

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Přírodovědecká fakulta

**Xenobiotické látky jako endokrinní disruptory
v přírodním prostředí se zřetelem k přírodním
vodám**

Bakalářská práce

Adéla Navrátilová

Školitelka: Doc.RNDr. Šárka Klementová, CSc.

České Budějovice 2018

Navrátilová, A., 2018: Xenobiotické látky jako endokrinní disruptory v přírodním prostředí, zejména se zřetelem k přírodním vodám. [Xenobiotics as endocrine disruptors in the natural environment, especially with respect to natural waters. Bc. Thesis, in Czech.] – 39 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation

The thesis examines xenobiotic compounds with endocrine disruption activities. It introduces fundamentals of the human endocrine system and elucidates mechanisms of the endocrine disrupting action together with factors affecting the endocrine disruption processes. Furthermore, it provides an overview of compounds with endocrine disruptive activity and examples of diseases for which endocrine disruption is considered to be a contributing factor for their onset. The thesis presents studies that demonstrate data about endocrine disruptors concentrations in wastewaters and natural surface waters and describes methods used for the detection of these compounds.

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s §47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 12.4.2018

.....

Podpis

Cíl práce

Cílem práce bylo popsat účinky endokrinních disruptorů a vyhledat informace o příkladech endokrinních disruptorů v přírodním prostředí, zejména v přírodních vodách, popsat metody používané k monitorování účinku látek jako endokrinních disruptorů a modelové organismy k monitorování používané.

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala své školitelce doc. RNDr. Šárce Klementové, CSc. za trpělivé a vstřícné vedení mé práce, odborné rady při zpracování a čas věnovaný mně a mé práci. Velmi také děkuji své rodině za trpělivost a finanční příspěvní, a svým přátelům za veškerou podporu.

Obsah

1	Endokrinní systém lidského organismu	1
2	Xenobiotické látky	4
2.1	Endokrinní disruptory	4
2.2	Faktory ovlivňující endokrinně disruptorální působení	8
2.3	Onemocnění spojená s endokrinní disruptorální.....	8
2.3.1	Vliv endokrinních disruptorů na ženský pohlavní systém	9
2.3.2	Vliv endokrinních disruptorů na mužský pohlavní systém	11
2.3.3	Endokrinní disruptory a rakovinné bujení.....	12
2.3.4	Vliv endokrinních disruptorů na obezitu.....	14
3	Estrogenní disruptory v přírodních vodách.....	15
4	Detekce endokrinních disruptorů	21
5	Závěr	24
6	Použitá literatura	25

1 Endokrinní systém lidského organismu

Činnost a integrita organismu je zajištěna těsnou spoluprací dvou systémů: nervového a humorálního. Regulace probíhá na více úrovních, od molekulární úrovně až po organismus jako celek. Za neustále se měnících se podmínek zevního a vnitřního prostředí řídí humorální systém stálost vnitřního prostředí (homeostázu), růst a vývoj, přeměny látek a energií a reprodukci (Kittnar, 2011).

Humorální systém představují žlázy s vnitřní sekrecí. Jde o anatomicky ohraničené orgány, které syntetizují chemické sloučeniny zvané hormony. Termín *hormon* použil poprvé britský fyziolog Ernest Henry Starling (1866-1927) v roce 1905 pro sekretin – z řec. *hormaein* = excitovati, povzbuditi, pohnati (Kittnar, 2011). Hormony jsou vylučovány do krve (endokrinní sekrece), krví jsou transportovány do vzdálených orgánů, kde po vazbě na příslušný receptor vyvolávají specifické účinky (Trojan, 1996).

Dalším typem působení humorálního systému je parakrinní sekrece, kdy buňky tkáně produkují látky s funkcí hormonů a tyto látky ovlivňují bezprostřední okolí buněk, na rozdíl od sekrece endokrinní, při níž je hormon vylučován do krve a tou přenášen po těle. Pokud parakrinní sekrecí produkované látky působí na sobě vlastní buňky téže tkáně, mluví se o tzv. autokrinní sekreci (Trojan, 1996). Schopnost nervových buněk produkovat hormony nazýváme neuroendokrinií – hlavním centrem neuroendokrinní činnosti jsou hypothalamus a hypofýza. Z terminálního zakončení axonu se vytvořené látky uvolňují do krve a tou se dostávají k cílové buňce (Kittnar, 2011).

Některé hormony mají pleiotropní účinek, což znamená, že mohou ovlivňovat více procesů (např. parathormon, který reguluje hladinu vápenatých i fosfátových iontů v kosti, moči i krvi). Naopak zase různé hormony jsou schopny ovlivňovat jednu funkci (glycidový metabolismus je řízen inzulinem, glukagonem, adrenalinem, glukokortikoidy apod.). Hormony působí také permissivně – malé množství jednoho typu hormonu potencuje účinky jiného typu hormonu – příkladem mohou být glukokortikoidy potencující účinky katecholaminů (Kittnar, 2011).

Pokud jde o strukturní charakteristiku, mohou být hormony deriváty aminokyselin (hormony štítné žlázy, katecholaminy dřeně nadledvin, melatonin epifýzy), mohou to být peptidy (inzulin, luteinizační hormon, folikulostimulační hormon, prolaktin, sekretin) či v případě steroidních hormonů deriváty cholesterolu, mezi něž patří glukokortikoidy, mineralokortikoidy, androgeny nebo estrogeny (Kittnar, 2011).

Základní mechanismus endokrinní regulace je zpětná vazba. Negativní zpětná vazba snižuje koncentraci vytvořeného hormonu. Snižována je i jeho další produkce ve žláze, a to přímo nebo prostřednictvím jiných působků. Pozitivní zpětná vazba je za fyziologických podmínek vždy pouze dočasná (např. ve vaječnicích ovlivňuje vývoj folikulárních buněk měnící se hladina estrogenních hormonů). Hormon v tomto případě stimuluje vznik dalších hormonů, má zesilující účinek. Nejjednodušší uspořádání má jednoduchá negativní zpětná vazba, kdy koncentrace regulované látky řídí produkci hormonu (řízení glykémie nebo kalcemie). Složitá negativní zpětná vazba je víceúrovňová, zajišťuje ji hypotalamo-hypofyzární systém, který tak řídí tvorbu a výdej hormonu a růst endokrinní žlázy a ovlivňuje tak různé funkce organismu: příjem potravy, termoregulaci, hospodaření s vodou, regulaci hladin minerálů a objem extracelulární tekutiny či reprodukci (Kittnar, 2011).

Produkce hypotalamických regulačních hormonů je ovlivněna nejenom humorálně (komplexní negativní zpětná vazba), ale i postižením centrálního nervového systému (infekce, stres, nádorová onemocnění). Regulační hormony hypotalamu stimuluje vznik klasických tropních hormonů adenohipofýzy. Ty podněcují růst periferních endokrinních žláz (štítná žláza, kůra nadledvin, vaječníky, varlata) a produkci jejich hormonů (Kittnar, 2011). Hormony lze charakterizovat cíleným efektem, tj. působením na ohraničené tkáně, specifícností účinku, což znamená, že hlavní účinek je obtížně napodoben jinými hormony nebo látkami, a vysokou účinností, tedy že k vyvolání hlavního typického účinku vyžaduje nízké koncentrace hormonů, typické fyziologické hodnoty koncentrací hormonů se v extracelulární tekutině pohybují v rozmezí $10^{-8} - 10^{-12}$ mol/l (Trojan, 1996).

Rychlost nástupu a doba trvání účinku hormonů se pohybuje od několika vteřin, minut (např. katecholaminy) až po hodiny a dny (např. hormony štítné žlázy). Záleží na rychlosti odbourávání hormonů enzymy přítomnými v krvi i na rychlosti degradace komplexu hormon-receptor v buňce (Trojan, 1996).

Chemický signál nesený hormonem je v cílové buňce zachycen díky receptorům. Ty mohou být přítomné jednak na povrchu buněk, jednak uvnitř buňky (Stárka, 1997). Nižší biologická odpověď je zapříčiněna snížením počtu receptorů jejich destrukcí, nižší tvorbou hormonu, vazbou antagonisty na receptor, odpojením od dalších aktivačních molekul či jejich inaktivací. Ke snížení odpovědi dochází také dlouhodobým vystavením působení hormonu na receptor, kdy následkem tohoto dlouhodobého působení nastává desenzitizace receptoru (Kittnar, 2011). Regulační snížení počtu receptorů nebo snížení jejich kvality je označováno jako down-regulace, opak, tedy zvýšení počtu receptorů, je nazýváno up-regulace (Stárka, 1997). Receptory se podle lokalizace v buňce dělí na cytosolové, jaderné

a membránové (Lounsbury, 2009; Kittnar, 2011). Cytosolové (intracelulární) slouží pro vazbu hormonů s lipofilní molekulou (např. steroidy). Tyto hormony přestupují přes plazmatickou membránu a váží se na cytosolové receptory. Komplex *hormon – receptor* vniká do jádra, kde působí jako transkripční faktor, po vazbě na DNA dochází k ovlivnění genové exprese (k aktivaci nebo represi). Jaderné receptory jsou umístěné přímo v jádře, k těmto receptorům patří receptory pro hormony štítné žlázy, zejména trijodtyronin. Po vazbě je spouštěna genomová reakce, tvorba určitých enzymů. Membránové receptory jsou spojeny buď s iontovým kanálem, nebo je přenos signálu uskutečněn vazbou na G-protein, často za účasti dalších látek, tzv. druhých posílů (cAMP, cGMP).

Vytvořený komplex hormon-receptor spouští kaskádu enzymatických reakcí. Zvyšuje se počet signálních molekul odpovědných za biologickou odpověď buňky. Dochází ke tvorbě proteinů (enzymů, transportních či strukturálních proteinů), k aktivaci iontových kanálů či k útlumu proteosyntézy či zavření iontových kanálů. Účinnost některých hormonů je zvýšená přítomností specifických enzymů v cílových buňkách, jejich přeměnou na látkovou formu s větším biologickým účinkem (Kittnar, 2011).

2 Xenobiotické látky

Xenobiotická látka je definována jako chemikálie, která není organismem využita pro výživu, není nezbytná pro udržení normálních fyziologických a biochemických funkcí a zachování homeostázy a není součástí chemických syntéz, vytvářejících intermediální metabolity pro výživu organismu (Juchau et al., 1998). Každým rokem jsou do přírodního prostředí uvolňovány stovky chemikálií s málo nebo vůbec prozkoumanými vlivy na zdraví lidí i dalších organismů. V poslední době je velká pozornost věnována xenobiotickým sloučeninám s tzv. endokrinně disruptivními účinky, neboli endokrinním disruptorům (Colborn, 1993; Tijani, et al., 2016).

Současné vymezení pojmu „endokrinní disruptor“ vychází z definice, kterou v roce 2002 zveřejnila Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, 2002) ve spolupráci s členy Mezinárodního programu chemické bezpečnosti (International Programme on Chemical Safety, IPCS) a která v překladu zní:

„Endokrinní disruptor je exogenní látka či směs, která mění funkce endokrinního systému a má tedy zdravotní následky v jinak nedotčeném organismu nebo jeho potomstvu či subpopulacích.

Potenciální endokrinní disruptor je exogenní látka či směs látek, která má takové vlastnosti, u nichž lze očekávat, že povedou k endokrinní disruptci v jinak nedotčeném organismu nebo jeho potomstvu či subpopulacích.“

Současné vědecké práce vycházejí z této definice a potvrzují, že endokrinní disruptory představují unikátní druh toxicity (Bergman et al., 2012).

2.1 Endokrinní disruptory

Endokrinní disruptory jsou látky jak přírodního tak syntetického charakteru (Wee et al., 2017). Patří mezi ně syntetické chemikálie, pesticidy, plasty, pohonné hmoty, rozpouštědla, lubrikanty, fungicidy a farmaceutické přípravky (Colborn et al., 1993; Tijani et al., 2016), ale též přípravky užívané v kosmetických produktech jako UV filtry (Wang et al., 2016). Některé přírodní chemikálie jako např. fytoestrogeny reagují také jako endokrinní disruptory (Falconer et al., 2006).

Endokrinní disruptory zasahují do syntézy, metabolismu a účinku hormonů. Váží se v těle na jaderný nebo hormonální receptor. Tím je blokována nebo změněna odpověď buňky a mění se odpověď genové exprese. Vazbou disruptoru na receptor tedy dochází ke změně metabolických drah hormonů, změnou jejich syntézy je ovlivněna koncentrace

hormonů. Dochází k narušení fyziologických procesů udržujících homeostázu a vývoj organismu. Působení endokrinních disruptorů má vliv např. na abnormální počet spermií, vyšší procento infertility, zvýšený výskyt rakoviny vaječníků, prostaty, varlat a prsou (Tijani et al., 2016), na štítnou žlázu a celkový metabolismus organismu, na neuroendokrinologii a kardiovaskulární endokrinologii a obezitu (Takeuchi, 2004). Expozice endokrinním disruptorům také zapříčiňuje imunitní deficienci, neurologická a psychologická onemocnění a abnormální intelektuální vývoj v dětském věku (Tijani et al., 2016).

