

Přírodní a Environmentální Estrogeny

Marie Hradečná

Bakalářská práce
2019



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav inženýrství ochrany životního prostředí
akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Marie Hradečná**
Osobní číslo: **T16825**
Studijní program: **B2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Inženýrství ochrany životního prostředí**
Forma studia: **kombinovaná**

Téma práce: **Přírodní a environmentální estrogény**

Zásady pro vypracování:

- 1. Vypracovat literární rešerži, která se bezprostředně týká daného tématu – zaměřit se na nejdiskutovanější látky (ftaláty, polychlorované bifenyly, pesticidy, "musk" sloučeniny; fytoestrogeny); shrnout poznatky o mechanismu působení přírodních i environmetálních estrogenů, jejich toxicitě a dopadech na životní prostředí a o vlivu na lidské zdraví.**
- 2. Teorii a zjištěné poznatky sepsat do formy bakalářské práce.**

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

[1] YANG, Oneyeol, Hye Lim KIM, Jong-II WEON a Young Rok SEO. Endocrine-disrupting Chemicals: Review of Toxicological Mechanisms Using Molecular Pathway Analysis. *Journal of Cancer Prevention* [online]. 2015, 20(1), 12–24. DOI: 10.15430/JCP.2015.20.1.12. ISSN 2288–3649.

[2] ADEEL, Muhammad, Xiaoming SONG, Yuanyuan WANG, Dennis FRANCIS a Yuesuo YANG. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environment International* [online]. 2017, 99, 107–119. DOI: 10.1016/j.envint.2016.12.010. ISSN 01604120.

[3] KABIR, Eva Rahman, Monica Sharfin RAHMAN a Imon RAHMAN. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology* [online]. 2015, 40(1), 241–258. DOI: 10.1016/j.etap.2015.06.009. ISSN 13826689.

[4] PATISAUL, Heather B. a Wendy JEFFERSON. The pros and cons of phytoestrogens. *Frontiers in Neuroendocrinology* [online]. 2010, 31(4), 400–419. DOI: 10.1016/j.yfrne.2010.03.003. ISSN 00913022.

[5] MURRAY, Robert K. Harperova Biochemie. 23. vyd., (4. české vyd.), v H & H 3. Jinočany: H & H, 2002. Lange medical book. ISBN 80–7319–013–3.

[6] Vědecké zdroje zahrnuté ve vědeckých databázích (např. Web of Science, Scopus, PubMed); vědecká a odborná literatura.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Petra Jančová, Ph.D.**
Ústav inženýrství ochrany životního prostředí
Datum zadání bakalářské práce: **1. února 2019**
Termín odevzdání bakalářské práce: **17. května 2019**

Ve Zlíně dne 1. února 2019

L.S.

doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

prof. Mgr. Marek Koutný, Ph.D.
ředitel ústavu

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 1. 5. 2019

.....

²⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

V životním prostředí se vyskytuje řada látek, ať už přírodních nebo antropogenních, které vykazují hormonální (estrogenní) aktivitu. Endokrinní disruptory mohou ovlivnit hormonální systém lidského těla (ale i zvířat) vazbou na specifické receptory, způsobit tak jistou hormonální nerovnováhu a vyvolat trvalé poškození, které se může projevit hned nebo až za několik let po expozici těmito látkami.

Mechanismus účinku environmentálních estrogenů, chemické a fyzikální vlastnosti či dopady na životní prostředí jsou předmětem zkoumání mnoha studií. Řada těchto uměle vytvořených látek, díky své perzistenci a lipofilitě, přetrvává v životním prostředí, je těžké je odbourat a kumulují se v biotických a abiotických matricích. Díky potravnímu řetězci jsou endokrinní disruptory detekovány i v tukových tkáních a krevním séru živých organismů.

Tato rešeršní bakalářská práce shrnuje poznatky o asi nejznámějších endokrinních disruptorech, přírodních i člověkem vyrobených environmentálních estrogenech – fytoestrogenech, mykoestrogenech; pesticidech, ftalátech, MUSK sloučeninách, polychlorovaných dibenzodioxinech a furanech, polychlorovaných bifenylech, bromovaných retardérech hoření či Bisfenolu A.

Klíčová slova: endokrinní systém, hormony, estrogeny, endokrinní disruptory

ABSTRACT

There are a number of substances in the environment, either natural or anthropogenic, which show hormonal (estrogenic) activity. Endocrine disruptors can affect the hormonal system of the human body (as well as animals) by binding to specific receptors, causing some hormonal imbalance and causing permanent damage that may occur immediately or several years after exposure.

Many studies have examined the mechanism of action of environmental estrogens, chemical and physical properties or environmental impacts. Many of these artificially created substances, due to their persistence and lipophilicity, persist in the environment, are difficult to demolish and accumulate in biotic and abiotic matrices. Due to the food chain,

endocrine disruptors are also detected in the fatty tissues and blood serum of living organisms.

This bachelor thesis summarizes the knowledge about the most well-known Endocrine disruptors, natural and man-made environmental estrogens - phytoestrogens, mycoestrogens; pesticides, phthalates, MUSK compounds, polychlorinated dibenzodioxins and furans, polychlorinated biphenyls, brominated flame retardants or Bisphenol A.

Keywords: endocrine system, hormones, estrogens, endocrine disruptors

Chtěla bych poděkovat Mgr. Petře Jančové, Ph.D. za cenné rady, ochotu a odbornou pomoc při vypracovávání této bakalářské práce.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD	11
1 TEORETICKÁ PRÁCE	12
1 POČÁTKY UŽÍVÁNÍ LÁTEK S HORMONÁLNÍ AKTIVITOU	13
1.1 STOCKHOLMSKÁ ÚMLUVA	14
1.2 REACH	14
2 ENDOKRINNÍ SYSTÉM	15
2.1 ČÁSTI ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU	15
2.2 HORMONY	18
2.2.1 Klasifikace hormonů podle mechanismu účinku	19
2.3 PORUCHY ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU	20
2.4 ENDOKRINNÍ DISRUPTORY	22
2.4.1 Mechanismus působení	23
2.4.2 Zdravotní rizika	23
3 PŘÍRODNÍ ESTROGENY	25
3.1 ENDOGENNÍ ESTROGENY (POHLAVNÍ HORMONY)	25
3.1.1 Lidské estrogeny a jejich mechanismus účinku	25
3.1.2 Zvířecí estrogeny	26
3.2 FYTOESTROGENY	27
3.2.1 Isoflavonoidy	28
3.2.2 Lignany	29
3.2.3 Kumestany	29
3.2.4 Studie o vlivu fytoestrogenů na živé organismy	30
3.3 MYKOESTROGENY	30
3.3.1 Zearalenon	30
3.3.2 Studie vlivu mykoestrogenů na živé organismy	31
4 ENVIRONMENTÁLNÍ ESTROGENY	32
4.1 PESTICIDY	33
4.1.1 DDT	33
4.1.2 Endosulfan	34
4.1.3 Studie o vlivu pesticidů na živé organismy	35
4.2 FTALÁTY	36
4.2.1 Di-(2-ethylhexyl)-ftalát (DEHP)	36
4.2.2 Studie o vlivu DEHP na živé organismy	37
4.3 POLYCHLOROVANÉ DIBENZO-P-DIOXINY (PCDDs) A DIBENZOFURANY (PCDFs)	37
4.3.1 Studie o vlivu PCDDs/PCDFs na živé organismy	39
4.4 POLYCHLOROVANÉ BIFENYLY (PCBs)	40
4.4.1 Studie o vlivu PCBs na živé organismy	41

4.5	BROMOVANÉ ZPOMALOVAČE HOŘENÍ (BFRs).....	42
4.5.1	Tetrabrombisfenol A (TBBPA).....	43
4.5.2	Hexabromcyklododekan (HBCD).....	44
4.5.3	Polybromované difenylethery (PBDE).....	45
4.5.4	Studie o vlivu BFRs na živé organismy	47
4.6	BISFENOL A.....	47
4.6.1	Studie o vlivu Bisfenolu A na živé organismy.....	48
4.7	FARMAKA.....	49
4.7.1	Diethylstilbestrol (DES).....	49
4.7.2	Studie o vlivu DES na živé organismy.....	50
4.8	MOŠUSOVÉ LÁTKY (MUSK SLOUČENINY)	50
4.8.1	Přírodní.....	50
4.8.2	Syntetické	51
4.8.3	Studie zaměřené na výskyt mošusových látek v ŽP	54
4.8.4	Studie o vlivu mošusových látek na živé organismy.....	54
	ZÁVĚR	55
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	57
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	71
	SEZNAM OBRÁZKŮ	74
	SEZNAM TABULEK.....	75

ÚVOD

Tato bakalářská práce má za úkol přiblížit téma přírodních a environmentálních estrogenů jakožto látek, které mohou ovlivňovat naše zdraví a fungování celého našeho organismu. Ve většině případů je toto působení spojeno se špatným fungováním některé z částí našeho těla potažmo endokrinního systému v něm ukrytém. Po vystavení organismu jejich působení, mohou být příčinou vzniku mnoha onemocnění.

V dnešní době existuje mnoho látek, ať už uměle vytvořených nebo přírodních, které mají estrogenní účinky. Je popsáno mnoho studií, jak tyto látky působí a jak se chovají. Žijeme však v době, kdy se kolem nás objevují stále nové druhy látek a sloučenin, popř. jejich derivátů o kterých nic nevíme nebo jejich účinek zatím popsán nebyl. Z dlouhodobého hlediska je toto téma dle mého názoru zatím nedostatečně prozkoumáno a do podvědomí širší veřejnosti se zatím nedostalo. Možná se tedy v budoucnu dozvíme, proč se nyní více potýkáme s civilizačními chorobami, ať už se jedná o úbytek plodnosti, nádorová onemocnění, poruchy imunitního systému, diabetes, a další.

Mimo lidského zdraví mají velký vliv environmentální estrogeny i na životní prostředí, ve kterém se mohou ukrývat dlouhé roky a dostávat se tak díky koloběhu vody a potravnímu řetězci opět do lidského či zvířecího organismu.

TEORETICKÁ PRÁCE

1 POČÁTKY UŽÍVÁNÍ LÁTEK S HORMONÁLNÍ AKTIVITOU

Od vzniku života na Zemi jsou zde přítomné i estrogény. O tom, jakou mají strukturu, jsme se mohli dozvědět okolo dvacátých let dvacátého století. V době, kdy byl tento hormon izolován, se začalo i s jeho umělou přípravou. Vše bylo upotřebeno na medicínské účely. S narůstajícím počtem nově vzniklých chemických látek, které byly použity v boji v době novodobých válek nebo jako pomoc při ošetření obilnin a jiných plodin napadených rozmanitými škůdci ať už u nás nebo v zemích třetího světa probíhala výroba a distribuce látek s estrogenní aktivitou ve velkém. Jednalo se o výrobu pesticidů nebo vedlejší produkty vznikající při výrobě sloučenin. V době, kdy nebylo o těchto účincích nic známo, si lidé mysleli, jaké vynalezli účinné pomocníky na hubení škůdců (komárů), kteří přenášeli původce nemocí (např. malárie) nebo pomoc na lepší výnosy v zemědělství. Až s odstupem mnoha let se přišlo na to, že účinky těchto látek mohou mít neblahý vliv jak na přírodu, tak na živé organismy v něm. [1]

V období padesátých let se v zálivu Minamata v Japonsku začaly objevovat malé děti se stejným postižením. Bylo tam zjištěno znečištění rtutí, která se kumulovala v tělech ryb, které vesničané jedli. Továrna na výrobu vinylchloridu tajně vypouštěla odpad s obsahem rtuti do vody. Tato událost byla první signalizací, že chemické látky mohou ovlivňovat reprodukční systém a vývoj lidských jedinců. [2]

V šedesátých letech způsobila kontaminace obilí v Iráku podobnou katastrofu jako v Minamatě. Dalším problémem se ukázaly být polychlorované bifenyly (PCBs), které kontaminovaly jedlý olej v Japonsku na Tchaj-wanu. [1]

V sedmdesátých letech byla ve Spojených státech používaná látka diethylstilbesterol (DES), proti potratům. Tato látka však způsobila u mladých žen, jejichž matky tuto látku v době těhotenství používaly, rakovinu ve vaginální oblasti. [1]

Lidé se mnohem více začali zajímat o to, v jakém prostředí pracují a žijí, jaké látky je mohou ovlivňovat a co všechno mohou způsobovat při akumulaci v těle. Jednou takovou průkopnicí byla Rachel Carson, autorka knihy *Silent Spring*. Svoji knihou, ve které popisovala škodlivé účinky chemických látek používaných v zemědělství (DDT apod.), na volně žijící živočichy, ptáky, hmyz nebo zemědělská zvířata, seznámila americkou veřejnost se stavem životního prostředí. Svým postojem zavedla důvod vzniku organizacím zabývajícím se kontrolou životního prostředí. [3] [4]

Postupem času začaly vznikat různé uskupení a organizace, které začaly upozorňovat na nebezpečí při používání chemických látek. Například americká Agentura pro ochranu životního prostředí (EPA – Environmental Protection Agency) vznikla v roce 1970, dnes registruje přes 70 000 látek, kde asi 52 z nich je označováno jako endokrinní disruptory. U těchto látek je popsáno, jaké koncentrace nebo jak dlouhá doba expozice je nebezpečná. Tento výzkum započal v 70. letech a prakticky probíhá dodnes. [5]

V novodobých dějinách se snažíme být sami k sobě a k životnímu prostředí ohleduplní. Díky dostupným informačním kanálům se můžeme dostat k informacím o škodlivosti a nebezpečnosti látek. Sjednocený informační systém vnáší do problematiky používání chemických látek jasno. [1]

1.1 Stockholmská úmluva

V roce 2001 byla přijata mezinárodní dohoda o omezení používání a konečném zákazu některých perzistentních organických látek (Persistent Organic Pollutants – POPs). Úmluva hovoří o 26 látkách, mezi nimiž jsou i endokrinní disruptory (např. dichlordifenyltrichlorethan – DDT – ten lze omezeně používat, polychlorované bifenyly – PCBs, polychlorované dibenzodioxiny – PCDDs, dibenzofurany – PCDFs a další). Každá země, která se k této úmluvě připojila (včetně ČR, která přistoupila v roce 2004) musí vytvořit legislativu a plán pro odstranění a vyčlenění těchto nebezpečných látek jak z výroby, tak i z používání. [6]

1.2 REACH

Je nařízení o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek. Platí od 1. 6. 2007 a má za úkol sjednotit legislativu pro chemické látky. Je zde kladen důraz na odpovědnost za kontrolu rizik, které mohou chemické látky způsobovat člověku a životnímu prostředí. [7]

2 ENDOKRINNÍ SYSTÉM

Mezi jednu z podmínek existence organismu patří schopnost se přizpůsobit vnějším či vnitřním životním podmínkám a prostředí. Vnější prostředí se dokáže rychle změnit, ale vnitřní prostředí organismu musí zůstat stálé. V lidském organismu tomu napomáhají dva systémy: orgány látkové výměny a nervový řídicí systém. Oba tyto systémy jsou funkčně spjaté dohromady. Ve svém působení se endokrinní a nervový systém vzájemně ovlivňují a doplňují. Jeden prostředí vyrovnává a druhý reguluje. Jednou z dalších podmínek pro správnou funkci organismu je předávání informací (např. množství cukru v krvi). Díky řízení a regulaci může dojít k přenosu a zpracování daných informací. Nervové řízení je v tomto případě nadřazeno řízení látkovému. Signály, které přenášejí informace je posléze předávají receptorům. Receptory jsou hojně rozmístěny po celém těle a díky jejich pomoci jsou řídicí systémy endokrinního a nervového systému informovány o změnách prostředí uvnitř i vně organismu. Vzájemný vztah neuroendokrinního systému dovoluje to, aby produkt jednoho systému byl řízen druhým systémem (např. pohlavní hormony ovlivňují činnost centrálního nervového systému a endokrinní žláza dřeň nadledvin je řízena nervovým systémem). [8]

2.1 ČÁSTI ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU

Endokrinní systém lidského těla se skládá z orgánů či žláz s vnitřní sekrecí. To znamená, že látky produkované endokrinními žlázami jsou vylučovány přímo do krve, a tak je zajištěna jejich distribuce po celém těle. Řízení látek v organismu je z vývojového hlediska bráno za původní mechanismus. Endokrinní systém působí pomocí svých produktů – hormonů. Jednotlivé orgány/žlázy jsou shrnuty i s příslušnými hormony a jejich funkcemi do přehledné Tabulky č. 1. [9]

Tabulka č. 1 Žlázy s vnitřní sekrecí (hlavní producenti hormonů) [10] [11] [12]

Orgán/žláza	Produkováný hormon	Funkce hormonu
Hypothalamus	kortikotropin (CRH)	stimuluje hormony hypofýzy
	thyreoliberin (TRH)	podporuje uvolňování TSH
	somatostatin (SRIH)	inhibuje sekreci STH
	prolaktostatin (dopamin)	inhibuje sekreci prolaktinu
	gonadoliber (GnRH)	stimuluje buňky adenohipofýzy k sekreci hormonů FSH a LH
Podvěsek mozkový (<i>Glandula pituitaria</i>)		
přední lalok hypofýzy (adenohipofýza)	somatotropin (STH)	růstový hormon
	thyreotropin (TSH)	stimuluje folikulární buňky štítné žlázy a její metabolismus
	adrenokortikotropní hormon (ACTH)	stimuluje růst kůry nadledvinek, tvorbu a produkci kortizolu a aldosteronu
	gonadotropní hormony:	
	folikuly stimulující hormon (FSH)	u žen působí na růst a zrání folikulů (pod jeho vlivem probíhá produkce estrogenů)
	luteinizační hormon (LH)	u žen stimuluje produkci estrogenů a progesteronu v ovariích; u mužů stimuluje buňky varlat, které jsou zodpovědné za spermatogenezi
	prolaktin (PRL)	stimuluje růst mléčné žlázy a tvorbu mateřského mléka, zvýšená produkce v těhotenství a období kojení
zadní lalok hypofýzy (neurohypofýza)	oxytocin	způsobuje smrštění svaloviny dělohy (kontrakce)
	adiuretin (vazopresin, ADH)	zvyšuje resorpci vody v ledvinách (snižuje množství moči)
Šišinka (<i>Corpus pineale</i>)	serotonin a melatonin	zasahují do biorytmů v našem těle (střídání spánkové aktivity se stavem bdělosti)
Brzlík (<i>Thymus</i>)	thymozin	vývoj T-lymfocytů (buněčná imunita)

