

# Endokrinní disruptory – neviditelné škodliviny všude kolem nás

## Endocrine disruptors - invisible harmful substances everywhere around us

Tomáš Cajtham<sup>1,2</sup> | Zdena Křesinová<sup>1,2</sup>

### INFORMACE O ČLÁNKU

#### DOI

10.3260/ENTECHO.2018.11.003

#### HISTORIE

Datum doručení: 31.10.2017

Datum revize: 20.11.2018

Datum akceptace: 22.11.2018

#### AFILACE

<sup>1</sup> Mikrobiologický ústav AV ČR, v.v.i.

Vídeňská 1083

142 20 Praha 4

<sup>2</sup> Ústav pro životní prostředí

Přírodovědecká fakulta UK

Benátská 2

128 01 Praha 2

#### KLÍČOVÁ SLOVA

Endokrinní disruptory;  
mikropolutanty; bisfenol A;  
polychlorované bifenyly

#### KEYWORDS

Endocrine disruptors;  
micropollutants; bisphenol A;  
polychlorinated biphenyls

### SOUHRN

V posledních několika dekádách se objevují nové typy antropogenních kontaminantů, které se šíří životním prostředím. Často se jedná o látky, jejichž použití není nijak regulováno, avšak vědecké studie u řady z nich identifikovaly nebezpečné vlastnosti. Důležitou skupinou v těchto tzv. mikropolutantech tvoří látky s endokrinně disruptivním účinkem. Jedná se o rozsáhlou skupinu látek, které mohou významným rozsahem negativně ovlivňovat hormonální signální dráhy zvířat a lidí. Tato práce přináší základní přehled nejdůležitějších endokrinních disruptorů, a to jak ze skupiny nově se objevujících mikropolutantů převážně antropogenního původu, tak klasických perzistentních organických polutantů, u kterých byly dodatečně nalezeny endokrinně disruptivní účinky. Rovněž jsou uvedeny nejdůležitější látky přírodního původu. V práci jsou uvedeny základní principy endokrinní disrupce zahrnující jak agonistické, tak antagonistické působení. Práce slouží jako úvod do problematiky pro laickou i odbornou veřejnost a poukazuje na možná nebezpečí související s používáním těchto látek.

### SUMMARY

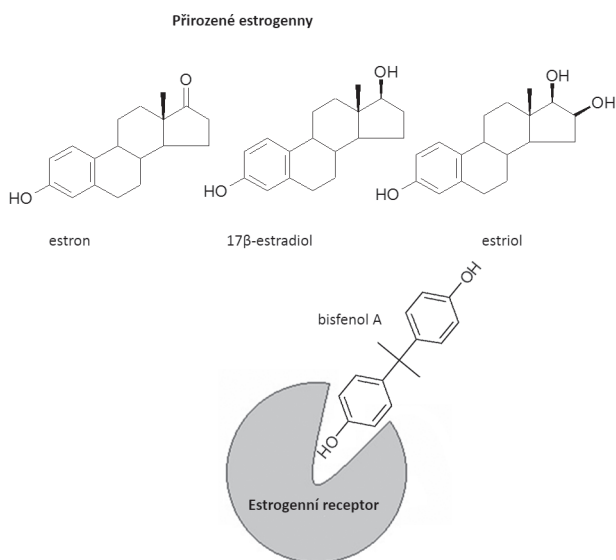
New types of anthropogenic contaminants have been detected in the environment during the last several decades. The use of these compounds is not often regulated; however, scientific studies have documented harmful properties in case of many of them. These so called micropollutants include an important group of compounds possessing endocrine disrupting properties. Endocrine disruptors represent compounds that are able to influence negatively hormonal signals of animals and human beings. This article brings an overview of the most relevant endocrine disruptors including anthropogenic pollutants, as well as classical persistent organic pollutants with lately documented disrupting properties. Natural endocrine disruptors are discussed too. The manuscript describes basic principles of endocrine disruption including agonistic and antagonistic mode of action. The paper is an introduction of this research subject for the public and describes possible harms related to the use of the compounds.