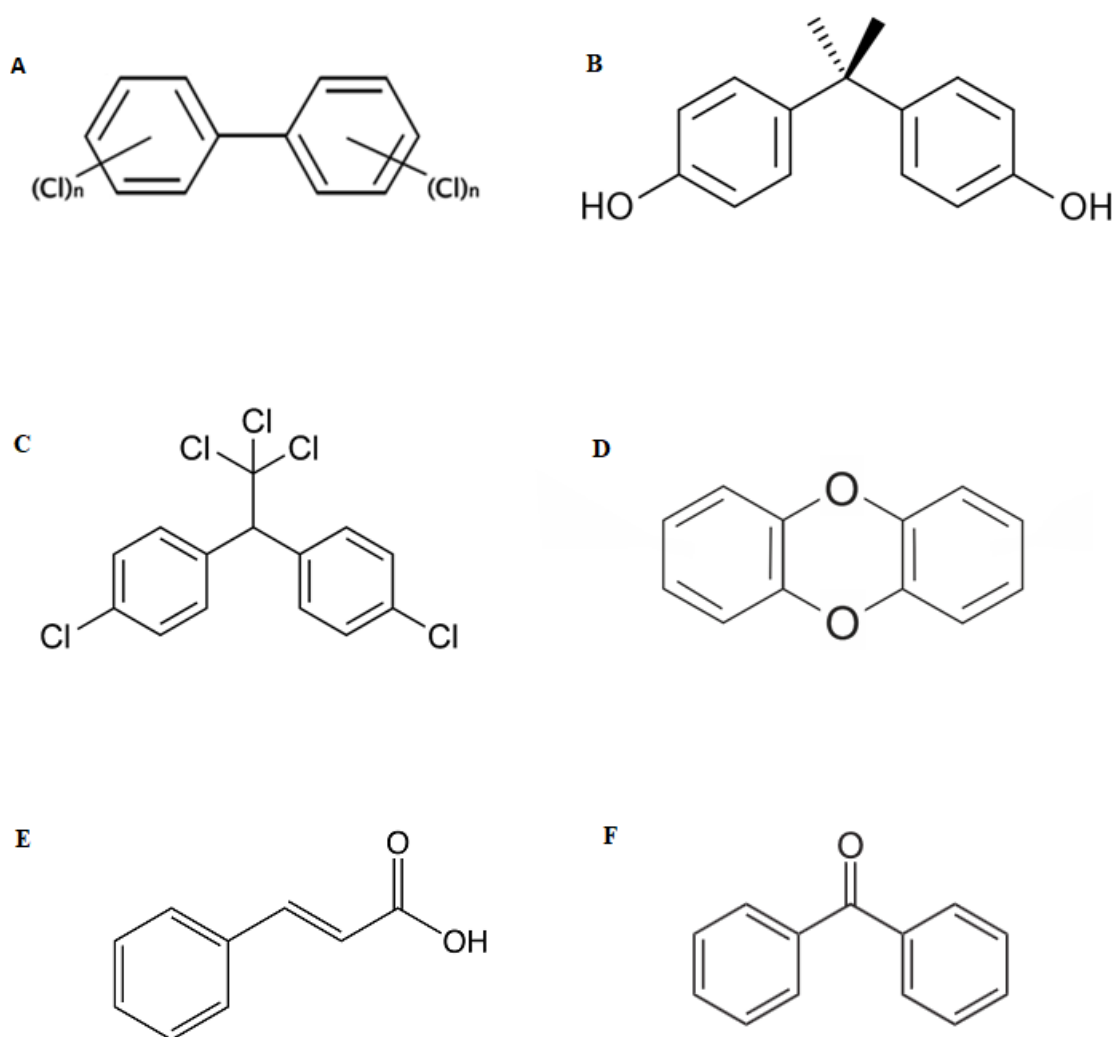
Původně se myslelo, že endokrinní disruptory ovlivňují hlavně jaderné hormonální receptory, mezi něž patří estrogení, androgenní, progesteronové, thyroïdní a retinoidní receptory. Následné studie ale ukázaly, že mechanismus je mnohem složitější. (De Coster & Van Larebeke, 2012; Larramendy & Soloneski, 2016) Endokrinní disruptory působí i skrze membránové estrogení receptory, nesteroidní receptory (neurotransmiterní receptory jako např. serotoninový, dopaminový nebo norepinefrinový receptor), orfanové receptory (AhR – aryl-hydrokarbonový receptor), u nichž neznáme jejich vazebnou a funkční úlohu (Snyder et al., 2001; Oh et al., 2009; De Coster et al., 2012; Tijani et al., 2016). Mají tak vliv na signální dráhy v biosyntéze a metabolismus. Mají vlastnosti podobné hormonům, nebo jsou podobné receptorům a enzymům, které hrají roli v syntéze, uvolňování a degradaci hormonů (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

Estrogení disruptory jsou vysoce heterogenní skupina látek rozdílných vlastností a struktury, podobné jsou si navzájem snad jen svou velikostí, jedná se o molekuly s molekulovou hmotností nižší než 1000 Da. Vzhledem ke strukturní heterogenitě je proto těžké předpovědět, zda určitá látka bude reagovat endokrinně-disrupčně. Vzorce několika látek s endokrinně disrupčními účinky jsou zobrazeny na Obr. 1. Určitou podobnost vykazují endokrinní disruptory svými substitučními skupinami, obsahují v molekule fenolickou OH skupinu nebo halogen, obvykle chlor, případně brom. Přítomnost fenolické skupiny umožňuje endokrinním disruptorům interagovat se steroidními receptory, jak analogicky, tak antagonisticky.

Xenobiotické látky se prostřednictvím odpadních vod komunálních i průmyslových dostávají do přírodních vod, kde jim jsou vystaveny vodní organismy různých trofických úrovní a to jak přímo, tak nepřímo v potravním řetězci (Bernanke et al., 2009; Flint et al., 2012). Tím v mnoha případech postupně dochází ke kumulaci těchto látek v tukové tkáni ryb, což může vést k ohrožení člověka při jejich požívání. Lidé, kteří pracují s pesticidy, fungicidy a průmyslovými chemikáliemi, jsou vystaveni většímu riziku endokrinně

disrupčního působení těchto látek, a tedy i výskytu a rozvoji reprodukčních nebo endokrinních abnormalit (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

Příkladem kontaminace, kdy byl prokázán jasný vliv na manifestaci endokrinní nebo reprodukční dysfunkce, jak u lidí, tak u volně žijících zvířat, jsou polychlorované bifenyly a dioxiny (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Používání některých endokrinních disruptorů (DDT, polychlorované bifenyly, dioxiny, bifenyl A) byly zakázány před mnoha lety, u jiných se zatím řeší škodlivost jejich působení (Tijani et al., 2016).



Obr.1: Strukturní vzorce vybraných látek s prokázanými endokrinně disrupčními účinky:

A – polychlorovaný bifenyl; B – bifenyl A; C – DDT; D – dioxin; E – kyselina skořicová; F – benzofenon

V roce 2016 shromáždili Wang et al. (2016) informace o endokrinně disruptivních účincích látek, které se používají jako UV filtry v kosmetických přípravcích. Jedná se zejména o deriváty benzofenonu (Obr.1F) a soli kyseliny skořicové (Obr.1E).

UV filtry jsou lipofilní a akumulují se v organismech (Picot Groz et al., 2014). Zbytky UV filtrů byly detekovány v povrchových vodách, v sedimentech i v odpadních vodách. (Balmer et al., 2005; Zhang et al., 2015). Zkoumána byla expozice UV filtru u krys (Maerker et al., 2007), žab (Kunz et al., 2004), ryb (Coronado et al., 2008) a japonských křepelek (Axelsson, 2008). Tyto studie potvrzují vliv endokrinních disruptorů na změny v regulaci estrogenových receptorů, nejen v děloze a prostatě, ale i v mozku a ve štítné žláze. Ovlivněn byl i poměr samců a samic žab při zvýšené koncentraci benzofenonů v životním prostředí (Kunz et al., 2004).

Zbytky benzofenonů byly zjištěny v odpadní vodě, povrchové vodě, půdě, sedimentech (Zhang et al., 2011; Tsui et al., 2014) a v lidském moči (Lei Wang & Kannan, 2013). Benzofenony aktivují estrogení receptory α i β a inhibují aktivitu 17β -estradiolu (Molina-Molina et al., 2008). Právě aktivací těchto receptorů byla způsobena snížená hmotnost u dělohy u nedospělých krys Long-Evans (Schlumpf et al., 2001; Schreurs et al., 2002). Minimálně dvě studie (Hayashi et al., 2006; Kerdivel et al., 2013) potvrdily estrogení riziko opalovacího krému po expozici benzylfenonu slunečním světlem v přímém kontaktu s kůží.

Benzofenony také narušily fyziologickou hladinu testosteronu během vývoje myších a potkaních samců tím, že inhibovaly přeměnu androstendionu na testosteron (Nashev et al., 2010). Stejně endokrinně disruptivní působení vykazují i deriváty kafru (Schlumpf et al., 2001; Schreurs et al., 2002; Kunz et al., 2004). Benzofenony absorbují ultrafialové záření a po delší expozici mohou být bioakumulovány v tkáních organismů (Buser et al., 2006; Soeborg et al., 2006). To negativně ovlivnilo reprodukci a fetální vývoj pohlavních žláz u krys (Hofkamp et al., 2008), stejně tak byl uveden negativní vliv na vývoj pohlavních znaků u afrických žab, drápatek vodních *Xenopus laevis* (Kunz et al., 2004).

Vysokou absorpci UV záření také vykazují estery kyseliny skořicové (alkylcinnamáty), pohlcováno je hlavně záření ve vlnových délkách 280–400 nm (Giokas et al., 2007). Tyto látky byly nalezeny v rybách a mořských savcích. (Balmer et al., 2005; Kupper et al., 2006). Přestože byl octylmethoxycinnamát (OMC) uveden jako jeden z 27 schválených UV filtrů (Janjua et al., 2008), několik studií uvedlo narušující účinky na estrogení, androgení i thyroidní receptory (Schreurs et al., 2002; Axelstad et al., 2011; Jimenez-Diaz et al., 2013).

2.2 Faktory ovlivňující endokrinně disruptční působení

K faktorům ovlivňujícím působení látek s endokrinně disruptčními účinky patří zejména věk (stádium vývoje) člověka či obecně organismu, doba působení, množství látky v prostředí a u směsi látek možné synergické efekty.

Působení endokrinního disruptoru na dospělého jedince má rozdílné následky než působení na plod, popř. na kojence. Mateřské prostředí (u živorodých i vejcorodých zvířat) a vnější prostředí interagují s jednotlivými geny, kromě prenatálního období jsou ale důležitá i různá stadia postnatálního období, kdy orgány procházejí specifickým vývojem (Asia, De Boo, & Harding, 2006). Působení těchto látek v těchto rozhodných obdobích ovlivňuje náchylnost daného jedince k rozvoji choroby nebo dysfunkce orgánu v pozdějším věku života.

Endokrinní i reprodukční abnormality může zapříčinit i minimální množství endokrinního disruptoru, zvláště pokud k expozici dojde během kritické doby vývoje. Kontaminace přírodního prostředí není vždy způsobena jen jednou látkou. Působení rozdílných tříd endokrinních disruptorů doplňují i další znečišťující látky. Synergickým efektem je tak zvyšován účinek endokrinních disruptorů (Crews et al, 2003).

Endokrinní disruptory mohou působit nejen na jedince, ale i na následné generace. K přenosu efektu dochází na zárodečné úrovni. Nejde jen o mutace DNA sekvencí, ale také modifikace faktorů, které regulují genovou expresi, např. DNA methylace a histonová acetylace (Anway & Skinner, 2006).

2.3 Onemocnění spojená s endokrinní disrupcí

Každý jedinec reaguje rozdílně na různé endokrinní disruptory, protože každý má odlišnou tělesnou konstituci a určité odlišnosti v metabolismu a proto i odlišné interakce s endokrinními disruptory (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). V prenatálním období je nejdůležitější role pohlavních steroidů v sexuální diferenciaci a thyroidních hormonů při vývoji mozku. V prvotním období života, brzy po porodu, prodělává centrální nervový systém stále ještě významný vývoj. Kontrola vývoje pohlavní soustavy zůstává citlivá k interakci steroidů a endokrinních disruptorů, což bylo prokázáno u kontroly ovulace u hlodavců (Colborn et al., 1993; Vandenberg et al., 2007). Nemoci reprodukčních funkcí dospělých lidí mohou mít původ v endokrinně disruptčním působením ve vývojových stádiích (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

Diferenciace mužských pohlavních znaků je závislá na androgenech (částečně i estrogenech), diferenciace ženských pohlavních znaků se vyskytuje nezávisle na přítomnosti

ženských gonád (Lebl, 2014). Zdá se tedy, že se u mužů i u žen objevují rozdílná onemocnění jako výsledek působení endokrinních disruptorů, které všeobecně napodobují estrogeny a/nebo antagonizují androgeny (McLachlan et al., 2006; Diamanti-Kandarakis et al., 2009; H. Patisaul, 2009; De Coster et al., 2012).

