, 34(3), 227-231
94. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1013772.html> (dostopno 9. 4. 2017)
95. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out150_en.pdf (dostopno 26. 3. 2017)
96. Sun J., D-Limonene: Safety and Clinical Applications, *Alternative Medicine Review* 2007, 12(3), 259-264
97. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1468531.html> (dostopno 10. 4. 2017)
98. Vølund Hesterberg M, Vigan M, Duus Johansen J, Active sensitization and contact allergy to methyl 2-octynoate, *Contact Dermatitis* 2010, 62(2), 97-101
99. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1594721.html> (dostopno 10. 4. 2017)
100. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out124_en.htm (dostopno 10. 4. 2017)
101. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_073.pdf (dostopno 25. 3. 2017)
102. Juolain D, Tabacchi R, Lichen extracts as raw materials in perfumery. Part 2: treemoss, *Flavour and fragrance journal* 2009, 24, 105-116
103. Kang MS, Hirai S, Goto T, Kuroyanagi K, Lee JY, Uemura T, Ezaki Y, Takahashi N, Kawada T, Dehydroabietic acid, a phytochemical, acts as ligand for PPARs in macrophages in adipocytes to regulate inflammation, *Biochemical and biophysical Research Communications* 2008, 369(2), 333-338
104. Takahashi N, Yao R, Kang MS, Senda M, Ando C, Nishimura K, Goto T, Hirai S, Ezaki Y, Kawada T, Dehydroabietic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor- γ and stimulates insulin-dependent glucose uptake into 3T3-L1 adipocytes., *Biofactors* 2011, 37(4), 309-314
105. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1000961.html> (dostopno 11. 4. 2017)
106. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1006201.html> (dostopno 18. 4. 2017)

107. Belhassen E, Baldovini N, Brevard H, Meierhenrich UJ, Unravelling the Scent of Vetiver: Identification of Character-Impact Compounds, *Chemistry&Biodiversity* 2014, vol 11, 1821-1842
108. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1028371.html> (dostopno 18. 4. 2017)
109. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/es1022792.html> (dostopno 18. 4. 2017)
110. Nivinskiene O, Butkiene E, Mockute D, Changes in the chemical composition of essential oil of *Angelica archangelica* L. roots during storage, 2003
111. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/es1039621.html> (dostopno 19. 4. 2017)
112. Nabiha B, Abdelfatteh EO, Faten K, Hervé C, Moncef CM, Chemical Composition of Bergamot (*Citrus Bergamia* Risso) Essential Oil obtained by Hydrodistillation, *Journal of Chemistry and Chemical Engineering* 2010, 4(4), 60-62
113. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/es1009381.html> (dostopno 20. 4. 2017)
114. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=41394 (dostopno 20. 4. 2017)
115. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1013171.html> (dostopno 20. 4. 2017)
116. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1023831.html> (dostopno 21. 4. 2017)
117. Sturzu A, Sheikh S, Echner H, Nägele T, Deeg M, Schwentner C, Horger M, Ernemann U, Heckl S, Novel bourgeonal fragrance conjugates for the detection of prostate cancer, *Investigational New Drugs* 2013, 31(5), 1151-1157
118. Sinding C, Kemper E, Spornraft-Ragaller P, Hummel T, Decreased perception of bourgeonal may be linked to male idiopathic infertility, *Chemical Senses* 2013, 38(5), 439-445
119. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1399011.html> (dostopno 21. 4. 2017)
120. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1017111.html> (dostopno 21. 4. 2017)
121. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1417701.html> (dostopno 21. 4. 2017)
122. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/es1016101.html> (dostopno 23. 4. 2017)
123. Baser KHC, Kürkçuoğlu M, Özek T, Composition of the Turkish Cumin Seed Oil, *Journal of Essential Oil research* 1992, 4, 133-138
124. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1004031.html> (dostopno 24. 4. 2017)
125. Tomy MJ, Dileep KV, Prasanth S, Preethidan DS, Sabu A, Sadastivan C, Haridas M, Cuminaldehyde as a lipoxygenase inhibitor: in vitro and in silico validation, *Applied biochemistry and biotechnology* 2014, 174(1), 388-397
126. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1004112.html> (dostopno 24. 4. 2017)

127. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1004211.html> (dostopno 24. 4. 2017)
128. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1012651.html> (dostopno 25. 4. 2017)
129. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1001531.html> (dostopno 25. 4. 2017)
130. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out116_en.pdf
(dostopno 26. 4. 2017)
131. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1003151.html>
132. Heisterberg MV, Johansen JD, Contact allergy to trimethyl-benzenepropanol (Majantol®), Contact dermatitis 2009, vol 61(6), 360-361
133. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1013251.html> (dostopno 27. 4. 2017)
134. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1096541.html> (dostopno 28. 4. 2017)
135. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1038111.html> (dostopno 28. 4. 2017)
136. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out279_en.pdf
(dostopno 29. 4. 2017)
137.
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_083.pdf
(dostopno 29. 4. 2017)
138. Okunowo WO, Oyedeji O, Afolabi LO, Matanmi E, Essential Oil of Grape Fruit (Citrus paradisi) Peels and its antimicrobial activities, American Journal of Plant Sciences 2013, 4(4), 1-9
139. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1013831.html> (dostopno 5. 5. 2017)
140. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out252_en.pdf
(dostopno 5. 5. 2017)
141. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1002751.html> (dostopno 18. 6. 2017)
142. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1418091.html> (dostopno 5. 5. 2017)
143. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1045201.html> (dostopno 5. 5. 2017)
144. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1020591.html> (dostopno 7. 5. 2017)
145. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1006901.html> (dostopno 7. 5. 2017)
146. <https://explorepharma.wordpress.com/2010/10/15/jasminum-grandiflorumjasminum-grandiflorum/> (dostopno 8. 5. 2017)
147. Rout. PK, Naik SN, Rao YR, Composition of Absolutes of Jaminumsambac L. Flowers Fractionated with Liquid CO₂ and Methanol and Comparison with Liquid CO₂ extract, Journal of Essential Oil Research 2008, 22(5), 398-406

148. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernandez-Lopez J, Perez-Alvarez J, Chemical Composition of Mandarin (*C. reticulata* L.), Grapefruit (*C. paradisi* L.), Lemon (*C. limon*)
149. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/es1014872.html> (dostopno 18. 6. 2017)
150. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/es1618901.html> (dostopno 18. 6. 2017)
151. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1399441.html> (dostopno 11. 5. 2017)
152. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1046231.html> (dostopno 18. 6. 2017)
153. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1001272.html> (dostopno 12. 5. 2017)
154. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1006091.html> (dostopno 18. 6. 2017)
155. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1006071.html> (dostopno 12. 5. 2017)
156. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1023691.html> (dostopno 13. 5. 2017)
157. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1020341.html> (dostopno 14. 5. 2017)
158. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1007732.html> (dostopno 18. 6. 2017)
159. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1011051.html> (dostopno 18. 6. 2017)
160. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1008291.html> (dostopno 18. 6. 2017)
161. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out126_en.htm (dostopno 14. 5. 2017)
162. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1004501.html> (dostopno 14. 5. 2017)
163. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1006551.html> (dostopno 18. 6. 2017)
164. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1006551.html> (dostopno 18. 6. 2017)
165. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1004392.html> (dostopno 14. 5. 2017)
166. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1033571.html> (dostopno 16. 5. 2017)
167. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1008392.html> (dostopno 18. 6. 2017)
168. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1010351.html> (dostopno 17. 5. 2017)
169. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1001971.html> (dostopno 17. 5. 2017)
170. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1005641.html> (dostopno 17. 5. 2017)
171. Murase T, Misawa K, Haramizu S, Minegishi Y, Hase T, Nootkatone, a characteristic constituent of grapefruit, stimulates energy metabolism and prevents diet-induced obesity by activating AMPK. *American Journal of Physiology* 2010, 299(2), 266-275
172. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1020612.html> (dostopno 18. 5. 2017)
173. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1006551.html> (dostopno 18. 6. 2017)
174. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_025b.pdf (dostopno 18. 5. 2017)
175. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rs1000271.html> (dostopno 18. 6. 2017)

176. <http://ayurvedicoils.com/tag/chemical-constituents-of-balsam-peru-oil> (dostopno 20. 5. 2017)
177. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_055.pdf (dostopno 20. 5. 2017)
178. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1009932.html> (dostopno 18. 6. 2017)
179. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1010011.html> (dostopno 20. 5. 2017)
180. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1006391.html> (dostopno 21. 5. 2017)
181. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1016911.html> (dostopno 21. 5. 2017)
182. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1023021.html> (dostopno 18. 6. 2017)
183. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1429911.html> (dostopno 18. 6. 2017)
184. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1000881.html> (dostopno 18. 6. 2017)
185. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/es1034441.html> (dostopno 18. 6. 2017)
186. Bouabidi W, Hanana M, Gargouri S, Amri I, Fezzani T, Ksontini M, Jamoussi B, Hamrouni L, Chemical composition, phytotoxic and antifungal properties of *Ruta chalepensis* L essential oil, *Natural product research* 2015, 29(9), 864-868
187. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1018631.html> (dostopno 23. 5. 2017)
188. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/ab1067311.html> (dostopno 18. 6. 2017)
189. Shirazi MT, Gholami H, Kavooosi G, Rowshan V, Tafsiry A, Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities of *Tagetes minuta* and *Ocimum basilicum* essential oils, *Food, Science and Nutrition* 2014, 2(2), 146-155
190. <http://tea-beverage.blogspot.si/2009/01/tea-and-its-chemical-constituents.html> (dostopno 23. 5. 2017)
191. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1004561.html> (dostopno 18. 6. 2017)
192. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1003422.html> (dostopno 18. 6. 2017)
193. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1016371.html> (dostopno 23. 5. 2017)
194. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/ab1051641.html> (dostopno 18. 6. 2017)
195. Ibrahim ME, Essential oils Isolated from Leaves of Egyptian *Verbena triphylla* L Herb using different extraxtion methods, *International Journal of Pharmtech research* 2016, 9(4), 1-7
196. Tan LTH, Lee LH, Yin WF, Chan CK, Abdul Kadir H, Chan KG, Traditional uses, phytochemistry, and bioactivities of *Cananga odorata* (Ylang-Ylang), *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015, 2015, 1-30
197. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/es1012152.html> (dostopno 18. 6. 2017)
198. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1006911.html> (dostopno 26. 3. 2017)

199. Fang H, Tong W, Branham WS, Moland CL, Dial SL, Hong H, Xie Q, Perkins R, Owens W, Sheehan DM, Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor, *Chemical Research in toxicology* 2003, 16(10), 1338-1358
200. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1001792.html> (dostopno 29. 3. 2017)
201. Kohrman KA, Booman KA, Dorsky J, Rothenstein AS, Sedlak RI, Steltenkamp RJ, Thompson GR, Benzyl salicylate: a survey of consumer patch-test sensitization, *Food and chemical toxicology* 1983, 21-6, 741-4
202. Charles AK, Darbre PD, Oestrogenic activity of benzy salicylate, benzyl benzoate and butyphenylmethylpropional (Lilial) in MCF7 Human breast cancer cells *in vitro*, *Journal of applied toxicology* 2009, 29 (5), 422-434
203. Kunz PY, Fent K., Multiple hormonal activities of UV filters and comparison of *in vivo* and *in vitro* estrogenic acitivity of ethyl-4-aminobenzoate in fish, *Aquatic Toxicology* 2006, 79(4), 305-324
204. Zhang Z., Jia C, Hu Y, Sun L, Jiao J, Zhao L, Zhu D, Li J, Tian Y, Bai H, Li R, Hu J, The estrogenic potential of salicylate esters and their possible risks in food and cosmetics, *Toxicology letters*, 209(2), 2012, 146-153
205. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1002632.html> (dostopno 29. 3. 2017)
206. Mantovani A, Stazi AV, Macri C, Ricciardi C, Piccioni A, Badellino E, Pre-natal (segment II) toxicity study of cinnamic aldehyde in the Sprague-Dawley rat, *Food and chemistry toxicology* 1989, 27(12), 781-786
207. Heber CD, Yuan J, Dieter MP, Comparison of the toxicitiy of cinnamaldehyde when administered by microencapsulation in feed or by corn oil gavage, *Food and Chemical Toxicology* 1994, 32(12), 1107-1115
208. Huang B, Hai DY, Kim DY, Hai YQ, Sung HC, Cinnamaldehyde prevents Adipocyte Differentiation and Adipogenesis via Regulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPAR γ) and AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Pathways, *Journal of Agricultural and Food chemistry* 2011, 59(8), 3666-3673
209. Li JE, Futawaka K, Yamamoto H, Kasahara M, Tagami T, Liu TH, Moriyama K, Cinnamaldehyde Contributes to Insulin Sensitivitiy by Activating PPAR δ , PPAR γ and RXR, *The American Journal of Chinese medicine* 2015, 43(5), 879-892
210. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1008612.html> (dostopno 5. 4. 2017)
211. <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1000831.html> (dostopno 11. 4. 2017)

212. Mori T, Lida M, Ishibashi H, Kohra S, Takao Y, Takemasa T, Arizono K, Hormonal activity of polycyclic musks evaluated by reporter gene assay, *Environmental Sciences* 2007, 14(4), 195-202
213. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1001492.html> (dostopno 19. 4. 2017)
214. Lacroix G, Tissot S, Rogerieux F, Beaulieu R, Cornu L, Giller C, Robidel F, Lefevre JP, Bois FY, Decrease in ovalbumin-induced pulmonary allergic response by benzaldehyde but not acetaldehyde exposure in a guinea pig model, *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* 2014, 65(14), 995-1012
215. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1024092.html> (dostopno 26. 4. 2017)
216. Santini F, Vitti P, Ceccarini G, Mammoli C, Rosellini V, Pelosini C, Marsili A, Tonacchera M, Agretti P, Santoni T, Chiovato L, Pinchera A, *In vitro* assay of thyroid disruptors affecting TSH.-stimulated adenylate cyclase activity, *Journal of Endocrinological Investigation* 2003, 26(10), 950-955

7 PRILOGE

PRILOGA I. Seznam dišav iz Priloge III. Uredbe št. 1223/2009 in seznam vseh preverjenih dišav iz kodeksa IFRA standardov

ŠT. VNOSA V PRILOGI	IME IZ SLOVARJA SKUPNIH IMEN SPOJIN	SLOVENSKO IME
67	amyl cinnamal	amil cinnamal
68	benzyl alcohol	benzil alkohol
69	cinnamyl alcohol	cinamil alkohol
70	citral	citral
71	eugenol	evgenol
72	7-hydroxycitronellal	hidroksicitronelal
73	isoeugenol	izoevgenol
74	amylcinnamyl alcohol	amilcinamil alkohol
75	benzyl salicylate	benzil salicilat
76	cinnamal	cinamal
77	coumarin	kumarin
78	geraniol	geraniol
79	hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde	hidroksiizohexsil 3-cikloheksenkarboksialdehid
80	anise alcohol	anisil alkohol
81	benzyl cinnamate	benzil cinamat
82	farnesol	farnezol
83	buthylphenyl methylpropional	butilfenil metilpropional
84	linalool	linalol
85	benzyl benzoate	benzil benzoat
86	citronellol	citronelol
87	hexyl cinnamal	heksil cinamal
88	limonene	limonene
89	methyl 2-octynoate	metil heptin karbonat
90	α -isomethyl ionone	alfa-izometil ionone
91	Evernia Prunasti extract (Oakmoss extract)	ekstrakt hrastovega mahu
92	Evernia Furfureacea extract (Treemos extract)	ekstrakt drevesnega mahu

SKUPNO IME	SLOVENSKO IME
1. Acetic acid, anhydride, reaction products with 1,5,10-trimethyl-1,5,9-cyclododecatriene	anhidrid oetne kislin, produkt reakcije z 1,5,10-trimetil-1,5,9-ciklododekatrienom
2. 5-Acetyl-1,1,2,3,3,6-hexamethyl indan (AHMI)	5-acetil-1,1,2,3,3,6-heksametil indan (AHMI)
3. Acetylated Vetiver oil	eterično olje vetiverja
<ul style="list-style-type: none"> • <i>E-isovalencenol</i> • <i>khusimol</i> • <i>vetiselinelol</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>E-izovalencenol</i> • <i>kusimol</i> • <i>vetiselinelol</i>
4. Allyl phenoxyacetate	alil fenoksiacetat
5. Angelica root oil	eterično olje korenine angelike
<ul style="list-style-type: none"> • <i>α-pinene</i> • <i>δ-3-carene</i> • <i>limonene</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>α-pinen</i> • <i>δ-3-karen</i> • <i>limonen</i>
6. Benzaldehyde	benzaldehyd