Tabulka č. 1 Žlázy s vnitřní sekrecí (hlavní producenti hormonů) – pokračování

Orgán/žláza	Produkováný hormon	Funkce hormonu
Štítná žláza (<i>Glandula thyreoidea</i>)	trijódthyronin (T3) tetrajódthyronin (thyroxin, T4)	mají vliv na metabolické procesy (zvyšují bazální metabolismus uvolňováním energie, zvyšují krevní tlak a srdeční frekvenci)
	kalcitonin	snižuje hladinu vápníku a fosforu v krvi
	termotyryn A a B	regulují tělesnou teplotu
Příštítná tělíska (<i>Glandula parathyroideae</i>)	parathormon	udržuje stálou hladinu vápníku (Ca^{2+}) a fosforu v krevní plazmě a tělních tekutinách
Slinivka břišní <i>Pancreas</i> Langerhansovy ostrůvky	insulin	snižuje hladinu glukózy v krvi
	glukagon	zvyšuje hladinu glukózy v krvi
	somatostatin	má tlumivý účinek na funkce trávicího ústrojí a na uvolňování jiných hormonů tvořených v této oblasti, včetně insulinu
Nadledvinky (<i>Glandulae suprarenales</i>)		
kůra nadledvin	aldosteron	reguluje hladinu draslíku a sodíku, udržuje rovnováhu vody v organismu
	kortisol a kortikosteron	ovlivňují metabolismus sacharidů, podporují tvorbu glukózy z tuků a aminokyselin
dřeň nadledvin	adrenalin	zvyšuje kontrakční sílu srdce a bazální metabolismus
	noradrenalin	způsobuje stah hladkých svalů, zvyšuje krevní tlak

Tabulka č. 1 Žlázy s vnitřní sekrecí (hlavní producenti hormonů) – pokračování

Orgán/žláza	Produkováný hormon	Funkce hormonu
Vaječníky (<i>Ovaria</i>)		
folikula ovaria	estrogen	změny na děložní sliznici, v prsech a pochvě, v pubertě odpovídá za vznik terciálních pohlavních znaků
žluté tělísko	progesteron	udržení těhotenství
Varlata (<i>Testes</i>)		
Leydigovy buňky	testosteron	vytváří mužské pohlavní znaky

2.2 HORMONY

Jsou to chemické látky, které jsou produktem orgánů endokrinního systému, tukové tkáně, střev či mozku. Hormony zahajují svoje biologické účinky vazbou na specifické receptory a lze je klasifikovat dle umístění jejich receptorů, chemické struktury, rozpustnosti a povahy signálu nebo druhého posla, který je zodpovědný za zprostředkování účinku daného hormonu uvnitř buňky. [13]

Receptory mají k hormonům vysokou afinitu, vazba hormon-receptor je specifická. Funkce receptorů spočívá v tom, že prostřednictvím rozpoznávací domény vážou hormon a druhá oblast (spojovací/spřáhující doména) produkuje signál, který spojuje rozpoznání hormonu s nějakou intracelulární funkcí. Daný receptor může být lokalizován buď v cytoplazmatické membráně (např. receptory pro katecholaminy či peptidové a proteinové hormony) nebo se může nacházet uvnitř buňky (receptory pro steroidní hormony a hormony štítné žlázy). Hormony vážící se na receptory umístěny v plazmatické membráně (hormony II. skupiny) dávají vznik signálu, regulujícímu různé intracelulární funkce – často se děje změnou aktivity nějakého enzymu. Naproti tomu hormony interagující s intracelulárními receptory (hormony I. skupiny) dávají vznik komplexu hormon-receptor, jenž dává vznik signálu. Existují i hormony (např. insulin), u kterých není přesná dráha přenosu signálu známa.

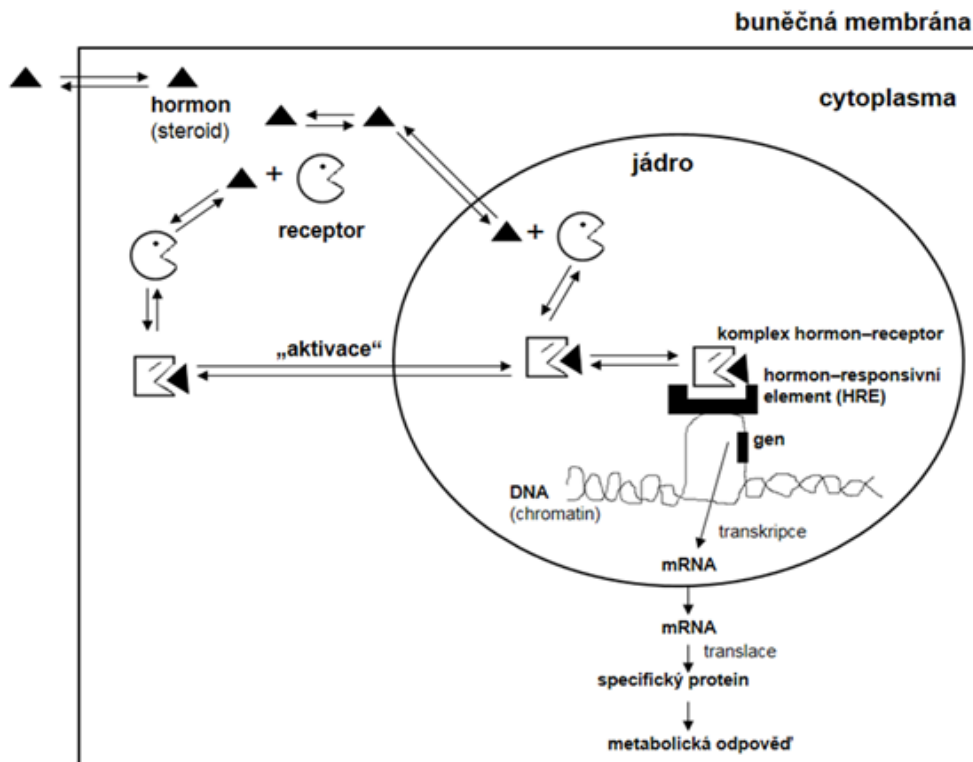
[13] [14]

2.2.1 Klasifikace hormonů podle mechanismu účinku

Jak již bylo výše uvedeno, hormony lze klasifikovat několika způsoby. Z hlediska umístění receptorů a povahy signálu, kterého se používá k zprostředkování hormonálního účinku uvnitř buňky, lze hormony dělit na hormony I. a II. skupiny.

I. skupina – hormony, které se vážou na intracelulární receptory

Do této skupiny se řadí pohlavní steroidní hormony (androgeny, estrogeny, gestageny), kortikosteroidní hormony (mineralokortikoidy, glukokortikoidy), dále pak kalcitriol a hormony štítné žlázy (thyroxin a trijodthyronin). Tyto lipofilní molekuly difundují plazmatickou membránou buněk a své specifické receptory nacházejí v cílových buňkách. Vazba těchto hormonů na intracelulární receptory způsobuje změnu konformace receptoru. Komplex hormon-receptor se pak váže na specifickou oblast DNA, zvanou hormon-responsivní element (HRE), a tato interakce vyvolá aktivaci nebo inaktivaci specifických genů. Selektivním ovlivněním genové transkripce a tvorby příslušných mRNA se mění množství specifických proteinů a ovlivňují se metabolické procesy (viz Obrázek č. 1). [14]



Obrázek č. 1: Schématické znázornění mechanismu účinku hormonů I. skupiny (steroidních hormonů a hormonů štítné žlázy). [14]

II. skupina – hormony, které se vážou na receptory na povrchu buněk

Tato skupina je reprezentována zejména peptidovými hormony či katecholaminy. Hormony, které se vážou na plasmatickou membránu cílové buňky, komunikují s intracelulárními metabolickými procesy prostřednictvím tzv. druhých posílů (vznikají jako následek interakce hormon-receptor). Mezi druhé posly patří: cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), cyklický guanosinmonofosfát (cGMP), Ca^{2+} nebo fosfatidylinositidy (nebo obojí). Existuje stále mnoho hormonů, pro které není intracelulární posel znám. Interakce hormonů této skupiny s jejich receptory vede k rozmanitým účinkům, mezi které patří: regulace iontové aktivity a aktivity iontových kanálů, aktivita intracelulárních proteinů či sekrece různých molekul. [14]

2.3 PORUCHY ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU

Nesprávná funkce endokrinního systému může mít mnoho příčin a způsobovat svojí neúplnou nebo špatnou funkcí různá onemocnění nebo abnormality v lidském těle. Endokrinní systém je velice složitý a jedna část ovlivňuje druhou. [9] [15]

Poruchy mohou nastat při nedostatku či přebytku hormonů v těle nebo produkci porušených (abnormálních) hormonů (tyto hormony mají zeslabené účinky a jejich funkce se projevuje hormonální nedostatečností). Lidské tělo může být také rezistentní k účinkům hormonů. Vlivem buněčných mutací může docházet ke tvorbě poškozených (defektních) receptorů a následkem toho může být špatná signální funkce daného receptoru. Další možností jsou vzácně se vyskytující mutace aktivující receptory, které vedou k zesílení účinku daného hormonu nebo je hormon v aktivovaném stavu i bez přítomnosti příslušného receptoru. [15] [16] Dále budou uvedeny některé příklady onemocnění vyvolané poruchami endokrinního systému.

Mezi poruchy hypothalamu patří *Pubertas praecox*, vzniká zvýšenou sekrecí gonadoliberinu (GnRH). Je to onemocnění způsobující předčasnou pubertu (u děvčat před osmým rokem a u chlapců před devátým rokem života). Dalším onemocněním je *Diabetes insipidus centralis*, které vzniká jako následek nedostatku antidiuretického hormonu (ADH). Následek tohoto onemocnění je snížení resorpce vody v ledvinách (nadměrné vylučování moči). [15]

Snížená funkce adenohypofýzy (předního laloku hypofýzy) bývá nejčastěji způsobená tumorem a může být ovlivněna produkce jednoho, či několika hormonů. Asi nejnámějším příkladem je *Hypopituitarismus* způsoben deficitem růstového hormonu (somatotropinu) v období růstu, kdy se růst zastaví nebo zpomalí. Opakem je *Gigantismus*, kdy se produkce somatotropinu (STH) zvyšuje, a vznikají abnormality vysokého vzrůstu. [16]

Mezi poruchy štítné žlázy patří *Struma*, což je zvětšení této žlázy. Dochází k ní při deficitu jódu. Dalším onemocněním je *Hyperthyreóza*, vzniká jako následek produkce nadbytku hormonů štítné žlázy. Naopak *Hypothyreóza* vzniká při nedostatečné produkci hormonů štítné žlázy, což v raném věku vede ke špatnému celkovému vývoji (kretenismus). [16]

Ve slinivce břišní může docházet ke snížené produkci insulínu, což vede k onemocnění zvanému *Diabetes mellitus*. Pokud je produkce insulínu zvýšená, a hladina cukru klesne pod hranici 2,8 mmol/l, dochází k hypoglykemickému šoku (hladovění, vyčerpání). [15]

K onemocněním nadledvin patří *Cushingův syndrom*, který vzniká při dlouhodobé nadprodukci kortisolu. Vede k hypertenzi a zadržováním sodíku v těle. V kůži nadledvin může díky nedostatečné činnosti vzniknout *Addisonova choroba* (chronická primární adrenální nedostatečnost) – nedostatek hormonů způsobuje výrazný pokles všeobecné odolnosti, slabost, únavu, značné zažívací potíže, nechutenství, hubnutí. [15] [17]

V příštítných (epithelových) tělískách dochází při snížení produkce parathormonu k hypofunkci tělísek, to má za následek špatné utváření kostí a zubů, jako důsledek nízké hladiny Ca^{2+} v krvi. Při hyperfunkci dochází ke zvýšení hladiny Ca^{2+} a snížení hladiny fosforu v krvi. Dochází k řídnutí kostí a zvyšuje se jejich lámavost. Vitamin D_3 (cholecalciferol) vzniká v kůži účinkem UV záření. V organismu je následně převeden na aktivní formu, kalcitriol, a to dvojí hydroxylací (v játrech, a následně v ledvinách). Vitamin D (společně s parathormonem a kalcitoninem) má vliv na metabolismus vápníku. Při nedostatku vitamínu D se snižuje přísun vápníku do kostí. U dětí vzniká onemocnění *křivice*, u dospělých jde o *osteomalacii*. [15] [17]

V pohlavních orgánech může docházet u mužů k *Hypogonadismu*, což je nedostatečná činnost pohlavních žláz. Funkce varlat podléhá regulační ose hypothalamus-hypofýza-testes. Porucha může být vrozená či získaná. Pokud k hypogonadismu dojde před pubertou, u chlapců se neprojeví sekundární pohlavní znaky (svaly, vousy, hlas) a pohlavní orgány zůstanou malé. Po dokončení puberty u hypogonadismu může dojít ke snížení libida, impo-

tenci, mění se svalstvo a kostra a může docházet k osteoporóze. U mužů se může projevit také *Gynekomastie*, což je onemocnění projevující se zvětšením prsů (samotné mléčné žlázy). Dochází při ní k nerovnováze mezi účinkem estrogenerů a inhibičním účinkem androgenů na mléčnou žlázu. Dalším onemocněním je *Kryptorchismus*. Jedná se o stav, kdy neseštopnou varlata do skrota. Normálně se tomu děje okolo 8. měsíce vývoje plodu v těle matky. Dlouhotrvající kryptorchismus může vést k poruchám spermatogeneze, ale i k poruchám sekrece testosteronu. [15] [17]

I u žen může docházet ke *Hypogonadismu*. Je to označení pro nedostatečnou funkci pohlavních žláz – ovarií. Jejich funkce je regulována osou hypothalamus-hypofýza-ovaria. Při vzniku hypogonadismu před pubertou, dochází k poruše pubertálního vývoje, nevyvíjí se sekundární pohlavní znaky, dochází k poruchám menstruačního cyklu či nepřítomnosti menstruace – *Amenorea*. V dospělosti při vzniku hypogonadismu dochází k poruchám ovulace nebo až k anovulaci, úbytku kosterní hmoty nebo až k osteoporóze. Dále se hypogonadismus může projevit psychickými potížemi (nervová labilita, únava, podrážděnost). [15] [17]

Tato onemocnění mohou způsobovat i látky, které se naváží na receptory přirozených hormonů a v průběhu přenosu signálu tak mohou zablokovat/poškodit přirozené procesy. Říkají se jim endokrinní disruptory. [18]

2.4 ENDOKRINNÍ DISRUPTORY

Endokrinní disruptory (ED) jsou chemické sloučeniny, které vykazují jistou hormonální aktivitu. K narušení endokrinního systému působením ED může dojít tak, že látky napodobují přirozený hormon, blokují jaderné receptory nebo přímo stimulují či inhibují endokrinní systém (nadměrná nebo nedostatečná produkce hormonů). [18]

EPA (Environmental Protection Agency – Agentura pro ochranu životního prostředí) endokrinní disruptory definuje jako exogenní (environmentální) látky, které brání syntéze, sekreci, transportu, vazbě, činnosti nebo eliminaci přirozených hormonů, jež jsou v těle odpovědné za homeostázi, reprodukci, vývoj či chování. [19]

Narušeny pak mohou být dráhy reprodukce, vývinu a vývoje a obranyschopnosti celého organismu, protože působení ED není jednorázové, ale dlouhodobé a poškození chemickými látkami se může projevit až za mnoho let po expozici. [20]

U člověka jsou imunitní a neuroendokrinní systémy po narození nezralé a dále se vyvíjí. Imunitní systém miminek je například velice citlivý k regulačním účinkům glukokortikoidů. Z toho plyne předpoklad, že může být neuroendokrinní systém velmi citlivý již v prenatálním vývoji na expozici látek typu endokrinních disruptorů. [20]

V posledních desetiletích se těchto látek objevuje čím dál více. Výsledky doposud prováděných studií bývají často nejednoznačné a není možné všechny potenciálně nebezpečné látky označit jako endokrinní disruptory či legislativně omezit jejich používání v životním prostředí. [19] [21]

2.4.1 Mechanismus působení

Mechanismus působení ED je obdobný jako mechanismus působení hormonů. To znamená, že se vážou na specifické receptory, které se nachází v buněčných membránách, cytoplazmě nebo jádře. Konkrétním příkladem pak může být Bisfenol A či polychlorované bifenyly, které se váží na receptory štítné žlázy (TSH) a způsobují na nich změny. Následně dojde ke změně genové transkripce řízené thyreoidním hormonem. Dalším mechanismem působení ED je možnost navázat se přímo na specifické proteiny, které se podílejí na transportu hormonů do tkání. [22]

Kromě vazby na specifické receptory jsou předmětem zkoumání i další mechanismy, např. zvýšená peroxidace lipidů, interference s inzulínovým receptorem, snížená aktivita lipoproteinové lipázy, inhibice receptoru TSH, inhibice sulfatace, změna transportu přes buněčnou membránu, inhibice aktivity jodinázy, fosforylace receptorů či inhibice aromatázy. [22]

Řada látek, ať už přírodního nebo antropogenního původu má určité strukturní rysy podobné jako hormon estrogen, a v důsledku toho jsou schopné jej imitovat. [19] Látky s estrogení aktivitou patří mezi ty nejvíce diskutované. [20]

2.4.2 Zdravotní rizika

Mezi zdravotní rizika působení endokrinních disruptorů patří například u žen blokáda estrogenních receptorů, která může vést ke zvýšení rizika nádorů prsu, polycystických vaječ-

níků, endometrióze, fibróze dělohy, zánětům v oblasti malé pánve, osteoporóze, brzké pubertě či neplodnosti. U mužské populace mohou změny v řízení hormonálních receptorů znamenat různé syndromy testikulární dysgeneze i s nádory varlat, snížení počtu spermií schopných oplodnit ženské vajíčko nebo různé malformace pohlavních orgánů, jako jsou zkrácení délky mezi řitním otvorem a varlaty. [23]

Štítná žláza a její hormony jsou významně zodpovědné za normální vývoj plodu v těle matky, hlavně pak vývoje mozku a systému homeostázy. Blokace příslušných receptorů těchto hormonů poškozuje správný vývoj neuroendokrinního systému a mohou tak vzniknout nejen poruchy správné funkce, ale i výskyt nemocí spojených s obezitou. [22] [23]