2.3.1 Vliv endokrinních disruptorů na ženský pohlavní systém

Vývoj a funkce ženského reprodukčního systému závisí na koordinovaných biologických procesech. Napadení těchto procesů endogenním či exogenním faktorem, buď během kritické periody vývoje či v jiných kritických obdobích jako např. první trimestr těhotenství, může mít obrovský dopad na zdraví ženy a její pohlavní funkce (Colborn et al., 1993; Davis et al., 1993; Newbold et al., 2007; Caserta et al., 2008; Patisaul et al., 2017). Příkladem takového kritického období může být migrace zárodečných buněk ze žloutkového vaku během prvního trimestru těhotenství. Na té závisí vývoj ostatních typů buněk v lidském vaječniku a diferenciace v oocyty, které spolu se somatickými buňkami vytváří během druhého a třetího trimestru primordiální folikul. Pokud dojde k narušení těchto pochodů (migrace nebo folikulární formace), dochází k vývoji abnormální tkáně, což může vést ke špatné reprodukci (Povýšil & Šteiner, 2007). Oocyt setrvává ve stádiu diplotene v profázi prvního meiotického dělení až do začátku puberty a po oplodnění následuje druhé meiotické dělení. Abnormality v těchto procesech mají vliv na výslednou reprodukci, dochází k aneuploidii (chybění či nadbytek chromozomů), předčasnému selhání vaječníků nebo potratům. Müllerův vývod se formuje od 8. týdne těhotenství, dochází k diferenciaci v dělohu (endometrium a myometrium), v cervix, vaginu; děložní epitel, stroma a žlázné epitely jsou závislé na steroidních hormonech na začátku puberty (Junqueira, 1997). Narušení těchto procesů vede k neplodnosti, k mimoděložnímu těhotenství a jiným reprodukčním onemocněním jako např. endometrióza, které vznikly během vývoje (McLachlan et al., 2006). Abnormální vývoj nebo narušení vývoje v různých obdobích života mohou změnit anatomii a funkce lidského pohlavního systému a změnit tak možnosti rozmnožování postižených jedinců a jejich potomků (Caserta et al., 2008).

Většina ženských pohlavních onemocnění je klinicky i histologicky velmi dobře popsána (Povýšil & Šteiner, 2007), nicméně patogeneze není většinou jasná, protože tato onemocnění jsou obvykle polygenně dědičná, navíc některá mohla vzniknout následkem infekce či dalších jiných faktorů. To překáží dostatečným preventivním opatřením a zhoršuje to vývoj efektivní léčby (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Existuje mnoho dat z různých pokusů a měření zvířat, žijících ve volné přírodě a z laboratorních studií hlodavců i primátů,

kteřá zkoumají roli endokrinních disruptorů v patogenezi mnoha gynekologických onemocnění zahrnující polycystické vaječníky, aneuploidii, předčasné selhání vaječníků, benigní nádory dělohy, endometriózu a mimoděložní těhotenství (McLachlan et al., 2006; Caserta et al., 2008; Woodruff et al., 2008). Mnoho mechanismů působení je podobných mezi lidmi a zvířaty (Colborn et al., 1993; Colón et al., 2000; Bernanke & Kohler, 2009).

U žen, ovlivněných působením ftalátů, byla prokázána předčasná telarché – tj. vývoj ženského prsu v pubertě (Colón et al., 2000).

U dospělých žen byla první evidence endokrinní disrupce prokázána před 40 lety. Pozorovány byly vaginální adenokarcinomy u 15ti – 22ti letých dívek, které se narodily ženám, které byly během těhotenství léčené syntetickým estrogenem diethylstilbestrolem (Herbst et al., 1971). Diethylstilbestrol je syntetický estrogen, který byl poprvé syntetizován roku 1938 jako orální antikoncepce a za účelem zabránit potratům (Barrett, 2010). Vliv diethylstilbestrolu a jeho působení bylo zkoumáno na modelech myší, u nichž byla role diethylstilbestrolu u samičích reprodukčních onemocnění potvrzena (Newbold, 2008).

Dalším významným ženským onemocněním je syndrom polycystických vaječníků. Tento syndrom je charakterizovaný anovulací – tj. neuvolňování vajíček během menstruačního cyklu, amenorrhoeu – tj. absencí menstruace a hyperandrogenismem – tj. zvýšení množství mužských pohlavních hormonů, androgenů (Fauser, 2004). Malé folikuly se akumulují v antru vaječníků a nedochází k výběru jednoho dominantního folikulu (Franks et al., 2000). Mnoho, ale ne všechny ženy se syndromem polycystických vaječníků, mají vysokou koncentraci luteinizačního hormonu, spolu s folikulostimulačním hormonem. Zvýšená koncentrace je nejspíše zapříčiněna absencí zpětné vazby na steroidní hormony (Yildiz et al., 2008). Syndrom polycystických vaječníků se vyskytuje v 6,6% v populaci u žen v reprodukčním věku (Asunción et al., 2000; Azziz et al., 2004). Způsobuje subfertilitu – tj. snížená plodnost a je spojen s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění a diabetem II. typu (Fauser, 2004). Více než 50% žen s tímto syndromem trpí obezitou a inzulínovou rezistencí, u obézních žen se pak tento syndrom vyskytuje ve 12% případů (Yildiz et al., 2008). Tento syndrom zahrnuje mnoho fyziologických procesů (neuroendokrinní funkce a mechanismus zpětné vazby, vznik steroidních hormonů ve vaječnicích, inzulínová rezistence a obezita), které svým narušením pozmění hormonální a metabolické parametry. Endokrinní disrupce chemikáliemi z životního prostředí nejspíše přispívají k patogenezi tohoto syndromu (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

U ovcí a primátů rodu makak rhesus způsobilo působení vysoké hladiny testosteronu v prenatalním období již zmíněné znaky tohoto syndromu u dospělých samic (Abbott et al.,

2005; Dumesic et al., 2007). U modelů ovcí stejný fenotyp spolu s intrauterinní růstovou retardací a růstem nádorů se projevil po prenatální expozici testosteronem (Dumesic et al., 2007.; West et al., 2001). U makaků a ovcí, na rozdíl od hlodavců, probíhá folikulární diference během fetálního vývojového období. Je tedy pravděpodobné, že expozice androgenních endokrinních disruptorů *in utero* u lidských ženských plodů může v dospělosti zapříčinit vznik syndromu polycystických vaječníků spolu s metabolickým syndromem (Chen et al., 2008). Existuje mnoho genů, které jsou pravděpodobně spojeny s predispozicí pro vznik tohoto syndromu (Diamanti-Kandarakis & Piperi, 2005; Legro et al., 2006) a jestliže spolupracují s prenatálními androgenními faktory, podporuje to fenotypový projev tohoto syndromu u žen. Navíc jeho diagnóza a léčba se ve Spojených státech amerických pohybuje v miliardách dolarů (Azziz et al. 2005). Tato fakta podporují potřebu porozumět podmínkám vlivu endokrinních disruptorů na vývoj tohoto syndromu ve snaze zminimalizovat expozice a zvýšit prevenci (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Ženy se syndromem polycystických vaječníků mají vyšší hladinu bifenolu A (Takeuchi, 2004), a zvýšená hladina testosteronu u těchto žen odpovídá méně častému efektivnímu odstraňování této látky (Lee et al., 2013). Byla potvrzena 5x vyšší hladina bifenolu A v amniotické tekutině, ve srovnání s ostatními tělními tekutinami, což naznačuje významnou prenatální expozici (Ikezuki, 2002). Expozice bifenolu A *in utero* u myši ničí oocyty (Hunt et al., 2003; Susiarjo et al, 2007), expozice u dospělých jedinců ovlivňuje vývoj vaječníků, způsobuje abnormality v postavení chromozomů v dělicím vřeténku a způsobuje aneuploidii, která vede k aneuploidickým gametám a potomkům (Hunt et al., 2003). Takovéto změny vedou k zastavení buněčného cyklu a ke smrti buňky a tedy ke spotřebování normálních oocytů (Susiarjo et al., 2007).

Přepokládá se ale, že endokrinní disruptory mají vliv i na jiná onemocnění ženského reprodukčního systému, zahrnující dysfunkce ovulace a laktace, benigní onemocnění prsu, rakovinu prsu, endometriózu a fibroidní dělohu.

2.3.2 Vliv endokrinních disruptorů na mužský pohlavní systém

Endokrinní disruptory mají u mužů vliv na narušené reprodukční funkce, které se projevují jako snížená kvalita spermatu, neplodnost, změněný vývoj plodu s následnými abnormalitami urogenitálního traktu, až rakovina testikulárních zárodečných buněk (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

Skakkebaek a kol. (2006) tvrdí, že snížená kvalita spermatu, rakovina testikulárních zárodečných buněk a anomálie urogenitálního traktu u mužů mohou mít společnou příčinu. Příznaky zahrnují pod pojem syndrom testikulární dysgeneze, který zahrnuje

kryptorchismus – tj. porucha sestupu varlat do šourku, hypospadii – tj. vrožený rozštěp močové trubice na spodní straně penisu a snížený počet spermií – oligospermie (Bay, Asklund, Skakkebaek, & Andersson, 2006). Syndrom špatného vývoje varlat vzniká při prenatálním poškození. U hlodavců byly příznaky tohoto syndromu pozorovány po prenatální expozici jedince ftalátům (Virtanen et al., 2005). Několik studií prokázalo sníženou porodní váhu jedince s hypospadií a kryptorchismem po expozici organismu bifenolu A a estrogením hormonům (Parent et al., 2003; De Coster et al., 2012). Hyperplazie prostaty byla popsána po expozici bifenolu A (Prins & Korach, 2008). Předpokládá se, že syndrom špatného vývoje varlat může být způsoben také prenatální dysfunkcí Leydigových a Sertoliho buněk a narušeným vývojem zárodečných buněk, neboť u těchto dysfunkcí byla zjištěna zvýšená hladina folikulostimulačního hormonu a snížená odpověď receptorů na hormon testosteron (Słowikowska-Hilczer et al., 2001).

Endokrinní disruptory mají dle následujících studií vliv i na kvalitu lidského spermatu. Některé studie naznačují, že kvalita klesla během předchozích 50 let (Carlsen et al., 1992; Auger et al., 1995), zatímco jiné studie nezaznamenaly pokles (Paulsen et al., 1996; Bujan et al., 1996; Fisch et al., 1996). Epidemiologický důkaz vlivu expozice endokrinním disruptorům a kvalitou spermatu byl posuzován pouze u dospělých lidí, na které tyto látky působily. Podporována je také hypotéza vlivu pesticidů a ftalátů (Wang et al., 2015), protože zvířecí modely prokázaly přímé účinky endokrinních disruptorů na kvalitu spermatu po intrauterinní expozici (Swan et al., 2003; Anway & Skinner, 2006).

Americká studie kliniky v Massachusetts (Duty et al., 2003; Hauser et al., 2006) potvrdila sníženou motilitu a koncentraci spermií pod referenční hodnotou, udanou Světovou zdravotnickou organizací (Duty et al., 2003) po expozici mužů vůči ftalátům. Naopak švédská studie tyto vztahy neprokázala (Jönsson et al., 2005). Důvodem jsou nejspíše rozdíly ve věku a plodnosti studovaných populací (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Švédská studovaná populace se skládala z mladých mužů (průměrný věk 18 let, rozmezí 18-21 let) z celkové populace (Jönsson et al., 2005), zatímco v americké studii byl průměrný věk mužů 35,5 let a pohyboval se od 22 do 54 (Hauser et al., 2006). Muži, prezentovaní jako neplodní, mohou být citlivější na reprodukční toxické látky, včetně ftalátů, než muži z celé populace (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

2.3.3 Endokrinní disruptory a rakovinné bujení

Většina vědců podporuje myšlenku vyjádřenou v teorii somatických mutací, že rakovina je způsobena akumulací mutací v buňce (teorie somatických mutací

(Sonnenschein & Soto, 2008). Další teorie, tzv. teorie pole tkáňové organizace, vychází z představy, že karcinogeneze je důsledkem problému organizování tkáně, srovnatelný s organogenezí, která se zhoršila, a že chybu v proliferaci prodělaly všechny buňky. (Ho et al., 2006; Markey et al., 2002; Sonnenschein & Soto, 2008; Soto & Sonnenschein, 2011). Podle této teorie by karcinogeny i teratogeny narušily normální dynamickou interakci sousedních buněk a tkání během časného vývoje či v dospělosti (Maffini et al., 2005).