## 1 Úvod

S rozvojem lidské společnosti souvisí vývoj nových materiálů a chemických látek. V průběhu 20. století se však ukázalo, že řada těchto nových chemických látek se v přírodě nerozkládá a vykazuje při chronické expozici (dlouhodobém působení) toxické vlastnosti. Řada takových látek již byla zakázána a znečištěné oblasti jsou dekontaminovány. Jedná se například o DDT a polychlorované bifenyly (viz níže). V posledních několika desetiletích se však v životním prostředí objevily látky s novým mechanismem poškozování živočichů narušováním hormonálních signálů. Pro tuto vlastnost se nazývají endokrinní disruptory (z angličtiny: disrupt – narušit), tedy látky narušující endokrinní systém (Petrie et al., 2015). Tyto látky nevykazují přímo snadno pozorovatelné toxické účinky a jejich rozložitelnost je oproti zmíněným klasickým organickým polutantům (polutant – látka znečišťující životní prostředí) snazší. Pravděpodobně nejdůležitější hormonální signály narušované u lidí a živočichů cizorodými látkami se týkají schopnosti rozmnožování – estrogenní a androgenní hormonální dráhy (samičí a samčí pohlavní hormony) a regulační a vývojové dráhy štítné žlázy (thyroidní hormony a jejich regulace). Nutno podotknout, že narušení

těchto drah je nejlépe prozkoumáno, a proto o nich lze takto hovořit (Witorsch a Thomas, 2010).

Způsob toxicity endokrinních disruptorů může být různorodý, zejména se ale jedná o napodobování hormonů, tedy situaci, kdy látka je strukturálně podobná přirozenému hormonu a spouští falešný signál (Inoue et al., 2011). Zmíněné dráhy jsou spouštěné tzv. jadernými receptory, útvary sídlícími v jádrech buněk, a to podobným systémem jako se odemýká zámek. Receptor představuje zámek, který by měl být odemčen (spuštěn) pouze příslušným pasujícím klíčem (přirozeným hormonem; Colborn et al., 1997). Bohužel tyto zámky nejsou příliš dokonalé (zejména estrogenní receptor) a i strukturálně podobné látky ho mohou spustit (agonistické působení; Obrázek 1). Druhý případ představuje opak, kdy látka sice interaguje s receptorem (klíč se vejde do klíčové dírky), ale receptor není aktivován (s klíčem již nelze otočit). To pak představuje blokový receptor, který v systému chybí (antagonistické působení). Třetí případ představuje narušení regulace koncentrací (syntézy a rozkladu) a dopravení přirozených hormonů na místo působení. Například proteiny v krevním řečišti vážou a přepravují thyroïdní hormony. Pokud jsou obsazené nějakou cizorodou

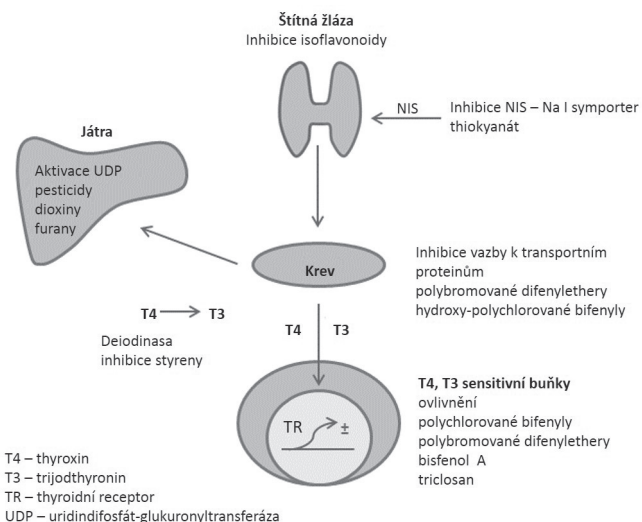


Obr. 1: Schematicky naznačené agonistické působení bisfenolu A

látkou, jejich kapacita pro dopravu hormonů klesá (Pearce a Braverman, 2009). Komplikovanost narušení signálů hormonů štítné žlázy je ukázáno na Obrázku 2.

Expozice endokrinními disruptory má různé důsledky v různých stádiích života. K vyvolání negativních efektů u dospělých jedinců je obvykle potřeba vyšší dávka disruptorů. U vyvíjejícího se organismu naopak může mít i krátká expozice nízké koncentraci závažnější dopady. Tímto způsobem působení se podobají přirozeným hormonům, které se v organismech také vyskytují ve velmi nízkých (nanomolárních) koncentracích (Adeel et al., 2017). Načasování expozice hraje také důležitou roli v působení endokrinních disruptorů na organismus. U lidí ve fetálním (od 3. měsíce po oplození do narození dítěte) a raně postnatálním období (zhruba do konce 1. měsíce po narození) je obvykle vyšší citlivost k rušivým hormonálním vlivům a je dána především velkými anatomickými i fyziologickými změnami, které v tomto období probíhají. Protože dochází k pohlavní diferenciaci a k vývoji mozku, který je zprostředkován právě thyroïdními hormony, jsou organismy v této fázi velice citlivé na látky ovlivňující/napodobující pohlavní a thyroïdní hormony. Dalším kritickým obdobím pak může být dětství a puberta (Bigsby R et al., 1999; Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