Poškození hormonálních os může ovlivnit i funkci imunitního systému. Toto pak může přispět ke vzestupu rizika výskytu metabolického syndromu, hypertenze spojené s obezitou či s diabetem. [23]

Velké riziko může nastat při expozici plodu v embryonálním stádiu vývoje nebo pak organismu v raném dětství. Tyto vývojové vady se však mohou projevit až v dospělosti v podobě chronických onemocnění. [23]

3 PŘÍRODNÍ ESTROGENY

Přírodní estrogény jsou skupinou látek, která vzniká přirozeně v živých organismech (event. mikroorganismech). Tuto skupinu lze rozdělit do tří podskupin. A to na estrogény živočišného původu (endogenní estrogény neboli pohlavní hormony), estrogény rostlinného původu (fytoestrogény) a mykoestrogény (mykotoxiny), produkované mikroskopickými houbami (plísněmi). [24]

3.1 ENDOGENNÍ ESTROGENY (pohlavní hormony)

Jsou syntetizovány v těle živočichů. Hlavním lidským estrogenem je estradiol (17β -estradiol), jehož prekurzorem jsou androgeny, jež se mění v estrogény aromatizací (pokud je substrátem testosteron, vzniká estradiol; aromatizací androstendionu vzniká estron). Ve své struktuře tedy obsahují steroidní estranové jádro s methylovou skupinou na C13 a v poloze C3 mají hydroxylovou skupinu. V těle se estron metabolizuje 16-hydroxylací na estriol a poté oxidací na estron. Estrogény mají středně hydrofobní charakter, jejich hodnoty $\log K_{ow} = 2,4 - 4$. [24] [25]

3.1.1 Lidské estrogény a jejich mechanismus účinku

Estrogény jsou ženské pohlavní steroidní hormony. Vznikají kromě vaječnicků (ovarií) i v nadledvinách a periferních (tukových) tkáních; dále pak v placentě. Nejvyšších hladin těchto hormonů je dosahováno u žen v reprodukčním věku. Denní produkce estrogenů může být 50-500 μg , dle fáze menstruačního cyklu. Biologický poločas je méně než hodina. [24] [25]

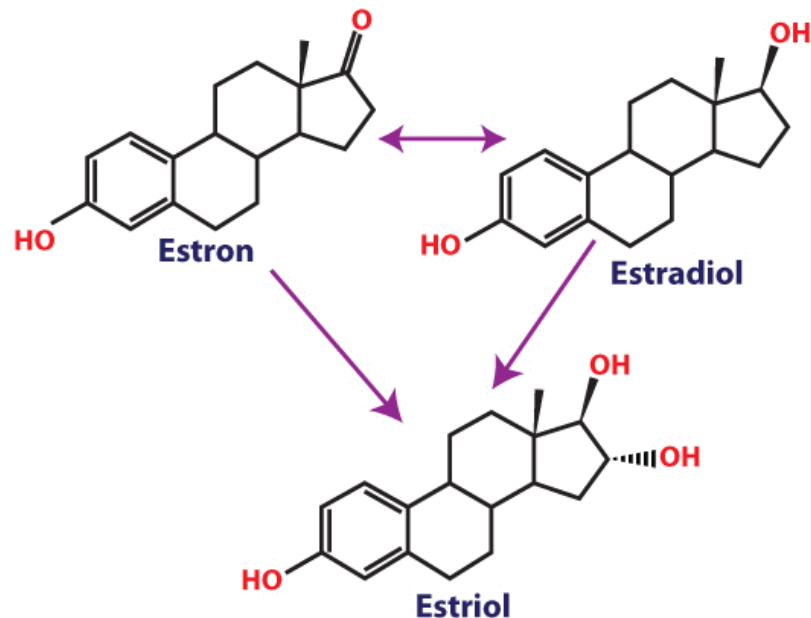
Hlavní funkcí ovariálních hormonů, estrogenů, je zrání a udržování ženského reprodukčního systému (ovlivňují celý reprodukční systém, růst prsů, zadržování vody v těle, ukládání tuků, podporují tvorbu kostry a kosterních buněk (osteoblastů), snižují činnost osteoklastů, které se podílí na vzniku osteoporózy). V centrální nervové soustavě zabraňují vzniku depresí a ovlivňují chování, dále pak ovlivňují kvalitu pokožky, hlas a další. [11] [24]

Existují tři přirozeně se vyskytující estrogény (E1 – estron, E2 – estradiol, E3 – estriol). Forma E1 vzniká během metabolických přeměn v nadledvinách a v tukové tkáni. E1 může přecházet ve formu E2 a E3. Forma E2 je u žen produkována v ovariích, napomáhá

k regulaci cholesterolu v krvi. Může přecházet do formy E1 a E3. Forma E3 je primárně produkovaná placentou v období gravidity. Forma E3 není iterkonvertibilní s formou E1 a E2 (viz Obrázek č. 2). [11] [26]

Na molekulární úrovni působí estrogeny prostřednictvím intracelulárních receptorů alfa (α R) a beta (β R), které se od sebe liší distribucí. V děloze a v pochvě převládají alfa-receptory (α R), v kostech jsou pak beta-receptory (β R). V prsní žláze jsou obsaženy oba typy receptorů. [11] [14]

Jak již bylo dříve uvedeno, estrogeny patří do I. skupiny hormonů, tudíž mají intracelulární receptory a ovlivňují expresi genů, mechanismus účinku je popsán v kapitole 2.2.1.



Obrázek č. 2 Chemická struktura Estronu, Estradiolu a Estradiolu [26]

3.1.2 Zvířecí estrogeny

Estrální cyklus samic placentárních savců produkuje pohlavní hormony. Stejně tak jako u lidí a lidoopů, kde je nazýván menstruačním cyklem. Pokud nedojde k oplození, estrální cyklus není zakončen vylučováním výstelky dělohy, pouze se tato výstelka sníží, (u lidí a lidoopů dochází k menstruačnímu krvácení). V období puberty, kdy začíná estrální cyklus u samic fungovat, se chtějí pářit se samci (střídá se období říje s obdobím klidu). V estrálním cyklu dozrávají folikuly pod vlivem FSH. Tvoří se estrogen, který stimuluje

děložní sliznici k růstu. Po dozrání folikulů praskne pod vlivem LH a putuje vejcovodem – dochází k ovulaci. Následně se folikul promění ve žluté tělísko, které začne produkovat progesteron (připravuje sliznici dělohy k uhníždění oplozeného vajíčka). Estrální cyklus má 4 fáze, proestrus, estrus, metestrus a diestrus. Přesné děje a jednotlivé fáze se liší v závislosti na zvířecím druhu. Dle své pohlavní aktivity se zvířata dělí do skupin s pravidelným estrálním cyklem, který se opakuje po celý rok (kráva, prasnice), dále pak na zvířata se sezónní pohlavní aktivitou (klisna, ovce, koza, případně kočka), nebo na zvířata s jedním pohlavním cyklem za rok (většinou se vyskytuje u divoké zvěře, někdy i u feny, která může být v říji ale i dvakrát ročně). K nejvýznamnějším řídicím jednotkám pohlavního cyklu se u zvířat řadí hypothalamus, hypofýza a ovaria – producenti hormonů. [27] [28]

3.2 FYTOESTROGENY

Fytoestrogeny jsou velkou skupinou přírodních látek, obsaženou v mnoha druzích rostlin – obilovinách, luštěninách, listové zelenině, v travinách a některém ovoci. Přítomny jsou v samotných rostlinách nebo v semenech. Ve struktuře fytoestrogenů je zabudované fenolové jádro, díky němuž se váží na estrogenní receptor a vykazují estrogenní aktivitu. Tím napodobují účinky přirozeně se vyskytujících živočišných estrogenů. [29]

Fytoestrogeny vykazují slabé estrogenní účinky, popřípadě někdy účinky naopak antiestrogenní. Na účinky fytoestrogenů má vliv jednak látka samotná (daný fytoestrogen), ale i míra expozice, dále pak množství, které se do lidského organismu vůbec dostane, zdravotní stav a pohlaví jedince. [29] [30]

Některé studie se zabývaly pozitivními účinky fytoestrogenů na lidské zdraví – zejména vyšší konzumace sóji u žen v klimakteriu vedla ke zmírnění potíží, např. výkyvům nálad, pocení, hormonální nerovnováze. Toto bylo zaznamenáno zejména v asijských zemích, kde je strava bohatší na tuto plodinu. Fytoestrogeny mají také dobrý vliv na kardiovaskulární systém a snižování hladiny cholesterolu v krvi díky svým účinkům na metabolismus lipidů. [29] [31]

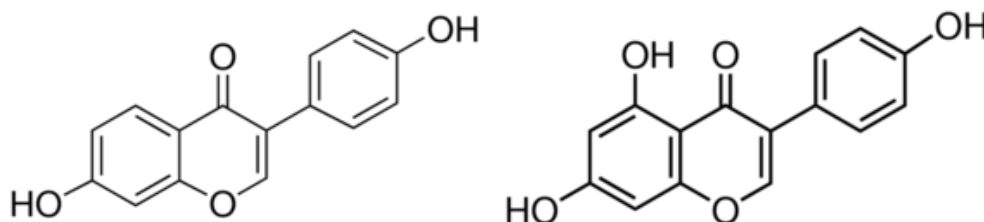
Všechny uváděné pozitivní účinky jsou však zcela závislé na dávkách a studie se v tomto velmi liší, některé uvádí pouze pozitiva a některé jsou ke kladným výsledkům spíše skept-

tické. Z hlediska užšího dělení, lze fytoestrogeny rozdělit do tří skupin: isoflavonoidy, lignany a kumestany. Rostlina může obsahovat jeden, ale i více druhů fytoestrogenů. [32]

3.2.1 Isoflavonoidy

Isoflavonoidy, které mají estrogení aktivitu, se převážně vyskytují v luštěninách a fazolích. Chemická struktura nejznámějších představitelů této skupiny daidzeinu a genisteinu je znázorněna na Obrázku č. 3. Isoflavonoidy se strukturně liší od flavonoidů díky pozici fenolového kruhu, který je navázán na 3- místo na 2- pozici heterocyklického kruhu. Jsou tak podobné estrogenům. Mají schopnost se vázat na estrogení receptory a blokovat tak účinky přirozených hormonů v některých tkáních (děloha, prsa). Na druhou stranu v organismu dokáží isoflavonoidy vyrovnat hladinu chybějících estrogeních hormonů, pokud dojde ke snížení hladiny hormonů v těle (např. v období menopauzy). Struktura isoflavonoidů je rovněž podobná thyroxinu (hormonu štítné žlázy). [32] [33]

Genistein vykazuje estrogení (proliferativní) ale i antiestrogení (antiproliferativní) účinky, záleží na jeho koncentraci v buňkách. Při nízkých koncentracích funguje genistein jako aktivátor estrogenu (abnormálně vysoká aktivace zvyšuje riziko vzniku rakoviny prsu). Při vysokých koncentracích genistein vyvolává opačné účinky, pomocí např. epigenetických modifikací a apoptózi. Genistein může inhibovat růst nádorové buňky; může totiž inhibovat receptor epidermálního růstového faktoru pomocí tyrosinkinázy (dráha, která je nezbytná pro transdukcii mitogenních signálů). Obdobně mohou fungovat daidzein a další isoflavonoidy. [32] [33] [34]



Obrázek č. 3: Chemická struktura Daidzeinu (vlevo) [35] a Genisteinu (vpravo) [36]

3.2.2 Lignany

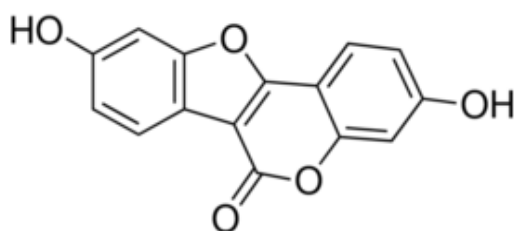
Lignany se vyskytují v obilovinách (v celých zrnech), zelenině a ovoci. Ve vysoké koncentraci pak ve lněném semínku. Lignany jsou hlavním zdrojem fytoestrogenů v typickém modelu stravování obyvatel západních zemí. [32]

Mezi estrogeně aktivní lignany patří enterodiol a enterolakton, které jsou odvozeny od secoisolariciresinolu a matairesinolu (přítomné v zrnech). Tyto lignany nejsou estrogeně aktivní. Aktivními se stávají až po jejich konzumaci, kdy dojde k enzymatické metabolické přeměně v zažívacím traktu (kde vznikají heterocyklické fenoly, podobné estrogenům). Tyto látky se dostávají do krve, následně do jater a žluči pak zpět do střeva. Pomocí střevní mikroflóry jsou metabolity (glukuronidy nebo sulfáty vzniklé účinkem jaterních enzymů) štěpeny a znovu jsou dopraveny do jater (enterohepatální oběh). Hladiny těchto látek (lignanů či jejich metabolitů) jsou měřitelné v moči, plazmě, výkalech, spermatu, či mateřském mléce. [30] [32]

3.2.3 Kumestany

Kumestany se vyskytují v mnoha druzích zeleniny, krmné píce (v naklíčené vojtěšce), sójových bobech (zde byly zjištěny nejvyšší koncentrace kumestanů), klíčcích fazole mungo, červené fazoli, v semenech a výhoncích jetele. [32]

Ne všechny kumestany vykazují estrogení aktivitu. Pokud ji ale vykazují, je asi 10x silnější než u isoflavonoidů. Asi nejznámějším představitelem je kumestrol (viz Obrázek č. 4), který vykazuje estrogení aktivitu interakcí s β -estrogenovým receptorem. V řadě studií bylo prokázáno, že napomáhá proti osteoporóze v období klimakteria. [32]



Obrázek č. 4 Chemická struktura Kumestrolu [37]

3.2.4 Studie o vlivu fytoestrogenů na živé organismy

Studiem toxicity sójových isoflavonoidů na embrya ryb (Dánio pruhované) se zabývala práce Sarasquete, Úbeda-Manzanaro a Ortiz-Delgado, 2018. [38] Bylo prokázáno, že genistein a daidzien mají díky svým estrogením a apoptotickým vlastnostem při vyšších koncentracích negativní vliv na úspěšnost líhnutí a vývinu Dánia pruhovaného. Dále isoflavonoidy vyvolaly vývojové změny (deformovaná hlava, opožděný vývoj, srdeční edémy, ohnutou páteř). [38]

Ferreira-Dias et al., 2013 [39] sledovali účinky kumestrolu a jeho metabolitu v plazmě klisen. Kumestrol se do těla klisnám dostal při pozření z potravy (seno). Klinické nálezy prokázaly negativní vliv kumestrolu na ovaluci folikulů. Také způsobil edémy dělohy, což zapříčinilo dočasnou neplodnost těchto klisen. Po vysazení senážní stravy se během 2 až 3 týdnů začal stav klisen zlepšovat, edém dělohy ustoupil a obnovil se pohlavní cyklus vaječníků. Byla tak prokázána silná estrogení aktivita tohoto druhu krmiva (resp. kumestrolu). [39]

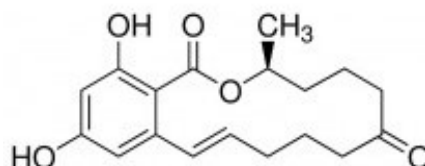
3.3 MYKOESTROGENY

Mykoestrogeny (nebo také mykotoxiny) jsou látky produkované plísněmi. Mají estrogení aktivitu, a ačkoliv mají jinou strukturu než steroidní hormony (estrogeny), dokáží se navázat na jejich receptory. Zdrojem mykotoxinů mohou být plísněmi kontaminované obiloviny (obilí, kukuřice, různé krmné směsi), koření, káva či pivo – obecně by se dalo říct, že kontaminované potraviny, ať rostlinného nebo živočišného původu. Mykotoxiny jsou látky termostabilní – pasterace, pečení nebo var nemusí vést k jejich úplné inaktivaci. Prostřednictvím kontaminované potravy se mohou mykotoxiny dostat do těla živočichů, kde mohou vykazovat svou estrogení aktivitu a poškodit tak reprodukční systém. [40]

3.3.1 Zearalenon

Zearalenon, lakton kyseliny β -resorcylové (viz Obrázek č. 5) je asi nejznámějším mykotoxinem (endokrinním disruptorem), který je produktem plísni rodu *Fusarium graminearum*. Není akutně toxický. Je to látka, která aktivuje estrogení receptory dělohy, hypothalamu a hypofýzy a následně způsobuje změny ve funkci a morfologii reprodukčních orgánů (po-

tlačuje dozrávání ovariálních folikulů). Zearalenon je stabilní látka, která nepodléhá degradaci při procesu zpracování obilovin, ani při tepelném opracování; je tedy schopen dostat se až do hotových pekařských výrobků. Zearalenon je klasifikovaný jako lidský karcinogen. Limit příjmu zearalenonu pro člověka by neměl přesáhnout 50 µg/kg tělesné hmotnosti denně. [41]



Obrázek č. 5 Chemická struktura Zearalenonu [42]

3.3.2 Studie vlivu mykoestrogenů na živé organismy

Čonková et al., 2001 [43] provedli studii sledující vliv zearalenonu na aktivity vybraných (jaterních) enzymů u králíků. Těmito sledovanými enzymy byly: aspartátaminotransferáza (AST), alaniaminotransferáza (ALT), alkalická fosfatáza (ALP), gama-glutamyltransferáza (GGT) a celková laktátdehydrogenáza (LD). Z výsledků studie vyplynulo, že dlouhodobé perorální podávání zearalenonu způsobuje u králíků poškození jater. [43]

Žatecká et al., 2014 [44] provedli studii vlivu zearalenonu na kvalitu spermatu u myši. Jednoznačně prokázali, že zearalenon už při nízkých dávkách indikuje pokles kvality spermií (vznik abnormálních spermií), a také významně snižuje množství životaschopných spermií. Dále prokázali, že vysoké dávky zearalenonu zvyšují procento výskytu apoptotických spermií. [44]

4 ENVIRONMENTÁLNÍ ESTROGENY

Jako environmentální estrogeny charakterizujeme látky, které jsou svojí strukturou podobné endogenním estrogenům. Tyto látky iniciují svůj účinek v živém organismu podobnou drahou jako endogenní estrogeny, tedy vazbou na specifický jaderný receptor. Dále pak probíhá interakce se sekvencí nukleotidů nazývanou jako estrogen response elements (EREs). Tak je zahájena transkripce DNA. Z neaktivní formy je daný hormon převed do formy aktivní. [45] [46] [47]