7. Bergamot oil expressed	bergamotovo olje
<ul style="list-style-type: none"> • <i>limonene</i> • <i>linalyl acetate</i> • <i>linalool</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>limonen</i> • <i>linalil acetat</i> • <i>linalol</i>
8. Bitter orange peel oil expressed	Eterično olje grenkega pomarančevca
<ul style="list-style-type: none"> • <i>limonene</i> • <i>myrcene</i> • <i>linalyl acetate</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>limonen</i> • <i>mircen</i> • <i>linalil acetat</i>
9. alpha-Butylcinnamaldehyde	alfa-butil cimetni aldehid
10 3-(m-tert-Butylphenyl)-2-methylpropionaldehyde (m-BMHCA)	3-(3-tert-butilfenil)-2-metilpropanal
11 p-tert-Butyldihydrocinnamaldehyde (Bourgeonal)	p-terc-butil-dihidro cimetni aldehid (Bourgenal)
12 Carvone	karvon
13 Cinnamic Aldehyde Dimethyl Acetal	cimetni aldehid dimetil acetal
14 Cinnamyl nitrile	cinamil nitril
15 Cumin oil	eterično olje kumine
cuminaldehyde	kuminaldehid
p-mentha-1,4-dien-7-al	p-menta-1,4-dien-7-al
α-terpinene	α-terpinen
16 Cuminaldehyde	kuminaldehid
17 Cyclamen aldehyde	ciklamenaldehid
18 Cyclopentadecanolide	ciklopentadekanolid
19 Dibenzyl ether	dibenzileter
20 Dihydrocoumarin	dihidroksumarin
21 6,7-Dihydro-1,1,2,3,3-pentamethyl-4(5H)-indanone (DPMI)	kašmeran
22 1-(5,5-Dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)pent-4-en-1-one	1-(5,5-dimetil-1-cikloheksen-1-il)pent-4-en-1-on
23 2,2-Dimethyl-3-(3-tolyl)propan-1-ol	2,2-dimetil-3-(3-tolil)propan-1-ol (majatol)
24 Estragole	estragol
25 2-Ethoxy-4-methylphenol	2-etoksi-4-metilfenoll
26 p-Ethylbenzaldehyde	para-etilbenzaldehid
27 Furfural	furfural
28 Grapefruit oil expressed	olje grenivke
<ul style="list-style-type: none"> • <i>limonene</i> • <i>β-pinene</i> • <i>linalool</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>limonen</i> • <i>β-pinen</i> • <i>linalol</i>
29 2-Heptylidene cyclopentan-1-one	2-heptiliden ciklopentanon
30 trans-2-Hexenal	trans-2-heksenal
31 alpha-Hexylidene cyclopentanone	alfa-heksilcinamal
32 hexyl salicylate	heksil salicilat
33 p-isobutyl-alpha-methyl hydrocinnamaldehyde	p-izobutil-alfa-metil-hidroksicinamaldehid
34 isobutyl N-methylantranilate	izobutil N-metilntranilat
35 isocyclocitral	izociklocitral
36 isocyclogeraniol	izociklogeraniol
37 jasmine absolute (Grandiflorum)	jasmin (grandiflorum)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>phytol</i> • <i>nerolidol</i> • <i>3,7,11,15-tetramethyl-3-hexadecanol</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>fitol</i> • <i>nerolidol</i> • <i>dihidrofitol</i>
38 jasmine absolute (Sambac)	jasmin (sambuc)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>indol</i> • <i>methyl jasmonate</i> • <i>α-farnesene</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>indol</i> • <i>metil jasmonat</i> • <i>α-farnezen</i>

39	lemon oil cold pressed	eterično olje limone
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>limonene</i> • <i>β-pinene</i> • <i>α-terpinene</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>limonen</i> • <i>β-pinen</i> • <i>α-terpinen</i>
40	lime oil expressed	eterično olje limete
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>α-pinene</i> • <i>limonenene</i> • <i>myrcene</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>α-pinen</i> • <i>limonen</i> • <i>mircen</i>
41	melissa oil (genuine Melissa Officinalis l.)	eterično olje melise
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>geranial</i> • <i>neral</i> • <i>citronellal</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>geranial</i> • <i>neral</i> • <i>citronelal</i>
42	p-mentha-1,8-dien-7-al (Perilla Aldehyde)	p-mentha-1,8-dien-7-al
43	menthadiene-7-methyl formate	izobergamat
44	p-methoxybenzaldehyde	p-metoksibenzaldehid
45	o-methoxycinnamaldehyde	o-metoksicinamaldehyd
46	methoxy dicyclopentadiene carboxaldehyde (Scentenal)	metoksi diciklopentadien karboksaldehid
47	4-methoxy-α-methylbenzenepropanal	4-metoksi-alfa-metilbenzenopropanal
48	2-methoxy-4-methylphenol	2-metoksi-4-metilfenol (p-krezol)
49	α-methyl-1,3-benzodioxole-5-propionaldehyde (MMDHA)	alfa-metil-1,3-benzodioksol-5-propionaldehyd
50	α-methyl cinnamic aldehyde	alfa-metil cimetni aldehid
51	methyl eugenol	metil evgenol
52	6-methyl-3,5-heptadien-2-one	6-metil-3,5-heptadien-2-on
53	methyl ionone	metil ionon
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>methyl-α-ionone</i> • <i>methyl-β-ionone</i> • <i>α-isomethylionone</i> • <i>1-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)pent-1-en-3-one</i> • <i>iso-methyl-beta-ionone</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>metil-alfa-ionon</i> • <i>metil-beta-ionon</i> • <i>alfa-izometil ionon</i> • <i>1-(2,6,6-trimetil-2-cikloheksen-1-il)pent-1-en-3-on</i> • <i>izo-metil-beta ionon</i>
54	methyl N-methylantranilate	metil-N-metilantranilat
55	methyl β-naphthyl ketone	metil beta-naftil keton
56	Methyl heptine carbonate	metil heptin karbonat
57	methyl octine carbonate	metil oktin karbonat
58	3-Methyl-2-(pentyloxy)cyclopent-2-en-1-one	3-metil-2-(pentiloksi)ciklopent-2-en-1-on
59	p-methyltetrahydroquinoline	p-metiltetrahidrokinolin
60	2-nonyl-1-al dimethyl acetal	2-nonin-1-al dimetil acetal
61	nootkatone	notkaton
62	OTNE (1-(1,2,3,4,5,6,7,8 octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)ethanone	1-(1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftalenil)etanon
63	1-octen-3-yl acetate	1-okten-3-il acetat
64	Opoponax	opoponaks (sladka mirta)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>furanoedesma-1,3-diene</i> • <i>trans-β-ocimene</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>furanoevdesma-1,3-dien</i> • <i>trans-β-ocimen</i>
65	1-(2,4,4,5,5-pentamethyl-1-cyclopenten-1-yl)ethan-1-one	1-(2,4,4,5,5-pentametil-1-ciklopenten-1-il)etan-1-on
66	Peru Balsam extracts and distillates	perujski balzam
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>benzyl cinnamate</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>benzil cinamat</i>

<ul style="list-style-type: none"> • <i>benzyl benzoate</i> • <i>nerolidol</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>benzil benzoat</i> • <i>nerolidol</i>
67 phenylacetaldehyde	fenilacetaldehyd
68 3-phenylbutanal	3-fenilbutanal
69 2-phenylpropionaldehyde	2-fenilpropionaldehyd
70 3-Propylidenephthalide	3-propiliden ftalid
71 Rose ketones	ketoni vrtnice
<ul style="list-style-type: none"> • <i>damascenone</i> • <i>β-damascenone</i> • <i>α-damascone</i> • <i>trans-α-damascone</i> • <i>cis-α-damascone</i> • <i>cis-βdamascone</i> • <i>trans-β-damascone</i> • <i>δ-damascone</i> • <i>trans-trans-δ-damascone</i> • <i>isodamascone (high α)</i> • <i>isodamascone (standard quality)</i> • <i>isodamascone (unspecified isomer)</i> • <i>γ-damascone</i> • <i>β-damascone</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>damascenon</i> • <i>β-damascenon</i> • <i>α-damaskon</i> • <i>trans-α-damaskon</i> • <i>cis-α-damaskon</i> • <i>cis-β-damaskon</i> • <i>trans-β-damaskon</i> • <i>δ-damaskon</i> • <i>trans,trans- δ-damaskon izodamaskon (visoki α)</i> • <i>isodamaskon (kvaliteta standarda)</i> • <i>izodamaskon (nespecifičen izomer)</i> • <i>γ-damaskon</i> • <i>β-damaskon</i>
72 Rue oil	olje rutice
<ul style="list-style-type: none"> • <i>2-undecanone</i> • <i>2-heptanyl acetate</i> • <i>α-pinene</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>2-undekanon</i> • <i>2-heptanil acetat</i> • <i>α-pinen</i>
73 Sclareol	sklareol
74 Tagetes oil and absolute	olje tagetesa
<ul style="list-style-type: none"> • <i>dihydrotagetone</i> • <i>tagetone</i> • <i>E-ocimene</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>dihidrotageton</i> • <i>tageton</i> • <i>E-ocimen</i>
75 Tea leaf absolute	ekstrakt čajnih listov
<ul style="list-style-type: none"> • <i>caffeine</i> • <i>theobromine</i> • <i>gallic acid</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>kofein</i> • <i>teobromin</i> • <i>galna kislina</i>
76 o,m,p-tolualdehydes	tolualdehidi
77 2,6,6-trimethylcyclohex-1,3-dienyl methanal	2,6,6,-trimetilcikloheks-1,3-dienil metanal (Safranal)
78 Verbena absolute (Lippia citriodora Kunth.)	olje verbene
<ul style="list-style-type: none"> • <i>citral</i> • <i>limonene</i> • <i>neral</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>citral</i> • <i>limonen</i> • <i>neral</i>
79 Ylang Ylang extracts	ekstraki ylang ylang
<ul style="list-style-type: none"> • <i>benzyl acetate</i> • <i>linalool</i> • <i>D-germacrene</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>benzil acetat</i> • <i>linalol</i> • <i>D-germakren</i>

PRILOGA II. Rezultati napovedi ED za preverjene spojine

Spojine iz Priloge III. Uredbe št. 1223/2009

št. vnosa v prilogi	67			68			69		
	amil cinamal			benzil alkohol			cinamil alkohol		
AR	-6.6	-6.7	-6.7	-5.5	-5.5	-5.4	-6.4	-5.8	-6.4
AR an	-7.0	-7.1	-6.4	-5.5	-5.5	-5.1	-6.4	-5.8	-5.8
ER α	-7.0	-7.0	-7.0	-5.3	-5.3	-5.3	-5.7	-5.7	-5.7
ER α an	-6.5	-6.5	-6.6	-5.1	-5.1	-5.1	-5.5	-5.5	-5.5
ER β	-6.8	-6.8	-6.8	-5.3	-5.3	-5.3	-5.6	-5.6	-5.6
ER β an	-6.5	-6.5	-6.3	-5.1	-5.1	-5.1	-5.4	-5.4	-5.5
GR	-7.0	-7.1	-7.1	-5.1	-5.1	-5.1	-6.2	-6.2	-6.2
GR an	-5.4	-5.9	-5.9	-5.1	-5.0	-5.1	-5.3	-5.3	-5.3
LXR α	-7.1	-7.1	-7.1	-5.4	-5.3	-5.3	-6.2	-6.2	-6.3
LXR β	-6.8	-6.7	-6.7	-5.6	-5.6	-5.6	-6.2	-6.2	-6.3
PPAR α	-6.9	-6.9	-6.3	-5.0	-5.0	-5.0	-5.8	-5.8	-5.8
PPAR β	-7.6	-7.6	-7.5	-5.4	-5.4	-5.4	-6.1	-6.1	-6.1
PPAR γ	-7.7	-7.8	-7.7	-5.1	-5.1	-5.1	-6.1	-6.1	-6.1
RXR α	-6.6	-6.6	-6.6	-5.7	-5.7	-5.7	-6.3	-6.3	-6.3
TR α	-7.3	-7.3	-7.2	-5.3	-5.3	-5.3	-6.4	-6.4	-6.4
TR β	-7.5	-7.5	-7.5	-5.5	-5.5	-5.5	-6.2	-6.3	-6.1

št. vnosa v prilogi	70			71			72		
	cital			evgenol			7-hidroksicitronelal		
AR	-5.7	-6.6	-6.8	-5.9	-6.6	-6.6	-5.6	-6.1	-5.6
AR an	-6.0	-6.0	-6.4	-6.6	-6.6	-6.4	-5.7	-5.5	-5.8
ER α	-5.7	-5.6	-5.5	-5.9	-5.8	-5.9	-5.4	-5.4	-5.4
ER α an	-5.4	-5.4	-5.4	-5.7	-5.7	-5.8	-5.1	-5.2	-5.4
ER β	-5.7	-5.7	-5.6	-6.0	-6.0	-6.0	-5.5	-5.5	-5.5
ER β an	-5.5	-5.5	-5.7	-5.8	-5.8	-5.9	-5.4	-5.1	-5.1
GR	-5.8	-5.8	-5.7	-6.1	-6.1	-6.1	-5.5	-5.8	-5.7
GR an	-5.3	-5.3	-5.2	-5.6	-5.6	-5.7	-4.7	-4.6	-4.7
LXR α	-6.2	-6.1	-6.0	-6.3	-6.3	-6.4	-5.5	-5.8	-5.9
LXR β	-5.9	-5.9	-5.9	-6.5	-6.4	-6.5	-5.6	-5.7	-5.4
PPAR α	-5.8	-5.7	-5.5	-6.0	-5.9	-6.0	-5.6	-5.3	-5.4
PPAR β	-6.0	-6.0	-6.0	-6.1	-6.1	-6.1	-5.4	-5.1	-5.4
PPAR γ	-6.3	-6.3	-6.2	-6.0	-6.0	-5.9	-5.7	-5.9	-5.9
RXR α	-6.6	-6.5	-6.4	-6.8	-6.7	-6.6	-6.1	-5.9	-6.1
TR α	-6.3	-6.3	-6.2	-6.6	-6.7	-6.6	-5.9	-5.8	-5.9
TR β	-6.1	-6.1	-5.9	-6.2	-6.2	-6.3	-5.7	-5.7	-5.7

št. vnosa v prilogi	73			74			75		
	izoevgenol			amilcinamil alkohol			benzil salicilat		
AR	-6.1	-6.7	-6.8	-6.7	-6.8	-6.8	-7.8	-7.8	-7.8
AR an	-6.6	-6.2	-6.0	-7.0	-7.1	-7.0	-7.7	-7.7	-7.7
ER α	-5.8	-6.0	-5.9	-6.9	-6.9	-6.8	-7.9	-7.9	-7.9
ER α an	-5.9	-6.0	-5.9	-6.6	-6.5	-6.5	-7.7	-7.7	-7.7
ER β	-6.0	-6.1	-5.9	-6.6	-6.6	-6.7	-8.2	-8.1	-8.1
ER β an	-6.0	-6.1	-6.0	-6.7	-6.7	-6.5	-7.8	-7.8	-7.8
GR	-6.5	-6.4	-6.4	-6.3	-6.7	-6.4	-7.3	-7.2	-7.2
GR an	-5.7	-5.8	-5.8	-5.7	-5.7	-5.6	-7.2	-7.2	-7.2
LXR α	-6.6	-6.5	-6.5	-6.9	-6.9	-7.0	-8.1	-8.1	-8.2
LXR β	-6.6	-6.7	-6.6	-6.8	-6.6	-6.8	-8.2	-8.3	-8.3
PPAR α	-5.9	-5.8	-5.9	-6.4	-6.4	-6.4	-8.1	-8.1	-8.1
PPAR β	-6.1	-6.0	-6.1	-7.4	-7.4	-7.5	-8.0	-8.0	-8.0
PPAR γ	-6.5	-6.4	-6.5	-7.5	-7.6	-7.7	-8.5	-8.5	-8.5
RXR α	-7.3	-7.1	-7.3	-6.4	-6.5	-6.5	-8.3	-8.3	-8.3
TR α	-7.2	-7.1	-7.2	-7.0	-7.0	-7.0	-8.4	-8.1	-8.4
TR β	-6.5	-6.6	-6.5	-6.9	-7.3	-7.0	-8.0	-8.1	-8.1