První studie přítomnosti farmak a lidských hormonů v životním prostředí pochází ze 70.-80. let (Aherne et al., 1985), avšak tehdy detekovaná stopová množství endokrinně aktivních látek nezbuzovala velkou pozornost, až do doby zjištění negativního vlivu přítomnosti syntetické antikoncepce v životním prostředí na vodní živočichy (Snyder a Mulder, 2001). Pro nově se objevující polutanty se často používá souhrnné označení mikropolutanty. Ačkoliv se často jedná o běžně používané a vyskytující se látky, vzhledem k jejich způsobu toxického účinku mohou být nebezpečné i při velmi nízkých koncentracích. Tyto látky se také v prostředí nacházejí ve velmi nízkých koncentracích, což je způsobeno jejich schopností šířit se prostředím, ať už vodou nebo adsorbované na malých polétavých částicích. Díky jejich všudypřítomnosti a nízkým koncentracím se velmi často označují jako tzv. mikropolutanty. Samotný název je odvozen od extrémně nízkých (mikro) koncentrací nacházených v životním prostředí (v řádu nanogramů až mikrogramů na litr). A řada nově se objevujících endokrinních disruptorů patří právě do této skupiny. V podstatě až pokrok v laboratorních analýzách umožnil detekci přítomnosti mikropolutantů v prostředí a jejich všudypřítomnost. Nemusí se vždy jednat o úplně nové produkované látky, ale spíše nově detekovatelné látky v životním prostředí a nově objevené souvislosti s některými biologickými, popř. toxickými účinky.



Obr. 2: Schematicky naznačené působení thyroïd ED (Pearce and Braverman, 2009)

Obecně s látkami, které řadíme mezi mikropolutanty, se setkáváme v řadě výrobků, které používáme denně, v tzv. produktech osobní péče (opalovací krémy, deodoranty, antimikrobiální přípravky, ústní vody, zubní pasty atd.). Důležité mikropolutanty jsou rovněž léčiva, kterých se používá velké množství, obtížněji se rozkládají, nebo jsou biologicky vysoce aktivní (např. protizánětlivá léčiva, antibiotika, chemoterapeutické přípravky, psychofarmaka apod.). V neposlední řadě výrobky a nové materiály používané v domácnostech, v průmyslu a v zemědělství obsahují často aktivní látky, ne přísady, které jsou přírodě neznámé (rostlinolékařské produkty, insekticidy, čistící a desinfekční přípravky, ale také elektronika, hračky, nádobí, barvy, rozpouštědla, povrchové aktivní látky, prekurzory pro následnou syntézu, pryskyřice, mazadla, těžké kovy atd.) (Petrie et al., 2015; Sousa et al., 2018). Příklady nejběžnějších mikropolutantů z řady endokrinních disruptorů a jejich použití jsou uvedeny v Tabulce 1.

## 2 Trocha historie endokrinních disruptorů

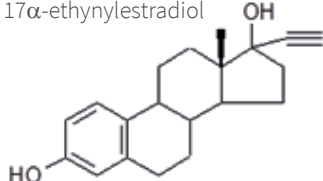
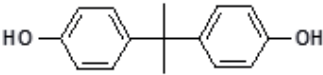
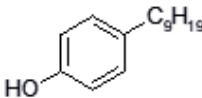
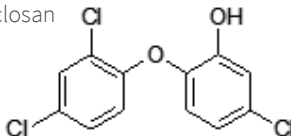
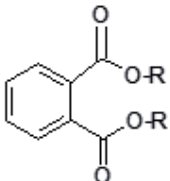
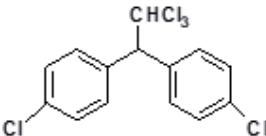
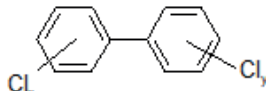
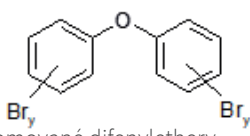
### 2.1 Diethylstilbestrol

Fenomén endokrinních disruptorů není vůbec nová záležitost a u řady zakázaných zdraví škodlivých látek se mechanismus jejich toxických účinků později vysvětlil narušením hormonálních signálů. Klasickým historickým případem je estrogenní léčivo diethylstilbestrol (DES), které se používalo od 40. let jako antikoncepční přípravek a také jako lék proti nechtěným potratům. Trvalo řadu let, než se prokázalo, že tato látka způsobuje vzácné typy rakoviny vagíny a abnormality ve tvaru dělohy takto donošeným dívkám. Navíc tyto ženy z druhé generace měly značně snížené schopnosti donosit svůj plod a projevila se u nich celá řada dalších vážných chorob, a to včetně snížené plodnosti mužů a zvýšené pravděpodobnosti nesestoupení varlat (Harris a Waring, 2012; Laronda et al., 2012). DES je samozřejmě estrogen, ale ukázalo se také, že aktivuje estrogenní signální dráhu, vedoucí k epigenetické změně dědičné informace, která se právě projevuje na další generaci a je nalézána v tkáních rakoviny prsu (Doherty et al., 2010; Hsu et al., 2009).