Společným znakem environmentálních estrogenů je jejich obdobná struktura. Tou je přítomnost fenolu nebo fenolového ekvivalentu. Jejich další společné znaky, jako jsou lipofilita, odolnost vůči metabolismu, schopnost bioakumulace, je předurčují k tomu, že jsou z životního prostředí těžko odbourávány. K expozici člověka dochází potravou nebo při styku během výroby těchto látek či jejich používání. [47]

Některé sloučeniny patřící do této skupiny látek, mohou mít naopak i antiestrogenní účinek. Stávají se tak potencionálními inhibitory estrogenově indukovaných efektů tím, že soutěží s 17 β -estradiolem o jeho receptor. Podle definice jsou to látky, zeslabující normální funkci přirozených estrogenů. Mohou se však navázat přednostně pomocí Ah receptorů než na estrogenový receptor. [45] [47]

Arylový uhlovodíkový receptor (AhR) není receptorem v pravém slova smyslu, jde o ligandy-aktivovaný transkripční faktor. Je receptorem pro polyaromatické uhlovodíky. AhR je exprimován ve všech tkáních, reguluje enzymy metabolismu xenobiotik a má úlohu v mnoha fyziologických dějích (buněčný cyklus, imunitní odpověď, diferenciace, apoptóza, vývoj, regulace intermediárního metabolismu). [48]

Environmentální estrogeny vznikají při výrobních procesech např. plastů (s fenolovou strukturou), neionogenních detergentů, při výrobě léčiv, pesticidů, dále pak zpracovatelském odvětví koželužském, textilním, papírenském. Řada těchto látek jsou vedlejší produkty při výrobních procesech nebo spalování odpadů. [21]

4.1 Pesticidy

Pesticidy jsou látky nebo přípravky, které se používají k hubení škůdců rostlinného nebo živočišného původu. Podle eliminace druhu organismu se pesticidy dělí do několika skupin na fungicidy, herbicidy, insekticidy, rodenticidy a mnoho dalších. [49]

Jejich průmyslová výroba je velice rozšířená po celém světě a uvádí se v milionech tun za rok. Používání se však z velké části omezuje z důvodu jejich nepříznivého účinku na životní prostředí a lidské zdraví. Dodnes existují velké ekologické katastrofy spojené s výrobou a použitím těchto látek. Příkladem pesticidů jsou zde uvedeny DDT a endosulfan. [21]

4.1.1 DDT

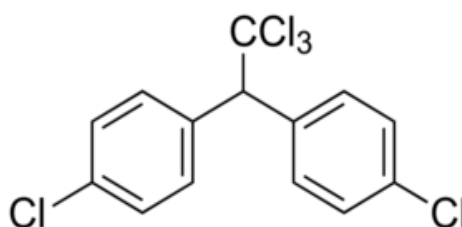
Dichlorodifenyltrichlorethan (DDT), viz Obrázek č. 6, byl syntetizován v roce 1874. Jako účinný insekticid začal být používán mezi 30. – 40. lety minulého století. [50]

Největší význam z hlediska použití byl během druhé světové války, kdy byl používán jako účinný insekticid proti vším a komárům, tedy přenašečům původců skvrnitého tyfu a malárie. Nevykazoval žádné významné (toxické) nežádoucí účinky na lidské zdraví. DDT bylo využíváno i při likvidaci mandelinky bramborové – toho ráda využívala i německá říše, protože v době války byly nedostatek potravy a likvidace plodin škůdci nežádoucími jevy. [51]

K expozici DDT může docházet prostřednictvím potravin či při pracovních manipulacích (vdechování a kontakt s kůží). Izomery mohou být přeneseny placentárně z matky na plod nebo díky kojení (mateřským mlékem). Tato látka v kontrolovaném množství není akutně toxická (pouze ve vysokých dávkách). Expozice DDT (a jeho metabolity) mohou indukovat jaterní cytochromy P450; bylo zaznamenáno i zvětšení jater, buněčná hypertrofie a nekróza. Ve studiích prováděných na laboratorních zvířatech byly pozorovány neurologické poruchy (hyperaktivita, třes, záchvaty). V pokusech na myších a potkanech vykazoval DDT karcinogenní účinky. K estrogenovým receptorům má největší vazebnou afinitu izomer o,p-DDT; ostatní izomery jsou minimálně estrogenově aktivní. Izomer p,p-DDE vykazuje účinky antiestrogenní. Může mít vliv na kvalitu mužského spermatu a může mít za následek častější potraty či nízkou porodní váhu. [51]

DDT je látka vysoce lipofilní a těžko degradovatelná. V životním prostředí podléhá dálkovému transportu, díky způsobu aplikace. V prostředí degraduje na několik metabolitů (vysoce stabilní p,p-DDE nebo DDD), které se ve své struktuře liší polohou a počtem atomů chloru v molekule. [52]

I přes veškeré nežádoucí účinky a velkému množství zákazu použití (USA, EU, Japonsko, Čína) je tato látka používána v Afrických zemích na likvidaci komárů, přenašečů *Plasmodium malariae* (původci malárie). Od dob zákazu klesly hodnoty DDT v půdních a vodních matricích. Stále se však v životním prostředí objevuje, a to i na odlehlých místech zeměkoule. [51]



Obrázek č. 6 Chemická struktura DDT [53]

4.1.2 Endosulfan

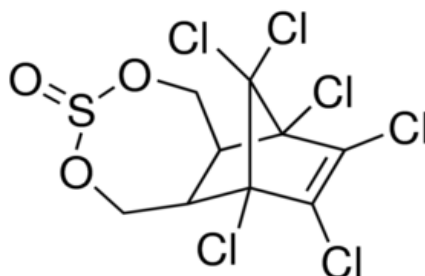
Endosulfan (viz Obrázek č. 7) je cyklodienový insekticid, který je používán od 50. let minulého století. Obchodní názvy jsou Thiodan či Thionex. Je to bezbarvá až hnědá krystalická látka složená z α a β izomerů (70 % α -izomer a 30 % β -izomer). Nejvíce je používán v rozvojových zemích, díky své vysoké účinnosti a nízkým pořizovacím nákladům. [54]

Je poměrně perzistentní sloučeninou, která byla detekována v půdě, sedimentech nebo vodě. Někde i v oblastech, kde se nepoužíval. Podléhá tedy dálkovému transportu. Může být degradován půdními mikroorganismy nebo hydrolyticky v rozmezí několika hodin až po měsíce. Vše záleží na typu půdy (pH, mikrobiální aktivita, teplota). Ne však v kyselých podmínkách, kde se izomery α a β nerozkládají pomocí hydrolýzy. Ve vodním prostředí a v ovzduší se objevuje díky postřikům a daným meteorologickým podmínkám při aplikaci. [54]

Endosulfan patří i mezi skupinu neurotoxinů. Blokuje chloridový kanál (protein zodpovědný za transport chloridových iontů buněčnou membránou) spojený s receptorem GABA (kyselina gamaaminomáselná). Hlavním úkolem této vazby je přísun chloridových iontů

do neuronů napříč daným směrem elektrochemického gradientu. To způsobuje hyperpolarizaci buněčných membrán a snižování vzruchů neuronů. Blokací receptoru GABA endosulfan způsobuje neinhibovanou nervovou stimulaci. [55]

Má akutní a chronické účinky na lidské zdraví. Je toxický pro imunitní a kardiovaskulární systém, játra a ledviny. Interferuje s endokrinním systémem, což může mít za následek snížení počtu spermií, rakovinu varlat či zvýšený počet potratů, úmrtnost novorozenců, vrozené vývojové vady a neplodnost. Je vysoce nebezpečný pro vodní organismy (ryby, bezobratlí živočichové), ptáky (kachny), savce, některý hmyz, a proto je snaha se tohoto pesticidu nadobro zbavit z životního prostředí, a tak je v některých zemích zcela zakázán nebo je jeho distribuce pod přísným legislativním dohledem. [56] [57]



Obrázek č. 7 Chemická struktura Endosulfanu [58]

4.1.3 Studie o vlivu pesticidů na živé organismy

Studii, která se zabývá vlivem prenatální expozice DDT na děti a jejich pozdější problémy s obezitou publikovali v roce 2017 Warner et al. [59] Zjistili, že u dětí, které byly vystaveny vlivu DDT v prenatálním vývoji a v době kojení, byla po dvanáctém roce života odhalena zvýšená hladina BMI (body mass index). To bylo ve většině případů pozorováno u chlapců, kteří měli i později v pubertě problém s nadváhou či byli přímo obézní. [59]

Vliv endosulfan na varlata dospělých myší sledovali ve své studii Yan et al., 2019. [60] Bylo prokázáno, že endosulfan významně narušil hormonální rovnováhu a redoxní homeostázu ve varlatech. Endosulfan také významně zvýšil hladinu testosteronu v séru. [60]

4.2 Ftaláty

Ftaláty jsou estery kyseliny ftalové (benzen-1,2-dikarboxylová kyselina), nejčastěji jde o C3 – C13 uhlíkaté estery. Jsou to bezbarvé nebo mírně nažloutlé sloučeniny, málo rozpustné ve vodě a dobře rozpustné v organických rozpouštědlech (čím mají delší řetězec, tím jsou lipofilnější). Jejich výroba probíhá reakcí anhydridu kyseliny ftalové, s příslušným alkoholem. Používají se hlavně jako změkčovadla plastů, nejvíce při výrobě PVC (zlepšují mechanické vlastnosti). Jsou součástí i kosmetických výrobků (parfémy, laky na nehty), barev a obalového materiálu na potraviny. [61]

Mezi 6 nejškodlivějších sloučenin patří di-isononyl-ftalát (použit ve výrobcích jako jsou zahradní hadice, plachty, hračky), di-n-oktyl ftalát (bazénové vložky, dlaždice, hadice), di-isodecyl-ftalát (plasty z PVC, umělá kůže, obložení drátů a kabelů), butylbenzyl-ftalát (vinylové dlaždice, potravinové dopravní pásy, umělá kůže, obložení v automobilech), di-n-butyl-ftalát (plasty z PVC, kosmetika, výrobky osobní péče, celulózové plasty, latexová lepidla, rozpouštědla pro barviva), di-(2-ethyl-hexyl)-ftalát (DEHP) (výrobky z PVC, obaly na potraviny, hračky, čalounění v autech, zdravotnické prostředky, pláštěnky, obuv). Pro jejich škodlivost byly tyto látky zakázány v hračkách pro děti do tří let a kosmetických produktech. [62]

Pro jejich široko rozsáhlé použití jsou velkými znečišťovateli životního prostředí. Nejsou totiž chemicky vázány v plastech a poměrně snadno se z nich uvolňují do prostředí (voda, půda, vzduch, potraviny). Tak s nimi do kontaktu přichází lidé nebo zvířata. K největším znečišťovatelům v ČR patří chemický průmysl a ČOV. [61]

4.2.1 Di-(2-ethylhexyl)-ftalát (DEHP)

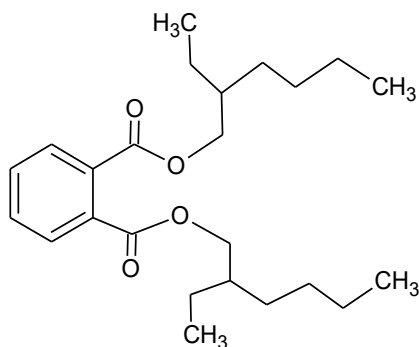
DEHP je asi nejdiskutovanějším ftalátem. Struktura DEHP je znázorněna na Obrázku č. 8. Jeho zdroje emisí a použití jsou shodné s řadou jiných ftalátů, jak bylo uvedeno v kapitole 4.2.

DEHP je látka reprotoxická (toxická pro reprodukční a vývojové orgány), zejména u zvířat. Také bylo prokázáno, že jde o látku potenciálně karcinogenní. [63]

DEHP je u savců primárně metabolizován hydrolýzou na mono(2-ethylhexyl)-ftalát (MEHP). Dle studií je MEHP toxičtější než původní DEHP. MEHP je pak buď oxidován účinkem cytochromů P450 za vzniku oxidačních metabolitů, které dále podléhají reakcím

II. fáze biotransformace (nejčastěji glukuronidaci za katalýzy UDP-glukuronosyltransferasy/UGT/), nebo je přímo MEHP substrátem pro UGT. [64]

Cílem této biotransformační přeměny (detoxikace) je zvýšení polariry látek (DEHP, MEHP i dalších metabolitů) a jejich následné vyloučení z organismu (nejčastěji močí nebo žlučí). [63][65]



Obrázek č. 8 Chemická struktura DEHP

4.2.2 Studie o vlivu DEHP na živé organismy

V roce 2019 byla publikována *in vitro* studie, autorů Molino et al. [66], kteří hodnotili cytotoxické a genotoxické účinky DEHP (který se do mořského prostředí dostává uvolněním z plastů) na embryonální buněčnou linii mořských okounů. Ve studii byla pozorována významně snížená schopnost života těchto buněk; další výsledky prokázaly i genotoxický potenciál DEHP u embryonálních buněk. [66]

Účinkem dlouhodobé expozice DEHP a transgeneračním vlivem na tělesnou hmotnost octomilky se zabývala skupina Chen et al., 2019. [67] Ve studii bylo prokázáno, že dlouhodobá expozice zvýšeným koncentracím DEHP rodičů vedla ke změně tělesné hmotnosti potomků. [67]

4.3 Polychlorované dibenzo-p-dioxiny (PCDDs) a dibenzofurany (PCDFs)

Polychlorované dibenzo-p-dioxiny a dibenzofurany jsou chlorované aromatické uhlovodíky. Jejich toxicita je závislá na počtu a poloze atomů chloru v molekule. Nejsou vyráběny cíleně jako průmyslové produkty, ale vznikají v nízkých koncentracích jako vedlejší pro-

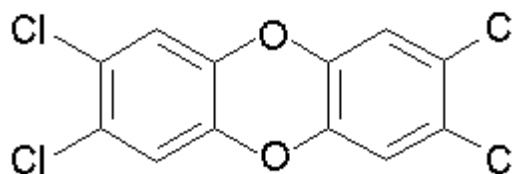
dukty při výrobě chlorovaných sloučenin a fenolů (v minulosti základní složka herbicidů). [68]

PCDDs/PCDFs celkem tvoří 210 kongenerů (75 kongenerů PCDDs a 135 kongenerů PCDFs) a tyto byly identifikovány v emisích z tepelných a průmyslových procesů a prokázány ve všech složkách ekosystémů (ovzduší, půda, sedimenty, rostlinné a živočišné tkáně). V tabulce č. 2 jsou uvedeny zdroje PCDDs a PCDFs unikajících do atmosféry [69]

Nejtoxičtější látkou skupiny PCDDs/PCDFs je 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), který vzniká jako vedlejší produkt mnoha chemických reakcí sloučenin chloru (struktura TCDD viz Obrázek č. 9). Je to vysoce perzistentní látka, je bioakumulativní v tukových tkáních. TCDD byl uznán jako silně toxická a karcinogenní látka u pokusných zvířat. Koncentrace PCDDs a PCDFs se obvykle uvádí jako tzv. „toxický ekvivalent“ (TEQ). Je to hodnota koncentrace jednotlivých sledovaných látek přepočtená na ekvivalentní množství TCDD: [70]

kde TEF – je faktor toxického ekvivalentu, TEF pro TCDD = 1 [70]

$$TEQ = \sum (TEF \cdot c)$$



Obrázek č. 9 Chemická struktura 2,3,7,8 tetrachlordibenzo-p-dioxinu [71]

V období války ve Vietnamu byl použit defoliant Agent Orange (směs kyselin 2,4-dichlorfenoxyoctové a 2,4,5-trichlorfenoxyoctové s malou příměsí TCDD) k odstranění listů ze stromů na velkých územích, kde byli zasaženi jak obyvatelé Vietnamu, tak i američtí vojáci. [72]

V roce 1968 se stala velká ekologická havárie ve Spolaně Neratovice (tehdy národní podnik), kde se do té doby vyráběl přípravek ARBORICID E a ARBORICID E (s obsahem kyseliny 2,4,5-trichlorfenoxyoctové: 40 % nebo 50 %, používaný k ničení listů ze stromů a keřů. Po úniku par TCDD, se jeho koncentrace začala ve výrobních halách zvyšovat

a otrávil se tak několik desítek zaměstnanců. Provoz byl okamžitě zastaven, ale dekontaminace prostorů neproběhla, protože nebyly dostupné metody pro sanaci. [73]

Jednou z největších katastrof byla nehoda továrny v Italském Sevesu v roce 1976, kde při alkalické hydrolýze 1,2,4,5-tetrachlorbenzenu na 2,4,5-trichlorfenolu došlo k úniku vedlejšího produktu výroby – TCDD. Chemický mrak, který obsahoval okolo 2 kg TCDD unikl do ovzduší. [74] [75]

Tabulka č. 2 Zdroje PCDDs a PCDFs unikajících do atmosféry [76]

DRUH ZDROJE	KONKRÉTNÍ PŘÍKLAD
1. Spalování odpadů	komunální odpad, pneumatiky, zdravotnický odpad, domácí topení
2. Výroba energie	spalování fosilních paliv (domácnosti, průmysl), doprava
3. Jiné zdroje s vysokou teplotou	roztavený asfalt, kouření cigaret
4. Nekontrolované spalování	požáry na skládkách, lesní požáry
5. Tavení, rafinace kovů	slévárny, výroba koksu, obloukové pece
6. Chemická výroba	výroba vinylchloridu, pentachlorfenolu, chlorbenzenu

4.3.1 Studie o vlivu PCDDs/PCDFs na živé organismy

Ve Španělsku, v jedné z částí Barcelony, byla provedena studie, kdy sledovali PCDDs/PCDFs jako kontaminanty při spalovacích procesech odpadů. [77] Výsledky ukázaly, že nejvíce znečištěnou složkou životního prostředí bylo ovzduší, proto se předpokládá, že vystavení účinkům vdechováním je jednou z nejčastějších expozic tamních obyvatel. V této oblasti byl zaznamenán vyšší výskyt obyvatel s rakovinou. [77]