št. vnosa v prilogi	76			77			78		
	cinamal			kumarin			geraniol		
AR	-5.8	-6.4	-6.6	-6.8	-6.8	-6.6	-6.3	-5.7	-6.3
AR an	-5.5	-6.5	-6.3	-6.9	-6.9	-6.4	-6.3	-6.3	-6.0
ER α	-5.7	-5.6	-5.7	-6.3	-6.3	-6.3	-5.8	-5.8	-5.8
ER α an	-5.4	-5.7	-5.5	-6.6	-6.6	-6.6	-5.8	-5.8	-5.8
ER β	-5.6	-5.9	-5.7	-6.3	-6.3	-6.3	-6.0	-6.0	-6.0
ER β an	-5.6	-5.5	-5.6	-6.4	-6.4	-6.4	-6.0	-6.0	-6.0
GR	-6.0	-6.0	-6.0	-6.4	-6.4	-6.3	-5.8	-5.6	-5.8
GR an	-5.3	-5.4	-5.3	-6.0	-6.0	-6.0	-5.4	-5.4	-5.5
LXR α	-6.1	-6.1	-6.1	-7.0	-7.0	-7.0	-6.3	-6.3	-6.3
LXR β	-6.1	-6.1	-6.1	-7.0	-7.0	-7.0	-6.2	-6.2	-6.2
PPAR α	-5.8	-5.7	-5.8	-6.3	-6.3	-6.3	-5.8	-5.8	-5.6
PPAR β	-6.3	-6.2	-6.3	-6.9	-6.9	-6.9	-5.8	-5.8	-5.8
PPAR γ	-6.2	-6.0	-6.2	-6.9	-6.9	-6.9	-6.3	-6.3	-6.3
RXR α	-6.3	-6.1	-6.3	-6.5	-6.5	-6.5	-6.4	-6.5	-6.4
TR α	-6.3	-6.3	-6.3	-7.0	-7.0	-7.0	-6.3	-6.5	-6.5
TR β	-6.0	-6.1	-5.9	-6.6	-6.6	-6.6	-6.7	-6.7	-6.7

št. vnosa v prilogi	79			79			80		
	3-(4-hidroksi-4- metilpentil) cikloheks- 3-en-1- karbaldehid (hidroksiizoheksil 3- cikloheksenkarboksaldehid)			4-(4-hidroksi-4- metilpentil) cikloheks-3-en-1-karbaldehid (hidroksiizoheksil 3- cikloheksenkarboksaldehid)			anisil alkohol		
AR	-7.0	-6.9	-7.0	-6.6	-6.9	-7.0	-5.4	-5.6	-5.7
AR an	-6.9	-6.9	-6.6	-6.5	-6.5	-6.8	-5.5	-5.6	-5.6
ER α	-6.5	-6.5	-6.6	-6.4	-6.6	-6.4	-5.4	-5.4	-5.4
ER α an	-6.3	-6.7	-6.5	-6.7	-6.7	-6.4	-5.2	-5.2	-5.1
ER β	-6.8	-6.8	-6.9	-7.2	-7.2	-7.2	-5.5	-5.6	-5.5
ER β an	-6.6	-6.6	-6.7	-6.7	-6.7	-6.8	-5.4	-5.4	-5.4
GR	-7.1	-7.1	-7.0	-6.8	-6.8	-6.9	-5.5	-5.5	-5.5
GR an	-5.4	-5.5	-5.8	-5.5	-5.5	-5.5	-5.3	-5.3	-5.2
LXR α	-6.9	-6.8	-7.2	-6.8	-6.8	-6.8	-5.4	-5.4	-5.4
LXR β	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-5.7	-5.7	-5.7
PPAR α	-6.7	-6.6	-6.7	-7.1	-7.1	-7.1	-5.4	-5.4	-5.4
PPAR β	-6.6	-6.7	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-5.3	-5.3	-5.3
PPAR γ	-6.4	-6.7	-6.6	-6.8	-6.7	-6.4	-5.3	-5.3	-5.3
RXR α	-7.2	-7.2	-7.2	-7.8	-7.8	-7.9	-5.6	-5.6	-5.6
TR α	-7.2	-7.1	-6.9	-7.2	-7.2	-7.2	-5.4	-5.4	-5.4
TR β	-7.2	-7.2	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-5.8	-5.8	-5.8

št. vnosa v prilogi	81			82			83		
	benzil cinamat			farnezol			butilfenil metilpropional		
AR	-7.8	-7.8	-7.8	-6.8	-6.8	-6.8	-7.2	-7.2	-7.2
AR an	-7.5	-7.5	-7.5	-6.9	-7.0	-6.8	-7.2	-7.2	-7.2
ER α	-7.9	-7.8	-7.9	-6.9	-6.9	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8
ER α an	-7.6	-7.7	-7.7	-6.5	-6.9	-7.0	-6.9	-6.9	-6.9
ER β	-8.4	-8.4	-8.4	-7.1	-7.1	-7.1	-6.9	-6.9	-6.9
ER β an	-8.1	-8.0	-8.0	-7.5	-7.4	-7.4	-6.6	-6.6	-6.6
GR	-8.1	-8.2	-7.9	-6.5	-6.6	-6.5	-7.2	-7.2	-7.1
GR an	-6.7	-7.0	-7.4	-6.4	-6.4	-6.0	-6.0	-6.0	-5.9
LXR α	-8.6	-8.5	-8.5	-7.7	-7.7	-7.7	-7.8	-7.8	-7.8
LXR β	-8.8	-8.2	-8.1	-7.3	-7.4	-7.4	-7.9	-7.9	-7.9
PPAR α	-8.0	-8.0	-8.0	-7.0	-6.8	-6.8	-6.6	-6.6	-6.6
PPAR β	-8.3	-8.3	-8.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.3	-7.4
PPAR γ	-8.8	-8.8	-8.8	-7.1	-7.2	-7.1	-6.9	-6.8	-6.8
RXR α	-8.8	-8.8	-8.8	-8.0	-7.8	-7.9	-7.3	-7.3	-7.3
TR α	-8.2	-8.2	-8.2	-8.2	-8.3	-8.2	-7.9	-7.9	-7.9
TR β	-8.8	-8.7	-8.8	-8.2	-8.1	-8.1	-7.8	-7.8	-7.8

št. vnosa v prilogi	84			85			86		
	linalol			benzil benzoat			citronelol		
AR	-6.1	-6.1	-6.3	-7.3	-7.3	-7.3	-6.3	-6.2	-6.2
AR an	-5.9	-6.1	-6.1	-7.2	-7.2	-7.3	-5.9	-6.1	-6.2
ER α	-5.4	-5.6	-5.6	-7.7	-7.7	-7.7	-5.5	-5.6	-5.6
ER α an	-5.3	-5.6	-5.6	-7.5	-7.5	-7.5	-5.5	-5.6	-5.7
ER β	-5.6	-5.6	-5.7	-7.9	-7.8	-7.9	-5.7	-6.0	-6.0
ER β an	-5.6	-5.6	-5.4	-7.4	-7.4	-7.5	-5.8	-5.8	-5.8
GR	-5.8	-5.9	-5.5	-7.3	-7.2	-7.2	-5.8	-5.7	-5.7
GR an	-5.1	-5.4	-5.3	-6.8	-7.1	-6.8	-5.2	-5.3	-5.2
LXR α	-6.0	-6.0	-6.0	-7.9	-7.9	-7.9	-5.9	-5.9	-5.9
LXR β	-6.0	-5.7	-6.2	-8.2	-8.2	-8.2	-5.9	-5.8	-5.7
PPAR α	-5.8	-5.9	-5.9	-7.9	-7.9	-7.9	-5.6	-5.6	-5.6
PPAR β	-5.6	-5.6	-5.5	-8.1	-8.1	-8.1	-5.6	-5.6	-5.6
PPAR γ	-6.4	-6.6	-6.5	-8.1	-8.1	-8.1	-6.2	-6.2	-6.1
RXR α	-6.1	-6.2	-6.2	-8.5	-8.4	-8.5	-6.1	-6.1	-6.1
TR α	-6.2	-6.2	-6.2	-8.3	-8.3	-8.3	-5.9	-6.1	-6.1
TR β	-5.6	-6.1	-5.8	-8.0	-8.0	-8.0	-6.3	-6.2	-6.0

št. vnosa v prilogi	87			88			89		
	heksil cinamal			D-limonen			metil heptin karbonat		
AR	-6.7	-6.6	-6.7	-6.0	-7.1	-7.2	-5.7	-5.2	-5.4
AR an	-6.9	-6.9	-6.3	-6.6	-6.9	-6.0	-5.2	-5.2	-5.3
ER α	-7.2	-7.2	-7.3	-6.2	-6.0	-6.2	-5.0	-5.0	-5.0
ER α an	-6.7	-6.6	-6.7	-5.8	-5.8	-5.8	-5.0	-5.0	-5.0
ER β	-6.9	-6.9	-7.0	-6.3	-6.2	-6.3	-5.1	-5.2	-5.1
ER β an	-6.5	-6.5	-6.5	-6.0	-6.1	-6.0	-5.0	-5.0	-5.1
GR	-6.7	-7.2	-6.7	-5.8	-5.8	-5.9	-5.5	-5.4	-5.4
GR an	-5.9	-5.4	-5.9	-5.5	-5.5	-5.5	-4.9	-4.5	-4.9
LXR α	-7.1	-7.1	-7.1	-6.7	-6.7	-6.7	-5.6	-5.6	-5.6
LXR β	-6.8	-6.9	-7.0	-6.4	-6.6	-6.4	-5.2	-5.2	-5.2
PPAR α	-7.0	-7.0	-6.2	-5.8	-5.7	-5.7	-5.2	-5.1	-5.2
PPAR β	-8.0	-7.9	-7.7	-6.2	-6.1	-6.2	-5.3	-5.2	-5.2
PPAR γ	-7.7	-7.9	-7.9	-5.7	-5.7	-5.7	-5.9	-5.8	-5.8
RXR α	-6.8	-6.6	-6.7	-6.4	-6.5	-6.4	-5.8	-5.8	-5.8
TR α	-7.2	-7.2	-7.2	-6.5	-6.6	-6.5	-5.7	-5.7	-5.7
TR β	-7.6	-7.6	-7.6	-6.6	-6.7	-6.6	-5.5	-5.5	-5.5

št. vnosa v prilogi	90			91			91		
	alfa-izometil ionon			ekstrakt hrastovega mahu (everninska kislina)			ekstrakt hrastovega mahu (usninska kislina)		
AR	-7.1	-7.1	-7.1	-6.6	-6.6	-6.7	-4.7	-7.4	-4.7
AR an	-7.2	-7.2	-7.2	-6.7	-6.7	-6.3	-7.3	-8.9	-7.3
ER α	-7.4	-7.4	-7.4	-8.5	-8.5	-8.5	-7.4	-7.0	-7.4
ER α an	-7.4	-7.5	-7.0	-7.5	-7.5	-7.4	-7.2	-6.7	-7.2
ER β	-7.5	-7.5	-7.1	-6.4	-6.4	-6.5	-5.9	-6.5	-5.9
ER β an	-7.2	-7.2	-7.2	-7.1	-7.0	-7.0	-7.1	-6.3	-7.1
GR	-6.7	-6.7	-6.8	-8.9	-8.9	-8.9	-8.2	-7.8	-8.2
GR an	-6.5	-6.6	-6.3	-8.1	-8.1	-8.1	-8.2	-7.2	-8.2
LXR α	-7.7	-7.7	-7.8	-9.4	-9.5	-9.4	-7.6	-9.4	-7.6
LXR β	-8.0	-8.0	-7.7	-9.2	-9.2	-9.2	-9.2	-9.8	-9.2
PPAR α	-6.7	-6.7	-6.8	-7.8	-7.9	-7.8	-7.0	-6.5	-7.0
PPAR β	-6.8	-6.7	-6.6	-8.4	-8.5	-8.4	-8.0	-8.4	-8.0
PPAR γ	-6.4	-6.4	-5.9	-8.0	-8.0	-8.0	-6.6	-7.3	-6.6
RXR α	-7.6	-7.6	-7.2	-9.0	-9.0	-9.0	-7.1	-8.1	-7.1
TR α	-8.1	-8.2	-8.3	-9.0	-9.0	-9.0	-3.5	-7.0	-4.0
TR β	-8.2	-8.2	-7.9	-8.9	-8.9	-8.9	-5.2	-7.5	-5.2

št. vnosa v prilogi	91			91			91		
	ekstrakt hrastovega mahu (atranorin)			ekstrakt hrastovega mahu (kloroatranorin)			ekstrakt hrastovega mahu (etil hematomat)		
AR	-6.1	-6.1	-6.1	-5.1	-5.1	-5.1	-6.7	-6.7	-6.7
AR an	-7.8	-7.8	-7.8	-5.7	-5.7	-6.1	-6.9	-7.0	-6.8
ER α	-7.5	-7.5	-7.5	-7.4	-7.4	-7.4	-6.2	-6.3	-6.3
ER α an	-7.8	-7.8	-7.8	-6.1	-6.1	-6.1	-6.2	-6.2	-6.2
ER β	-7.2	-7.2	-7.2	-5.2	-5.2	-5.2	-6.7	-6.7	-6.7
ER β an	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.4	-6.4	-6.4
GR	-8.7	-8.7	-8.7	-8.7	-8.7	-8.7	-6.4	-6.4	-6.4
GR an	-7.4	-7.3	-7.4	-7.5	-7.5	-7.5	-6.1	-6.3	-6.1
LXR α	-8.7	-8.7	-8.7	-8.4	-8.4	-8.4	-7.0	-7.0	-7.2
LXR β	-9.1	-9.1	-9.1	-9.3	-9.3	-9.3	-7.2	-7.3	-7.2
PPAR α	-7.9	-7.9	-7.9	-8.0	-7.9	-8.0	-6.3	-6.3	-6.3
PPAR β	-8.1	-8.1	-8.1	-8.1	-8.1	-8.1	-6.5	-6.5	-6.5
PPAR γ	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5	-6.3	-6.3	-6.3
RXR α	-8.0	-8.1	-8.1	-7.2	-7.2	-7.2	-6.2	-6.2	-6.3
TR α	-7.8	-8.1	-8.1	-7.2	-7.2	-7.2	-6.9	-6.8	-6.8
TR β	-8.0	-7.9	-8.4	-6.9	-6.9	-6.9	-6.8	-6.8	-6.8

št. vnosa v prilogi	91			91			91		
	ekstrakt hrastovega mahu (etil klorohematomat)			ekstrakt hrastovega mahu (atranol)			ekstrakt hrastovega mahu (kloroatranol)		
AR	-6.8	-6.8	-6.8	-6.2	-6.2	-6.2	-6.3	-6.2	-6.2
AR an	-6.6	-6.6	-6.6	-5.8	-6.1	-5.8	-6.1	-6.0	-6.0
ER α	-6.5	-6.5	-6.5	-5.5	-5.5	-5.7	-5.8	-5.8	-5.8
ER α an	-5.9	-5.9	-5.9	-5.4	-5.5	-5.5	-5.8	-5.8	-5.8
ER β	-6.3	-6.3	-6.3	-5.9	-5.9	-5.9	-6.2	-6.2	-6.2
ER β an	-6.1	-6.1	-6.2	-5.5	-5.5	-5.5	-5.8	-5.8	-5.8
GR	-6.3	-6.4	-6.4	-5.6	-5.6	-5.6	-5.8	-5.9	-5.9
GR an	-6.1	-6.1	-6.1	-5.4	-5.4	-5.4	-5.6	-5.6	-5.6
LXR α	-7.0	-7.0	-6.9	-6.2	-6.2	-6.2	-6.5	-6.5	-6.5
LXR β	-7.2	-7.2	-7.2	-6.3	-6.3	-6.3	-6.6	-6.6	-6.6
PPAR α	-6.5	-6.5	-6.5	-5.4	-5.5	-5.5	-5.9	-5.9	-5.9
PPAR β	-6.3	-6.3	-6.3	-5.7	-5.7	-5.7	-5.9	-5.9	-5.9
PPAR γ	-6.6	-6.6	-6.6	-5.4	-5.4	-5.4	-5.6	-5.6	-5.6
RXR α	-6.4	-6.3	-6.4	-6.3	-6.2	-6.2	-5.8	-5.8	-5.8
TR α	-6.7	-6.7	-6.7	-6.0	-6.0	-6.0	-6.6	-6.6	-6.6
TR β	-6.8	-6.8	-6.8	-5.9	-6.0	-6.0	-6.3	-6.3	-6.3