V současné době se vědci domnívají, že značný růst výskytu rakoviny prsu v průmyslových oblastech byl v posledních 50ti letech zapříčiněn působením hormonálně aktivních chemikálií, hlavně xenoestrogenů (Davis et al., 1993), tuto hypotézu potvrzuje např. studie Ibarluzey et al. (2004) o vztahu mezi expozicí xenoestrogenů a pesticidů aldrinu a lindanu a výskytem rakoviny prsu. Xenoestrogeny mohou prodloužit délku růstu mléčných ductů (vývodů) a vznik alveolů během menstruačního cyklu. Období menstruačního cykluje také charakterizováno proliferační aktivitou žlázovitého epitelu. Například proliferace ductálních buněk v prsu dosahuje maxima v pozdní folikulární fázi a pokračuje v celé luteální fázi, čili v době, kdy jsou hladiny endogenního estrogenu vysoké (Meyer, 1977). Riziková období pro vznik rakoviny zahrnují věk menarché – tj. první menstruace, věk prvního těhotenství, menopauzy a laktace. Všechna tato období jsou obdobími, kdy je organismus vystaven ovariálním hormonům. Těhotenství zvyšuje riziko rakoviny prsu na krátkou dobu, ale dlouhodobě toto riziko snižuje (Lambe et al., 1996). Studie, která srovnávala dvojvaječná dvojčata a narozené jednotlivce, ukázala, že náchylnost k rakovině je vyšší u dvojčat žen. Tyto výsledky jsou přisuzovány vyššímu estrogenímu působení na dvojčata během těhotenství (Rothman, 1990). Během postnatálního života prodělá prsní žláza masivní morfologické změny, srovnatelné s organogenezí. Tyto změny se objevují jako odpověď na změny v hladině endogenních hormonů, které jsou spojeny s pubertou a těhotenstvím a mohou být indukovány žlázami s vnitřní sekrecí. Působení těchto hormonů napodobuje a mění normální vzorce tkáňové organizace a narušuje interakce stromálních a epitheliálních buněk (Markey et al., 2002). Tyto změny mohou porušit regulační mechanismy a zvýšit možnost vzniku rakoviny (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

Rakovina prostaty je druhou hlavní příčinou úmrtí amerických mužů na rakovinu (Jemal et al., 2006). U dalších přibližně 50 % mužů ve věku 60 let se vyskytuje benigní hyperplázie (zvětšení) tohoto orgánu a zdá se, že významnou roli při zahájení a progresi rakoviny prostaty hrají steroidy, protože u mužů, kteří podstoupili časnou kastraci, se karcinom prostaty nevyvinul. Prostatická žláza obsahuje také estrogení receptory (Prins & Korach, 2008) a během kritické vývojového období je citlivá na expozici estrogenu

(Prins, 2007). Proto se předpokládá, že se estrogény také podílejí na etiologii benigní hyperplázie prostaty a rakoviny prostaty (Leav et al., 1988; Bosland, 2005).

Studie také poukazují na vyšší výskyt rakoviny testikulárních zárodečných buněk během posledních několika desetiletí (Adami et al, 1994; Huyghe, 2003; Carmella et al, 2004), což naznačuje, že samotné genetické faktory nejsou jedinou příčinou, svou roli hraje i životní prostředí a životní styl (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

2.3.4 Vliv endokrinních disruptorů na obezitu

V některých studiích byla také formulována hypotéza, že působení endokrinních disruptorů se podílí na zvýšeném výskytu obezity v civilizovaných zemích. Obezita, definovaná jako množství tělesného tuku vyšší než 25 % u mužů a 30 % u žen, se rychle stává kritickou stránkou lidského zdraví (Newbold et al., 2007a; Newbold, et al., 2007b). Podle Ferrantiho a Osganiana (2007) více než 30 % dospělých Američanů je klinicky obézních a u dětí ve věku 6-19 let došlo během posledních 50ti let k trojnásobnému zvýšení výskytu obezity. V České republice trpí obezitou asi 25 % žen, 22 % mužů a nadváha obecně představuje potíže pro více než 50 procent populace středního věku (Státní zdravotnický ústav, 2013). Vzestup výskytu obezity lze pozorovat ve většině ekonomicky vyspělých zemí. Chronická onemocnění, u nichž je základní příčinou právě obezita, způsobila ve světě 60 % z 56,5 miliónů hlášených úmrtí (Státní zdravotnický ústav, 2013). Metabolismus tukových tkání je pod kontrolou sympatického nervového systému a je ovlivňován také pohlavními steroidy. Přírodní estrogény tak působí na lipogenezi, lipolýzu a adipogenezi nebo nepřímo ovlivňují sekreci leptinu a tedy spotřebu potravy a lipidovou homeostázu v játrech (Cooke & Naaz, 2004). Četné studie naznačují, že vývojové události vyskytující se *in utero* a možná i v perinatálním období mohou ovlivnit metabolické funkce, které mohou podpořit metabolický syndrom obezity v dospělosti (Hales & Barker, 2001; De Moura & Passos, 2005; Buresova et al., 2006; Newbold et al., 2007a). Právě Newbold et al. (2007) prokázali spojitost mezi koncentrací estrogenu, které byla vystavena těhotná zvířata a hmotností potomstva v dospělosti. Dle této studie se tělesná hmotnost a tuk v břiše zvýšily u dospělých jedinců také působením léku diethylstilbestrolu, jehož užívání má za následek zvýšení koncentrací hormonů produkovaných tukovou tkání (leptinu a adiponektinu) a triacylglycerolů. Vliv 4-nonylfenolu a bifenolu A na stimulaci akumulace lipidů a rychlejší zrání adipocytů byl také potvrzen (Wada et al., 2007).

3 Estrogenní disruptory v přírodních vodách

První záznam o výskytu lidských hormonů ve vodě z r. 1965 (Stumm-Zollinger & Fair, 1965) ukázal, že steroidní hormony nejsou zcela odstraňovány čistírnami odpadních vod. Tomuto objevu nebyla věnovaná příliš velká pozornost, dokud se neprokázal vliv jejich přítomnosti na ryby (Tabak & Bunch, 1970; Aherne et al., 1985).

V současné době jsou endokrinní disruptory a látky, u nichž je podezření na endogenně disruptivní účinky) široce rozšířeny ve vodním prostředí, i když většinou jen v nízkých koncentracích (Vilela et al., 2018). I novější studie zmiňují škodlivý vliv těchto látek na pohlavní funkce lidí i zvířat (Sweeney et al., 2015, Gallo et al., 2016; Sheikh et al., 2017). Průzkumy probíhají po celém světě, zvláště v průmyslově aktivních oblastech (Kim, 2007; Nguyen et al., 2011; Wang et al., 2012; Vilela et al., 2018).

Dle průzkumu z Vietnamu (Nguyen et al., 2011) patří k typickým příkladům endokrinních disruptorů estradiol, estron, ethinylestradiol a nonylfenol, hojně využívaný v průmyslových čistících prostředcích. Ze stejné skupiny alkylfenolů pochází i 4-tert-octylphenol, používaný např. v izolačních vrstvách. Tyto látky zapříčiňují feminizaci rybích samců (Nguyen et al., 2011). Dle Sumptera (2005) existuje více zpráv o feminizaci než maskulinizaci. Řeka Mekong proudí v silně zalidněné zemědělské oblasti. Hlavním zdrojem estrogenně aktivních látek jsou tedy lidé i zvířata. Značná koncentrace těchto látek v povrchových vodách je zapříčiněna odtokem špatně či zcela nevyčištěných odpadních vod přímo do přírody (Nguyen et al., 2011). Koncentrace vybraných endokrinních disruptorů ve vietnamských řekách shrnuje Tab. I.

Tab. I: Nejvyšší koncentrace endokrinních disruptorů v řece Mekong ve Vietnamu (Nguyen et al., 2011).

název látky	koncentrace (ng/l)	název látky	koncentrace (ng/l)
4-tert-octylphenol	4,9	estron	69,9
4-nonylphenol	2319	estradiol	11,6
bisphenol-A	1330	ethinylestradiol	31,7

Dvě podobná sledování proběhla v kanadském experimentálním středisku International Institute of Sustainable Development – Experimental Lakes Area (Park & Kidd, 2005; Kidd et al., 2007). Toto středisko, nacházející se severozápadě

od Ontaria v Kanadě, se soustřeďuje na výzkumy kvality vody, na dopad lidského počínání na vodní ekosystémy a na následné zvýšení povědomosti o těchto dopadech u široké veřejnosti.

Studie Kidda et al. (2007) uvádí, že v tocích pod čistírnami odpadních municipálních vod byli objeveni rybí samci druhu siven obrovský (*Salvelinus namaycush*), candát severoamerický (*Sander vitreus*), a štika obecná (*Esox lucius*), kteří produkovali hormon vitellogenin, což je hormon syntetizovaný samicemi při zrání jejich oocytů. U zmíněných rybích samců se objevila i vajíčka dozrávající ve varlatech. Tato feminizace je přisuzována estrogením látkám jako 17 β -estradiolu a 17 α -ethynylestradiolu.

Ve stejné práci (Kidd et al., 2007) jsou shrnuty výsledky sedmiletého výzkumu na střevli potoční (*Pimephales promelas*), v níž bylo prokázáno, že expozice 17 α -ethynylestradiolu v malých koncentracích (5–6 ng/l) vedla k feminizaci samců. Tito samci produkovali vitellogenin mRNA a protein, který měl následně vliv na vývoj gonád a změnil oogenezi u samic. Koncentrace estrogenu a jejich imitátorů v čerstvé vodě může ovlivnit udržitelnost rybích populací, protože feminizace samců může ohrozit reprodukci daného druhu.

V tomtéž kanadském středisku byl zkoumán i vliv estrogenů na obojživelníky (Park & Kidd, 2005). Výzkum byl zaměřen na četnost nových populací, rychlost růstu larev a vývoj gonád. Nízké koncentraci 17 α -ethynylestradiolu (<10 ng/l) byla vystavena vajíčka *in situ* ve speciálně upraveném jezeře, a dále se pozorovala dvě referenční jezera. V jezeře s exponovanými jedinci se snížil počet úspěšně vylíhnutých vajíček u skokanů křiklavých (*Rana clamitans*), ale ne u skokanů smrdutých (*Rana septentrionalis*). 17 α -ethynylestradiol nemá stálý vliv na vývoj vylíhnutí obojživelníků *in situ* ani konstantní efekt na podíl samců a samic (Park & Kidd, 2005). Nicméně 5.6 % z 18 jedinců z jednoho a 12.5 % z 56 jedinců z druhého referenčního jezera u pulců skokanů smrdutých byli intersexuální¹. Po působení 17 α -ethynylestradiolu na skokany z volné přírody se také projevíly intersexuální znaky. Výsledky dokazují, že působení 17 α -ethynylestradiolu v podobné koncentraci jak ve volné přírodě, tak i *in situ*, v odtocích i v povrchových vodách má vliv na vývoj gonád a líhnutí obojživelníků.

V Itálii byla sledována přítomnost 12 vybraných estrogenních sloučenin v kanalizacích a povrchových vodách (Laganà et al., 2004). Testovány byly čistírny odpadních vod v Římě a voda z řeky Tiber pod čistírnou. Výsledky pro 9 z 12 látek jsou shrnuty v Tab. II., kde jsou kromě estrogenních hormonů zmíněny i fytoestrogeny,

¹ Intersex = pojem, používaný pro stav živočicha, u kterého není jasně rozpoznatelné, zda má samičí i samčí pohlavní orgány.

izoflavony daidstein a genistein a mykotoxin s estrogením účinkem (mykoestrogen) zearalenon. Z tabulky je vidět, že většina detekovaných látek se vyskytovala v koncentracích ng/l, jen nonylfenol dosáhl řádově mikrogramové koncentrace, a to téměř 10 µg/l na přítoku do čističky a 1–2 µg/l na odtoku a 1,3 – 1,5 µg/l v říční vodě pod čistírnou.

Tab. II: Koncentrace estrogeních látek na vybraných místech v Itálii v období břez-en-květen 2002 (Laganà et al., 2004).

název látky	přítok čističky ng/l	odtok čističky ng/l	řeka Tiber ng/l
estron	15–60	5–30	5–12
estradiol	10–31	3–8	2–6
estriol	23–48	ND	2–5
ethynylestradiol	ND	ND	ND - 1
bisphenol-A	332–339	13–36	15–29
4-nonylphenol	4194–8768	1120–2235	1289–1466
daidzein	75–120	7–16	2–3
genistein	195–384	15–83	4–7
zearalenon	3–18	3–10	2–5

ND = nedetekováno

Čína patří mezi země známé svým znečištěným životním prostředím. Podle studie Zhaa et al. (2009) patří mezi kontaminované řeky i řeky delty Perlové řeky (Liuxi, Zhujiang and Shijing). V těchto řekách byly testovány fenolické a estrogení endokrinní disruptory. Výsledky pro jednu z řek (řeku Shijing) jsou shrnuty v Tab. III. Z Tab. III je patrné, že koncentrace některých látek v této lokalitě dosahují až jednotek mikrogramů na litr, 4-nonylfenol dokonce přesáhl hodnotu 11 mikrogramů na litr. Ve zbylých testovaných řekách byly koncentrace nižší, u estradiolu a estronu se pohybovaly do 10 ng/l, u nonylfenolu a bifenolu A to byly řádově stovky ng/l.