V roce 2012 byla publikována studie [78], kdy v Litvě sledovali obsah PCDDs/PCDFs ve vzorcích potravin, a také obsah těchto látek v lidské tkáni. Ve studii bylo prokázáno, že skladba potravy pro obyvatele Litvy tvoří asi z 98 % ryby z Baltského moře, a proto mají lidé z tamní oblasti zvýšený výskyt PCDDs/PCDFs v krvi. Nejvyšší koncentrace PCDDs/PCDFs byla prokázána v tresčích játrech, ostatní rybí maso splnilo normu

z hlediska povoleného obsahu těchto látek. V roce 2011 tak bylo zakázáno konzumovat tresčí játra z baltské oblasti. Ze studie je patrné, že Baltského moře patří k významně kontaminovaným oblastem PCDDs/PCDFs. [78]

Výzkumná skupina BABA, Toshiaki et al., 2018 [79] zkoumala vliv prenatální expozice kongenerů PCDDs/PCDFs a PCBs na možný přenos těchto látek na plod v těle matky a jeho vliv na hormony štítné žlázy. Ve studii prokázali, že expozice v době vývoje v těle matky látkami PCDDs/PCDFs a PCBs má vliv na zvýšení hormonu thyroxinu v těle plodu. A to zejména u mužského pohlaví. [79]

4.4 Polychlorované bifenyly (PCBs)

Polychlorované bifenyly (viz Obrázek č. 10) jsou sloučeniny tvořené bifenylem (dvěma benzenovými jádry spojenými jednoduchou vazbou), který je různě substituován atomy chloru (v polohách 1-10). K jejich vzniku dochází nejen při chloraci bifenyly, ale i při spalování organického materiálu. Teoreticky existuje 209 možných kongenerů (v komerčních směsích se jich vyskytuje 130), vzájemně se lišících počtem a polohou atomu chloru, ale také fyzikálními, chemickými či toxikologickými vlastnostmi. Se vzrůstajícím množstvím atomů chloru v molekule PCBs vzrůstá teplota tání a varu, hustota nebo $\log K_{ow}$ (míra lipofily). Celkově jsou PCBs termostabilní, stabilní vůči UV záření, chemicky inertní (odolné vůči kyselinám a zásadám a oxidačně redukčním reakcím). Jsou rozpustné v organických rozpouštědlech a mají poměrně vysoké body varu. [80] [81] [82]

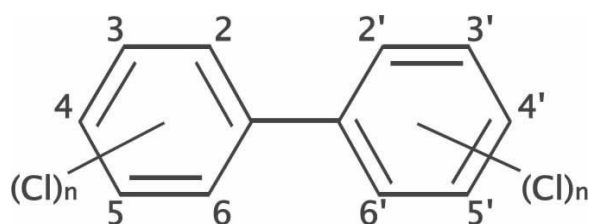
Poprvé byly syntetizovány v roce 1881. Do výroby pak přišly v roce 1929. Koncem 60. let byla výroba omezována. V bývalém Československu (v okrese města Michalovce) byly vyráběny firmou CHEMKO Strážské pod názvy DELOR, HYDELOR, DELOTERM. Jejich výroba zde byla zastavena na konci roku 1983. Za tuto dobu bylo vyrobeno 1,5 milionu tun (v ČSR přes 20 000 tun). Z vyrobeného množství se uvolnilo do prostředí asi 31 %, 64 % se dále využívá v uzavřených systémech a jen u 4 % byla provedena likvidace ve spalovnách. [80] [83]

PCBs byly používány jak v uzavřených, tak v otevřených systémech. V uzavřených systémech byly používány jako chladicí kapaliny do transformátorů, dielektrické kapaliny v malých kondenzátorech a hydraulické kapaliny. Z otevřených systému PCBs snadno uni-

kaly do prostředí a kontaminovaly je. Tyto dva systémy představují primární znečištění, jako sekundární zdroj je uváděno např. uvolňování ze sedimentů. V letech 1970–1973 bylo používání otevřených systémů omezeno nebo dokonce zastaveno. [80]

PCBs patří do skupiny látek podezřelých z karcinogenity. Způsobují neurologické poruchy, poruchy imunitního systému, chronickou bronchitidu a chlorakné (změny pigmentace kůže). Jejich sledování a testování je kvůli odlišným vlastnostem všech kongenerů obtížné. Podléhají dálkovému transportu, a tak je možno vysvětlit jejich vysoké koncentrace v odlehlých oblastech světa (severní Atlantik). Díky klimatickým podmínkám jsou značně rozšířeny ve vodních sedimentech a půdě. K největším zdrojům PCBs pro člověka patří potrava s vysokým podílem tuků (maso, ryby, vejce, mléko). [81] [84]

Vysoký toxický potenciál mají kongenery chlorované v meta- poloze na bifenylovém skeletu (non-ortho kongenery). Jsou tak svojí strukturou a mechanismem působení podobné PCDDs a PCDFs. [81]



Obrázek č. 10 Chemická struktura PCB [85]

4.4.1 Studie o vlivu PCBs na živé organismy

Příkladem studie, kdy byl sledován vliv těchto látek na zdraví, je studie Wimmerová et al., 2015 [86], kde autoři sledovali expozici PCBs v okolí bývalého výrobního areálu Chemko Strážské. Do studie byli zapojeni obyvatelé z této oblasti (z okolí 70 km na sever a 50 km na jih od výrobního areálu). Studie se mimo jiné zabývala monitoringem sedimentů, vegetace a zvěře, jakožto možného zdroje potravy pro obyvatele v zamořené části východního Slovenska. Výsledky dokumentují, že i díky tomu dochází ke zvyšování koncentrace PCBs v krvi obyvatel dané lokality. [86]

Dále byla provedena studie [87], která volně navazovala na výsledky výše zmíněného výzkumu [86], kdy byl sledován obsah PCBs v krevním séru obyvatel východního Slovenska v okrese obce Michalovce. Nejvyšší hladiny PCBs měli obyvatelé z nejbližšího okolí výrobního závodu v okrese Michalovce (nejvíce detekovaný kongener byl PCBs 153 dále pak

180, 170 a 138). Vyšší koncentrace PCBs v krvi byla zaznamenána u mužů, vyššího věku, kteří byli kuřáci. [87]

Obsah PCBs (16 kongenerů) v krevním séru sledovala studie Bjerregaard et al., 2001. [88], v populaci Inuitů z Grónska. Vzhledem ke skladbě stravy daných obyvatel, kde celoživotně převládá příjem mořských plodů, ryb a savců, bylo prokázáno, že obsah PCBs v krvi byl několikanásobně vyšší, než u obyvatel Kanady nebo Evropy. Koncentrace PCBs byla závislá na věku, kde s narůstajícím věkem (díky celoživotnímu příjmu potravy z moře) rostla. [88]

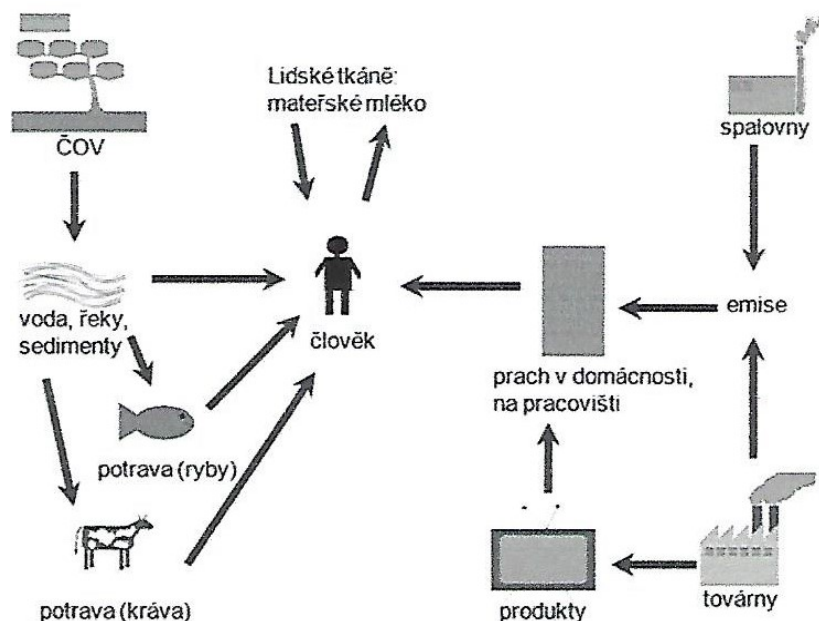
4.5 Bromované zpomalovače hoření (BFRs)

Bromované retardéry (zpomalovače) hoření jsou organické látky, které mají v molekulách zabudované atomy bromu. [89]

Retardéry hoření mají za úkol snižovat hořlavost materiálu, jehož jsou součástí. BFRs snižují rychlost hoření nebo zhasí plamen pomocí chemické reakce. Mohou vytvářet méně hořlavé směsi nebo zamezit přístupu kyslíku do procesu hoření (pyrolýzy). BFRs jsou buď reaktivní (jsou začleněny do polymerních materiálů pevnou kovalentní vazbou), nebo aditivní (jsou smíchané s polymerem nebo jsou v něm rozpuštěny; uvolňují se do ŽP) [90]

Těchto zpomalovačů hoření existuje velká řada (více jak 70 strukturních skupin) a jejich možnost použití je široká. Objevují se v plastech, elektronice, textiliích, stavebních materiálech a mnoha dalších výrobcích každodenní potřeby. [91] Konkrétní příklady některých BFRs jsou uvedeny v kapitolách 4.5.1 Tetrabrombisfenol A (TBBPA), 4.5.2 Hexabromcyklododekan (HBCD), a 4.5.3 Polybromované difenylethery (PBDE).

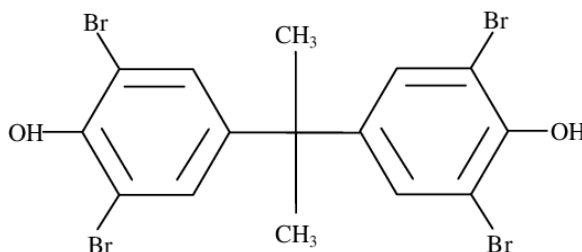
Jejich použití je datováno již od 70. let minulého století (USA). Koncem 80. let byly již detekovány ve složkách životního prostředí. Kvůli objemné produkci se tyto látky dostávají do svého okolí a prostředí při výrobě, během své životnosti ve výrobku nebo při následné likvidaci výrobků. Vysoký potenciál k bioakumulaci a perzistenci znamená, že v životním prostředí tyto látky zůstávají po dlouhou dobu, kumulují se v potravním řetězci, a tak se dostávají do lidského organismu. Schéma možných zdrojů/cest expozice pro člověka, je znázorněno na Obrázku č. 11. [89] [91]



Obrázek č. 11 BFRs – zdroje/ cesty expozice [91]

4.5.1 Tetrabrombisfenol A (TBBPA)

Tetrabrombisfenol A (viz Obrázek č. 12) je asi nejpoužívanějším retardátorem hoření. Vyrábí se bromací Bisfenolu A. Primárně se používá kovalentně vázaný na polymer, méně pak jako aditivum. Hlavní využití je při výrobě epoxy a polykarbonátových pryskyřic (ve výrobku bývá okolo 34 % TBBPA). Využívá se na obvody s plošnými spoji v osobních počítačích (PC). Dále se přidává do polystyrenu, lepidel, textilu, ABS (akrylonitril-butadién-styrén) nebo do fenolové pryskyřice. [92]



Obrázek č. 12 Chemická struktura Tetrabrombisfenolu A (TBBPA) [93]

Je to látka bioakumulativní, jeho hodnota $\log K_{ow} = 4,5$. Za normálních podmínek je to bílý prášek nebo krystalky; je málo rozpustný ve vodě (0,72 mg/l), dobře rozpustný v organických rozpouštědlech (aceton – 2400 g/l). Do životního prostředí uniká při výrobě a manipulaci s ním nebo při uvolňování z výrobků, ve kterých je obsažen. V přírodě

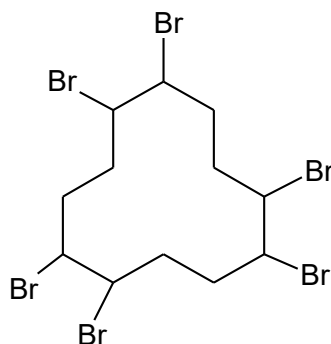
se může methylovat za vzniku dimethylderivátu tetrabrombisfenolu A. Ten je mnohem více lipofilní než původní sloučenina. Má tedy i vyšší bioakumulační schopnost. V půdě a sedimentech podléhá z části biodegradaci a pomocí UV záření taky fotodegradaci za vzniku mnoha sloučenin (např. 2,4,6-tribromfenolu). [94]

V prostředí byl detekován již v roce 1979 v USA nedaleko továrny na jeho zpracování. Rozsáhlé studie zatím nepotvrdily možné karcinogenní účinky. Narušuje však endokrinní systém. Část struktury TBBPA je podobná hormonu thyroxinu a díky tomu se může TBBPA navázat na transthyretin, bílkovinu transportující hormony štítné žlázy. Výsledným působením pak může být poškození funkce této žlázy. [89] [95]

Studie z roku 2013 prokázala, že TBBPA představuje nízké riziko poškození organismu a integrity životního prostředí. [90]

4.5.2 Hexabromcyklododekan (HBCD)

Hexabromcyklododekan je alicyklická sloučenina (struktura HBCD viz Obrázek č. 13), používá se jako retardátor hoření od 80. let. Nejvíce se využívá ve stavebnictví v polystyrenových vytlačovaných a rozpínavých pěnách (součásti tepelných izolací). Je nejvhodnější, protože do polystyrenových pěn stačí velmi malé koncentrace (0,67 % ve vytlačovaných pěnách a 2,5 % v rozpínavých). Obalují se jím výplňová vlákna (používá se koncentracích 6–15 %). Nepoužívá se na rozdíl od dalších BFRs v elektronice. Můžeme ho tedy nalézt v čalouněném nábytku, textilu, automobilových sedačkách, ve stavebním materiálu a izolaci nákladních aut a karavanů. Díky široké škále použití a jeho vlastnostem je snadné, aby se dostal do životního prostředí a potravního řetězce. [96]



Obrázek č. 13 Chemická struktura Hexabromcyklododekanu (HBCD)

Vyrábí se bromací cyklododekanu nebo adiční reakcí bromu s trans,trans,cis-1,5,9-cyklododekatrienem. Vznikají tak α , β , γ izomery. Konečné produkty jsou směsí těchto izomerů. HBCD je látka málo rozpustná ve vodě, dobře rozpustná v organických rozpouštědlech, vysoce lipofilní $\log K_{ow} = 5,6$, odolná vůči degradaci. V přírodě se tak hromadí v půdě, sedimentech a vzdušném prachu. V živých organismech je rychle absorbován v zažívacím traktu. Při výzkumu byly jeho zvýšené hladiny naměřeny v játrech, ledvinách, krvi a plicích. V těchto orgánech podléhá rychlé biotransformaci a z těla je vyloučen. Metabolizace v tukové tkáni je však velice pomalá, a tak se v ní může látka při dlouhodobé expozici hromadit. [96]

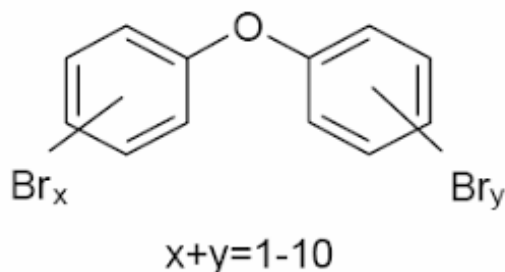
Ve Švédsku byla provedena jedna z největších studií zabývající se výskytem HBCD v prostředí. Existovalo tam mnoho továren na zpracování a používání HBCD při výrobě. Byly zjištěny vysoké koncentrace tohoto retardéru hoření v jejich okolí (hodnoty okolo 1000 ng/m^3). V okolí běžných průmyslových továren byly hodnoty v jednotkách ng/m^3 . Tyto údaje ukázaly únik HBCD do životního prostředí. Kromě vzduchu, půdy a jiných byl HBCD ve vyšších koncentracích také detekován ve vzorcích sedimentů a potravin (ryby, vaječné žloutky). [89]

HBCD byl označen ECHA (Evropská agentura pro chemické látky) v roce 2008 za látku, která vzbuzuje mimořádné obavy. V roce 2009 bylo doporučeno ji zařadit na autorizační list REACH. V říjnu 2010 byla látka zařazena na seznam perzistentních organických polutantů (POPs) Stockholmské úmluvy. Výborem bylo potom vydáno doporučení o zákazu používání na celém světě. Od roku 2015 se tak tato látka nesmí bez povolení používat. Látka je klasifikována jako vysoce toxická vůči vodním organismům, s nepříznivým účinkem na vodní prostředí. A dále jako látka vyvolávající reprodukční toxicitu s možnými účinky na nenarozené plody a možnými účinky na kojence. [97]

4.5.3 Polybromované difenylethery (PBDE)

PBDE (viz Obrázek č. 14) jsou strukturně podobné polychlorovaným bifenylym (PCBs – viz obr. č. 10), tvoří stejně jako PCBs 209 kongenerů (ne všechny jsou komerčně využívány). V průmyslu jsou uplatňovány čtyři směsi: DekabDE, OktaBDE, PentaBDE, TetraBDE. Produkce PBDE začala v 70. letech minulého století. Používaly se v elektronickém průmyslu (TV, PC), v dopravních prostředcích (sedadla, bezpečnostní pásy) a v textilním

průmyslu. Polybromované difenylethery jsou vysoce lipofilní a perzistentní látky. Hodnoty rozdělovacího koeficientu oktanol-voda jsou shrnuty do Tabulky č. 3. [98] [99]



Obrázek č. 14 Chemická struktura (obecně) polybromovaných difenyletherů (PBDE) [100]

Tabulka č. 3 Hodnoty rozdělovacího koeficientu oktanol-voda $\log K_{ow}$ (PBDE) [100]

POLYBROMOVANÉ DIFENYETHERY	HODNOTA $\log K_{ow}$
DekaBDE	9,97
OktaBDE	8,35 – 8,9
PentaBDE	6,64 – 6,97
TetraBDE	5,87 – 6,16

Při zahřívání nebo spalování mohou z PBDE vznikat toxické látky jako jsou polybromované dibenzofurany (PBDF) a polybromované dibenzodioxiny (PBDD). Množství vzniklých škodlivin závisí na typu PBDE, polymerní matici a teplotě. PBDE jsou vyráběny katalytickou reakcí difenyletheru s bromem. [89]