št. vnosa v prilogi	92			92		
	ekstrakt drevesnega mahu (abietinska kislina)			ekstrakt drevesnega mahu (dehidroabietinska kislina)		
AR	-6.6	-7.5	-7.5	-8.4	-8.3	-7.6
AR an	-7.4	-8.3	-8.3	-7.2	-7.2	-7.7
ER α	-9.6	-9.6	-9.6	-9.5	-9.5	-9.7
ER α an	-9.2	-9.6	-9.6	-8.5	-8.5	-8.6
ER β	-8.1	-8.3	-8.3	-8.4	-8.4	-8.3
ER β an	-8.5	-9.4	-9.4	-8.3	-8.3	-7.8
GR	-8.6	-8.9	-8.9	-9.6	-9.7	-8.5
GR an	-8.7	-7.9	-8.0	-8.1	-8.1	-8.4
LXR α	-9.7	-10.2	-10.2	-10.2	-10.2	-9.7
LXR β	-9.6	-10.3	-10.2	-11.2	-11.2	-9.8
PPAR α	-6.1	-7.2	-7.2	-8.3	-8.4	-7.6
PPAR β	-5.9	-7.7	-7.7	-10.1	-10.1	-7.0
PPAR γ	-6.9	-6.9	-6.9	-8.4	-8.4	-6.7
RXR α	-8.9	-8.2	-8.2	-8.9	-8.9	-8.6
TR α	-3.7	-5.7	-5.7	-8.2	-8.3	-6.0
TR β	-6.4	-9.4	-9.3	-9.7	-9.7	-8.5

Preverjene spojine iz kodeksa IFRA standardov

	Acetic acid, anhydride, reaction products with 1,5,10-trimethyl-1,5,9-cyclododecatiene			5-Acetyl-1,1,2,3,3,6-hexamethyl indan (AHMI)			Acetylated Vetiver Oil - Khusimol		
	Anhidrid očetne kisline, produkt reakcije z 1,5,10-trimetil-1,5,9-ciklododekatrienom			5-acetil-1,1,2,3,3,6-heksametil indan (AHMI)			Eterično olje vetiverja - kusimol		
AR	-6.2	-6.3	-5.8	-8.2	-6.7	-7.6	-7.3	-7.3	-8.7
AR an	-7.2	-7.2	-6.4	-8.4	-7.8	-8.1	-7.7	-7.7	-8.4
ER α	-8.5	-8.5	-6.1	-8.5	-7.7	-8.6	-8.3	-8.3	-8.3
ER α an	-8.6	-8.5	-5.3	-8.6	-7.6	-7.4	-8.0	-7.9	-8.0
ER β	-7.4	-7.6	-6.0	-9.1	-8.1	-8.7	-8.6	-8.7	-7.8
ER β an	-6.3	-6.5	-5.9	-8.1	-8.3	-7.8	-8.2	-8.2	-7.7
GR	-7.8	-7.9	-6.6	-7.9	-7.4	-7.9	-6.9	-6.9	-6.9
GR an	-7.2	-6.9	-5.2	-7.8	-7.9	-7.7	-6.7	-6.7	-7.0
LXR α	-8.3	-8.2	-6.0	-9.2	-9.2	-8.9	-9.0	-9.1	-8.1
LXR β	-8.6	-8.5	-5.8	-9.3	-9.9	-10.2	-8.9	-9.0	-8.4
PPAR α	-6.1	-6.0	-6.4	-7.8	-8.3	-7.5	-7.5	-7.5	-6.8
PPAR β	-5.8	-5.6	-6.5	-7.0	-7.1	-7.8	-7.5	-7.5	-7.0
PPAR γ	-6.2	-5.9	-6.8	-6.5	-6.9	-7.2	-7.5	-7.4	-5.8
RXR α	-8.3	-8.1	-6.5	-8.8	-9.0	-9.4	-7.8	-7.8	-7.6
TR α	-4.1	-4.1	-6.4	-7.5	-7.2	-8.0	-7.6	-7.6	-7.7
TR β	-7.8	-7.7	-5.9	-8.3	-7.6	-8.1	-8.5	-8.5	-8.1

	Acetylated Vetiver oil – (E)-isovalencenol			Acetylated Vetiver oil – Vetiselinelol			Allyl phenoxyacetate		
	Eterično olje vetiverja – (E)-isovalencenol			Eterično olje vetiverja - vetiselinelol			alil fenoksiacetat		
AR	-8.2	-8.2	-8.2	-7.9	-7.9	-7.9	-5.8	-5.8	-6.3
AR an	-8.2	-8.3	-8.3	-7.9	-7.9	-7.9	-6.4	-6.2	-6.4
ER α	-8.4	-8.4	-8.4	-8.1	-8.0	-8.1	-6.1	-6.0	-6.0
ER α an	-8.3	-8.3	-8.3	-7.6	-7.6	-7.6	-5.3	-5.8	-5.7
ER β	-8.6	-8.7	-8.7	-8.3	-8.3	-8.3	-6.0	-6.0	-6.2
ER β an	-7.8	-7.8	-7.8	-8.0	-8.1	-8.1	-5.9	-5.9	-5.9
GR	-7.5	-7.5	-7.5	-6.9	-7.0	-6.8	-6.6	-6.7	-6.6
GR an	-7.5	-6.8	-7.1	-7.3	-7.3	-7.1	-5.2	-5.2	-4.9
LXR α	-8.3	-8.3	-8.3	-8.2	-8.2	-8.2	-6.0	-6.2	-6.3
LXR β	-8.5	-8.6	-8.6	-8.4	-8.4	-8.4	-5.8	-5.8	-5.8
PPAR α	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-6.4	-6.3	-6.4
PPAR β	-7.3	-7.3	-7.3	-7.3	-7.3	-7.3	-6.5	-6.5	-6.5
PPAR γ	-6.5	-6.5	-6.5	-6.7	-6.7	-6.7	-6.8	-6.7	-6.8
RXR α	-7.6	-7.6	-7.6	-7.8	-7.8	-7.8	-6.5	-6.6	-6.5
TR α	-8.4	-8.4	-8.4	-8.8	-8.8	-8.8	-6.4	-6.4	-6.5
TR β	-8.2	-8.2	-8.2	-9.0	-9.0	-9.0	-5.9	-5.9	-5.8

	Angelica root oil - α - <i>pinene</i>			Angelica root oil - δ - 3 <i>- carene</i>			Benzaldehyde		
	α -pinen			δ - 3-karen			benzaldehyd		
AR	-6.2	-6.2	-6.3	-6.9	-6.2	-6.9	-5.5	-7.8	-7.8
AR an	-6.4	-6.4	-6.5	-6.9	-6.9	-6.9	-5.5	-7.8	-7.7
ER α	-5.7	-5.7	-5.6	-6.2	-6.2	-6.2	-4.8	-7.9	-7.9
ER α an	-5.8	-5.8	-6.0	-6.1	-6.0	-6.1	-4.9	-7.7	-7.7
ER β	-5.8	-5.8	-5.8	-6.2	-6.2	-6.2	-4.9	-8.2	-8.2
ER β an	-5.9	-5.9	-5.9	-6.4	-6.3	-6.4	-4.9	-7.8	-7.8
GR	-5.2	-5.2	-5.0	-6.2	-6.2	-6.2	-5.0	-7.4	-7.3
GR an	-5.5	-5.5	-5.5	-6.0	-6.0	-6.0	-5.1	-7.1	-7.1
LXR α	-6.5	-6.5	-6.4	-6.7	-6.7	-6.7	-5.2	-8.2	-8.1
LXR β	-6.5	-6.5	-6.4	-6.9	-6.9	-6.9	-5.4	-8.3	-8.2
PPAR α	-5.9	-5.9	-5.7	-6.0	-6.0	-6.0	-4.9	-8.1	-8.1
PPAR β	-6.2	-6.2	-6.3	-6.4	-6.4	-6.4	-5.5	-8.0	-8.0
PPAR γ	-4.9	-4.9	-4.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.3	-8.4	-8.4
RXR α	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-5.7	-8.3	-8.3
TR α	-6.7	-6.7	-6.2	-6.8	-6.8	-6.8	-5.3	-8.2	-8.4
TR β	-6.5	-6.5	-6.3	-6.5	-6.5	-6.5	-5.0	-8.0	-8.0

	Bergamot oil - Linalyl acetate			Bitter orange peel oil expressed - <i>Myrcene</i>			alpha- Butylcinnamaldehyde		
	Bergamotovo olje - Linalil acetat			Eterično olje grenkega pomarančevca - mircen			alfa-butil cimetni aldehid		
AR	-6.3	-6.6	-6.6	-6.3	-5.4	-6.3	-6.7	-6.8	-6.7
AR an	-6.1	-6.0	-5.9	-5.6	-6.1	-6.1	-7.2	-7.1	-6.7
ER α	-6.2	-6.1	-6.1	-5.5	-5.5	-5.5	-6.9	-6.8	-6.8
ER α an	-6.0	-6.0	-6.0	-5.3	-5.3	-5.1	-6.4	-6.4	-6.4
ER β	-6.3	-6.3	-6.3	-5.7	-5.7	-5.7	-6.8	-6.7	-6.7
ER β an	-6.1	-6.3	-6.3	-5.4	-5.3	-5.4	-6.5	-6.5	-6.5
GR	-5.6	-5.7	-5.7	-5.6	-5.6	-5.6	-6.9	-6.9	-6.9
GR an	-5.7	-5.4	-5.6	-5.1	-4.9	-5.1	-6.2	-5.8	-6.0
LXR α	-6.5	-6.5	-6.7	-6.0	-6.0	-6.0	-7.0	-7.0	-6.9
LXR β	-6.5	-6.5	-6.5	-5.7	-5.5	-5.7	-7.1	-7.1	-7.1
PPAR α	-6.2	-6.1	-6.1	-5.8	-5.8	-5.6	-6.7	-6.7	-6.7
PPAR β	-6.0	-5.6	-5.9	-5.8	-5.9	-5.9	-6.9	-6.8	-6.9
PPAR γ	-6.5	-6.7	-6.4	-6.3	-6.2	-6.3	-7.7	-7.7	-7.7
RXR α	-6.7	-6.7	-6.7	-6.1	-5.8	-6.1	-7.2	-7.2	-7.2
TR α	-6.5	-6.5	-6.5	-6.3	-6.3	-6.3	-7.8	-7.8	-7.8
TR β	-6.6	-6.6	-6.3	-5.8	-5.8	-5.8	-7.2	-7.2	-7.2

	3-(m-tert-Butylphenyl)-2-methylpropionaldehyde (m-BMHCA)			p-tert-Butyldihydrocinnamaldehyde (Bourgeonal)			Carvone		
	3-(3-tert-Butilfenil)-2-metilpropanal			p-terc-butil-dihidro cimetni aldehid			Karvon		
AR	-7.2	-7.2	-7.2	-6.7	-6.6	-6.7	-7.1	-6.9	-7.1
AR an	-7.0	-7.0	-7.0	-6.6	-6.6	-6.6	-7.1	-6.2	-7.1
ER α	-6.9	-6.8	-6.9	-6.3	-6.3	-6.4	-6.3	-6.3	-6.3
ER α an	-6.6	-6.6	-6.7	-6.5	-6.5	-6.5	-6.2	-6.2	-6.2
ER β	-7.2	-7.2	-7.2	-6.6	-6.6	-6.5	-6.4	-6.4	-6.4
ER β an	-7.0	-6.9	-7.0	-6.4	-6.4	-6.4	-6.4	-6.4	-6.4
GR	-7.4	-7.4	-7.4	-6.9	-6.9	-6.9	-6.1	-6.1	-6.1
GR an	-6.6	-6.4	-6.4	-5.8	-5.7	-5.7	-5.8	-5.7	-5.8
LXR α	-7.9	-7.9	-7.9	-7.3	-7.3	-7.3	-6.7	-6.7	-6.7
LXR β	-7.9	-7.8	-7.9	-7.5	-7.5	-7.5	-6.6	-6.6	-6.6
PPAR α	-6.5	-6.5	-6.5	-6.2	-6.2	-6.2	-6.0	-6.0	-6.0
PPAR β	-7.1	-7.2	-7.2	-6.9	-6.9	-6.9	-6.2	-6.2	-6.2
PPAR γ	-6.6	-6.7	-6.6	-6.4	-6.5	-6.4	-5.9	-5.9	-5.9
RXR α	-7.8	-7.8	-7.8	-7.0	-7.1	-7.1	-6.8	-6.8	-6.8
TR α	-7.8	-7.8	-7.8	-7.4	-7.4	-7.4	-6.7	-6.7	-6.7
TR β	-7.7	-7.7	-7.8	-7.2	-7.2	-7.2	-7.0	-7.0	-6.9

	Cinnamic Aldehyde Dimethyl Acetal			Cinnamyl nitrile			Cumin oil - <i>p-Mentha-1,4-dien-7-al</i>		
	Cimetni aldehid dimetil acetal			cinamil nitril			eterično olje kumine - p-menta-1,4,dien-7-al		
AR	-6.1	-6.1	-6.6	-6.5	-5.8	-6.5	-7.0	-7.0	-7.0
AR an	-6.7	-6.1	-6.7	-5.6	-6.4	-6.3	-6.5	-6.5	-6.5
ER α	-6.2	-6.2	-6.2	-5.6	-5.6	-5.6	-6.0	-5.9	-5.9
ER α an	-5.9	-5.9	-5.9	-5.5	-5.5	-5.5	-5.8	-5.8	-5.8
ER β	-6.3	-6.3	-6.3	-5.6	-5.6	-5.6	-6.1	-6.1	-6.1
ER β an	-5.8	-5.9	-5.8	-5.5	-5.4	-5.5	-5.9	-5.9	-5.9
GR	-6.3	-6.3	-6.3	-6.0	-6.0	-6.0	-6.1	-6.1	-6.1
GR an	-5.5	-5.5	-5.5	-5.4	-5.4	-5.4	-5.8	-5.8	-5.8
LXR α	-6.5	-6.6	-6.6	-6.0	-6.0	-6.0	-6.5	-6.5	-6.5
LXR β	-6.5	-6.4	-6.5	-6.0	-6.0	-6.0	-6.8	-6.8	-6.8
PPAR α	-6.2	-6.3	-6.3	-5.8	-5.8	-5.8	-6.2	-6.2	-6.2
PPAR β	-6.4	-6.4	-6.4	-6.2	-6.1	-6.2	-6.4	-6.3	-6.3
PPAR γ	-6.8	-6.8	-6.7	-6.2	-6.2	-6.2	-6.1	-6.1	-6.1
RXR α	-6.6	-6.6	-6.7	-6.2	-6.2	-6.2	-6.8	-6.9	-6.8
TR α	-7.0	-7.0	-7.0	-6.3	-6.3	-6.3	-6.5	-6.6	-6.5
TR β	-6.9	-6.8	-6.9	-5.9	-5.9	-5.9	-6.4	-6.4	-6.4

	Cumin oil - α -Terpinene			Cuminaldehyde			Cyclamen aldehyde		
	eterično oljekumine - α -terpinen			kuminaldehid			ciklamenaldehid		
AR	-6.0	-6.7	-6.0	-7.0	-6.3	-7.0	-7.1	-6.9	-7.0
AR an	-6.6	-6.2	-6.6	-6.5	-6.5	-6.5	-7.0	-6.9	-6.9
ER α	-6.0	-6.0	-6.0	-5.9	-6.0	-6.0	-6.8	-6.8	-6.8
ER α an	-5.9	-5.9	-5.9	-5.8	-5.8	-5.8	-6.6	-6.5	-6.5
ER β	-6.4	-6.3	-6.4	-6.1	-6.1	-6.1	-7.0	-6.9	-6.9
ER β an	-6.0	-6.0	-6.0	-5.9	-5.9	-5.9	-6.7	-6.7	-6.7
GR	-6.0	-6.0	-6.0	-6.1	-6.1	-6.1	-6.9	-7.0	-7.1
GR an	-5.8	-5.8	-5.8	-5.8	-5.8	-5.8	-6.1	-6.1	-6.1
LXR α	-6.7	-6.7	-6.7	-6.5	-6.5	-6.5	-7.5	-7.5	-7.5
LXR β	-6.9	-6.9	-6.9	-6.7	-6.7	-6.8	-7.6	-7.7	-7.7
PPAR α	-6.2	-6.1	-6.1	-6.2	-6.2	-6.2	-6.8	-6.9	-6.9
PPAR β	-6.4	-6.4	-6.4	-6.3	-6.3	-6.3	-7.1	-7.1	-7.1
PPAR γ	-6.1	-6.1	-6.1	-6.1	-6.1	-6.1	-6.9	-6.7	-6.7
RXR α	-6.4	-6.4	-6.4	-6.9	-6.8	-6.9	-7.3	-7.2	-7.2
TR α	-6.6	-6.6	-6.6	-6.6	-6.6	-6.6	-7.5	-7.5	-7.5
TR β	-6.5	-6.5	-6.5	-6.4	-6.4	-6.4	-7.4	-7.5	-7.5