Tab. III: Koncentrace fenolických látek v řece Shijing (Zhao et al., 2009).

název sloučeniny	detekovaná koncentrace ng/l
4-tert-octylphenol	3 150
4-nonylphenol	11 300
bisphenol-A	1 040
estron	79
estradiol	7,7
triclosan	355

Všechny 3 řeky jsou důležitými zdroji pitné vody pro velká města ležící podél řek. Dle této studie (Zhao et al., 2009) byly jako zdroj pitné vody doporučeny řeky Liuxi a Zhujiang, kdežto řeka Shijing se ukázala býti silně znečištěna odpadními vodami z okolních měst.

Obdobné studie prokazovaly přítomnost estrogenně aktivních látek v dalších čínských řekách. Ve Žluté řece byly nalezené koncentrace nižší než v řece Shijing (Wang et al., 2012). 4-nonylphenol byla nejčastěji detekovaná látka ve vodě i sedimentu, zatímco estron a estradiol nebyly detekovány v sedimentu vůbec. Přehled koncentrací poskytuje Tab. IV. Měřená koncentrace v suché sezóně byla vyšší než v mokré. Koncentrace těchto látek ve Žluté řece byla nižší v porovnání s ostatními regiony, hlavně kvůli nízké adsorpci látek na pískové sedimenty (Li Wang et al., 2012). Stejní autoři studovali přítomnost fenolických a estrogenních disruptorů též v řece Liao v severní Číně. Výsledky této studie ukázaly, že naměřené koncentrace jsou vyšší v zimě (suchá sezóna) než v létě (mokrý sezóna). Je to nejspíše zapříčiněno ředěním vzorků dešti.

Tab. IV: Koncentrace látek ve Žluté řece a řece Liao v povrchových vodách a v sedimentu (Li Wang et al., 2011, 2012).

Detekované látky	Žlutá řeka		řeka Liao	
	voda (ng/l)	sediment (ng/l)	voda (ng/l)	sediment (ng/l)
4-tert-octylphenol	4,7	35,7	52,1	8,6
4-nonylphenol	577,9	0,5	2065,7	558,4
bisphenol-A	46,7	1,7	755,6	33,8
estrone	1,3	ND	55,8	7,9
estradiol	ND	ND	7,4	> měř. hodnoty
triclosan	6,8	0,7	81,3	33,9

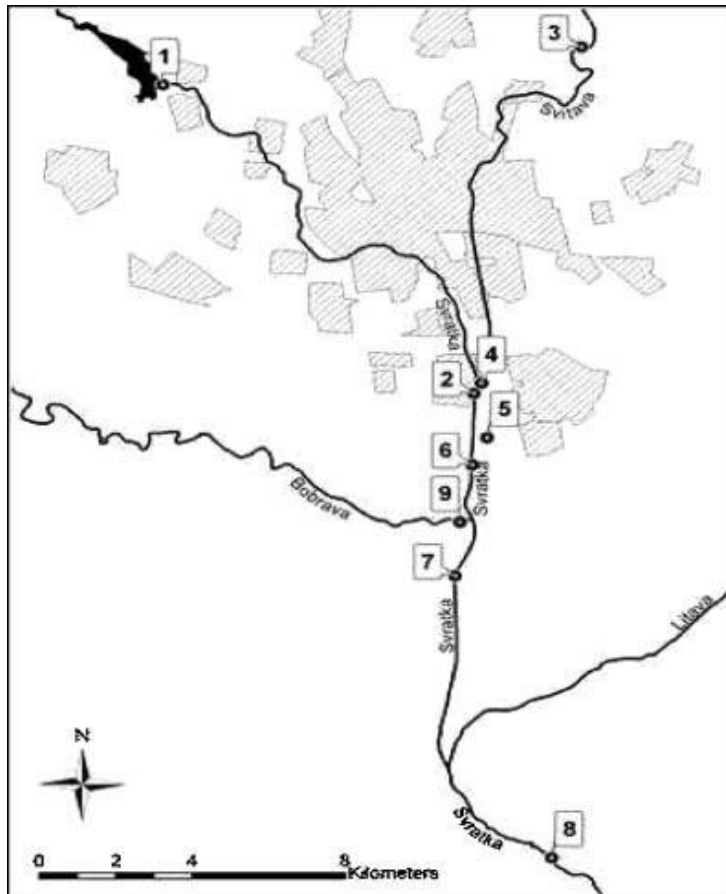
V České republice ještě nebyly endokrinní disruptory systematicky monitorovány, ale k dílčím výzkumům se řadí monitorování Svatky a Svitavy v letech 2006-2007 (Grabic et al., 2010). Cílem této studie byla charakteristika znečištění vod endokrinními disruptory v městské aglomeraci Brno, v níž žije téměř půl milionu obyvatel. Vzorby byly odebrány z 9 lokalit, nacházejících se uvnitř i v okolí Brna, které jsou zobrazeny na Obr. 2. Mezi lokality odběru byly zahrnuty i přítok a odtok brněnské čističky odpadních vod. Právě tato sběrná místa vykazovala nejvyšší hodnoty výskytu estrogenních disruptorů, řádově v desítkách až stovkách ng/l. Nejvyšší koncentrace dosáhly polyaromatické uhlovodíky v říjnu roku 2007, konkrétně 2 200 ng/l. Na ostatních lokalitách se koncentrace pohybovaly do 10 ng/l, jen polyaromatické uhlovodíky dosáhly koncentrací v desítkách jednotek. U většiny míst došlo během jednoho roku (2006-2007) k poklesu estrogenní aktivity. Na sběrných místech za městem směrem po proudu řeky Svatky nebyly často detekované žádné látky (Grabic et al., 2010). Dle této studie jsou výsledné koncentrace endokrinních disruptorů v porovnání se zahraničními daty nižší.

V přehledném článku Jálové et al. (2013) jsou shrnuty studie o nalezených koncentracích látek s estrogenní aktivitou v několika evropských zemích Evropy (Portugalsko, Belgie, Německo) ale i mimo Evropu, v USA, Austrálii, Japonsku a jižní Koreji.

U některých lokalit jsou uváděny hodnoty na přítoku a odtoku čistíren odpadních vod, hodnoty na přítoku se pohybují od jednotek do stovek ng/l, nejvyšší hodnoty na přítocích do čistírny udává studie z Austrálie (až 356 ng/l), nejnižší pak Švédsko (do 30 ng/l). Na odtocích dosáhly nejvyšších hodnot měření z Japonska (až 25 ng/l), nejnižší estrogenní aktivita byla opět naměřena ve Švédsku. Pro některé lokality jsou uváděny hodnoty pouze

pro povrchové vody, tyto hodnoty se pohybují v setinách až jednotkách ng/l, přičemž nejvyšší hodnoty jednotek ng/l jsou uvedeny pro povrchové vody ve Švédsku, Belgii, USA.

V České republice se hodnoty na přítoku do čistíren odpadních vod pohybují v rozmezí 5–124 ng/l, na odtoku v rozmezí 0,1 – 5,1 ng/l (Jálová, 2013).



Obr. 2: Mapa sběrných míst uvnitř a v okolí Brna, v České republice (Grabic et al., 2010).

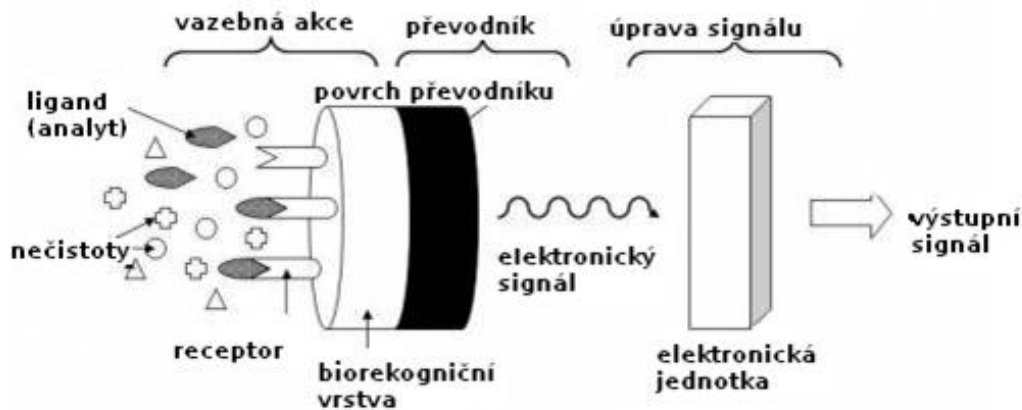
1. Svratka, pod přehradou Kníničky; 2. řeka Svratka, před soutokem se Svitavou; 3. řeka Svitava, pod obcí Bílovice; 4. řeka Svitava, před soutokem se Svratkou; 5. přítok čistírna odpadních vod; 6. odtok z čistírny; 7. Svratka, obec Rajhradice; 8. Svratka, obec Židlochovice; 9. řeka Bobrava

4 Detekce endokrinních disruptorů

Bezbaruah & Kalita (2010) sepsali ve svém přehledném článku nejčastěji používané metody k detekci endokrinních disruptorů, k nimž patří kapalinová chromatografie (HPLC), kapalinová chromatografie spojená s elektrochemickou detekcí (LC-ED), kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií LC-MS, kapilární elektroforéza (CE), plynová chromatografie (GC), plynová chromatografie spojená s hmotnostní spektrometrií (GC-MS). Tyto metody byly podrobně popsány v několika publikacích (Huang & Sedlak, 2001; Heisterkamp et al., 2004; Zhang et al., 2004). Tyto analytické techniky patří k vysoce citlivým a selektivním metodám pro monitorování hmotnosti jednotlivých estrogenních endokrinních disruptorů (Campbell et al., 2006), ale nejsou vhodné pro zpracování více vzorků v reálném čase (Bezbaruah & Kalita, 2010). Neposkytují údaje o estrogenních účincích nebo jejich synergickém či antiestrogením působení na estrogenní receptory (Campbell et al., 2006). Tyto metody patří k vysoce selektivním, jsou ovšem časově i finančně náročné a pro plynovou chromatografii musí být vzorky být předem upraveny derivatizací. Tyto metody tedy nejsou vhodné pro terénní studie a sledování vzorků *in situ* (Bezbaruah & Kalita, 2010).

V současné době se vyvíjí nové metody detekce, tzv. biosenzory, které měří buď endokrinně disruptivní účinky nebo reagují na přítomnost určité látky na základě specifického rozpoznání biomolekuly (Rodriguez-Mozaz et al., 2004). Prvním biosensorem byla potenciometrická elektroda na měření kyslíku obsahující enzym glukozoxidázu v dialyzační membráně kolem kyslíkové elektrody, která byla představena v roce 1962 prof. Lelandem C. Clarkem a sloužila pro měření glukózy (Clark & Lyons, 1962). Biosenzor je samostatné zařízení, které se skládá z biologické části (enzym, protilátka, receptor, mikroorganismus). Ta je propojena s chemickým senzorem (analytické zařízení), které reaguje na koncentraci dané chemické látky (Rodriguez-Mozaz et al., 2005). Schématické uspořádání biosenzoru je zobrazeno na Obr. 3.

Biologické testy (z angl. bioassay) jsou založeny na různých mechanismech, mezi něž patří např. buněčné proliferace, indukce vitellogeninu, indukce luciferázy nebo interakce antigen-protilátka (Campbell et al., 2006).



Obr. 3: Uspořádání biosenzoru (Bílková, 2011).

K testování estrogenicity² na základě proliferace buněk byl vyvinut test E-SCREEN, který využívá proliferačního účinku estrogenů na cílové buňky např. ženského pohlavního systému (Soto, 1995). V této studii byla estrogení aktivita hodnocena např. stanovením relativní proliferativní účinnosti (RPP) dané chemikálie, která měří poměr mezi minimální koncentrací estradiolu potřebné pro maximální výtěžek proliferace a minimální dávku testované sloučeniny potřebné k dosažení podobného účinku, ale také měřením relativního proliferativního účinku (RPE) chemikálie, který udává, zda testovaná sloučenina indukuje proliferační odpověď stejnou nebo nižší jako 17 β -estradiol.

Vitellogenin je žlutkový protein v játrech rybích jater, produkováný v reakci na estrogény, který může být extrahován z plazmy a měřen (Jimenez, 1997). Produkce vitellogeninu u samčích organismů je známkou narušení endokrinního systému (Nadzialek et al., 2010). Přítomnost vitellogeninu u rybích samců je proto užitečným biomarkerem pro identifikaci estrogení aktivity přírodních nebo antropogenních látek ve vodních tělesech (Hennies et al., 2003). Použitím biosenzoru k detekci vitellogeninu u ryb byla stanovena estrogení aktivita povrchových vod např. v Německu, Nizozemí, Velké Británii nebo Koreji, což zmiňuje studie Krögerové et al. (2002).

² Estrogenita je schopnost dané látky působit v organismu savců jako přirozený estrogení hormon, tudíž je u každé chemikálie jinak vysoká (Solé, 2000). Studie se ale nezmiňují o konkrétních druzích či hladinách, pouze zda daná látka vykazuje či nevykazuje známky estrogenity.