Jejich vysoká lipofilita naznačuje kumulaci v tukových tkáních. V životním prostředí se vyskytují ve všech složkách – biotických (ryby, savci, ptáci), i abiotických (vzduch, prach, sedimenty řek, kaly z ČOV). Výzkumy na zvířatech prokázaly jejich možnou hepatokarcinogenitu. PBDE patří mezi neurotoxiny. Experimenty na laboratorních krysách ukázaly poměrně nízkou toxicitu ($LD_{50} > 1 \text{ g/ kg živé váhy}$). [91] [101]

PBDE vykazují svojí strukturou podobnost k hormonu štítné žlázy thyroxinu. Mohou měnit účinky receptoru štítné žlázy a způsobit změny signalizace thyroxinu, který je nezbytný pro růst a metabolismus buněk. PBDE mohou nepřímo ovlivnit vyvíjející se mozek změnou homeostázy hormonu štítné žlázy. Studie provedené u hlodavců prokázaly vliv expozice PBDE v prenatalním období na vývoj mozku. [101]

Další studie zkoumaly poruchu pozornosti dětí, které byly vystaveny působením PBDE v prenatalním vývoji. Případová studie není zcela jednoznačná a je potřeba se této oblasti dále věnovat. [102]

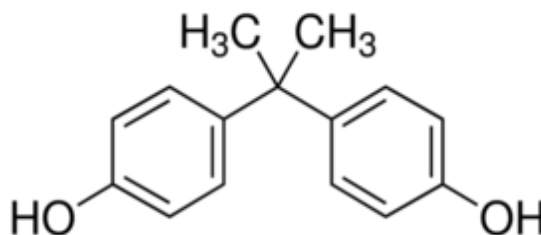
4.5.4 Studie o vlivu BFRs na živé organismy

Ve studii Zhang et al., 2018 [103] byla zkoumána reprodukční toxicita TBBPA u žáby *Rana nigromaculata*. U samců byl prokázán vliv na snížený pohyb spermií a obsah testosteronu v séru; u samic byl po expozici TBBPA pozorován vliv na hladiny LH a FSH – oba hormony zaznamenaly významný pokles v séru po expozici touto látkou. [103]

Další publikovanou prací, která se zabývá vlivem BFRs na živé organismy, je studie autorů Müller et al., 2016. [104], kteří sledovali obsah těchto látek v mateřském mléce žen žijících ve městě Arusha v Tanzanii. Bylo prokázáno, že hlavními zdroji BFRs v této oblasti byly průmysl a konzumace ryb (tilápie) z jezer v Tanzánii. Zvýšené hladiny PBDE v těle matky měly souvislost s vyšší porodní váhou a větší délkou narozených dětí. [104]

4.6 Bisfenol A

Bisfenol A je bílá až světle hnědá látka, která je rozpustná v alkalických roztocích a nerozpustná ve vodě, vyráběná průmyslově reakcí fenolu s acetonem v kyselém prostředí. Chemická struktura Bisfenolu A je znázorněna na Obrázku č. 15. Hlavní využití Bisfenolu A je při výrobě polykarbonátů, kde je Bisfenol A monomerem. Polykarbonáty se používají do výrobků, jako jsou plastové kryty pouličního osvětlení, plastové sudy, dříve také na výrobu kojeneckých lahví či plastového nádobí. Dále Bisfenol A nachází využití při výrobě epoxidových pryskyřic, které se používají na potah kovových výrobků (konzervy, víčka na lahve); dále se Bisfenol A přidával do lepidel, nátěrových hmot či laků na nehty. [105]



Obrázek č. 15 Chemická struktura Bisfenolu A [106]

Do prostředí se dostává vyluhováním z použitých plechovek a plastových obalů nebo přímo při výrobním procesu; někdy také při recyklačních procesech nebo ze skládek odpadů. Díky tomu se může dostat i do vodního prostředí (řeky, oceány). Volně odhozených plastů a dalších obalů se v přírodě nachází nespočetně. [107]

Bisfenol A je klasifikován jako endokrinní disruptor s negativním vlivem na lidské zdraví. Nejvíce bývá ohrožen plod v těle matky, kojenci a malé děti. Látka narušuje neurologický vývoj, normální funkce hormonálního systému, zvyšuje riziko obezity, astmatu, onemocnění srdce a podporuje vznik rakoviny. Studie a testy *in vivo* na zvířatech prokázaly interakce s cAMP (u ryb). Další studie se pak věnovaly změnám fenotypu způsobených účinkem Bisfenolu A. Tyto změny však závisely na koncentraci a době expozice. Následné studie *in vitro* s lidskými buňkami zaznamenaly nekontrolované exprese genů. [107]

4.6.1 Studie o vlivu Bisfenolu A na živé organismy

Studie autorů Murray et al., 2007 [108], poukázala na zvýšení výskytu rakoviny prsu u krys, jež byly vystaveny působení Bisfenolu A. Bylo prokázáno, že expozice touto látkou během vývoje v těle matky indukuje transformaci mléčné žlázy a zvyšuje počet hyperplazií v mléčné žláze v dospělosti. Hyperplazie mléčné žlázy je považována za prekursor karcinomu prsu u hlodavců a u lidí. [108]

Další studií, která se zabývala vlivem Bisfenolu A na živé organismy byla práce Mokra, Kocia a Michałowicz, 2015 [109], ve které sledovali vliv Bisfenolu A na krevní buňky a případné změny jejich signálních drah. Výsledky ukázaly, že Bisfenol A je látka, která indukuje apoptózu (řízenou smrt buněk) v lidských periferních mononukleárních buňkách krve (PBMC); byly zjištěny změny signálních drah (zvýšení hladiny cytosolických iontů Ca^{2+} , snížení transmembránového mitochondriálního potenciálu). Narušení procesu

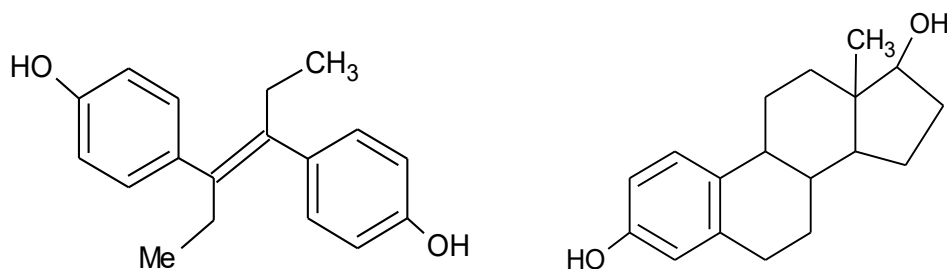
apoptózy může vést k poruchám imunitního systému, neurodegenerativním onemocněním nebo vzniku rakoviny. [109] [110]

4.7 FARMAKA

Farmaka neboli léčiva jsou látky, které slouží k předcházení, léčbě, či zmírnění příznaků nemoci. Léčiva se vyrábějí průmyslově a jejich spotřeba stále roste. A tak není divu, že se jejich užívání projevuje jejich výskytem v životním prostředí. Primární znečišťovatelé jsou lidé, kteří užívají tyto látky (např. hormonální antikoncepce) a zbytky léčiv nebo jejich metabolitů putují močí nebo výkaly do odpadních vod. Dále pak na ČOV, kde nejsou dostatečně zachycovány a přechází do recipientu a do dalších složek ŽP. S ohledem na životní prostředí se dají farmaka rozdělit do skupin látek: a) lehce odbouratelných z ŽP (např. kyselina acetylsalicylová); b) na látky stálé a hydrofobní (např. bezafibrát); c) na látky stálé a lipofilní (např. ofloxacin); a d) látky, které jsou schopné se začlenit do potravního řetězce. V minulosti byly využívány látky, které se používaly jako léčiva, ale až postupem času byly odhaleny jejich nežádoucí účinky (poškození reprodukčního systému); v podstatě se chovaly jako endokrinní disruptory. [111] Příkladem takovéto látky je např. diethylstilbestrol, který je popsán v následující kapitole.

4.7.1 Diethylstilbestrol (DES)

Diethylstilbestrol je látka vykazující estrogenní aktivitu, ale od přirozeně se vyskytujícího estrogenu vykazuje výraznou strukturní odlišnost (viz obrázek 16). DES se používal od roku 1938 až do roku 1971 jako lék proti samovolným potratům. Jako prevence byl podáván i matkám, které žádné obtíže s tím donosit plod neměly. Po roce 1971 se významně zvýšily počty osob s vaginálními a urogenitálními nemocemi (u žen: vaginální dysplazie, cervikální adenóza, malformace dělohy a děložního hrdla; u mužů: zvýšené riziko rakoviny varlat, nižší počet spermií v ejakulátu, nesestouplá varlata). Ve studiích bylo potvrzeno, že tito lidé byli v prenatálním vývoji v děloze matky vystaveni účinkům DES. Dcery těchto matek se i v dalším životě setkávaly s komplikacemi v období těhotenství (potraty, předčasné porody). [112] [113]



Obrázek č. 16 Chemická struktura Diethylstilbestrolu (vlevo) a Estrogeneru (vpravo)

Při používání této látky byly prokázány genové mutace a inhibice mitosy v buněčných kulturách. Dále se prokázalo, že DES může vytvářet chromozomové aberace (mutace na chromozomální úrovni), což může mít za následek numerické chromozomální změny (např. Downův syndrom – způsoben trizomií 21. chromozomu). [45] [114]

4.7.2 Studie o vlivu DES na živé organismy

Ve studii Bosquiazzo et al., 2013 [115] bylo prokázáno, že nízká perinatální orální expozice DES mění funkční diferenciaci dělohy dospělé krysy (byl změněn vývoj děložní tkáně u dospělé krysy) a indukuje významné změny v reprodukčním systému, ještě dlouho po skončení doby expozice DES. Výzkumem tak může být potvrzena příčina častějších výskytů malformací dělohy, u žen, které prodělaly v minulosti léčbu DES. [115]

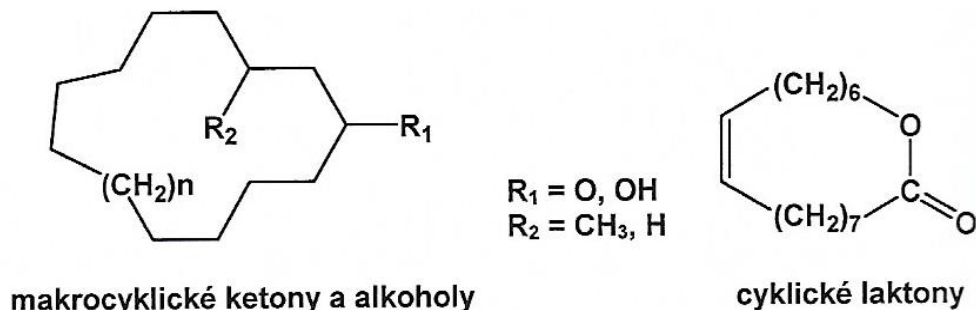
4.8 MOŠUSOVÉ LÁTKY (MUSK SLOUČENINY)

Tyto látky jsou přírodní i uměle vytvořené. Větší riziko však samozřejmě představují ty, které byly vyrobeny průmyslově. V přírodě se vyskytují jako součást pižma vysoké zvěře, ve vůních květin, které se pak používají do drahých parfémů, vůní a kosmetiky. Je to však jen zlomek produkce. Ve velké převaze je výroba průmyslová (tisíce tun ročně). [116]

4.8.1 Přírodní

Přírodní mošusové sloučeniny neboli pižmové látky jsou produkty např. pachové žlázy kabara pižmového (*Moschus moschiferus*), výtažku z afrického či indického ibišku (rod *Malvaceae*), několika druhů cibetek (rod *Viverridae*) – vonnou složkou jsou makrocyclické ketony a alkoholy, dále pak angeliky lékařské (*Angelica officinalis*) –

vonnou složku zde tvoří cyklické laktony. (viz Obrázek č. 17) Jejich cena je však pro trh velice vysoká. V dávné minulosti se cena vonných látek pohybovala příliš vysoko a platilo se za ni zlatem. [116]



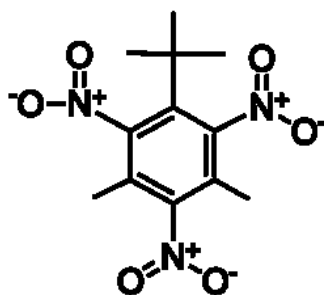
Obrázek č. 17 Chemická struktura přírodních mošusových látek [100]

4.8.2 Syntetické

Z chemické povahy lze syntetické látky rozdělit do tří skupin:

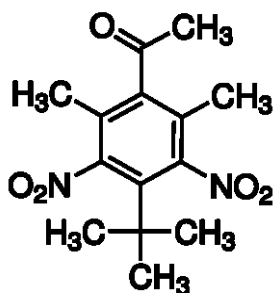
1. **Nitromošusové látky** – jsou syntetické dinitro- a trinitrobenzeny s pižmovou vůní. Tvoří asi 35 % celosvětové produkce za rok a mezi nejznámější a nejrozšířenější představitele patří Musk xylen nebo Musk keton. [117]

Musk xylen (MX; viz Obrázek č. 18) – je to světle žlutá krystalická látka, která je/byla součástí čisticích prostředků, prostředků osobní péče nebo uměle připravených vonných olejů. Je vysoce lipofilní a bioakumulativní ($\log K_{ow} = 4,9$), vysoce perzistentní a biodegradaci v prostředí podléhá jen velmi omezeně (téměř vůbec). [100] [116]



Obrázek č. 18 Chemická struktura Musk xylen (MX) [118]

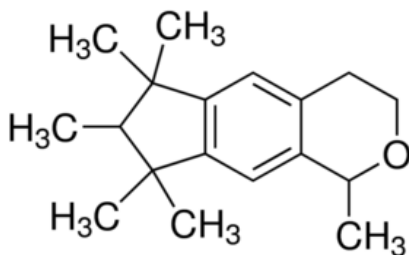
Musk keton (MK; viz Obrázek č. 19) – je světle žlutá krystalická látka, která je stejně jak Musk xylen nerozpustná ve vodě. Používán je také v čistících prostředcích pro domácnost a v prostředcích osobní péče. Musk keton je rovněž vysoce bioakumulativní ($\log K_{ow} = 4,3$) a je perzistentní látkou, kterou lze jen těžko z životního prostředí odbourat. [100] [116]



Obrázek č. 19 Chemická struktura Musk ketonu (MK) [119]

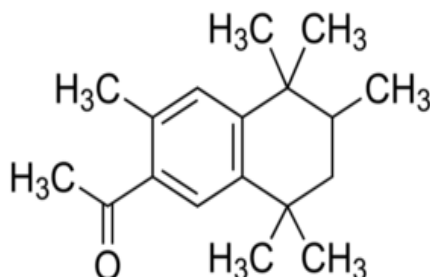
2. **Polycyklické mošusové látky** – tvoří přibližně 61 % celosvětové produkce. Jsou nacházeny ve všech složkách ekosystémů a mechanismus jejich degradace není příliš znám (je předmětem zkoumání). [116] Mezi představitele této skupiny patří Galaxolid a Tonalid.

Galaxolid (HHCB; viz Obrázek č. 20) – je bezbarvá, mírně viskózní kapalina. Používá se do prostředků osobní péče a čistících prostředků pro domácnost. Díky kapalnému stavu a viskozitě může tvořit aerosol. Je vysoce bioakumulativní ($\log K_{ow} = 5,9$). Jeho rozpustnost ve vodě je při teplotě 25 °C 1,75 mg/l. [100] [116]



Obrázek č. 20 Chemická struktura Galaxolidu (HHCB) [120]

Tonalid (AHTN; viz Obrázek č. 21) – je bílá krystalická látka, která má sladkou květinovou až dřevitou vůni. Jako ostatní mošusové látky je vysoce bioakumulativní ($\log K_{ow} = 5,4 - 5,7$). Ze životního prostředí je to látka těžko odbouratelná, je vysoce perzistentní. Rozpustnost AHTN ve vodě je při teplotě 25 °C 1,25 mg/l. [100] [116]



Obrázek č. 21 Chemická struktura Tonalidu (AHTN) [121]

3. **Makrocyclické mošusové látky** – jsou svou strukturou nejvíce podobné přírodním mošusovým sloučeninám. Jejich výrobní cena je však příliš vysoká, vlastnosti nejsou zcela vyhovující požadavkům, a tak tvoří jen 3-4 % světové produkce. [116]

Všeobecně lze mošusové látky charakterizovat jako látky velice rozšířené v celosvětovém měřítku. Jejich vlastností je dobře využíváno v kosmetickém průmyslu, v produktech osobní péče, v čistících a pracích prostředcích. A tak se mnoho tun těchto látek dostává do životního prostředí. Díky vysoké chemické stabilitě, vysoké lipofilitě jsou minimálně odbourávány z prostředí. [122] [123]

Výzkum mošusových látek začal již v roce 1981 v Japonsku, v hlavním městě Tokiu, kdy byla zjištěna přítomnost Musk xyleny a Musk ketonu ve tkáni ryb vylovených z řeky Tama. Posléze byly detekovány v povrchových vodách, mušlích a také v lidské tukové tkáni a mateřském mléce. I proto se od používání MX a MK plošně upouští. V některých zemích bylo používání v kosmetice zakázáno (např. Japonsko). Nahrazují je polycyclické sloučeniny (Galaxolid, Tonalid). V České republice je znečištění těmito látkami plošně monitorováno. Je to jeden z ukazatelů znečištění vodních toků. [116] [123]

4.8.3 Studie zaměřené na výskyt mošusových látek v ŽP

V Hongkongu byla prováděná studie zaměřená na sledování výskytu syntetických polycyklických látek v čistírenském kalu. [124] Naměřená data ukázala poměrně vysoké koncentrace HHCB a AHTN v odpadním kalu. To poukazuje na skutečnost, že výrobky osobní péče obsahující tyto MUSK sloučeniny jsou ve velkém produkovány a používány. Z výzkumu je také zřejmé, že v průběhu čištění odpadních vod polycyklické musk sloučeniny nedegradují, ale sorbují se na organický materiál. [124]

Studie Fromm et al., 2001 [125] sledovala přítomnost polycyklických musk sloučenin v různých složkách ŽP (Berlín, Německo). V povrchových vodách byla prokázána vzrůstající tendence obsahu HHCB a méně pak AHTN, hlavně v místech, kde se povrchová voda mísila s odpadní vodou. V sedimentech jezer byly také zaznamenány zvyšující se koncentrace HHCB, v závislosti na tom, jak moc bylo toto odběrné místo kontaminováno odpadní vodou. [125]

4.8.4 Studie o vlivu mošusových látek na živé organismy

Ve studii Zhang et al., 2015 [126] sledovali možný přenos MUSK sloučenin do lidské krve, placenty (pupečnickové krve) a mateřského mléka. Zdrojem expozice je zde bráno používání kosmetiky a produktů osobní péče. Nejvíce byly detekovány MX a HHCB. Pozornost vzbudil obsah HHCB, který byl naměřen v pupečnickové krvi. To autory nejvíce znepokojilo a doporučili provést další studie o vlivu MUSK sloučenin (především HHCB) na prenatální expozice a pozdější vliv na vývoj jedince. [126]

Akutní hepatotoxicita po expozici vysoké dávky AHTN u potkanů byla popsána ve studii Steinberg et al., 1999. [127] Po vystavení působení AHTN u potkanů došlo ke zvýšení relativní hmotnosti jater a jasným známkám hepatotoxicity (nekrózy jednotlivých buněk, záněty, celkové narušení struktury hepatocytů /jaterních buněk/). [127]

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zabývá tématem přírodních a uměle vytvořených látek, které vykazují hormonální aktivitu. Endokrinní disruptory ovlivňují signální dráhy přirozených hormonů. Hormony se váží na specifické receptory, kdy při vazbě dojde k produkci signálu. Řada látek, ať už přírodního nebo antropogenního původu má určité strukturní rysy podobné jako hormon estrogen, a v důsledku toho jsou schopné jej imitovat. Látky s estrogenní aktivitou patří mezi ty nejvíce diskutované.