	Cyclopentadecanolide			Dibenzyl ether			Dihydrocoumarin		
	ciklopentadekanolid			dibenzil eter			dihidroksumarin		
AR	-5.1	-4.8	-4.5	-6.9	-6.9	-6.9	-6.4	-6.4	-7.2
AR an	-6.7	-6.7	-6.6	-6.8	-6.9	-7.4	-6.7	-6.7	-6.7
ER α	-7.1	-7.3	-7.1	-7.3	-7.3	-7.3	-6.5	-6.5	-6.5
ER α an	-5.9	-5.9	-6.1	-6.8	-6.8	-6.8	-6.4	-6.4	-6.5
ER β	-7.3	-7.0	-7.6	-7.5	-7.5	-7.5	-6.3	-6.3	-6.4
ER β an	-7.3	-6.7	-7.0	-7.1	-7.1	-7.1	-6.4	-6.4	-6.4
GR	-5.4	-5.7	-6.1	-6.9	-6.8	-6.9	-6.5	-6.5	-6.5
GR an	-8.2	-8.1	-7.9	-6.5	-6.5	-6.4	-6.0	-6.0	-6.0
LXR α	-4.5	-4.6	-4.8	-7.7	-7.7	-7.7	-7.0	-7.0	-7.0
LXR β	-5.6	-5.2	-6.1	-8.0	-8.0	-8.0	-7.0	-7.0	-7.0
PPAR α	-7.3	-7.2	-6.9	-7.6	-7.6	-7.6	-6.3	-6.3	-6.3
PPAR β	-4.8	-4.8	-4.8	-7.6	-7.6	-7.6	-6.7	-6.7	-6.7
PPAR γ	-7.4	-7.2	-7.2	-7.7	-7.7	-7.7	-6.7	-6.7	-6.7
RXR α	-8.0	-8.4	-7.8	-8.1	-8.1	-8.1	-6.5	-6.5	-6.5
TR α	-2.9	-2.0	-2.9	-7.8	-7.8	-7.8	-6.8	-6.9	-6.9
TR β	-3.4	-3.7	-4.9	-7.6	-7.6	-7.6	-6.7	-6.7	-6.7

	6,7-Dihydro-1,1,2,3,3-pentamethyl-4(5H)-indanone (DPMI)			1-(5,5-Dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)pent-4-en-1-one			2,2-Dimethyl-3-(3-tolyl)propan-1-ol		
	kašmeran			1-(5,5-dimetil-1-cikloheksen-1-il)pent-4-en-1-on			2,2-dimetil-3-(3-tolil)propan-1-ol (Majantol)		
AR	-7.4	-7.7	-7.7	-6.5	-6.8	-6.8	-6.7	-6.7	-6.7
AR an	-7.3	-7.5	-7.5	-6.5	-6.6	-6.7	-6.9	-7.0	-7.0
ER α	-7.6	-7.6	-7.6	-6.5	-6.3	-6.3	-6.6	-6.6	-6.6
ER α an	-7.3	-7.3	-7.3	-6.6	-6.5	-6.5	-6.2	-6.3	-6.2
ER β	-7.9	-8.0	-8.0	-7.0	-7.0	-7.0	-6.5	-6.5	-6.4
ER β an	-8.1	-8.3	-8.3	-6.6	-6.9	-6.9	-6.5	-6.5	-6.5
GR	-6.8	-6.7	-6.7	-6.7	-6.6	-6.6	-6.3	-6.3	-6.3
GR an	-6.9	-6.8	-6.8	-6.2	-6.2	-6.1	-5.9	-5.9	-5.8
LXR α	-8.3	-8.2	-8.2	-7.3	-7.2	-7.2	-7.1	-7.1	-7.1
LXR β	-8.0	-8.4	-8.4	-7.4	-7.5	-7.4	-7.3	-7.3	-7.2
PPAR α	-7.2	-7.4	-7.4	-6.6	-6.5	-6.5	-6.4	-6.3	-6.4
PPAR β	-7.4	-7.3	-7.3	-6.8	-6.9	-6.9	-6.4	-6.4	-6.4
PPAR γ	-6.3	-6.2	-6.1	-6.7	-7.0	-7.0	-7.3	-7.3	-7.3
RXR α	-8.3	-8.0	-8.0	-7.3	-7.4	-7.4	-6.7	-6.7	-6.6
TR α	-7.3	-6.6	-6.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.4	-7.4	-7.4
TR β	-8.1	-8.1	-8.1	-7.8	-7.9	-7.9	-7.1	-7.0	-7.1

	Estragole			2-Ethoxy-4-methylphenol			p-Ethylbenzaldehyde		
	estragol			2-etoksi-4-metilfenol			p-etilbenzaldehyd		
AR	-6.7	-5.6	-5.6	-6.1	-6.1	-5.9	-6.4	-6.4	-6.4
AR an	-6.4	-6.3	-6.4	-6.0	-6.0	-6.0	-6.3	-5.4	-6.3
ER α	-5.5	-5.5	-5.5	-5.9	-5.9	-5.7	-5.4	-5.4	-5.4
ER α an	-5.5	-5.5	-5.5	-5.6	-5.6	-5.6	-5.4	-5.3	-5.3
ER β	-5.7	-5.7	-5.7	-6.0	-5.9	-5.9	-5.7	-5.7	-5.7
ER β an	-5.7	-5.6	-5.6	-5.7	-5.7	-5.7	-5.4	-5.4	-5.4
GR	-5.9	-5.9	-5.9	-6.1	-6.1	-6.1	-5.7	-5.7	-5.7
GR an	-5.4	-5.5	-5.5	-5.5	-5.6	-5.6	-5.6	-5.6	-5.6
LXR α	-6.2	-6.2	-6.2	-6.3	-6.3	-6.3	-6.1	-6.1	-6.1
LXR β	-6.3	-6.3	-6.3	-6.1	-6.1	-6.2	-6.3	-6.3	-6.3
PPAR α	-6.0	-5.9	-6.0	-5.8	-5.8	-5.8	-5.8	-5.8	-5.8
PPAR β	-6.0	-6.0	-6.0	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9
PPAR γ	-5.8	-5.9	-5.9	-5.8	-5.8	-5.7	-5.7	-5.7	-5.7
RXR α	-6.0	-6.0	-6.0	-6.5	-6.5	-6.5	-6.4	-6.4	-6.4
TR α	-6.1	-6.1	-6.1	-6.4	-6.4	-6.4	-6.0	-6.0	-6.0
TR β	-6.1	-6.2	-6.1	-5.8	-5.8	-5.8	-5.9	-5.9	-5.9

	Furfural			Grapefruit oil expressed - β -pinene			2-Heptylidene cyclopentan-1-one		
	Furfural			β -pinen			2-heptiliden ciklopentanon		
AR	-4.4	-4.5	-4.4	-6.3	-6.3	-6.3	-6.4	-6.1	-6.2
AR an	-4.4	-4.4	-4.4	-6.5	-6.5	-6.5	-6.6	-6.5	-6.2
ER α	-4.1	-4.0	-4.1	-5.8	-5.8	-5.8	-6.6	-6.5	-6.7
ER α an	-3.7	-3.8	-3.7	-5.9	-5.9	-5.9	-6.0	-5.9	-5.9
ER β	-4.3	-4.0	-4.2	-5.8	-5.8	-5.8	-6.2	-6.6	-6.3
ER β an	-3.8	-3.9	-4.0	-5.8	-5.8	-5.8	-6.2	-6.2	-6.4
GR	-4.2	-4.2	-4.2	-5.1	-5.1	-5.1	-6.4	-6.2	-6.4
GR an	-4.0	-4.0	-4.0	-5.7	-5.7	-5.7	-5.8	-5.5	-5.6
LXR α	-4.2	-4.1	-4.2	-6.5	-6.5	-6.5	-6.4	-6.3	-6.8
LXR β	-4.0	-4.0	-4.0	-6.5	-6.5	-6.5	-6.7	-6.8	-6.9
PPAR α	-3.9	-3.9	-3.8	-5.7	-5.7	-5.7	-6.7	-6.5	-6.6
PPAR β	-4.1	-4.1	-4.1	-6.3	-6.3	-6.3	-7.2	-7.1	-7.0
PPAR γ	-4.1	-4.1	-4.1	-4.9	-4.9	-4.9	-6.9	-7.3	-7.0
RXR α	-4.8	-4.8	-4.8	-6.2	-6.2	-6.2	-7.3	-7.2	-7.1
TR α	-4.1	-4.1	-4.1	-6.3	-6.3	-6.3	-7.0	-7.2	-7.1
TR β	-4.1	-4.1	-4.1	-6.5	-6.5	-6.5	-6.9	-7.0	-7.0

	trans-2-Hexenal			alpha-Hexylidene cyclopentanone			Hexyl salicylate		
	Trans-2-heksenal			alfa-heksilcinamal (Jasmonal)			Heksil salicilat		
AR	-4.6	-4.6	-4.6	-6.6	-6.2	-6.2	-6.4	-6.6	-6.4
AR an	-4.6	-3.8	-4.6	-6.5	-6.0	-6.5	-6.1	-6.0	-6.1
ER α	-3.9	-3.9	-3.9	-6.4	-6.4	-6.4	-6.8	-6.7	-6.7
ER α an	-3.9	-3.9	-3.9	-5.6	-5.6	-5.7	-6.4	-6.4	-5.9
ER β	-4.0	-4.0	-4.0	-5.9	-5.9	-6.1	-6.3	-6.3	-6.2
ER β an	-4.0	-4.0	-4.1	-6.1	-6.0	-6.1	-6.7	-6.7	-6.7
GR	-4.4	-4.4	-4.4	-6.4	-6.4	-6.4	-6.6	-6.1	-6.1
GR an	-4.2	-4.1	-4.1	-5.6	-5.5	-5.5	-5.9	-5.3	-5.7
LXR α	-4.4	-4.4	-4.4	-6.2	-6.2	-6.2	-6.9	-7.1	-7.1
LXR β	-4.2	-4.2	-4.2	-6.5	-6.4	-6.5	-6.7	-6.9	-6.8
PPAR α	-4.2	-4.2	-4.2	-6.6	-6.6	-6.6	-7.0	-7.0	-7.0
PPAR β	-4.4	-4.5	-4.5	-6.7	-6.7	-6.6	-7.1	-7.1	-7.1
PPAR γ	-4.6	-4.6	-4.6	-6.6	-6.5	-6.6	-7.3	-7.3	-7.2
RXR α	-4.4	-4.4	-4.5	-6.8	-6.8	-6.8	-7.4	-7.3	-7.3
TR α	-4.4	-4.4	-4.4	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-7.0	-6.9
TR β	-4.4	-4.3	-4.3	-6.8	-6.8	-6.8	-6.5	-6.5	-6.5

	p-Isobutyl-alpha-methyl hydrocinnamaldehyde			Isobutyl N-methylantranilate			Isocyclocitral		
	p-izobutil-alfa-metil-hidroksicinamaldehyd			Izobutil N-metilntranilat			Izociklocitral		
AR	-7.1	-7.4	-7.5	-6.5	-6.9	-6.5	-6.2	-6.1	-6.3
AR an	-7.5	-7.2	-7.2	-6.9	-6.6	-7.0	-6.0	-6.0	-6.3
ER α	-7.0	-6.8	-6.6	-6.5	-6.6	-6.6	-5.9	-6.1	-6.3
ER α an	-7.0	-6.7	-6.6	-6.3	-6.4	-6.4	-6.0	-6.1	-6.0
ER β	-7.2	-6.9	-7.0	-6.5	-6.4	-6.5	-6.0	-6.0	-6.1
ER β an	-7.1	-6.6	-6.6	-6.5	-6.4	-6.4	-5.9	-5.9	-5.8
GR	-7.2	-7.2	-7.1	-6.4	-6.1	-6.1	-5.5	-5.5	-5.6
GR an	-6.2	-6.0	-5.9	-5.6	-5.7	-6.0	-5.9	-6.0	-5.7
LXR α	-8.0	-7.6	-7.7	-7.1	-7.1	-7.1	-6.5	-6.3	-6.7
LXR β	-8.0	-7.8	-7.7	-7.0	-7.0	-7.0	-6.8	-6.9	-7.0
PPAR α	-7.4	-7.3	-7.1	-6.8	-6.8	-6.8	-6.0	-5.9	-6.0
PPAR β	-7.5	-7.0	-6.9	-6.6	-6.6	-6.6	-6.1	-6.4	-5.8
PPAR γ	-7.1	-6.7	-6.9	-6.6	-6.6	-6.6	-5.7	-5.4	-5.4
RXR α	-7.9	-7.8	-7.8	-6.8	-6.7	-6.7	-6.5	-6.1	-6.2
TR α	-7.9	-7.5	-7.5	-7.2	-7.1	-7.1	-6.4	-6.4	-6.4
TR β	-7.7	-7.5	-7.4	-6.8	-6.8	-6.8	-6.3	-6.4	-6.4

	Isocyclogeraniol			Jasmine Grandiflorum - <i>Phytol</i>			Jasmine Grandiflorum - <i>Nerolidol</i>		
	Izociklogeraniol			jasmin (grandiflorum) - fitol			jasmin (grandiflorum) - nerolidol		
AR	-6.2	-6.2	-6.2	-6.6	-6.7	-6.9	-6.8	-6.6	-6.6
AR an	-6.0	-6.0	-6.0	-6.9	-6.9	-6.8	-6.6	-6.6	-6.6
ER α	-6.0	-6.0	-6.0	-7.1	-7.3	-7.3	-7.0	-7.0	-7.0
ER α an	-6.5	-6.5	-6.5	-6.6	-6.9	-7.0	-6.7	-6.7	-6.8
ER β	-6.2	-6.2	-6.2	-7.2	-7.3	-7.3	-7.2	-7.2	-7.2
ER β an	-6.0	-6.0	-6.0	-6.9	-7.1	-7.0	-6.6	-6.9	-6.6
GR	-5.7	-5.7	-5.7	-6.7	-6.6	-6.6	-6.6	-7.2	-6.7
GR an	-5.7	-5.7	-5.7	-5.9	-6.3	-5.7	-5.6	-5.6	-5.7
LXR α	-6.5	-6.5	-6.5	-7.6	-7.5	-7.6	-7.4	-7.4	-7.3
LXR β	-6.7	-6.7	-6.7	-7.6	-7.9	-7.5	-7.4	-7.5	-7.4
PPAR α	-6.0	-6.0	-6.0	-6.8	-6.7	-6.1	-6.5	-6.5	-6.5
PPAR β	-6.1	-6.1	-6.1	-7.5	-7.4	-7.5	-6.9	-6.5	-6.8
PPAR γ	-5.8	-5.8	-5.8	-7.0	-7.0	-6.9	-7.2	-6.9	-7.2
RXR α	-6.4	-6.4	-6.4	-7.6	-7.8	-7.6	-7.6	-7.6	-7.7
TR α	-6.2	-6.2	-6.2	-8.1	-8.0	-8.0	-7.3	-7.3	-7.3
TR β	-6.4	-6.4	-6.4	-8.1	-8.0	-8.1	-7.6	-7.3	-7.3