### 2.2 DDT

Ještě podstatně starší je příběh DDT. To je typická látka, u které se zjistily chronické toxické účinky po dlouhé době používání a která představuje klasické typy organických polutantů. Dnes patří na seznam tzv. perzistentních organických polutantů a v zemích, které přistoupi-

Tabulka 1: Příklady nejběžnějších mikropolutantů z řady endokrinních disruptorů a jejich použití

Třída	Zástupci	Původ/použití	Schématické struktury nejdůležitějších zástupců
<b>Syntetické hormony</b>	17 $\alpha$ -ethynylestradiol, diethylstilbesterol, mestranol, norgestrel, 19-norethindron	Součást substituční hormonální léčby a antikoncepčních přípravků	17 $\alpha$ -ethynylestradiol 
<b>Bisfenoly</b>	bisfenol A, bisfenol F, bisfenol C, bisfenol AF, bisfenol S atd.	Bisfenol A (také BPA) jedna z nejvíce produkovaných syntetických látek na světě – roční produkce v roce 2011 4,6 miliónů tun. Prekurzor v plastovém průmyslu (DVD, lahve na vodu, plastové nádoby, sportovní vybavení, mobilní telefony atd.).	bisfenol A  bisfenol A
<b>Surfaktanty</b>	nonylfenoethoxylát, oktylfenol-ethoxylát a jejich metabolity nonylfenol a oktylfenol	Uvedeny na seznamu prioritních látek EU – výroba a distribuce je v zemích EU zakázána. Výroba pryskyřic, využití jako tenzidů a aditiv plastů	nonylfenol 
<b>Produkty osobní péče</b>	triclosan, methyl-, ethyl-, propyl- a butylparaben	Využití v kosmetickém průmyslu a přípravkách pro osobní hygienu jako konzervanty (parabeny) a antimikrobiální látky (triclosan, též označován jako irgasan)	triclosan 
<b>Ftaláty</b>	butylbenzylftalát, di-n-butylftalát, di-(2-ethylhexyl)ftalát atd.	Aditiva (změkčovadla) plastů, součást detergentů a pryskyřic. Použití některých ftalátů je omezeno nařízením EU	ftaláty 
<b>Pesticidy</b>	DDT, deltametrin, karbofuran, atrazine, lindan, vinklozolin, aldrin, hexachlorbenzen	Insekticidy, herbicidy a fungicidy využívané v zemědělství. Řada z nich již zakázána (např. DDT, aldrin)	DDT 
<b>Polychlorované bifenyly</b>	Delor 103, bakteriální metabolity chlorbenzoové kyseliny	Součást olejů do výměňkových stanic, lubrikantů atd., použití v ČR zakázáno od roku 1984	polychlorované bifenyly 
<b>Bromované retardátory hoření</b>	polybromované difenylethery, tetrabrombisfenol A atd.	Využití jako prevence požárů v elektronických přístrojích, izolaci domů, nábytku, textilu atd. Některé jsou zakázány legislativou EU	polybromované difenylethery 

ly na Stockholmskou konvenci, se nesmí používat. DDT s chemickým názvem 1,1,1-trichlor-2,2-bis(4-chlorfenyl)ethan bylo objeveno už v 19. století. Na začátku 20. století objevil švýcarský chemik Paul Hermann Miller insekticidní vlastnosti DDT a tato látka se začala masivně vyrábět a používat na likvidaci moskytů v tropických oblastech. Za objev pesticidních vlastností byla dokonce zmíněnému chemikovi udělena Nobelova cena. DDT bylo velmi populární a bylo používáno v kritických oblastech, kde hrozil přenos závažných chorob hmyzem, například za 2. světové války či následně v tropických džunglích, kde se podařilo výrazně snížit riziko malárie. Do začátku 70. let byly vyrobeny cca 2 miliony tun DDT. DDT zachránilo pravděpodobně mnoho lidských životů (Mnzava et al., 2015), avšak došlo k jeho významnému naduží-