V několika studiích (Legler et al., 2002; Pawlowski et al., 2003) byl pro zjištění estrogenní aktivity použit test ER-CALUX, kde estrogenní receptor po své aktivaci estrogenními disruptory zprostředkoval expresi genu pro luciferázu, jejíž aktivita mohla být následně měřena luminiscencí.

Interakce mezi antigenem a protilátkou poskytují základ pro imunotesty založené na nekovalentní vazbě antigenu na protilátky (Gascón et al., 1997). Biologické testy mohou poskytnout kvalitativní i kvantitativní výsledky. Používají se celé organismy a buňky nebo biologické materiály, jako jsou protilátky nebo estrogenní receptory (Campbell et al., 2006). Tschmelak et al. (2005) použili imunosenzory, které pomocí fluorescence mohou paralelně měřit několik organických sloučenin (léčiv, antibiotik, hormonů a pesticidů). Zaměřili se na testování estronu (příklad skupiny estrogenních sloučenin). Základem jejich citlivého testu byla protilátka s vysokou afinitou k estronu.

Imunoanalytické metody (např. ELISA) za použití polyklonálních protilátek pro vitellogenin, byly využity např. při výzkumech estrogenních endokrinních disruptorů výzkumným týmem Karen L. Thorpeové (2000; 2001). Tyto experimenty prokázaly, že estradiol v expozici 4,7-7,9 ng indukuje vitellogenin po 14 dnech u mladých pstruhů duhových (*Oncorhynchus mykiss*).

5 Závěr

Endokrinní disruptory, tedy látky vážící se na hormonální či jaderné receptory, blokují či mění odpovědi buňky a mohou měnit i odpověď genové exprese.

Mezi faktory ovlivňující účinek těchto látek patří zejména věk či kritická vývojová fáze člověka či jiného organismu v době, kdy je organismus vystaven působení těchto látek. Dalšími faktory jsou doba působení a koncentrace látky, jíž je organismus vystaven. Významné je též synergické působení směsí látek s endokrinně disruptivními účinky.

Onemocnění, u nichž byla prokázána spojitost s endokrinními disruptory, jsou zejména polycystické vaječníky, mimoděložní těhotenství a vaginální karcinomy u žen a soubor testikulárních onemocnění jako kryptorchismus, hypospádie a snížený počet spermií u mužů. Zvažován je i vliv endokrinních disruptorů na rozvoj obezity.

Látky, které jsou prokazatelně endogenními disruptory, a látky, u nichž je významné podezření na takové účinky, byly opakovaně detekovány v povrchových vodách v Evropě, Asii, Severní Americe a Austrálii, a to v koncentracích v jednotkách ng/l. K detekci jsou užívány moderní a vysoce citlivé chromatografické separační metody s kapalnou či plynnou mobilní fází spojené s hmotnostním spektrometrem jako detektorem. Rozvíjí se ale též užití biosenzorů využívajících mechanismy buněčné proliferace buněk, indukce specifického hormonu vitellogeninu, aktivace enzymu luciferázy či případně interakcí antigen – protilátka.

6 Použitá literatura

- Abbott, D. H., Barnett, D. K., Bruns, C. M., & Dumesic, D. A. (2005). Androgen excess fetal programming of female reproduction: A developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Human Reproduction Update*, 11(4), 357–374. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi013>
- Adami, H.-O., Bergström, R., & Möhner, M. (1994). Testicular cancer in nine northern european countries. *International Journal of Cancer*, 59(1), 33–38. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910590108>
- Aherne, G. W., English, J., & Marks, V. (1985). The role of immunoassay in the analysis of microcontaminants in water samples. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 9(1), 79–83. [https://doi.org/10.1016/0147-6513\(85\)90037-5](https://doi.org/10.1016/0147-6513(85)90037-5)
- Alvin Paulsen, C., Berman, N. G., & Wang, C. (1996). Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertility and Sterility*, 65(5), 1015–1020. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58279-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58279-X)
- Anway, M. D., & Skinner, M. K. (2006). Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors. *Endocrinology*, 147(6), s43–s49. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1058>
- Asia, B. P., De Boo, H. A., & Harding, J. E. (2006). The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 46(October 2005), 4–14. https://doi.org/23/suppl_6/588S [pii]
- Asunción, M., Calvo, R. M., Millán, J. L. S., Sancho, J., Avila, S., & Escobar-Morreale, H. F. (2000). A Prospective Study of the Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Caucasian Women from Spain 1, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85(7), 2434–2438. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6682>
- Auger, J., Kunstmann, J. M., Czyglik, F., & Jouannet, P. (1995). Decline in Semen Quality among Fertile Men in Paris during the Past 20 Years. *New England Journal of Medicine*, 332(5), 281–285. <https://doi.org/10.1056/NEJM199502023320501>
- Axelsson, J. (2008). Differentiation of brain and reproductive organs in birds: Effects of environmental contaminants. *Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertation from the Faculty of Science and Technology* 414, pp. 74. Uppsala. ISBN 9789155471415
- Axelstad, M., Boberg, J., Hougaard, K. S., Christiansen, S., Jacobsen, P. R., Mandrup, K. R., Hass, U. (2011). Effects of pre- and postnatal exposure to the UV-filter octyl methoxycinnamate (OMC) on the reproductive, auditory and neurological development of

- rat offspring. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 250(3), 278–290.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.10.031>
- Azziz, R., Marin, C., Hoq, L., Badamgarav, E., & Song, P. (2005). Health Care-Related Economic Burden of the Polycystic Ovary Syndrome during the Reproductive Life Span, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4650–4658.
<https://doi.org/10.1210/jc.2005-0628>
- Azziz, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S., & Yildiz, B. O. (2004). The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2745–2749.
<https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>
- Balmer, M. E., Buser, H.-R., Müller, M. D., & Poiger, T. (2005). Occurrence of Some Organic UV Filters in Wastewater, in Surface Waters, and in Fish from Swiss Lakes. *Environmental Science & Technology*, 39(4), 953–962. <https://doi.org/10.1021/es040055r>
- Barrett, J. (2012). Endokrine Disruptoren und das weibliche Fortpflanzungssystem, 8–9. Mníchov. Staženo dne 13.10.2017 z
http://www.wecf.eu/download/2010/04/WECF_gestrte_weiblichkeit_2010.pdf
- Bay, K., Asklund, C., Skakkebaek, N. E., & Andersson, A. M. (2006). Testicular dysgenesis syndrome: Possible role of endocrine disrupters. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 20(1), 77–90. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2005.09.004>
- Bergman, Å., Heindel, J., Jobling, S., Kidd, K., & Zoeller, R. T. (2012). *State of the science of endocrine disrupting chemicals, 2012. Toxicology Letters*, 211. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.03.020>
- Bernanke, J., & Kohler, H.-R. (2009). The impact of environmental chemicals on wildlife vertebrates. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 198, 1–47. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09647-6_1
- Bezbaruah, A. N., & Kalita, H. (2010). *Sensors and biosensors for endocrine disrupting chemicals : State-of-the-art and future trends. Treatment of Micropollutants in Water and Wastewater*. Velká Británie, Londýn. Kapitola 3. ISBN: 9781843393160. <https://www.ndsu.edu/pubweb/nrg/doc/publications/IWA%20Sensor-Biosensor.pdf>
- Bílková, Z. (2011). *Biosenzory pro sledování hormonálně aktivních látek (endokrinních disruptorů) v prostředí*. Brno. Bakalářská práce (Bc.). Masarykova univerzita. Přírodovědecká fakulta. Centrum pro výzkum toxických látek v životním prostředí. <http://atelim.com/masarykova-univerzita-prodovdeck-fakulta.html>
- Bosland, M. C. (2005). The role of estrogens in prostate carcinogenesis: a rationale for

- chemoprevention. *Reviews in urology*, 7 Suppl 3(3), 4–10. Staženo 14.2.2018 z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1477605/>
- Bujan, L., Mansat, A., Pontonnier, F., & Mieusset, R. (1996). Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 312(7029), 471–472. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7029.471>
- Buser, H.-R., Balmer, M. E., Schmid, P., & Kohler, M. (2006). Occurrence of UV filters 4-methylbenzylidene camphor and octocrylene in fish from various Swiss rivers with inputs from wastewater treatment plants. *Environmental Science & Technology*, 40(5), 1427–1431. <https://doi: 10.1021/es052088s>
- Campbell, C. G., Borglin, S. E., Green, F. B., Grayson, A., Wozel, E., & Stringfellow, W. T. (2006). Biologically directed environmental monitoring , fate , and transport of estrogenic endocrine disrupting compounds in water: A review, 65, 1265–1280. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.08.003>
- Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., & Skakkebaek, N. E. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ : British medical journal* , 305, 609–613. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6854.609>
- Carmella, S. G., Chen, M., Yagi, H., Jerina, D. M., & Hecht, S. S. (2004). Analysis of Phenanthrols in Human Urine by Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Potential Use in Carcinogen Metabolite Phenotyping. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 13(12), 2167–2174. Retrieved from <http://cebp.aacrjournals.org/content/13/12/2167>
- Caserta, D., Maranghi, L., Mantovani, A., Marci, R., Maranghi, F., & Moscarini, M. (2008). Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Human Reproduction Update*, 14(1), 59–72. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm025>
- Clark, L. C., & Lyons, C. (n.d.). Electrode systems for continous monitoring in cardiovascular surgery. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 102(1), 29–45. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1962.tb13623.x>
- Colborn, T., Vom Saal, F. S., & Soto, A. M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives*, 101(5), 378–384. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101378>
- Colón, I., Caro, D., Bourdony, C. J., & Rosario, O. (2000). Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environmental Health Perspectives*, 108(9), 895–900. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108895>
- Cooke, P. S., & Naaz, A. (2004). Role of Estrogens in Adipocyte Development and Function.

- Experimental Biology and Medicine*, 229(11), 1127–1135.
<https://doi.org/10.1177/153537020422901107>
- Coronado, M., De Haro, H., Deng, X., Rempel, M. A., Lavado, R., & Schlenk, D. (2008). Estrogenic activity and reproductive effects of the UV-filter oxybenzone (2-hydroxy-4-methoxyphenyl-methanone) in fish. *Aquatic Toxicology (Amsterdam, Netherlands)*, 90(3), 182–187. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2008.08.018>
- Crews, D., Putz, O., Thomas, P., Hayes, T., & Howdeshell, K. (2003). Wildlife as models for the study of how mixtures, low doses, and the embryonic environment modulate the action of endocrine-disrupting chemicals. *Pure and Applied Chemistry*, 75, 2305–2320. <https://doi.org/10.1351/pac200375112305>
- Davis, D. L., Bradlow, H. L., Wolff, M., Woodruff, T., Hoel, D. G., & Anton-Culver, H. (1993). Medical hypothesis: Xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environmental Health Perspectives*, 101(5), 372–377. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101372>
- De Coster, S., & Van Larebeke, N. (2012). Endocrine-disrupting chemicals: Associated disorders and mechanisms of action. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/713696>
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Gore, A. C. (2009). Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*, 30(4), 293–342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>
- Diamanti-Kandarakis, E., & Piperi, C. (2005). Genetics of polycystic ovary syndrome: Searching for the way out of the labyrinth. *Human Reproduction Update*, 11(6), 631–643. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi025>
- Dumesic, D. A., Abbott, D. H., & Padmanabhan, V. (2007). Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 8(2), 127–141. <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9046-0>
- Duty, S. M., Silva, M. J., Barr, D. B., Brock, J. W., Ryan, L., Chen, Z., Hauser, R. (2003). Phthalate Exposure and Human Semen Parameters. *Epidemiology*, 14(3), 269–277. <https://doi.org/10.1097/01.EDE.0000059950.11836.16>
- Erkekoglu, P., & Kocer-Gumusel, B. (n.d.). Environmental Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals. *Environmental Health Risk - Hazardous Factors to Living Species*. Kapitola 6. ISBN 978-953-51-2402-3. <https://doi.org/10.5772/62455>
- Falconer, I. R., Chapman, H. F., Moore, M. R., & Ranmuthugala, G. (2006). Endocrine-disrupting compounds. *Environmental Toxicology*, 21(2), 181–191.