	Jasmine Grandiflorum - 3,7,11,15-Tetramethyl-3- hexadecanol			Jasmine Sambuc - indole			Jasmine Sambuc- Methyl Jasmonate		
	jasmin (grandiflorum) - 3,7,11,15-tetrametil heksadekan-3-ol			jasmin (sambuc) - indol			jasmin (sambuc) - metil jasmonat		
AR	-6.9	-6.9	-6.9	-6.3	-6.3	-6.3	-6.9	-6.9	-7.0
AR an	-6.7	-6.8	-6.9	-6.5	-6.5	-6.5	-6.6	-6.6	-6.6
ER α	-7.1	-6.9	-7.1	-5.8	-5.8	-5.8	-6.4	-6.4	-6.4
ER α an	-7.0	-6.7	-6.5	-5.6	-5.6	-5.6	-6.5	-6.4	-6.4
ER β	-7.2	-7.2	-7.2	-5.6	-5.6	-5.6	-6.7	-6.7	-6.7
ER β an	-6.3	-6.6	-6.4	-5.8	-5.7	-5.7	-6.4	-6.5	-6.4
GR	-6.6	-6.4	-6.3	-5.5	-5.5	-5.5	-6.2	-6.1	-6.3
GR an	-5.7	-5.5	-6.0	-5.7	-5.7	-5.8	-5.7	-5.8	-5.8
LXR α	-7.9	-7.8	-7.9	-6.3	-6.3	-6.3	-7.3	-7.3	-7.3
LXR β	-7.5	-7.4	-7.0	-6.2	-6.2	-6.3	-7.1	-7.1	-7.1
PPAR α	-6.3	-6.2	-6.2	-5.5	-5.5	-5.5	-6.3	-6.2	-6.2
PPAR β	-7.3	-7.4	-7.3	-6.0	-6.0	-6.0	-6.7	-6.7	-6.7
PPAR γ	-6.9	-6.9	-6.7	-6.1	-6.1	-6.1	-6.5	-6.5	-6.5
RXR α	-7.8	-7.6	-7.8	-6.2	-6.2	-6.2	-6.8	-6.9	-6.9
TR α	-7.8	-7.8	-7.8	-6.4	-6.4	-6.4	-6.9	-6.9	-6.9
TR β	-7.4	-7.8	-7.7	-5.9	-5.9	-5.8	-7.3	-7.2	-7.3

	Jasmine Sambuc - α - farnesene			Lemon oil - γ - terpinene			Lime oil - geranial			Melissa Oil - Neral		
	jasmin (sambuc) - α - farnezen			eterično olje limone - γ -terpinene			eterično olje limete - geranial			eterično olje melise - neral		
AR	-6.5	-6.5	-6.5	-6.7	-6.7	-5.9	-6.4	-6.5	-6.6	-6.9	-5.7	-6.9
AR an	-6.3	-6.3	-6.3	-6.6	-6.6	-6.4	-5.5	-6.0	-6.0	-5.5	-5.5	-5.8
ER α	-6.4	-6.5	-6.4	-6.0	-6.0	-6.0	-5.7	-5.6	-5.6	-5.5	-5.4	-5.4
ER α an	-6.9	-6.9	-6.9	-5.8	-5.9	-5.8	-5.4	-5.4	-5.4	-5.4	-5.3	-5.2
ER β	-6.8	-6.8	-6.8	-6.4	-6.4	-6.4	-5.6	-5.6	-5.6	-5.7	-5.7	-5.7
ER β an	-7.0	-7.0	-7.0	-6.0	-6.0	-6.0	-5.7	-5.5	-5.5	-5.7	5.5	-5.5
GR	-6.5	-6.8	-6.7	-6.0	-6.0	-6.1	-5.6	-5.7	-6.0	-5.6	-5.9	-5.9
GR an	-6.2	-6.2	-6.2	-5.9	-5.9	-5.9	-5.4	-5.3	-5.3	-5.1	-5.3	-4.9
LXR α	-7.8	-7.7	-7.7	-6.8	-6.8	-6.8	-6.2	-6.2	-6.1	-6.0	-6.2	-6.1
LXR β	-7.2	-7.2	-7.2	-6.9	-6.9	-6.9	-6.0	-5.9	-6.0	-6.0	-5.9	-5.9
PPAR α	-7.3	-7.2	-7.3	-6.2	-6.2	-6.2	-5.8	-5.8	-5.8	-5.5	-5.5	-5.5
PPAR β	-8.0	-8.0	-8.0	-6.4	-6.4	-6.4	-6.0	-6.0	-6.0	-5.9	-5.9	-6.0
PPAR γ	-7.0	-6.9	-6.9	-6.2	-6.2	-6.2	-6.3	-6.3	-6.3	-6.2	-6.2	-6.2
RXR α	-7.7	-7.7	-7.8	-6.5	-6.5	-6.5	-6.6	-6.5	-6.6	-6.4	-6.4	-6.4
TR α	-7.9	-7.9	-7.9	-6.5	-6.5	-6.5	-6.3	-6.3	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2
TR β	-7.8	-7.6	-7.6	-6.5	-6.5	-6.5	-6.0	-6.1	-6.1	-5.9	-5.9	-5.9

	Melissa Oil - Citronellal			p-Mentha-1,8-dien-7-al (Perilla aldehyde)			Menthadiene-7-methyl formate		
	eterično olje melise - citronelal			p-menta-1,8.dien-7-al			izobergamat		
AR	-6.4	-6.4	-6.3	-6.9	-6.2	-6.2	-7.2	-7.2	-7.3
AR an	-5.9	-5.5	-5.4	-6.6	-6.6	-6.6	-6.7	-6.7	-6.7
ER α	-5.4	-5.4	-5.4	-5.9	-5.9	-5.9	-6.3	-6.3	-6.3
ER α an	-5.1	-5.2	-5.3	-5.7	-5.7	-5.7	-6.3	-6.3	-6.3
ER β	-5.5	-5.4	-5.6	-6.0	-6.1	-6.0	-6.8	-6.8	-6.8
ER β an	-5.3	-5.3	-5.6	-6.0	-6.0	-5.9	-6.3	-6.3	-6.3
GR	-5.4	-5.7	-5.7	-6.1	-6.1	-6.1	-6.6	-6.6	-6.6
GR an	-4.7	-5.0	-5.0	-5.3	-5.3	-5.3	-5.9	-6.0	-6.0
LXR α	-5.8	-5.7	-5.9	-6.6	-6.6	-6.6	-7.1	-7.1	-7.1
LXR β	-5.7	-5.6	-5.7	-6.3	-6.3	-6.3	-7.1	-7.1	-7.1
PPAR α	-5.6	-5.6	-5.6	-5.7	-5.7	-5.7	-6.6	-6.6	-6.6
PPAR β	-5.6	-5.6	-5.6	-5.7	-5.7	-5.7	-6.5	-6.5	-6.6
PPAR γ	-6.1	-6.0	-5.9	-5.6	-5.6	-5.6	-6.5	-6.5	-6.4
RXR α	-6.2	-6.2	-6.2	-6.4	-6.4	-6.4	-7.2	-7.1	-7.1
TR α	-6.0	-6.0	-6.1	-6.5	-6.5	-6.5	-6.8	-6.9	-6.8
TR β	-5.8	-5.8	-5.9	-6.5	-6.5	-6.5	-6.8	-6.8	-6.8

	p-Methoxybenzaldehyde			o- Methoxycinnamaldehyde			Methoxy dicyclopentadiene carboxaldehyde (Scentenal)		
	p-metoksibenzaldehid			o-metoksicinamaldehyd			Metoksi diciklopentadien karboksaldehid		
AR	-5.9	-6.0	-6.0	-6.2	-5.9	-6.2	-7.1	-7.1	-7.1
AR an	-5.4	-5.4	-5.4	-6.1	-6.2	-6.1	-6.7	-6.7	-6.7
ER α	-5.0	-5.0	-5.0	-5.8	-5.7	-5.7	-6.2	-6.2	-6.2
ER α an	-4.9	-4.9	-4.9	-5.7	-5.7	-5.7	-6.5	-6.5	-6.5
ER β	-5.2	-5.1	-5.2	-5.9	-5.9	-5.9	-6.9	-6.9	-6.9
ER β an	-4.9	-4.9	-4.9	-5.8	-5.8	-5.8	-6.4	-6.4	-6.4
GR	-5.4	-5.4	-5.4	-6.5	-6.4	-6.5	-5.9	-6.0	-5.9
GR an	-5.0	-5.0	-5.0	-5.5	-5.5	-5.5	-6.0	-5.9	-6.0
LXR α	-5.4	-5.4	-5.4	-6.1	-6.1	-6.1	-7.1	-7.1	-7.1
LXR β	-5.7	-5.7	-5.7	-6.3	-6.3	-6.3	-7.0	-7.0	-7.0
PPAR α	-5.3	-5.3	-5.2	-5.6	-5.6	-5.6	-6.4	-6.4	-6.4
PPAR β	-5.4	-5.4	-5.3	-6.5	-6.5	-6.5	-6.3	-6.3	-6.3
PPAR γ	-5.2	-5.2	-5.2	-6.3	-6.3	-6.3	-5.6	-5.6	-5.6
RXR α	-5.8	-5.8	-5.8	-6.1	-6.1	-6.1	-6.9	-6.9	-6.9
TR α	-5.4	-5.4	-5.3	-6.5	-6.5	-6.5	-6.7	-6.7	-6.7
TR β	-5.2	-5.2	-5.3	-6.2	-6.2	-6.2	-7.0	-7.0	-7.0

	4-Methoxy-alpha-methylbenzenepropanal			2-Methoxy-4-methylphenol			alpha-Methyl-1,3-benzodioxole-5-propionaldehyde (MMDHA)		
	4-metoksi-alfa-metilbenzenopropanal			2-metoksi-4-metilfenol (p-krezol)			Alfa-metil-1,3-benzodioksol-5-propionaldehid		
AR	-6.3	-6.6	-6.3	-6.0	-6.0	-6.0	-7.0	-7.0	-7.0
AR an	-6.2	-6.5	-6.5	-5.9	-5.9	-5.9	-6.8	-6.9	-6.8
ER α	-5.8	-5.9	-5.8	-5.7	-5.7	-5.7	-6.3	-6.3	-6.3
ER α an	-5.7	-5.8	-5.7	-5.2	-5.2	-5.2	-6.2	-6.2	-6.2
ER β	-6.1	-6.1	-6.0	-5.7	-5.6	-5.6	-6.6	-6.6	-6.6
ER β an	-5.9	-5.9	-5.9	-5.4	-5.4	-5.4	-6.2	-6.1	-6.2
GR	-6.3	-6.3	-6.4	-5.7	-5.7	-5.7	-6.8	-6.7	-6.7
GR an	-5.4	-5.4	-5.3	-5.3	-5.2	-5.2	-5.7	-5.9	-5.7
LXR α	-6.5	-6.4	-6.5	-5.8	-5.9	-5.8	-6.9	-6.9	-6.9
LXR β	-6.7	-6.7	-6.7	-6.0	-6.0	-6.0	-7.0	-7.0	-7.0
PPAR α	-5.9	-5.9	-5.9	-5.6	-5.6	-5.6	-6.3	-6.3	-6.3
PPAR β	-6.1	-6.2	-6.2	-5.6	-5.6	-5.6	-6.4	-6.4	-6.4
PPAR γ	-6.1	-6.1	-6.1	-5.4	-5.4	-5.4	-6.5	-6.6	-6.5
RXR α	-6.6	-6.5	-6.5	-6.4	-6.4	-6.4	-7.1	-7.1	-7.1
TR α	-6.7	-6.8	-6.7	-6.1	-6.2	-6.1	-7.3	-7.3	-7.3
TR β	-6.4	-6.4	-6.4	-5.5	-5.5	-5.5	-6.9	-6.8	-6.8

	alpha-Methyl cinnamic aldehyde			Methyl eugenol			6-Methyl-3,5-heptadien-2-one		
	Alfa-metil cimetni aldehid			Metil evgenol			6-metil-3,5-heptadien-2-on		
AR	-7.0	-7.1	-7.0	-6.5	-6.4	-6.7	-6.1	-6.1	-6.1
AR an	-7.1	-7.1	-6.0	-6.4	-6.5	-6.4	-5.6	-5.6	-5.2
ER α	-6.1	-6.1	-6.1	-5.8	-5.8	-5.8	-5.1	-5.1	-5.1
ER α an	-5.8	-5.8	-5.8	-5.7	-5.7	-5.7	-4.8	-4.8	-4.8
ER β	-6.2	-6.2	-6.2	-5.7	-5.8	-5.7	-5.2	-5.2	-5.2
ER β an	-5.9	-5.9	-5.9	-6.0	-6.0	-6.0	-5.0	-5.0	-5.0
GR	-6.6	-6.6	-6.6	-6.1	-6.1	-6.1	-5.6	-5.6	-5.5
GR an	-5.7	-5.8	-5.7	-5.8	-5.6	-5.2	-4.8	-4.8	-4.8
LXR α	-6.4	-6.4	-6.4	-6.5	-6.5	-6.5	-5.5	-5.5	-5.5
LXR β	-6.5	-6.5	-6.4	-6.5	-6.4	-6.4	-5.6	-5.5	-5.5
PPAR α	-6.3	-6.3	-6.3	-5.9	-5.9	-5.9	-5.4	-5.4	-5.4
PPAR β	-6.5	-6.5	-6.5	-6.0	-6.1	-6.1	-5.4	-5.4	-5.4
PPAR γ	-6.5	-6.5	-6.5	-6.2	-6.1	-6.2	-5.7	-5.7	-5.7
RXR α	-6.6	-6.6	-6.6	-6.1	-6.1	-6.1	-5.7	-5.7	-5.7
TR α	-6.9	-6.9	-6.9	-6.5	-6.5	-6.5	-5.7	-5.7	-5.7
TR β	-6.5	-6.5	-6.5	-6.4	-6.5	-6.5	-5.5	-5.5	-5.5

	Methyl-alpha-ionone			Methyl-beta-ionone			alpha-iso methylionone		
	metil alfa ionon			metil beta ionon			alfa-izometil ionon		
AR	-7.0	-6.9	-6.9	-7.1	-7.0	-7.0	-7.1	-7.1	-7.1
AR an	-7.0	-6.9	-6.9	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2
ER α	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.4	-7.4	-7.4
ER α an	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.5	-7.5	-7.5
ER β	-7.4	-7.4	-7.4	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5
ER β an	-7.1	-7.1	-7.1	-7.4	-7.4	-7.4	-7.2	-7.2	-7.2
GR	-6.6	-6.6	-6.6	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7
GR an	-6.4	-6.4	-6.4	-6.7	-6.7	-6.7	-6.6	-6.6	-6.6
LXR α	-7.9	-7.9	-7.9	-7.9	-7.9	-7.9	-7.7	-7.7	-7.6
LXR β	-7.8	-7.7	-7.6	-8.3	-8.3	-8.3	-8.0	-8.0	-8.0
PPAR α	-7.1	-7.1	-7.1	-6.8	-6.8	-6.8	-6.7	-6.7	-6.7
PPAR β	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7
PPAR γ	-5.7	-5.7	-5.7	-7.0	-7.0	-6.5	-6.4	-6.4	-6.4
RXR α	-7.6	-7.6	-7.6	-7.4	-7.4	-7.4	-7.6	-7.6	-7.6
TR α	-7.2	-7.2	-7.2	-8.2	-8.2	-8.2	-8.2	-8.2	-8.2
TR β	-8.0	-8.0	-8.0	-8.0	-8.0	-8.0	-8.2	-8.2	-8.2

	1-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)pent-1-en-3-one			iso-Methyl-beta-ionone			3-Methyl-2-(pentoxy)cyclopent-2-en-1-one		
	1-(2,6,6-trimetil-2-cikloheksen-1-il)pent-1-en-3-on			izometil-beta-ionon			3-metil-2-(pentoksi)ciklopent-2-en-1-on		
AR	-6.9	-6.9	-6.9	-7.6	-7.5	-7.6	-5.6	-5.8	-5.8
AR an	-6.9	-6.9	-7.0	-7.5	-7.5	-7.5	-5.7	-6.3	-5.9
ER α	-7.2	-7.2	-7.2	-7.4	-7.4	-7.4	-6.1	-6.1	-6.2
ER α an	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2	-7.2	-7.2	-5.8	-5.8	-5.9
ER β	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-6.1	-6.0	-6.0
ER β an	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2	-7.2	-7.2	-6.1	-6.1	-6.1
GR	-6.9	-6.6	-6.5	-6.6	-6.6	-6.6	-5.7	-5.9	-5.6
GR an	-6.4	-6.3	-6.3	-6.4	-6.4	-6.4	-5.2	-5.2	-5.5
LXR α	-8.0	-8.0	-8.0	-7.6	-7.6	-7.6	-6.5	-6.3	-6.4
LXR β	-7.8	-7.8	-7.8	-7.8	-7.8	-7.8	-6.3	-6.1	-6.3
PPAR α	-6.5	-6.5	-6.5	-6.7	-6.7	-6.7	-5.9	-6.1	-6.0
PPAR β	-7.1	-7.1	-7.1	-6.9	-6.9	-6.9	-6.2	-6.3	-6.3
PPAR γ	-6.6	-7.2	-6.6	-5.8	-5.8	-5.8	-6.3	-6.0	-6.2
RXR α	-7.7	-7.7	-7.7	-7.1	-7.1	-7.1	-6.5	-6.5	-6.5
TR α	-7.8	-7.8	-7.8	-8.0	-8.0	-8.0	-6.3	-6.2	-6.2
TR β	-8.0	-8.0	-8.0	-8.0	-8.0	-8.0	-6.2	-6.2	-6.2