Přírodní estrogény jsou produkovány v těle živočichů, v rostlinách (fytoestrogény) nebo mikroskopických houbách (mykoestrogény). Estrogény živých organismů (člověka) jsou v těle zodpovědné za růst pohlavních orgánů (dělohy, pochvy) a vývoj druhotných pohlavních znaků (typické rozložení tuku, vývoj prsů, ženský typ ochlupení, vlasová hranice). Hlavním estrogenem v této skupině je 17 β -estradiol a jeho narušená funkce může mít za následek poruchy reprodukce.

Fytoestrogény (isoflavonoidy, lignany a kumestany) jsou přítomny v obilovinách, travinách, luštěninách apod.; k expozici dochází při jejich požití. Ovlivňují reprodukční systém u zvířat (mohou způsobit dočasnou neplodnost). U lidí, některé z nich, mají pozitivní vliv např. na snižování nežádoucích potíží v období klimakteria; řada studií však poukazuje i na možné negativní vlivy těchto látek na endokrinní systém člověka.

Mykotoxin zearalenon (produkt plísně *Fusarium graminearum*) je strukturně odlišný od estrogenu; dokáže však aktivovat jeho jaderný receptor, a tak může ovlivnit reprodukční systém (např. způsobit předčasnou pubertu mladých dívek).

Velmi širokou skupinou endokrinních disruptorů jsou environmentální estrogény antropogenního původu. Díky svým vlastnostem (lipofilita, schopnost bioakumulace, špatná biodegradabilita, dálkový transport) jsou přítomny ve všech složkách životního prostředí, i když používání řady z nich je v dnešní době legislativně již zakázáno nebo omezováno. Řada těchto látek způsobuje poškození endokrinního systému (např. poruchy funkce štítné žlázy – BFRs, PCDDs/PCDFs, PCBs); ovlivňují reprodukční systém (např. pesticidy, ftaláty, PCDDs/PCDFs, PCBs, některá farmaka /DES/); zvyšují riziko obezity (např. pesticidy, Bisfenol A); jsou hepatotoxické (např. PCDDs/PCDFs, ftaláty /DEHP/, BFRs, MUSK /tonalid/); ovlivňují imunitní systém (např. PCDDs/PCDFs, PCBs), nervový systém (např.

PCDDs/PCDFs, Bisfenol A); jsou potenciálními karcinogeny (např. pesticidy, ftaláty, MUSK sloučeniny /musk xylen/).

Látek s označením endokrinní disruptor je „na seznamu“ mnohem více, ale není v možnostech této bakalářské práce popsat všechny. Proto se tato práce zabývá jen některými, těmi nejznámějšími/nejdiskutovanějšími.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] SCHETTLER, Ted. *Generace v ohrožení: reprotoxické látky v životním prostředí*. Přeložil Lucie SIMEROVÁ. Praha: Arnika, 2008. ISBN 978-80-254-5703-0:x-xiii.
- [2] KELLY, C. B., 1971. *Health Hazards Associated With the Consumption of Shellfish From Polluted Waters*.
- [3] Rachel Carson, *EPA* [online]. [cit. 2019-03-07]. Dostupné z: <https://archive.epa.gov/epa/aboutepa/rachel-carson.html>
- [4] Silent Spring, *Rachel Carson* [online]. [cit. 2019-03-07]. Dostupné z: <http://www.rachelcarson.org/SilentSpring.aspx>
- [5] Regulation of Chemicals under Section 6(a) of the Toxic Substances Control Act, *EPA* [online]. [cit. 2019-04-07]. Dostupné z: <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/regulation-chemicals-under-section-6a-toxic-substances>
- [6] Stockholmská úmluva o persistentních organických polutantech (2001), *MZP* [online]. [cit. 2019-04-11]. Dostupné z: https://www.mzp.cz/cz/stockholmska_umluva_polutanty
- [7] European chemicals agency, Porozumět nařízení REACH, echa.europa.eu [online]. [cit. 2019-02-27]. <https://echa.europa.eu/cs/regulations/reach/understanding-reach>.
- [8] OTÁHAL, Jakub a Petr ŠIFTA, 2009. *Anatomie a kineziologie I. a II.* Praha: Univerzita Karlova.
- [9] FIALA, Pavel, et al. *Stručná Anatomie Člověka*. Charles University in Prague, Karolinum Press, 2015.
- [10] KITTNAR, Otomar, 2011. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-2473068-4.
- [11] HANZLOVÁ, Jitka a Jan HEMZA, 2013. *Základy anatomie soustavy trávicí, žláz s vnitřní sekrecí a soustavy močopohlavní: skripta anatomie*. Brno: Masarykova univerzita.

- [12] DYLEVSKÝ, Ivan a Petr JEŽEK, *Základy funkční anatomie člověka* [online]. [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <http://vos.palestra.cz/skripta/anatomie/uvod3.htm>
- [13] POTLUKOVÁ, Eliška. Co jsou hormony a jak účinkují. [online]. [cit. 2019-02-28]. Dostupné z <http://endokrinologie-obezitologie.cz/cs/clanky/tema1/co-jsou-hormony-jak-ucinkuji/>.
- [14] MURRAY, Robert K., 2002. Harperova Biochemie. 23. vyd., (4. české vyd.), v H & H 3. Jinočany: H & H. Lange medical book. ISBN 8073190133:510-521.
- [15] KRŠEK, Michal, c2011. *Endokrinologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-687-8.
- [16] ŠTERZL, Ivan. *Přehledná imunoendokrinologie: patofyziologie, diagnostika, terapie*. Praha: Maxdorf, c2006. Jessenius. ISBN 80-7345-087-9:10-13.
- [17] KMOUREK, Jindřich, 2012. *Fyziologie: učebnice pro studenty zdravotnických oborů*. 2., dopl. vyd. Praha: Grada. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-3918-2.
- [18] How Can Chemicals Disrupt the Endocrine System?, *EPA* [online]. [cit. 2019-04-08]. Dostupné z: <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/what-endocrine-disruption#concerns>.
- [19] KUJALOVÁ, H., SÝKORA, V., PITTER, P., et al. Látky s estrogením účinkem ve vodách. *Chemické listy*, 2007, vol. 101, p. 706–712.
- [20] HRUBÁ, Drahoslava, 2009. Endokrinní disruptory. *Hygiena: Přehledová práce*. **54**(1), 23-26.
- [21] FROUZ, Jan a Bedřich MOLDAN, ed. *Příležitosti a výzvy environmentálního výzkumu*. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-2667-3:85-90.
- [22] KABIR, Eva Rahman, Monica Sharfin RAHMAN a Imon RAHMAN, 2015. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. **40**(1), 241-258. DOI: 10.1016/j.etap.2015.06.009. ISSN 13826689. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1382668915300120>
- [23] BENCKO, Vladimír, 2012. Expozice xenobiotikům typu endokrinních modulátorů

- a jejich zdravotní rizika. *HYGIENA*. 2012(57 (1), 27-29.
- [24] ROZTOČIL, Aleš a Pavel BARTOŠ. *Moderní gynekologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2832-2:65-69.
- [25] ADEEL, Muhammad et al., 2017. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environment International*. 99, 107-119. DOI: 10.1016/j.envint.2016.12.010. ISSN 01604120. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412016304494>
- [26] MEAD, Jay H a Jay H LOMMEN. Estriol; the ‘Good’ Estrogen Advances and Updates in its Clinical Uses. <https://restorativemedicine.org/journal/estriol-good-estrogen-advances-updates-clinical-uses/> [online]. October 1, 2013 [cit. 2019-02-16].
- [27] DOLEŽEL, Radovan, et al., 2015. *Veterinární gynekologie*. 2. vydání, Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita. ISBN 978-80-7305-761-9.
- [28] Estrální cyklus, *Náš chov* [online]. [cit. 2019-05-08]. Dostupné z: <https://www.naschov.cz/estralni-cyklus/>
- [29] ADLERCREUTZ H. 1990 Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest*. 50(Suppl): 210:3–23
- [30] BENNETAU-PELISSERO, Catherine, 2016. Risks and benefits of phytoestrogens. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 19(6), 477-483. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000326. ISSN 1363-1950. Dostupné také z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00075197-201611000-00013>
- [31] ANDERSON JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. 1995 Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*. 333:276–82.
- [32] MURKIES, Alice L., Gisela WILCOX a Susan R. DAVIS, 1998. Phytoestrogens. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 83(2), 297-303.
- [33] GUPTA C, PRAKASH D, GUPTA S. Phytoestrogens as pharma foods. *Adv Food Technol Nutr Sci Open J*. 2016; 2(1): 19-31.

- [34] LIU, Ren et al., 2019. Individual factors define the overall effects of dietary genistein exposure on breast cancer patients. *Nutrition Research*. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.03.015. ISSN 02715317. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0271531718314271>
- [35] Daidzein, *Sigmaaldrich* [online]. [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/16587?lang=en&ion=CZ>
- [36] Genistein, *Sigmaaldrich* [online]. [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/92136?lang=en&ion=CZ>
- [37] Kumestrol, *Sigmaaldrich* [online]. [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/27885?lang=en&ion=CZ>
- [38] SARASQUETE, Carmen, María ÚBEDA-MANZANARO a Juan B. ORTIZ-daidzein, in embryos of the zebrafish, *Danio rerio*. **211**, 57-67. DOI: 10.1016/j.cbpc.2018.05.012. ISSN 15320456. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1532045618300772>
- [39] FERREIRA-DIAS, G. et al., 2013. Coumestrol and its metabolite in mares' plasma after ingestion of phytoestrogen-rich plants: Potent endocrine disruptors inducing infertility. *Theriogenology*. **80**(6), 684-692. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2013.06.002. ISSN 0093691X. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093691X13002318>
- [40] KOVACS, Melinda. Animal and human health aspects of mycotoxins.: Literature review. *MAGYAR ALLATORVOSOK LAPJA*. 2012, **134**(7), 423-432.
- [41] HARČÁKOVÁ, Michaela et al., 2018. Nejvýznamnější mykotoxiny rodu *Fusarium*. *Chemické listy*. (112), 159-164.
- [42] Zearalenon, *Applichem* [online]. [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <http://labtime.ru/a79490025-zearalenon-d-biohimii-98-25-mg-applichem/p75170>
- [43] ČONKOVÁ, Eva et al., 2001. The effect of zearalenone on some enzymatic parameters in rabbits. *Toxicology Letters*. **121**(3), 145-149. DOI: 10.1016/S0378-4274(01)00312-5. ISSN 03784274. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427401003125>

- [44] ZATECKA, E. et al., 2014. *Reproductive Toxicology*. **45**, 20-30. DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.01.003. ISSN 08906238. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623814000045>
- [45] HOLOUBEK, Ivan a L. ČADOVÁ, 2000. Estrogeny v životním prostředí. *Klinická onkologie: zvláštní číslo*. 25-30.
- [46] MCLACHLAN, John A. a Steven F. ARNOLD, 1996. Environmental Estrogens Found internally, certain compounds are important biological signals: found in the environment, they can become just so much noise. *American Scientist*. 84(84), 452-461.
- [47] SEGNER, Helmut et al., 2013. Impact of environmental estrogens on Yfish considering the diversity of estrogen signaling. *General and Comparative Endocrinology*. **191**, 190-201. DOI: 10.1016/j.ygcen.2013.05.015. ISSN 00166480. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016648013002530>
- [48] Buněčná biologie, *Univerzita Palackého* [online]. [cit. 2019-04-09]. Dostupné z: http://inovace-mbb.upol.cz/files/vyukovy-portal/bunecna_biologie_2/kbb-bb2_11.pdf
- [49] HOLOUBEK, Ivan, Chemie životního prostředí III: Zemědělství a pesticidy. *Recetox* [online]. [cit. 2019-04-10]. Dostupné z: <http://www.recetox.muni.cz/res/file/prednasky/holoubek/chzp-iii/chzp-iii-pedosfera-08-zemedelstvi-a-pesticidy.pdf>
- [50] ROGAN, Walter J a Aimin CHEN, 2005. Health risks and benefits of bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT). *The Lancet*. **366**(9487), 763-773. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67182-6. ISSN 01406736. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605671826>
- [51] JARMAN, Walter M. a Karlheinz BALLSCHMITER, 2012. From coal to DDT: the history of the development of the pesticide DDT from synthetic dyes till Silent Spring. *Endeavour*. **36**(4), 131-142. DOI: 10.1016/j.endeavour.2012.10.003. ISSN 01609327. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160932712000634>

- [52] DDT, IRZ [online]. [cit. 2019-04-25]. Dostupné z: https://www.irz.cz/sites/default/files/latky/DDT_Karta_latky_11012019.pdf
- [53] DDT, Sigma-Aldrich [online]. [cit. 2019-03-07]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/supelco/40124?lang=en&ion=CZ>
- [54] SINGH, P., B. VOLGER a E. GORDON, 2014. Endosulfan. *Encyclopedia of Toxicology*. Elsevier, 341-343. DOI: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00141-X. ISBN 9780123864550. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012386454300141X>
- [55] OLSEN, ML a H SONTHEIMER, 2015. Iontové kanály v Glia. *Referenční modul v biomedicínských vědách*.
- [56] MENEZES, Ritesh G. et al., 2017. Endosulfan poisoning: An overview. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. **51**, 27-33. DOI: 10.1016/j.jflm.2017.07.008. ISSN 1752928X. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1752928X17300896>
- [57] CERRILLO, Isabel et al., 2005. Endosulfan and its metabolites in fertile women, placenta, cord blood, and human milk. *Environmental Research*. **98**(2), 233-239. DOI: 10.1016/j.envres.2004.08.008. ISSN 00139351. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935104001744>
- [58] Endosulfan, Sigma-Aldrich [online]. [cit. 2019-03-07]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/32015?lang=en&ion=CZ>
- [59] WARNER, Marcella et al., 2017. Prenatal DDT exposure and child adiposity at age 12: The CHAMACOS study. *Environmental Research*. **159**, 606-612. DOI: 10.1016/j.envres.2017.08.050. ISSN 00139351. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935117312306>
- [60] YAN, Jin et al., 2019. Different effects of α -endosulfan, β -endosulfan, and endosulfan sulfate on sex hormone levels, metabolic profile and oxidative stress in adult mice testes. *Environmental Research*. **169**, 315-325. DOI: 10.1016/j.envres.2018.11.028. ISSN 00139351. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935118306108>

- [61] MIKULA, Přemysl, Zdeňka SVOBODOVÁ a Miriam SMUTNÁ, 2005. Ftaláty: Toxikologie a bezpečnost potravin – recenze. *Czech J. Food Sci.* **23**(6), 217-223.
- [62] HEUDORF, Ursel, Volker MERSCH-SUNDERMANN a Jürgen ANGERER, 2007. Phthalates: Toxicology and exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* **210**(5), 623-634. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.07.011. ISSN 14384639. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463907001125>
- [63] HANIOKA, Nobumitsu et al., 2019. Hydrolysis of di(2-ethylhexyl) phthalate in humans, monkeys, dogs, rats, and mice: An in vitro analysis using liver and intestinal microsomes. *Toxicology in Vitro.* **54**, 237-242. DOI: 10.1016/j.tiv.2018.10.006. ISSN 08872333. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887233318304454>
- [64] RAMESH KUMAR, A. a P. SIVAPERUMAL, 2016. Analytical methods for the determination of biomarkers of exposure to phthalates in human urine samples. *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* **75**, 151-161. DOI: 10.1016/j.trac.2015.06.008. ISSN 01659936. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165993615002484>
- [65] KEDDERIS, G.L., 2010. Biotransformation of Toxicants. *Comprehensive Toxicology.* 2. USA: Elsevier Science, s. 137-151. ISBN 978-0-08-046884-6.
- [66] MOLINO, Chiara et al., 2019. In vitro evaluation of cytotoxic and genotoxic effects of Di(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) on European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) embryonic cell line. *Toxicology in Vitro.* **56**, 118-125. DOI: 10.1016/j.tiv.2019.01.017. ISSN 08872333. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887233318303953>
- [67] CHEN, Mei-Ying et al., 2019. Transgenerational impact of DEHP on body weight of *Drosophila*. *Chemosphere.* **221**, 493-499. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.12.193. ISSN 00456535. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653518325359>
- [68] HORÁK, Josef, 2002. *Dioxiny jako zdroj ohrožení životního prostředí.* (96), 863-868. ISSN Chemické listy.