- <https://doi.org/10.1002/tox.20172>
- Fauser, B. C. J. M. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, *81*(1), 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
- Ferranti, S. D. D. E., & Osganian, S. K. (2007). Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus, *Diabetes and Vascular Disease Research* *4*(4), 285–296. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2007.055>
- Fisch, H., Goluboff, E. T., Olson, J. H., Feldshuh, J., Broder, S. J., & Barad, D. H. (1996). Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: No decline in quality. *Fertility and Sterility*, *65*(5), 1009–1014. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58278-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58278-8)
- Flint, S., Markle, T., Thompson, S., & Wallace, E. (2012). Bisphenol A exposure, effects, and policy: A wildlife perspective. *Journal of Environmental Management*, *104*, 19–34. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.03.021>
- Franks, S., Mason, H., & Willis, D. (2000). Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *163*(1–2), 49–52. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(99\)00239-7](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(99)00239-7)
- Gallo, M. V, Ravenscroft, J., Carpenter, D. O., Frye, C., on the Environment, A. T. F., Cook, B., & Schell, L. M. (2016). Endocrine disrupting chemicals and ovulation. *Environmental Research*, *151*, 410–418. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.007>
- Gascón, J., Oubiña, A., & Barceló, D. (1997). Detection of endocrine-disrupting by enzyme-linked immunosorbent (ELISA): application to atrazine pesticides assay, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, *16* (10), 554–562. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(97\)00051-4](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(97)00051-4)
- Giokas, D. L., Salvador, A., & Chisvert, A. (2007). UV filters. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, *26*(5), 360–374. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2007.02.012>
- Grabic, R., Jurcikova, J., Tomsejova, S., Ocelka, T., Halirova, J., Hypr, D., & Kodes, V. (2010). Passive sampling methods for monitoring endocrine disruptors in the Svatka and Svitava rivers in the Czech Republic. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *29*(3), 550–555. <https://doi.org/10.1002/etc.85>
- Hauser, R., Meeker, J. D., Duty, S., Silva, M. J., & Calafat, A. M. (2006). Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*, *17*(6), 682–691. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000235996.89953.d7>

- Hayashi, T., Okamoto, Y., Ueda, K., & Kojima, N. (2006). Formation of estrogenic products from benzophenone after exposure to sunlight. *Toxicology Letters*, *167*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.08.001>
- Heisterkamp, I., Gandrass, J., & Ruck, W. (2004). Bioassay-directed chemical analysis utilizing LC-MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, *378*(3), 709–715. <https://doi.org/10.1007/s00216-003-2380-5>
- Hemminki, K., & Li, X. (2002). Cancer risks in Nordic immigrants and their offspring in Sweden. *European Journal of Cancer*, *38*(18), 2428–2434. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(02\)00496-3](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(02)00496-3)
- Hennies, M., Wiesmann, M., Allner, B., & Sauerwein, H. (2003). Vitellogenin in carp (*Cyprinus carpio*) and perch (*Perca fluviatilis*): purification, characterization and development of an ELISA for the detection of estrogenic effects, *The Science of the total environment*, *309*(3), 93–103. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(03\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(03)00005-6)
- Herbst, A. L., Ulfelder, H., & Poskanzer, D. C. (1971). Adenocarcinoma of the Vagina. *New England Journal of Medicine*, *284*(16), 878–881. <https://doi.org/10.1056/NEJM197104222841604>
- Ho, S.-M., Tang, W.-Y., de Frausto, J. B., & Prins, G. S. (2006). Developmental Exposure to Estradiol and Bisphenol A Increases Susceptibility to Prostate Carcinogenesis and Epigenetically Regulates Phosphodiesterase Type 4 Variant 4. *Cancer Res.*, *66*(11), 5624–5632. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0516>
- Hofkamp, L., Bradley, S., Tresguerres, J., Lichtensteiger, W., Schlumpf, M., & Timms, B. (2008). Region-specific growth effects in the developing rat prostate following fetal exposure to estrogenic ultraviolet filters. *Environmental Health Perspectives*, *116*(7), 867–872. <https://doi.org/10.1289/ehp.10983>
- Huang, C., & Sedlak, D. L. (2001). Analysis of estrogenic hormones in municipal wastewater effluent and surface water using enzyme-linked immunosorbent assay and gas chromatography/tandem mass spectrometry. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *20*(1), 133–139. <https://doi.org/10.1002/etc.5620200114>
- Hunt, P. A., Koehler, K. E., Susiarjo, M., Hodges, C. A., Ilagan, A., Voigt, R. C., Hassold, T. J. (2003). Bisphenol A Exposure Causes Meiotic Aneuploidy in the Female Mouse. *Current Biology*, *13*(7), 546–553. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(03\)00189-1](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(03)00189-1)
- Huyghe, E., Matsuda, T., & Thonneau, P. (2003). Increasing Incidence of Testicular Cancer Worldwide. *The Journal of Urology*, *170*(1), 5–11. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000053866.68623.da>

- Chen, J., Ahn, K. C., Gee, N. A., Ahmed, M. I., Duleba, A. J., Zhao, L., ... Lasley, B. L. (2008). Triclocarban Enhances Testosterone Action. *Endocrinology*, *149*(3), 1173–1179. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1057>
- Ibáñez, L., & de Zegher, F. (2006). Puberty and prenatal growth. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *254–255*, p. 22–25. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.04.010>
- Ikezuki, Y., Tsutsumi, O., Takai, Y., Kamei, Y., & Taketani, Y. (2002). Determination of Bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human Reproduction (Oxford, England)*, *17*, 2839–2841.
- Janjua, N. R., Kongshoj, B., Andersson, A.-M., & Wulf, H. C. (2008). Sunscreens in human plasma and urine after repeated whole-body topical application. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, *22*(4), 456–461. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02492.x>
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Smigal, C., & Thun, M. J. (2006). Cancer Statistics, National Cancer Institute, <https://doi.org/10.3322/canjclin.56.2.106>
- Jimenez-Diaz, I., Molina-Molina, J. M., Zafra-Gomez, A., Ballesteros, O., Navalon, A., Real, M., ... Olea, N. (2013). Simultaneous determination of the UV-filters benzyl salicylate, phenyl salicylate, octyl salicylate, homosalate, 3-(4-methylbenzylidene) camphor and 3-benzylidene camphor in human placental tissue by LC-MS/MS. Assessment of their in vitro endocrine activity. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, *936*, 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.08.006>
- Jimenez, B. (1997). Environmental effects of endocrine disruptors and current methodologies assessing wildlife health effects, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, *16*(10). 596-606, [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(97\)00098-8](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(97)00098-8)
- Jönsson, B. A. G., Richthoff, J., Rylander, L., Giwercman, A., & Hagmar, L. (2005). Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology*, *16*(4), 487–493. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000164555.19041.01>
- Juchau, M. R. J., & Chen, H. (1998). Chapter 17 – Developmental Enzymology: Xenobiotic Biotransformation. *Handbook of Developmental Neurotoxicology* (p. 321). USA: Academic Press. ISBN: 978-0-12-648860-9
- Junqueira, L. C. U., Carneiro, J., & Kelley, R. O. (1997). *Základy histologie*, Česká republika., Jinočany. 1. vydání, ISBN: 80-85787-37-7
- Kerdivel, G., Le Guevel, R., Habauzit, D., Brion, F., Ait-Aissa, S., & Pakdel, F. (2013). Estrogenic potency of benzophenone UV filters in breast cancer cells: proliferative and

- transcriptional activity substantiated by docking analysis. *PLOS One*, 8(4), e60567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060567>
- Kidd, K. A., Blanchfield, P. J., Mills, K. H., Palace, V. P., Evans, R. E., Lazorchak, J. M., & Flick, R. W. (2007). Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(21), 8897–8901. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609568104>
- Kim, S. D., Cho, J., Kim, I. S., Vanderford, B. J., & Snyder, S. A. (2007). Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters. *Water Research*, 41(5), 1013–1021. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2006.06.034>
- Kittnar, O. (2011). *Lékařská fyziologie* (1. vyd.). Praha: Grada. ISBN: 978-80-247-3068-4
- Kröger, S., Piletsky, S., & Turner, A. P. F. (2002). Biosensors for marine pollution research , monitoring and control. *Marine Pollution Bulletin*, 45, 24–34.
- Kunz, P. Y., Galicia, H. F., & Fent, K. (2004). Assessment of hormonal activity of UV filters in tadpoles of frog *Xenopus laevis* at environmental concentrations. *Marine Environmental Research*, 58(2–5), 431–435. <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2004.03.027>
- Kupper, T., Plagellat, C., Brandli, R. C., de Alencastro, L. F., Grandjean, D., & Tarradellas, J. (2006). Fate and removal of polycyclic musks, UV filters and biocides during wastewater treatment. *Water Research*, 40(14), 2603–2612. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2006.04.012>
- Laganà, A., Bacaloni, A., De Leva, I., Faberi, A., Fago, G., & Marino, A. (2004). Analytical methodologies for determining the occurrence of endocrine disrupting chemicals in sewage treatment plants and natural waters. *Analytica Chimica Acta*, 501(1), 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2003.09.020>
- Lambe, M., Hsieh, C., Chan, H., Ekbohm, A., Trichopoulos, D., & Adami, H.-O. (1996). Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 38(3), 305–311. <https://doi.org/10.1007/BF01806150>
- Larramendy, M., & Soloneski, S. (2016). *Environmental Health Risk – Risk Hazardous Factors to Living Species*. InTech, ISBN 978-953-51-2402-3, <https://doi.org/10.5772/61472>
- Leav, I., Ho, S. M., Ofner, P., Merk, F. B., Kwan, P. W., & Damassa, D. (1988). Biochemical alterations in sex hormone-induced hyperplasia and dysplasia of the dorsolateral prostates of Noble rats. *Journal of the National Cancer Institute*, 80(13), 1045–1053. <https://doi.org/10.1093/jnci/80.13.1045>

- Lebl, J. (2014). *Klinická pediatrie*. 2.vydání.Praha: Galén. ISBN: 978-80-246-2697-0
- Lee, H. A., Kim, Y. J., Lee, H., Gwak, H. S., Park, E. A., Cho, S. J., Park, H. (2013). Effect of urinary bisphenol a on androgenic hormones and insulin resistance in preadolescent girls: A pilot study from the ewha birth & growth cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(11), 5737–5749. <https://doi.org/10.3390/ijerph10115737>
- Legler, J., Zeinstra, L. M., Schuitemaker, F., Lanser, P. H., Bogerd, J., Brouwer, A., van der Burg, B. (2002). Comparison of in Vivo and in Vitro Reporter Gene Assays for Short-Term Screening of Estrogenic Activity. *Environmental Science & Technology*, 36(20), 4410–4415. <https://doi.org/10.1021/es010323a>
- Legro, R. S., Azziz, R., & Giudice, L. (2006). A twenty-first century research agenda for polycystic ovary syndrome, 20(2), 331–336. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.03.001>
- Lounsbury, K. (2009). *Signal Transduction and Second Messengers. Pharmacology: Principles and Practice*, (Miles Hacker, William S. Messer, Kenneth A. Bachmann) Kapitola 6. 3. vydání. ISBN: 978-1-4377-2267-3, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-369521-5.00006-3>
- Maerkel, K., Durrer, S., Henseler, M., Schlumpf, M., & Lichtensteiger, W. (2007). Sexually dimorphic gene regulation in brain as a target for endocrine disruptors: developmental exposure of rats to 4-methylbenzylidene camphor. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 218(2), 152–165. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.10.026>
- Maffini, M. V, Calabro, J. M., Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (2005). Stromal Regulation of Neoplastic Development. *The American Journal of Pathology*, 167(5), 1405–1410. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61227-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61227-8)
- Markey, C. M., Rubin, B. S., Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (2002). Endocrine disruptors. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 83(1–5), 235–244. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(02\)00272-8](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(02)00272-8)
- McLachlan, J. A., Simpson, E., & Martin, M. (2006). Endocrine disruptors and female reproductive health. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 20(1), 63–75. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2005.09.009>
- Meyer, J. S. (1977). Cell proliferation in normal human breast ducts, fibroadenomas, and other ductal hyperplasias measured by nuclear labeling with tritiated thymidine. *Human Pathology*, 8(1), 67–81. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(77\)80066-X](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(77)80066-X)
- Molina-Molina, J.-M., Escande, A., Pillon, A., Gomez, E., Pakdel, F., Cavailles, V., ... Balaguer, P. (2008). Profiling of benzophenone derivatives using fish and human estrogen receptor-specific in vitro bioassays. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 232(3), 384–

395. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.07.017>
- Nadzialek, S., Vanparys, C., Van der Heiden, E., Michaux, C., Brose, F., Scippo, M. L., ... Kestemont, P. (2010). Understanding the gap between the estrogenicity of an effluent and its real impact into the wild. *Science of the Total Environment*, 408(4), 812–821. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.09.002>
- Nashev, L. G., Schuster, D., Laggner, C., Sodha, S., Langer, T., Wolber, G., & Odermatt, A. (2010). The UV-filter benzophenone-1 inhibits 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3: Virtual screening as a strategy to identify potential endocrine disrupting chemicals. *Biochemical Pharmacology*, 79(8), 1189–1199. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.12.005>
- Newbold, R. R., Padillabanks, E., Snyder, R., Phillips, T., & Jefferson, W. (2007). Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Reproductive Toxicology*, 23(3), 290–296. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.12.010>
- Newbold, R. R. (2008). Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES). *Fertility and Sterility*, 89(2 SUPPL.), 62–63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.062>
- Newbold, R. R., Jefferson, W. N., & Padilla-Banks, E. (2007). Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 253–258. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.006>
- Newbold, R. R., Padilla-Banks, E., Snyder, R. J., & Jefferson, W. N. (2007). Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity, 51(7), 912–917. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600259>
- Nguyen, T. H., Clemens, J., & Rieser, -Ing. Armin. (2011). Monitoring of Endocrine Disruptors in Surface Waters of the Mekong Delta in Vietnam. Bonn. Disertační práce. die Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Institut Für Nutzpflanzenwissenschaften Und Ressourcenschutz (INRES), staženo 15.11. 2017 z: <https://d-nb.info/101791477X/34>
- Oh, S. M., Kim, H. R., Park, H. K., Choi, K., Ryu, J., Shin, H. S., ... Chung, K. H. (2009). Identification of estrogen-like effects and biologically active compounds in river water using bioassays and chemical analysis. *Science of the Total Environment*, 407(21), 5787–5794. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.06.010>
- Parent, A. S., Teilmann, G., Juul, A., Skakkebaek, N. E., Toppari, J., & Bourguignon, J. P. (2003). The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocrine Reviews*, 24(5), 668–693. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0019>
- Park, B. J., & Kidd, K. (2005). Effects of the synthetic estrogen ethinylestradiol on early life stages of mink frogs and green frogs in the wild and in situ. *Environmental Toxicology and*