	Methyl N-methylantranilate			Methyl β -naphthyl ketone			Methyl octine carbonate		
	Metil-N-metil-antranilat			Metil beta-naftil keton			Metil oktin karbonat		
AR	-5.9	-5.6	-6.0	-7.4	-7.4	-7.4	-5.2	-5.9	-6.1
AR an	-5.8	-5.8	-5.9	-7.5	-7.5	-7.5	-5.1	-5.2	-5.7
ER α	-5.6	-5.5	-5.9	-7.2	-7.2	-7.2	-5.2	-5.1	-5.1
ER α an	-5.5	-5.4	-5.4	-7.2	-7.2	-7.2	-5.1	-5.1	-5.1
ER β	-5.6	-5.6	-5.6	-7.3	-7.3	-7.3	-5.4	-5.4	-5.3
ER β an	-5.4	-5.4	-5.4	-7.2	-7.2	-7.2	-5.3	-5.2	-5.2
GR	-5.9	-5.9	-5.9	-7.2	-7.3	-7.3	-5.5	-5.4	-5.1
GR an	-5.4	-5.4	-5.4	-6.9	-6.9	-6.9	-4.7	-4.8	-4.7
LXR α	-6.4	-6.4	-6.4	-7.9	-7.9	-7.9	-5.8	-5.8	-5.8
LXR β	-6.1	-6.2	-6.2	-8.4	-8.4	-8.4	-5.4	-5.4	-5.4
PPAR α	-5.7	-5.7	-5.7	-7.1	-7.1	-7.1	-5.4	-5.5	-5.5
PPAR β	-6.0	-6.0	-6.0	-7.9	-7.9	-7.9	-5.5	-5.6	-5.4
PPAR γ	-5.6	-5.6	-5.6	-7.7	-7.7	-7.7	-5.9	-5.9	-6.0
RXR α	-5.6	-5.6	-5.6	-7.7	-7.7	-7.7	-6.0	-6.1	-6.1
TR α	-6.1	-6.1	-6.1	-8.3	-8.3	-8.3	-5.7	-5.7	-5.7
TR β	-6.0	-6.0	-6.0	-8.0	-8.0	-8.0	-5.6	-5.8	-5.8

	3-Methyl-2-(pentyloxy)cyclopent-2-en-1-one			p-Methyltetrahydroquinoline			2-Nonyn-1-al dimethyl acetal		
	3-metil-2-(pentoksi)ciklopent-2-en-1-on			p-metiltetrahidrokinolin			2-nonin-1-al dimetil acetal		
AR	-5.6	-5.8	-5.8	-6.6	-6.5	-6.6	-5.1	-6.1	-5.2
AR an	-5.7	-6.3	-5.9	-7.0	-7.0	-7.0	-5.5	-5.6	-5.5
ER α	-6.1	-6.1	-6.2	-6.4	-6.4	-6.4	-5.3	-5.3	-5.3
ER α an	-5.8	-5.8	-5.9	-6.4	-6.4	-6.4	-5.1	-5.2	-5.1
ER β	-6.1	-6.0	-6.0	-6.4	-6.4	-6.4	-5.3	-5.4	-5.3
ER β an	-6.1	-6.1	-6.1	-6.3	-6.3	-6.3	-5.3	-5.3	-5.3
GR	-5.7	-5.9	-5.6	-6.5	-6.5	-6.5	-5.2	-5.5	-5.5
GR an	-5.2	-5.2	-5.5	-6.4	-6.4	-6.4	-4.7	-4.7	-4.7
LXR α	-6.5	-6.3	-6.4	-7.2	-7.1	-7.1	-5.8	-5.9	-5.9
LXR β	-6.3	-6.1	-6.3	-7.5	-7.4	-7.4	-5.7	-5.5	-5.5
PPAR α	-5.9	-6.1	-6.0	-6.3	-6.3	-6.3	-5.5	-5.6	-5.6
PPAR β	-6.2	-6.3	-6.3	-6.8	-6.8	-6.8	-5.6	-5.6	-5.6
PPAR γ	-6.3	-6.0	-6.2	-6.9	-6.8	-6.9	-5.9	-5.9	-5.7
RXR α	-6.5	-6.5	-6.5	-6.5	-6.5	-6.5	-5.9	-5.9	-6.0
TR α	-6.3	-6.2	-6.2	-7.1	-7.1	-7.1	-5.7	-5.7	-5.7
TR β	-6.2	-6.2	-6.2	-6.7	-6.7	-6.7	-6.0	-5.9	-5.9

	Nootkatone			OTNE (1-(1,2,3,4,5,6,7,8 Octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)ethanone			1-Octen-3-yl acetate		
	Notkaton			1-(1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftalenil)etanon			1-okten-3-il acetat		
AR	-8.1	-8.1	-8.1	-7.3	-7.3	-7.3	-5.3	-5.7	-5.6
AR an	-8.3	-8.3	-8.2	-7.4	-7.4	-7.4	-5.9	-6.0	-5.9
ER α	-8.2	-8.2	-8.2	-7.7	-7.7	-7.7	-5.1	-5.0	-5.1
ER α an	-8.3	-8.3	-8.3	-7.7	-7.7	-7.7	-5.0	-5.2	-5.0
ER β	-8.5	-8.5	-8.5	-8.0	-7.9	-7.9	-5.3	-5.3	-5.4
ER β an	-8.4	-8.4	-8.3	-8.1	-8.2	-8.2	-5.2	-5.2	-5.3
GR	-7.6	-7.6	-7.6	-7.4	-7.5	-7.4	-5.2	-5.2	-5.3
GR an	-6.8	-6.8	-6.9	-7.4	-7.4	-7.4	-4.9	-4.8	-4.7
LXR α	-8.3	-8.3	-8.3	-9.3	-9.3	-9.3	-5.6	-5.5	-5.6
LXR β	-8.7	-8.6	-8.6	-9.0	-8.9	-9.0	-5.7	-5.6	-5.7
PPAR α	-6.9	-6.9	-6.9	-8.1	-8.1	-8.1	-5.3	-5.3	-5.4
PPAR β	-7.2	-7.2	-7.2	-7.1	-7.1	-7.1	-5.5	-5.5	-5.4
PPAR γ	-5.9	-5.9	-5.9	-6.3	-6.7	-6.7	-5.6	-5.8	-5.6
RXR α	-8.2	-8.2	-8.2	-8.6	-8.6	-8.6	-5.9	-6.1	-5.4
TR α	-8.2	-8.2	-8.2	-8.3	-8.3	-8.3	-5.6	-5.6	-5.6
TR β	-8.4	-8.4	-8.4	-7.8	-7.8	-7.8	-5.4	-5.6	-5.6

	OpoPONax - Furanoedesma-1,3-diene			OpoPONax - Trans- β -ocimene			1-(2,4,4,5,5-Pentamethyl-1-cyclopenten-1-yl)ethan-1-one			Peru balsam extract - Nerolidol		
	OpoPONaks - furanoevdesma-1,3-dien			OpoPONaks - trans-beta-ocimen			1-(2,4,4,5,5-pentametil-1-ciklopenten-1-il)etan-1-on			Perujski balzam - Nerolidol		
AR	-8.9	-8.3	-8.3	-5.4	-5.4	-6.2	-6.7	-6.5	-6.5	-6.5	-6.6	-6.5
AR an	-8.6	-8.7	-8.1	-6.0	-6.1	-6.0	-6.4	-6.5	-6.5	-6.5	-6.7	-6.6
ER α	-8.5	-8.3	-8.3	-5.9	-5.9	-5.9	-6.4	-6.4	-6.4	-7.0	-7.0	-7.0
ER α an	-8.6	-8.1	-8.2	-5.5	-5.6	-5.5	-6.6	-6.5	-6.5	-6.8	-6.7	-6.8
ER β	-8.5	-8.3	-8.4	-5.9	-5.9	-5.9	-6.5	-6.6	-6.6	-7.2	-7.2	-7.2
ER β an	-7.8	-8.3	-8.4	-5.6	-5.6	-5.7	-6.4	-6.7	-6.7	-6.6	-6.6	-6.6
GR	-7.4	-7.9	-7.7	-5.9	-5.9	-5.9	-6.3	-6.1	-6.1	-6.9	-6.7	-7.1
GR an	-7.4	-7.8	-7.5	-5.2	-5.2	-5.2	-5.9	-6.1	-6.1	-5.7	-5.8	-5.6
LXR α	-9.1	-9.5	-9.1	-6.2	-6.2	-6.1	-7.1	-6.9	-6.9	-7.2	-7.4	-7.3
LXR β	-9.0	-9.3	-9.5	-6.1	-6.0	-6.1	-7.5	-7.0	-7.0	-7.4	-7.0	-7.5
PPAR α	-7.0	-7.5	-7.3	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-6.5	-6.5	-6.4
PPAR β	-7.0	-8.0	-7.9	-6.1	-6.1	-6.1	-5.7	-5.8	-5.8	-6.8	-7.1	-6.9
PPAR γ	-6.1	-6.9	-7.0	-6.5	-6.5	-6.4	-5.1	-5.3	-5.3	-6.8	-7.2	-7.2
RXR α	-8.3	-8.4	-8.4	-6.1	-6.0	-6.0	-6.7	-7.0	-7.0	-7.6	-7.6	-7.7
TR α	-8.8	-8.2	-8.3	-6.3	-6.3	-6.3	-6.4	-6.9	-6.9	-7.3	-7.3	-7.3
TR β	-9.4	-8.5	-8.7	-6.0	-6.0	-6.1	-7.1	-6.8	-6.8	-7.6	-7.6	-7.3

	Phenylacetaldehyde			3 – phenyl butanal			2- Phenylpropionaldehyde			3- Propylideneftalid		
	fenilacetaldehyd			3-fenilbutanal			2- fenilpropionaldehyd			3-propiliden ftalid		
AR	-5.9	-5.9	-5.9	-6.5	-6.8	-6.0	-6.0	-5.9	-6.5	-7.0	-7.1	-7.0
AR an	-5.9	-5.9	-5.9	-6.6	-6.5	-6.6	-6.5	-6.0	-6.4	-7.6	-7.5	-7.5
ER α	-5.2	-5.2	-5.2	-5.8	-5.8	-5.8	-5.5	-5.5	-5.5	-6.9	-6.8	-6.9
ER α an	-5.1	-5.1	-5.1	-5.7	-5.7	-5.7	-5.4	-5.4	-5.4	-6.8	-6.8	-6.8
ER β	-5.2	-5.2	-5.2	-6.2	-6.2	-6.2	-5.6	-5.7	-5.7	-7.0	-7.0	-7.0
ER β an	-5.0	-5.1	-5.1	-5.8	-5.8	-5.8	-5.5	-5.5	-5.5	-6.8	-6.8	-6.8
GR	-5.6	-5.6	-5.6	-6.2	-6.2	-6.1	-5.9	-5.9	-5.9	-7.4	-7.4	-7.4
GR an	-5.1	-5.2	-5.1	-5.9	-5.9	-5.9	-5.5	-5.5	-5.5	-6.6	-6.6	-6.6
LXR α	-5.4	-5.4	-5.5	-6.4	-6.3	-6.3	-6.1	-6.1	-6.1	-7.5	-7.5	-7.5
LXR β	-5.8	-5.8	-5.8	-6.4	-6.4	-6.4	-6.2	-6.3	-6.2	-7.8	-7.8	-7.8
PPAR α	-5.4	-5.4	-5.4	-5.8	-5.7	-5.7	-5.7	-5.7	-5.7	-6.7	-6.7	-6.8
PPAR β	-5.7	-5.6	-5.7	-6.3	-6.3	-6.3	-6.2	-6.2	-6.2	-7.5	-7.5	-7.5
PPAR γ	-5.5	-5.5	-5.5	-6.4	-6.4	-6.4	-5.8	-5.9	-5.8	-7.1	-7.0	-7.0
RXR α	-5.8	-5.8	-5.8	-6.3	-6.4	-6.4	-5.9	-5.9	-5.9	-7.2	-7.2	-7.2
TR α	-5.7	-5.7	-5.7	-6.4	-6.3	-6.4	-6.1	-6.1	-6.1	-7.5	-7.5	-7.5
TR β	-5.3	-5.3	-5.3	-6.2	-6.3	-6.2	-5.9	-5.9	-6.0	-7.5	-7.5	-7.5

	Rose ketones - Damascenone			Rose ketones - β - Damascenone			Rose ketones - α - <i>Damascone</i>		
	ketoni vrtnice - damascenon			ketoni vrtnice – β - damascenon			ketoni vrtnice – α - damaskon		
AR	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.6	-6.7
AR an	-6.8	-6.8	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-6.6	-6.7	-6.6
ER α	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-6.7	-6.7	-6.7
ER α an	-7.2	-7.2	-7.2	-7.3	-7.2	-7.2	-6.7	-6.8	-6.7
ER β	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1
ER β an	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.1	-7.1	-7.1
GR	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-6.3	-6.3	-6.3
GR an	-6.6	-6.6	-6.6	-6.6	-6.6	-6.6	-6.2	-6.2	-6.2
LXR α	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.7	-7.6
LXR β	-7.8	-7.7	-7.8	-7.7	-7.8	-7.8	-7.7	-7.7	-7.7
PPAR α	-6.6	-6.7	-6.6	-6.7	-6.6	-6.7	-6.4	-6.4	-6.4
PPAR β	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-6.6	-6.6	-6.6
PPAR γ	-6.3	-6.2	-6.3	-6.3	-6.4	-6.3	-6.2	-6.2	-6.2
RXR α	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.1	-7.1	-7.1
TR α	-7.9	-7.9	-7.9	-7.9	-7.9	-7.9	-6.7	-6.7	-6.7
TR β	-7.7	-7.7	-7.8	-7.9	-7.9	-7.9	-7.4	-7.4	-7.4

	Rose ketones - trans- α -Damascone			Rose ketones - cis- α -Damascone			Rose ketones - cis- β -Damascone		
	ketoni vrtnice – trans- α -damaskon			ketoni vrtnice – cis- α -damaskon			ketoni vrtnice – cis- β -damaskon		
AR	-6.7	-6.6	-6.6	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.7
AR an	-6.6	-6.6	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8
ER α	-6.7	-6.7	-6.7	-7.2	-7.2	-7.2	-7.3	-7.3	-7.3
ER α an	-6.7	-6.8	-6.8	-6.5	-6.5	-6.5	-7.1	-7.1	-7.1
ER β	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.4	-7.4	-7.4
ER β an	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2	-7.2	-7.2	-7.1	-7.1	-7.1
GR	-6.3	-6.3	-6.3	-6.5	-6.5	-6.1	-6.2	-6.2	-6.3
GR an	-6.2	-6.2	-6.2	-6.5	-6.5	-6.5	-6.6	-6.6	-6.6
LXR α	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.5
LXR β	-7.7	-7.7	-7.7	-7.5	-7.6	-7.6	-7.8	-7.8	-7.8
PPAR α	-6.4	-6.4	-6.4	-6.1	-6.1	-6.1	-6.5	-6.5	-6.5
PPAR β	-6.6	-6.6	-6.6	-6.	-6.7	-6.7	-6.5	-6.6	-6.5
PPAR γ	-6.2	-6.1	-6.1	-6.2	-6.2	-6.2	-6.6	-6.6	-6.6
RXR α	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.4	-7.5	-7.5
TR α	-6.7	-6.6	-6.8	-7.3	-7.3	-7.3	-7.9	-7.9	-7.9
TR β	-7.3	-7.3	-7.3	-7.3	-7.4	-7.4	-7.8	-7.8	-7.8