- [69] KIRCHNER, Manfred et al., 2006. Concentration measurements of PCDD/F in air and spruce needles in the Bavarian forest and Bohemian forest (Sumava): first results: First results. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. **63**(1), 68-74. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2005.05.003. ISSN 01476513.
- [70] Documents for Recommended Toxicity Equivalency Factors for Human Health Risk Assessments of Dioxin and Dioxin-Like Compounds, *EPA* [online]. [cit. 2019-04-22]. Dostupné z: <https://www.epa.gov/risk/documents-recommended-toxicity-equivalency-factors-human-health-risk-assessments-dioxin-and>
- [71] Dioxin, *Ocean bites* [online]. [cit. 2019-04-26]. Dostupné z: <https://oceanbites.org/model-suggests-40-of-global-dioxin-emissions-end-up-in-the-oceans/>
- [72] Agent Orange and Cancer Risk, *Cancer* [online]. [cit. 2019-04-22]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/agent-orange-and-cancer.html>
- [73] HUDEC, Petr, 2010. *Dioxiny ve spolaně*. Praha.
- [74] BERTAZZI P.A., et al., Health consequences of the Seveso, Italy, accident, *Dioxins and health*, 2003 2nd ed Hoboken, NJ Wiley, 827-853
- [75] CONSONNI, D. et al., 2008. Mortality in a Population Exposed to Dioxin after the Seveso, Italy, Accident in 1976: 25 Years of Follow-Up. *American Journal of Epidemiology*. **167**(7), 847-858. DOI: 10.1093/aje/kwm371. ISSN 0002-9262. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwm371>
- [76] SHIELDS, Walter J., Sungwoo AHN a Laurel ROYER, [2014]. Atmospheric Fate and Behavior of POPs. *Environmental forensics for persistent organic pollutants*. Boston: Elsevier, s. 199-289. ISBN 978-0-444-59424-2.
- [77] DOMINGO, José L. et al., 2017. High cancer risks by exposure to PCDD/Fs in the neighborhood of an Integrated Waste Management Facility. *Science of The Total Environment*. **607-608**, 63-68. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.06.272. ISSN 00489697. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969717316947>
- [78] GODLIAUSKIENĖ, R. et al., 2012. Analysis of dioxins, furans and DL-PCBs in food and feed samples from Lithuania and estimation of human intake. *Food and*

- Chemical Toxicology*. **50**(11), 4169-4174. DOI: 10.1016/j.fct.2012.08.030. ISSN 02786915. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691512006102>
- [79] BABA, Toshiaki et al., 2018. Association of prenatal exposure to PCDD/Fs and PCBs with maternal and infant thyroid hormones: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Science of The Total Environment*. **615**, 1239-1246. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.09.038. ISSN 00489697. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004896971732380X>
- [80] Holoubek, I., a kol. Úvodní národní inventura persistentních organických polutantů v České republice. Projekt GF/CEH/01/003: ENABLING ACTIVITIES TO FACILITATE EARLY ACTION ON THE IMPLEMENTATION OF THE STOCKHOLM CONVENTION ON PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS (POPs) IN THE CZECH REPUBLIC. TOCOEN, s.r.o., Brno v zastoupení Konsorcia RECETOX – TOCOEN & Associates, TOCOEN REPORT No. 249, Brno, srpen 2003.
- [81] KOCOUREK, Vladimír, Jana HAJŠLOVÁ a Monika TOMIANOVÁ, 2003. *Přehled imisní zátěže agrárního ekosystému vybranými prioritními organickými polutanty*. Vědecký výbor fytosanitární a životního prostředí. Praha.
- [82] Polychlorované bifenyly, *Integrovaný registr znečištění* [online]. [cit. 2019-04-08]. Dostupné z: https://www.irz.cz/sites/default/files/latky/Polychlorovane_bifenyly_Karta_latky_1012019.pdf
- [83] WIMMEROVÁ, Soňa et al., 2011. Half-lives of serum PCB congener concentrations in environmentally exposed early adolescents. *Chemosphere*. **82**(5), 687-691. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.10.099. ISSN 00456535. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653510012725>
- [84] SONNEBORN, D. et al., 2008. Serum PCB concentrations in relation to locally produced food items in eastern Slovakia. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. **18**(6), 581-587.

- [85] Polychlorované bifenyly, *Euroclean* [online]. [cit. 2019-04-18]. Dostupné z: <https://euroclean.cz/slovník/polychlorovane-bifenyly/>
- [86] WIMMEROVÁ, Soňa et al., 2015. The spatial distribution of human exposure to PCBs around a former production site in Slovakia. *Environmental Science and Pollution Research*. **22**(19), 14405-14415. DOI: 10.1007/s11356-015-5047-9. ISSN 0944-1344. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s11356-015-5047-9>
- [87] STRÉMY, Maximilián et al., 2019. The spatial distribution of congener-specific human PCB concentrations in a PCB-polluted region. *Science of The Total Environment*. **651**, 2292-2303. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.10.123. ISSN 00489697. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004896971834004X>
- [88] BJERREGAARD, Peter et al., 2001. Exposure of Inuit in Greenland to Organochlorines Through the Marine Diet. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. **62**(2), 69-81. DOI: 10.1080/009841001455490. ISSN 1528-7394. Dostupné také z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/009841001455490>
- [89] POUSTKA, Jan, Jana HAJŠLOVÁ a Radek KAZDA, 2005. *Bromované retardátory hoření: environmentální xenoestrogeny*. Vědecký výbor fytosanitární a životního prostředí. Praha.
- [90] PETROVÁ, Šárka, Petr SOUDEK a Tomáš VANĚK, 2015. Retardanty hoření, jejich použití a vliv na životní prostředí. *Chemické listy*. (109), 679-686.
- [91] OCELKA, Tomáš et al., 2017. Zhášedce hoření, jejich výskyt v prostředí a metody měření. *Chemické listy*. (111), 149-155.
- [92] COVACI, Adrian et al., 2009. Analytical and environmental aspects of the flame retardant tetrabromobisphenol-A and its derivatives. *Journal of Chromatography A*. **1216**(3), 346-363. DOI: 10.1016/j.chroma.2008.08.035. ISSN 00219673. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021967308013630>
- [93] Tetrabrombisfenol A, *ResearchGate* [online]. [cit. 2019-03-17]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-tetrabromobisphenol-A-TBBPA-7_fig1_222403318
- [94] LIU, Kou et al., 2016. A review of status of tetrabromobisphenol A (TBBPA) in China. *Chemosphere*. **148**, 8-20. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2016.01.023. ISSN

00456535. Dostupné také z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653516300236>
- [95] Thyroxin, *YourHormones* [online]. [cit. 2019-03-18]. Dostupné z:
<http://www.yourhormones.info/hormones/thyroxine/>
- [96] SUN, Runxia et al., 2018. Hexabromocyclododecanes (HBCDs) in fish: Evidence of recent HBCD input into the coastal environment. *Marine Pollution Bulletin*. **126**, 357-362. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2017.11.040. ISSN 0025326X. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025326X17309979>
- [97] KOČÍ, Vladimír, 2012. Hexabromcyklododekan a životní prostředí. *Chemické listy*. (106), 1116-1121.
- [98] PENG, Xianzhi et al., 2009. Concentrations, transport, fate, and releases of polybrominated diphenyl ethers in sewage treatment plants in the Pearl River Delta, South China. *Environment International*. **35**(2), 303-309. DOI: 10.1016/j.envint.2008.07.021. ISSN 01604120. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412008001517>
- [99] LIU, Ranran et al., 2019. Comparing pollution patterns and human exposure to atmospheric PBDEs and PCBs emitted from different e-waste dismantling processes. *Journal of Hazardous Materials*. **369**, 142-149. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2019.02.029. ISSN 03043894. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304389419301591>
- [100] JULINOVÁ, Markéta, 2016. *Výskyt a vlastnosti polutantů: poznámky k vybraným kapitolám*. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. ISBN 978-80-7454-584-9.
- [101] VUONG, Ann M. et al., 2018. Exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and child behavior: Current findings and future directions. *Hormones and Behavior*. **101**, 94-104. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2017.11.008. ISSN 0018506X. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0018506X17303240>
- [102] ESKENAZI, B. et al, 2013. In utero and child hood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS study. *Environ. Health Perspect.*, 121, 257-262.

- [103] ZHANG, Hangjun et al., 2018. Differences in reproductive toxicity of TBBPA and TCBPA exposure in male *Rana nigromaculata*. *Environmental Pollution*. **243**, 394-403. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.08.086. ISSN 02697491. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749118316415>
- [104] MÜLLER, M.H.B. et al., 2016. Brominated flame retardants (BFRs) in breast milk and associated health risks to nursing infants in Northern Tanzania. *Environment International*. **89-90**, 38-47. DOI: 10.1016/j.envint.2015.12.032. ISSN 01604120. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412015301355>
- [105] DEKANT, Wolfgang a Wolfgang VÖLKEL. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: Methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2008, vol. 228, issue 1, s. 114-134.
- [106] Bisfenol A, *Sigmaaldrich* [online]. [cit. 2019-03-07]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/239658?lang=en&ion=CZ>
- [107] YANG, Oneyeol et al., 2015. Endocrine-disrupting Chemicals: Review of Toxicological Mechanisms Using Molecular Pathway Analysis. *Journal of Cancer Prevention*. **20**(1), 12-24. DOI: 10.15430/JCP.2015.20.1.12. ISSN 2288-3649. Dostupné také z: <http://www.jcpjournal.org/journal/view.html?doi=10.15430/JCP.2015.20.1.12>
- [108] MURRAY, T et al., 2007. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reproductive Toxicology*. **23**(3), 383-390. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.10.002. ISSN 08906238. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623806002632>
- [109] MOKRA, Katarzyna, Magdalena KOCIA a Jaromir MICHAŁOWICZ, 2015. Bisphenol A and its analogs exhibit different apoptotic potential in peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Food and Chemical Toxicology*. **84**, 79-88. DOI: 10.1016/j.fct.2015.08.007. ISSN 02786915. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691515300296>
- [110] ELMORE, S., 2007. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*. **35**(4), 495-516.

- [111] KOTYZA, Jan et al., 2009. LÉČIVA – „NOVÝ“ ENVIROMENTÁLNÍ POLUTANT. *Chemické listy*. **103**, 540-547.
- [112] MITRA, M.S. a B.K. PHILIP, 2014. Diethylstilbestrol. *Encyclopedia of Toxicology*. Elsevier, 143-145. DOI: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00449-8. ISBN 9780123864550. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123864543004498>
- [113] PATISAUL, Heather B. a Wendy JEFFERSON, 2010. The pros and cons of phytoestrogens. *Frontiers in Neuroendocrinology*. **31**(4), 400-419. DOI: 10.1016/j.yfrne.2010.03.003. ISSN 00913022. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091302210000257>
- [114] Chromozomové aberace, *Genetika-biologie* [online]. [cit. 2019-04-08]. Dostupné z: <http://www.genetika-biologie.cz/chromozomove-aberace>
- [115] BOSQUIAZZO, Verónica L. et al., 2013. Perinatal exposure to diethylstilbestrol alters the functional differentiation of the adult rat uterus. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. **138**, 1-9. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.011. ISSN 09600760. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076013000423>
- [116] OČENÁŠKOVÁ, Věra a Danica POSPÍCHALOVÁ, 2008. Syntetické mošusové látky v povrchových vodách České republiky. *VTEI: Vodohospodářské technicko-ekonomické infomace*. **50**(1), 1-4.
- [117] TAYLOR, Kathryn M, Marc WEISSKOPF a James SHINE, 2014. Human exposure to nitro musks and the evaluation of their potential toxicity: an overview. *Environmental Health*. **13**(1). DOI: 10.1186/1476-069X-13-14. ISSN 1476-069X. Dostupné také z: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-13-14>
- [118] Musk xylen, *Sigmaaldrich* [online], [cit. 2019-03-11]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/46383?lang=en&ion=CZ>
- [119] Musk keton, *Sigmaaldrich* [online], [cit. 2019-03-11]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/46377?lang=en&ion=CZ>
- [120] Galaxolid, *Sigmaaldrich* [online]. [cit. 2019-03-11]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/57524?lang=en&ion=CZ>

- [121] Tonalid, *Sigmaaldrich* [online], [cit. 2019-03-11]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/54730?lang=en&ion=CZ>
- [122] FAN, Ming et al., 2017. *Science of The Total Environment*. **599-600**, 771-779. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.05.036. ISSN 00489697. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969717311348>
- [123] UPADHYAY, Nabin et al., 2011. Synthetic musk emissions from wastewater aeration basins. *Water Research*. **45(3)**, 1071-1078. DOI: 10.1016/j.watres.2010.10.024. ISSN 00431354. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0043135410007190>
- [124] SHEK, W.M. et al., 2008. Synthetic polycyclic musks in Hong Kong sewage sludge. *Chemosphere*. **71(7)**, 1241-1250. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2007.11.069. ISSN 00456535. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004565350701541X>
- [125] FROMME, Hermann, Thomas OTTO a Konstanze PILZ, 2001. Polycyclic musk fragrances in different environmental compartments in Berlin (Germany). *Water Research*. **35(1)**, 121-128. DOI: 10.1016/S0043-1354(00)00233-5. ISSN 00431354. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0043135400002335>
- [126] ZHANG, Xiaolan et al., 2015. Occurrence and transport of synthetic musks in paired maternal blood, umbilical cord blood, and breast milk. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. **218(1)**, 99-106. DOI: 10.1016/j.ijheh.2014.08.005. ISSN 14384639. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463914000807>
- [127] STEINBERG, Pablo et al., 1999. Acute hepatotoxicity of the polycyclic musk 7-acetyl-1,1,3,4,4,6-hexamethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (AHTN). *Toxicology Letters*. **111(1-2)**, 151-160. DOI: 10.1016/S0378-4274(99)00176-9. ISSN 03784274. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427499001769>

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

α R, β R	Alfa receptor, Beta receptor
ABS	Akrylonitrilbutadienstyren
ADH	Adiuretin
AhR	Arylový uhlovodíkový receptor
AHTN	Tonalid
ACTH	Adrenokortikotropní hormon
ALP	Alkalická fosfatáza
ALT	Alaniaminotransferáza
AST	Aspartátaminotransferáza
BFRs	Bromované zpomalovače hoření
BMI	Body mass index
cAMP	Cyklický adenosinmonofosfát
cGMP	Cyklický guanosinmonofosfát
CRH	Kortikotropin
ČOV	Čistička odpadních vod
ČR	Česká republika
ČSR	Československo
DES	Diethylstilbestrol
DDT	Dichlordifenyltrichlorethan
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DEHP	Di-(2-ethylhexyl)-ftalát
E1	Estron
E2	Estradiol
E3	Estriol

EPA	Environmental Protection Agency
EREs	Estrogen response elements
ED	Endokrinní disruptor
ECHA	Evropská agentura pro chemické látky
EU	Evropská unie
FSH	Folikuly stimulující hormon
GnRH	Gonadoliberin
HBCD	Hexabromcyklododekan
HHCB	Galaxolid
HRE	Hormonresponsivní element
GABA	Kyselina gamaaminomáselná
GGT	Gama-glutamyltransferáza
LD	Laktátdehydrogenáza
LH	Luteinizační hormon
log K_{ow}	Rozdělovací koeficient oktanol – voda; míra lipofility
MEHP	Mono(2-ethylhexyl)-ftalát
MK	Musk keton
mRNA	„Mediátorová“ ribonukleová kyselina
MUSK	Mošusové (látky)
MX	Musk xylen
PBDE	Polybromované difenylethery (DekaBDE – dekabromovaný difenylether OktaBDE – oktabromovaný difenylether PentaBDE – pentabromovaný difenyether TetraBDE – tetrabromovaný difenylether)

PC	Počítač
PCBs	Polychlorované bifenyly
PCDDs	Polychlorované dibenzo-p-dioxiny
PCDFs	Polychlorované dibenzofurany
POPs	Perzistentní organické polutanty
PRL	Prolaktin
PVC	Polyvinylchlorid
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation od Chemicals
SRIH	Somatostatin
STH	Somatotropin
T3	Trijóthyronin
T4	Tetrajódthyronin (thyroxin)
TBBPA	Tetrabrombisfenol A
TCDD	2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin
TEF	Faktor toxického ekvivalentu
TEQ	Toxický ekvivalent
TRH	Thyreoliberin
TSH	Thyreotropin
TV	Televize
UGT	UDP-glukuronosyltransferáza
USA	Spojené státy americké
UV	Ultrafialové (záření)
ŽP	Životní prostředí

SEZNAM OBRÁZKŮ

- Obrázek č. 1 Schématické znázornění mechanismu účinku hormonů I. skupiny (steroidních hormonů a hormonů štítné žlázy) [14]
- Obrázek č. 2 Chemická struktura Estronu, Estradiolu a Estriolu [26]
- Obrázek č. 3 Chemická struktura Daidzeinu (vlevo) [35] a Genisteinu (vpravo) [36]
- Obrázek č. 4 Chemická struktura Kumestrolu [37]
- Obrázek č. 5 Chemická struktura Zearalenonu [42]
- Obrázek č. 6 Chemická struktura DDT [53]
- Obrázek č. 7 Chemická struktura Endosulfanu [58]
- Obrázek č. 8 Chemická struktura DEHP
- Obrázek č. 9 Chemická struktura 2,3,7,8 tetrachlordibenzo-p-dioxinu (TCDD) [71]
- Obrázek č. 10 Chemická struktura PCBs [85]
- Obrázek č. 11 BFRs – zdroje expozice/ cesty [91]
- Obrázek č. 12 Chemická struktura Tetrabrombisfenolu A [93]
- Obrázek č. 13 Chemická struktura Hexabromcyklododekanu
- Obrázek č. 14 Chemická struktura (obecně) polybromovaných difenyletherů (PBDE) [100]
- Obrázek č. 15 Chemická struktura Bisfenolu A [106]
- Obrázek č. 16 Chemická struktura Diethylstilbestrolu /DES/ (vlevo) a Estrogenu (vpravo)
- Obrázek č. 17 Chemická struktura přírodních mošusových látek [100]
- Obrázek č. 18 Chemická struktura Musk xylenu (MX) [118]
- Obrázek č. 19 Chemická struktura Musk ketonu (MK) [119]
- Obrázek č. 20 Chemická struktura Galaxolidu (HHCB) [120]
- Obrázek č. 21 Chemická struktura Tonalidu (AHTN) [121]

SEZNAM TABULEK

Tabulka č. 1 Žlázy s vnitřní sekrecí (hlavní producenti hormonů) [10] [11] [12]

Tabulka č. 2 Zdroje PCDDs a PCDFs unikajících do atmosféry [76]

Tabulka č. 3 Hodnoty rozdělovacího koeficientu oktanol-voda $\log K_{ow}$ PBDE [100]