- Chemistry*, 24(8), 2027. <https://doi.org/10.1897/04-227R.1>
- Patisaul, H. (2009). Long-term effects of environmental endocrine disruptors on reproductive physiology and behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3(June), 1–18. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.010.2009>
- Patisaul, H. B., Gore, A. C., & Crews, D. (2017). Environmental Endocrine Disruption of Brain and Behavior. *Hormones, Brain and Behavior*, (January), 63–88. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803592-4.00094-8>
- Pawlowski, S., Ternes, T., Bonerz, M., Kluczka, T., Burg, B. Van Der, Nau, H., ... Braunbeck, T. (2003). Combined in Situ and in Vitro Assessment of the Estrogenic Activity of Sewage and Surface Water Samples, 65(April), 57–65. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg162>
- Picot Groz, M., Martinez Bueno, M. J., Rosain, D., Fenet, H., Casellas, C., Pereira, C., ... Gomez, E. (2014). Detection of emerging contaminants (UV filters, UV stabilizers and musks) in marine mussels from Portuguese coast by QuEChERS extraction and GC-MS/MS. *The Science of the Total Environment*, 493, 162–169. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.062>
- Povýšil, C., & Šteiner, I. (2007). *Speciální patologie*, 2. vydání. Praha: Galén. ISBN: 9788072624942
- Prins, G., Birch, L., Tang, W., & Ho, S. (2007). Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging☆. *Reproductive Toxicology*, 23(3), 374–382. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.10.001>
- Prins, G. S., & Korach, K. S. (2008). The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids*, 73(3), 233–244. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.10.013>
- Rodriguez-Mozaz, S., Alda, M. J. L. de, Marco, M.-P., & Barcelo, D. (2005). Biosensors for environmental monitoring A global perspective. *Talanta*, 65(2), 291–297. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2004.07.006>
- Rodriguez-Mozaz, S., Marco, M. P., Lopez De Alda, M. J., & Barceló, D. (2004). Biosensors for environmental monitoring of endocrine disruptors: A review article. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 378(3), 588–598. <https://doi.org/10.1007/s00216-003-2385-0>
- Rothman, K. J. (1990). Is breast cancer initiated in utero? *Epidemiology*, 1(2), 95–96.
- Staženo 12.2. 2018 z:
https://journals.lww.com/epidem/Citation/1990/03000/Is_Breast_Cancer_Initiated_In_Utero__1.aspx

- Sheikh, I. A., Tayubi, I. A., Ahmad, E., Ganaie, M. A., Bajouh, O. S., AlBasri, S. F., ... Beg, M. A. (2017). Computational insights into the molecular interactions of environmental xenoestrogens 4-tert-octylphenol, 4-nonylphenol, bisphenol A (BPA), and BPA metabolite, 4-methyl-2, 4-bis (4-hydroxyphenyl) pent-1-ene (MBP) with human sex hormone-binding globulin. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *135*, 284–291. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.10.005>
- Schlumpf, M., Cotton, B., Conscience, M., Haller, V., Steinmann, B., & Lichtensteiger, W. (2001). In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environmental Health Perspectives*, *109*(3), 239–244. <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2001/109p239-244schlumpf/abstract.htm>
- Schreurs, R., Lanser, P., Seinen, W., & van der Burg, B. (2002). Estrogenic activity of UV filters determined by an in vitro reporter gene assay and an in vivo transgenic zebrafish assay. *Archives of Toxicology*, *76*(5–6), 257–261. <https://doi.org/10.1007/s00204-002-0348-4>
- Słowikowska-Hilczer, J., Szarras-Czapnik, M., & Kula, K. (2001). Testicular pathology in 46,XY dysgenetic male pseudohermaphroditism: an approach to pathogenesis of testis cancer. *Journal of Andrology*, *22*(5), 781–92. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2001.tb02581.x>
- Snyder, S. A., Villeneuve, D. L., Snyder, E. M., & Giesy, J. P. (2001). Identification and Quantification of Estrogen Receptor Agonists in Wastewater Effluents, *Environmental Science a Technology*, *35*(18), 3620–3625. <https://doi.org/10.1021/es001254n>
- Soeborg, T., Ganderup, N.-C., Kristensen, J. H., Bjerregaard, P., Pedersen, K. L., Bollen, P., ... Halling-Sorensen, B. (2006). Distribution of the UV filter 3-benzylidene camphor in rat following topical application. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, *834*(1–2), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.02.026>
- Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (2008). Theories of carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, *18*(5), 372–377. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2008.03.012>
- Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (2011). The tissue organization field theory of cancer: A testable replacement for the somatic mutation theory. *BioEssays*, *33*(5), 332–340. <https://doi.org/10.1002/bies.201100025>
- Stárka, L. (1997). *Endokrinologie*. 1. vydání. Praha: Maxdorf. ISBN: 978-80-7387-328-8
- Státní zdravotnický ústav. (2013). Staženo 24.3.2018 z: <http://www.szu.cz/tema/podpora-zdravi/nadvaha-a-obezita-1>

- Stumm-Zollinger, E., & Fair, G. M. (1965). Biodegradation of steroid hormones. *Journal - Water Pollution Control Federation*, 37(11), 1506–1510. Staženo 14.3.2018 z: www.jstor.org/stable/25035413.
- Sumpter, J. P. (2005). Endocrine Disrupters in the Aquatic Environment. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*, 33(1), 9–16. <https://doi.org/10.1002/aheh.200400555>
- Susiarjo, M., Hassold, T. J., Freeman, E., & Hunt, P. A. (2007). Bisphenol A Exposure In Utero Disrupts Early Oogenesis in the Mouse. *PLOS Genet*, 3(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030005>
- Swan, S. H., Kruse, R. L., Liu, F., Barr, D. B., Drobni, E. Z., Redmon, B., Overstreet, J. W. (2003). Semen quality relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environmental Health Perspectives*, 111(12), 1478–1484. <https://doi.org/10.1289/ehp.6417>
- Sweeney, M. F., Hasan, N., Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (2015). Environmental endocrine disruptors. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 16(4), 341–357. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9337-4>
- Tabak, H. H., & Bunch, R. L. (1970). Steroid hormones as water pollutants. I. Metabolism of natural and synthetic ovulation-inhibiting hormones by microorganisms of activated sludge and primary settled sewage. *Developments in Industrial Microbiology*, 11, 367–376.
- Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Takai, Y., & Taketani, Y. (2004). Positive Relationship between Androgen and the Endocrine Disruptor, Bisphenol A, in Normal Women and Women with Ovarian Dysfunction. *Endocrine Journal*, 51(2), 165–169. <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.165>
- Thorpe, K. L., Hutchinson, T. H., & Hetheridge, M. J. (2000). Development of an in vivo screening assay for estrogenic chemicals using juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), 19(11), 2812–2820. <https://doi.org/10.1002/etc.5620191128>
- Thorpe, K. L., Hutchinson, T. H., Hetheridge, M. J., Scholze, M., Sumpter, J. P., & Tyler, C. R. (2001). Assessing the Biological Potency of Binary Mixtures of Environmental Estrogens using Vitellogenin Induction in Juvenile Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environmental Science & Technology*, 35(12), 2476–2481. <https://doi.org/10.1021/es001767u>
- Tijani, J. O., Fatoba, O. O., Babajide, O. O., & Petrik, L. F. (2016). Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 14(1), 27–49. <https://doi.org/10.1007/s10311-015-0537-z>
- Trojan, S. (1996). *Lékařská fyziologie*. 2.vydání. Praha: Grada. ISBN: 978-80-247-3068-4

- Tschmelak, J., Proll, G., & Gauglitz, G. (2005). Optical biosensor for pharmaceuticals , antibiotics , hormones , endocrine disrupting chemicals and pesticides in water : Assay optimization process for estrone as example, *Talanta*, *65*(2), 313–323. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2004.07.011>
- Tsui, M. M. P., Leung, H. W., Wai, T.-C., Yamashita, N., Taniyasu, S., Liu, W., Murphy, M. B. (2014). Occurrence, distribution and ecological risk assessment of multiple classes of UV filters in surface waters from different countries. *Water Research*, *67*, 55–65. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.09.013>
- Vandenberg, L. N., Maffini, M. V., Wadia, P. R., Sonnenschein, C., Rubin, B. S., & Soto, A. M. (2007). Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology*, *148*(1), 116–127. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0561>
- Vilela, C. L. S., Bassin, J. P., & Peixoto, R. S. (2018). Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. *Environmental Pollution*, *235*, 546–559. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.098>
- Virtanen, H. E., Rajpert-De Meyts, E., Main, K. M., Skakkebaek, N. E., & Toppari, J. (2005). Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *207*(2 SUPPL.), 501–505. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.01.058>
- Wada, K., Sakamoto, H., Nishikawa, K., Sakuma, S., Nakajima, A., Fujimoto, Y., & Kamisaki, Y. (2007). Life style-related diseases of the digestive system: endocrine disruptors stimulate lipid accumulation in target cells related to metabolic syndrome. *Journal of Pharmacological Sciences*, *105*(2), 133–137. <https://doi.org/10.1254/jphs.FM0070034>
- Wang, L., & Kannan, K. (2013). Characteristic profiles of benzonphenone-3 and its derivatives in urine of children and adults from the United States and China. *Environmental Science & Technology*, *47*(21), 12532–12538. <https://doi.org/10.1021/es4032908>
- Wang, L., Ying, G. G., Chen, F., Zhang, L. J., Zhao, J. L., Lai, H. J., ... Tao, R. (2012). Monitoring of selected estrogenic compounds and estrogenic activity in surface water and sediment of the Yellow River in China using combined chemical and biological tools. *Environmental Pollution*, *165*, 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.10.005>
- Wang, L., Ying, G., Zhao, J., Liu, S., Yang, B., Zhou, L., ... Su, H. (2011). Assessing estrogenic activity in surface water and sediment of the Liao River system in northeast China using combined chemical and biological tools. *Environmental Pollution*, *159*(1),

- 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2010.09.017>
- Wang, Y. X., You, L., Zeng, Q., Sun, Y., Huang, Y. H., Wang, C., ... Lu, W. Q. (2015). Phthalate exposure and human semen quality: Results from an infertility clinic in China. *Environmental Research*, *142*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.010>
- Wee, S. Y., & Aris, A. Z. (2017). Endocrine disrupting compounds in drinking water supply system and human health risk implication. *Environment International*, *106*(May), 207–233. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.05.004>
- West, C., Foster, D. L., Evans, N. P., Robinson, J., & Padmanabhan, V. (2001). Intra-follicular activin availability is altered in prenatally-androgenized lambs. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *185*(1–2), 51–59. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(01\)00632-3](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(01)00632-3)
- Woodruff, T. J., Carlson, A., Schwartz, J. M., & Giudice, L. C. (2008). Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: executive summary. *Fertility and Sterility*, *89*(2), 281–300. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.10.002>
- Yildiz, B. O., Knochenhauer, E. S., & Azziz, R. (2008). Impact of Obesity on the Risk for Polycystic Ovary Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(1), 162–168. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1834>
- Zhang, F., Bartels, M. J., Brodeur, J. C., McClymont, E. L., & Woodburn, K. B. (2004). Quantitation of 17 α -ethinylestradiol in aquatic samples using liquid-liquid phase extraction, dansyl derivatization, and liquid chromatography/positive electrospray tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, *18*(22), 2739–2742. <https://doi.org/10.1002/rcm.1690>
- Zhang, N.-S., Liu, Y., Van den Brink, P. J., Price, O. R., & Ying, G.-G. (2015). Ecological risks of home and personal care products in the riverine environment of a rural region in South China without domestic wastewater treatment facilities. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *122*, 417–425. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.09.004>
- Zhang, Z., Ren, N., Li, Y.-F., Kunisue, T., Gao, D., & Kannan, K. (2011). Determination of benzotriazole and benzophenone UV filters in sediment and sewage sludge. *Environmental Science & Technology*, *45*(9), 3909–3916. <https://doi.org/10.1021/es2004057>
- Zhao, J. L., Ying, G. G., Wang, L., Yang, J. F., Yang, X. B., Yang, L. H., & Li, X. (2009). Determination of phenolic endocrine disrupting chemicals and acidic pharmaceuticals in surface water of the Pearl Rivers in South China by gas chromatography-negative chemical ionization-mass spectrometry. *Science of the Total Environment*, *407*(2), 962–974. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.09.048>