	Rose ketones - trans- β -Damascone			Rose ketones - δ -Damascone			Rose ketones - trans,trans- δ -Damascone		
	ketoni vrtnice – trans- β -damaskon			ketoni vrtnice - δ -Damaskon			ketoni vrtnice - trans,trans- δ -Damaskon		
AR	-6.7	-6.6	-6.6	-6.7	-6.7	-6.7	-6.6	-6.6	-6.6
AR an	-6.8	-6.8	-6.8	-6.5	-6.5	-6.5	-6.7	-6.7	-6.7
ER α	-7.1	-7.1	-7.1	-6.6	-6.9	-6.6	-7.0	-7.0	-7.0
ER α an	-7.2	-7.2	-7.2	-6.8	-6.8	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8
ER β	-6.9	-6.9	-6.9	-7.2	-7.2	-7.2	-7.0	-7.0	-7.0
ER β an	-6.9	-6.9	-6.9	-7.1	-7.1	-7.1	-6.8	-6.8	-6.8
GR	-6.4	-6.4	-6.4	-6.3	-6.3	-6.3	-6.2	-6.2	-6.2
GR an	-6.5	-6.5	-6.5	-6.2	-6.2	-6.2	-6.0	-6.0	-6.0
LXR α	-7.5	-7.5	-7.5	-7.7	-7.7	-7.7	-7.2	-7.2	-7.2
LXR β	-7.6	-7.6	-7.6	-7.3	-7.3	-7.3	-7.8	-7.8	-7.8
PPAR α	-6.6	-6.6	-6.6	-6.4	-6.4	-6.4	-6.5	-6.5	-6.5
PPAR β	-6.9	-6.9	-6.9	-6.7	-6.7	-6.7	-6.4	-6.4	-6.4
PPAR γ	-6.3	-6.7	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-6.0	-6.0	-6.0
RXR α	-7.5	-7.5	-7.5	-7.1	-7.1	-7.1	-7.3	-7.3	-7.2
TR α	-7.7	-7.7	-7.7	-6.7	-6.7	-6.7	-7.2	-7.2	-7.2
TR β	-7.8	-7.8	-7.8	-7.4	-7.4	-7.4	-7.3	-7.3	-7.3

	Rose ketones - Isodamascone (high α)			Rose ketones - Isodamascone (standard quality)			Rose ketones - Isodamascone (isomer unspecified)		
	ketoni vrtnice – isodamaskon (visoki α)			ketoni vrtnice - isodamaskon (standardna kvaliteta)			ketoni vrtnice - isodamaskon (nespecifičen izomer)		
AR	-6.7	-7.3	-7.3	-7.0	-7.4	-7.0	-6.7	-7.3	-6.7
AR an	-6.7	-6.7	-6.7	-7.4	-7.4	-7.4	-6.8	-6.7	-6.7
ER α	-6.7	-6.7	-6.7	-7.1	-7.1	-7.1	-6.7	-6.7	-6.7
ER α an	-7.0	-7.0	-7.0	-6.9	-6.9	-6.9	-7.0	-7.0	-7.0
ER β	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2	-7.2	-7.2	-7.1	-7.0	-7.1
ER β an	-6.7	-6.7	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-6.7	-6.7	-6.7
GR	-6.9	-6.9	-6.9	-7.3	-7.2	-7.3	-6.9	-6.9	-6.9
GR an	-6.3	-6.4	-6.3	-6.3	-6.3	-6.3	-6.3	-6.3	-6.3
LXR α	-7.7	-7.7	-7.7	-7.8	-7.8	-7.8	-7.7	-7.7	-7.7
LXR β	-7.8	-7.8	-7.8	-8.1	-8.1	-8.1	-7.8	-7.8	-7.8
PPAR α	-6.5	-6.6	-6.6	-7.2	-7.2	-7.2	-6.6	-6.6	-6.5
PPAR β	-7.4	-7.4	-7.4	-7.5	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4
PPAR γ	-6.3	-6.3	-6.3	-7.0	-7.1	-6.9	-6.3	-6.3	-6.3
RXR α	-6.9	-6.9	-6.9	-7.5	-7.5	-7.5	-6.9	-6.9	-6.9
TR α	-7.5	-7.5	-7.5	-7.4	-7.4	-7.4	-7.5	-7.5	-7.5
TR β	-7.5	-7.6	-7.5	-7.9	-7.9	-7.9	-7.5	-7.6	-7.5

	Rose ketones - γ - Damascone			Rose ketones - β - Damascone			Rue oil - 2-undecanone		
	ketoni vrtnice - γ - Damaskon			ketoni vrtnice – β - damaskon			olje rutice - 2- undekanon		
AR	-6.5	-6.5	-6.5	-6.7	-6.7	-6.7	-5.5	-5.2	-5.2
AR an	-6.7	-6.7	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-5.3	-5.2	-5.6
ER α	-7.0	-6.9	-7.0	-7.2	-7.2	-7.1	-5.2	-5.3	-5.2
ER α an	-6.7	-6.7	-6.7	-7.2	-7.2	-7.2	-5.2	-5.0	-5.1
ER β	-6.8	-6.8	-6.8	-6.9	-6.9	-6.9	-5.8	-5.6	-5.5
ER β an	-6.8	-6.8	-6.8	-6.9	-6.9	-6.9	-5.6	-5.3	-5.5
GR	-6.2	-6.2	-6.2	-6.4	-6.4	-6.4	-5.3	-5.2	-5.4
GR an	-6.2	-6.2	-6.2	-6.5	-6.5	-6.5	-4.7	-4.5	-4.7
LXR α	-7.5	-7.5	-7.5	-7.6	-7.6	-7.6	-5.5	-5.6	-5.5
LXR β	-7.9	-7.9	-7.9	-7.6	-7.6	-7.6	-5.3	-5.4	-5.2
PPAR α	-6.4	-6.4	-6.4	-6.6	-6.6	-6.6	-5.7	-5.6	-5.6
PPAR β	-6.5	-6.5	-6.5	-7.0	-7.0	-7.0	-6.0	-5.9	-5.9
PPAR γ	-6.0	-6.0	-6.0	-6.3	-6.7	-6.3	-5.9	-6.0	-5.9
RXR α	-7.3	-7.3	-7.3	-7.5	-7.5	-7.5	-6.0	-6.2	-6.3
TR α	-6.9	-6.8	-6.9	-7.7	-7.7	-7.7	-5.8	-5.7	-5.7
TR β	-7.7	-7.7	-7.7	-7.8	-7.8	-7.8	-5.6	-5.7	-5.6

	Rue oil - 2-heptanol acetate			Rue oil - α -pinene			Sclareol		
	olje rutice - 2-heptanol acetat			olje rutice - α -pinen			sklareol		
AR	-5.1	-5.1	-5.7	-6.2	-6.2	-6.3	-6.5	-6.5	-6.5
AR an	-5.6	-5.6	-5.5	-6.4	-6.4	-6.5	-7.3	-7.3	-7.3
ER α	-5.0	-5.1	-5.0	-5.7	-5.7	-5.6	-8.0	-7.9	-7.9
ER α an	-4.8	-4.8	-4.9	-5.8	-5.8	-6.0	-7.7	-7.3	-7.3
ER β	-4.9	-5.0	-4.9	-5.8	-5.8	-5.8	-7.9	-7.9	-7.9
ER β an	-5.1	-5.0	-5.0	-5.9	-5.9	-5.9	-7.0	-7.0	-7.0
GR	-5.3	-5.2	-5.0	-5.2	-5.2	-5.0	-7.5	-7.5	-7.5
GR an	-4.7	-4.6	-4.5	-5.5	-5.5	-5.5	-7.6	-7.6	-7.6
LXR α	-5.2	-5.1	-5.4	-6.5	-6.5	-6.4	-8.4	-8.4	-8.4
LXR β	-5.3	-5.3	-5.3	-6.5	-6.5	-6.4	-9.1	-9.2	-9.2
PPAR α	-5.4	-5.3	-5.3	-5.9	-5.9	-5.7	-7.6	-7.6	-7.6
PPAR β	-5.2	-5.3	-5.2	-6.2	-6.2	-6.3	-7.4	-7.4	-7.5
PPAR γ	-5.6	-5.6	-5.6	-4.9	-4.9	-4.9	-6.7	-6.7	-6.7
RXR α	-5.8	-5.9	-6.0	-6.2	-6.2	-6.2	-8.4	-8.4	-8.4
TR α	-5.4	-5.4	-5.5	-6.7	-6.7	-6.2	-7.1	-7.1	-7.1
TR β	-5.2	-5.4	-5.5	-6.5	-6.5	-6.3	-7.5	-7.5	-7.5

	Tagetes oil and absolute - Dyhydrotagetone			Tagetes oil and absolute - Tagetone			Tagetes oil and absolute - E-ocimene		
	olje tagetesa - dihidrotageton			olje tagetesa - tageton			olje tagetesa - E-ocimen		
AR	-6.1	-6.1	-6.1	-6.7	-5.6	-5.6	-5.4	-6.0	-6.3
AR an	-5.8	-6.0	-6.0	-6.3	-5.5	-6.1	-6.1	-6.1	-6.1
ER α	-5.6	-5.6	-5.5	-5.8	-5.8	-5.8	-5.9	-5.9	-5.9
ER α an	-5.2	-5.4	-5.3	-5.5	-5.5	-5.4	-5.6	-5.6	-5.5
ER β	-5.6	-5.6	-5.6	-5.7	-5.7	-5.7	-5.9	-5.9	-5.9
ER β an	-5.5	-5.6	-5.5	-5.7	-5.8	-5.7	-5.7	-5.7	-5.6
GR	-5.5	-5.6	-5.1	-5.6	-5.4	-5.5	-5.9	-5.9	-5.9
GR an	-5.2	-5.2	-5.2	-5.4	-5.5	-5.5	-5.2	-5.4	-5.0
LXR α	-6.0	-6.0	-6.0	-6.3	-6.3	-6.3	-6.2	-6.2	-6.2
LXR β	-5.6	-5.7	-5.5	-6.0	-6.0	-5.9	-6.0	-6.1	-6.1
PPAR α	-5.4	-5.4	-5.4	-5.8	-5.8	-5.8	-5.9	-5.9	-5.9
PPAR β	-5.5	-5.5	-5.5	-5.8	-5.5	-5.8	-6.1	-6.1	-6.0
PPAR γ	-6.0	-6.2	-5.8	-6.4	-6.3	-6.4	-6.5	-6.5	-6.5
RXR α	-6.2	-6.1	-6.2	-6.1	-6.1	-6.1	-6.2	-6.1	-6.2
TR α	-6.1	-6.1	-6.1	-6.3	-6.3	-6.3	-6.1	-6.3	-6.3
TR β	-5.7	-5.7	-5.8	-6.1	-6.1	-6.1	-6.0	-6.1	-6.1

	Tea leaf absolute - Caffeine			Tea leaf absolute - Theobromine			Tea leaf absolute – Gallic acid		
	ekstrakt čajnih listov - kofein			ekstrakt čajnih listov - teobromin			ekstrakt čajnih listov - galna kislina		
AR	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-6.0	-6.0	-6.0
AR an	-5.9	-5.9	-5.9	-6.1	-6.1	-6.1	-5.9	-5.9	-5.9
ER α	-5.7	-5.7	-5.7	-6.1	-6.1	-6.1	-5.7	-5.7	-5.7
ER α an	-5.5	-5.4	-5.4	-5.6	-5.6	-5.6	-5.8	-5.8	-5.8
ER β	-5.9	-5.9	-5.9	-6.4	-6.3	-6.1	-5.8	-5.8	-5.8
ER β an	-5.8	-5.8	-5.8	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9
GR	-5.8	-5.8	-5.8	-6.0	-6.0	-6.0	-5.9	-6.1	-6.0
GR an	-5.6	-5.7	-5.7	-5.6	-5.6	-5.6	-5.6	-5.6	-5.5
LXR α	-6.1	-6.1	-6.1	-6.3	-6.2	-6.3	-6.1	-6.1	-6.1
LXR β	-6.5	-6.5	-6.5	-6.7	-6.7	-6.7	-6.2	-6.2	-6.2
PPAR α	-5.8	-5.8	-5.8	-6.0	-6.0	-6.0	-5.7	-5.7	-5.7
PPAR β	-6.0	-6.0	-6.0	-5.9	-5.9	-5.9	-6.1	-6.1	-6.1
PPAR γ	-5.7	-5.7	-5.7	-6.0	-6.0	-6.0	-5.5	-5.4	-5.5
RXR α	-5.9	-5.9	-5.9	-6.1	-6.1	-6.1	-5.8	-5.8	-5.8
TR α	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-6.3	-6.4	-6.3
TR β	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-6.5	-6.5	-6.5

	O - Tolualdehyde			m - Tolualdehyde			p - Tolualdehyde		
	o-metil-benzaldehid			m-metil-benzaldehid			p-metil-benzaldehid		
AR	-5.9	-5.9	-5.7	-5.9	-5.9	-5.6	-6.1	-6.1	-6.1
AR an	-5.8	-5.8	-5.7	-5.8	-5.8	-5.8	-5.2	-5.8	-5.8
ER α	-5.3	-5.3	-5.5	-5.7	-5.5	-5.7	-5.2	-5.2	-5.2
ER α an	-5.2	-5.2	-5.3	-5.2	-5.2	-5.2	-5.0	-5.0	-5.0
ER β	-5.3	-5.3	-5.5	-5.3	-5.3	-5.3	-5.3	-5.3	-5.3
ER β an	-5.3	-5.3	-5.5	-5.4	-5.4	-5.4	-5.2	-5.2	-5.3
GR	-5.5	-5.5	-5.2	-5.5	-5.5	-5.5	-5.4	-5.4	-5.4
GR an	-5.6	-5.6	-5.4	-5.6	-5.6	-5.6	-5.3	-5.3	-5.3
LXR α	-5.7	-5.7	-5.9	-5.7	-5.7	-5.7	-5.7	-5.7	-5.7
LXR β	-6.0	-6.0	-6.0	-6.0	-6.0	-6.0	-5.9	-5.9	-5.9
PPAR α	-5.3	-5.3	-5.3	-5.3	-5.3	-5.3	-5.5	-5.4	-5.5
PPAR β	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9
PPAR γ	-5.7	-5.7	-5.7	-5.7	-5.7	-5.7	-5.6	-5.6	-5.6
RXR α	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	-6.1	-6.1	-6.1
TR α	-6.0	-6.0	-5.9	-6.0	-6.0	-6.0	-5.7	-5.7	-5.7
TR β	-5.7	-5.7	-5.5	-5.6	-5.6	-5.6	-5.5	-5.5	-5.5

	2,6,6-Trimethylcyclohex-1,3-dienyl methanal			Verbena absolute - Citral			Ylang ylang extracts – Benzyl acetate			Ylang Ylang extracts – D-germacrene		
	2,6,6,-trimetilcikloheks-1,3-dienil metanal (safranal)			olje verbene - citral			ekstraki ylang ylang – benzil acetat			ekstraki ylang ylang – D-germakren		
AR	-6.2	-6.2	-6.2	-6.6	-6.6	-6.5	-5.8	-6.5	-6.5	-8.7	-7.6	-7.8
AR an	-6.0	-6.0	-6.0	-5.5	-6.0	-6.0	-6.4	-6.5	-6.5	-8.4	-7.7	-7.8
ER α	-6.5	-6.5	-6.5	-5.7	-5.6	-5.6	-5.7	-5.7	-5.7	-8.3	-7.7	-7.6
ER α an	-6.2	-6.2	-6.2	-5.4	-5.4	-5.4	-5.3	-5.3	-5.3	-8.0	-7.6	-7.5
ER β	-6.2	-6.2	-6.1	-5.7	-5.6	-5.6	-5.8	-5.8	-5.8	-7.9	-8.1	-8.1
ER β an	-6.3	-6.3	-6.3	-5.5	-5.7	-5.5	-5.5	-5.6	-5.5	-7.7	-8.2	-8.2
GR	-6.1	-6.1	-6.0	-5.9	-5.7	-5.9	-6.1	-6.0	-6.1	-6.9	-6.8	-6.9
GR an	-5.9	-5.9	-5.9	-5.1	-5.4	-5.2	-5.4	-5.4	-5.4	-6.9	-7.2	-7.2
LXR α	-6.5	-6.5	-6.4	-6.1	-6.2	-6.2	-5.9	-5.9	-5.9	-8.1	-8.6	-8.8
LXR β	-6.6	-6.6	-6.7	-5.9	-6.0	-6.0	-6.1	-6.1	-6.1	-8.3	-8.3	-8.3
PPAR α	-5.8	-5.8	-5.7	-5.8	-5.7	-5.7	-5.7	-5.7	-5.6	-6.8	-7.2	-7.2
PPAR β	-5.5	-5.5	-5.6	-6.0	-6.0	-6.0	-6.0	-6.0	-6.0	-7.0	-7.0	-6.7
PPAR γ	-5.5	-5.5	-5.5	-6.3	-6.3	-6.3	-6.0	-6.0	-6.0	-5.7	-7.4	-7.3
RXR α	-6.1	-6.1	-6.2	-6.5	-6.5	-6.5	-6.2	-6.2	-6.2	-7.6	-7.8	-7.8
TR α	-6.5	-6.5	-6.5	-6.2	-6.3	-6.3	-6.2	-6.2	-6.2	-7.7	-8.4	-8.3
TR β	-6.5	-6.5	-6.5	-6.1	-6.1	-6.1	-5.9	-5.9	-5.9	-8.1	-9.2	-9.2