vání v oblastech, kde ho nebylo tolik potřeba, například v amerických národních parcích. Americká bioložka a publicistka Rachel Carsonová si velkou spotřebu DDT dala do souvislosti s úbytkem dravých ptáků, zejména orlů. Tato bioložka poprvé naznačila potenciální hrozby necíleného a neuváženého používání nových chemických látek, které jsou používány pro úpravy složek životního prostředí, a eventuelní katastrofální následky, které toto chování může přinést. Svoje obavy a vize popsala v knize „Mlčící jaro“ (Carson, 1962), za kterou sklídila značnou kritiku ze strany zástupců chemického průmyslu. Její závěry však byly následně vyhodnoceny jako správné a vedly k omezení používání pesticidů a vytvoření amerického federálního úřadu pro ochranu životního prostředí (US EPA). Samotný efekt DDT na dravé ptáky byl částečně

vysvětlen později a dodnes není do detailů objasněn. Toto působení je souhrnem vlastností DDT, které se dnes již sledují, ale které nebyly v tehdejší době uvažovány. DDT je silný insekticid, tedy látka významně toxická pro hmyz, ale na živočichy většinou nepůsobí akutně toxicky (jedovatost s rychlým účinkem; používalo se např. na hubení vší). Tato látka se ovšem v přírodě velmi obtížně rozkládá (je tzv. perzistentní) a jen velmi málo se rozpouští ve vodě. To také znamená, že její živé organismy velmi obtížně vylučují a neumí ho v tělech přeměnit na látku rozpustnější, tak jak to dělají s jinými toxickými látkami. Tyto vlastnosti způsobují nejen hromadění škodliviny v těle živočichů (tzv. bioakumulace), ale rovněž způsobují další hromadění v těle jeho predátora, který je v potravním řetězci výše (tzv. biomagnifikace). Protože draví ptáci jsou na vrcholu potravní pyramidy, koncentrace dosažená v jejich tělech je mnohonásobně vyšší než u primárně kontaminovaných jedinců. Pokud např. ryba pozře 1000 komárů s určitým množstvím DDT v těle, všechno toto množství zůstane v těle zmíněné ryby. Dravý pták uloví 1000 ryb a rovněž všechno DDT z jejich těl se uloží v jeho těle. Dále se ukázalo, že DDT má zvláštní vliv na hormonální řízení syntézy skořápek vajec, kdy zeslabené skořápky vedly k tomu, že samice si při hnízdění vejce rozsedávaly. DDT se přesto částečně v přírodě přeměňuje, ale pouze na dva velmi podobné produkty (DDE a TDE), avšak tyto 3 látky dále velmi dlouhou dobu perzistují (tedy zůstávají nezměněny). Bohužel se v dalších studiích ukázalo, že jeden z nich brání správnému fungování samčích pohlavních hormonů, což vede k sníženému počtu spermií u samců a dalším dysfunkcím (Luccio-Camelo a Prins, 2011), což dokazuje nebezpečnost i pro lidi.

### 2.3 Polychlorované bifenyly – PCB

Dalšími typickými zástupci endokrinních disruptorů jsou polychlorované bifenyly. Tyto látky se vyráběly od třicátých let ve směsích a díky jejich zajímavým vlastnostem se používaly v mnoha technických odvětvích. Jedná se o skupinu 209 látek, které jsou z chemického hlediska velmi odolné a stálé a které se jen obtížně rozkládají. Díky jejich chemické stálosti a dalším vlastnostem, jako je jejich schopnost vést teplo, ačkoliv jsou to výborné elektrické izolanty, používaly se masivně jako chladicí kapaliny ve velkých transformátorech, v některých je můžeme nalézt dodnes. Dále se používaly jako hydraulické kapaliny, přidávaly se do impregnačních nátěrů, používaly se jako lak na nábytek apod.

Celkově jich před zákazem v roce 1984 v tehdejší Československu bylo vyrobeno cca 22 000 tun (1,5 milionu tun ve světě) a více než 50 % uniklo do životního prostředí. Vzhledem k jejich nízké rozpustnosti ve vodě se předpokládalo, že PCB nemají na organismy významnější vliv. Ukázalo se ale, že po dlouhodobém působení způsobují zdravotní problémy, a to se projevilo nejdříve u pracovníků v provozech, kde se PCB vyráběly. Kožní vyrážka, kterou trpěli, se označuje jako chlorakné. Ačkoliv se o jejich škodlivosti vědělo již od šedesátých let a západní země zakázaly výrobu v roce 1974, v tehdejší Československu došlo k témuž až o 10 let později a v post-sovětských zemích až na přelomu 21. století. Stejně jako u DDT se následně ukázalo, že PCB narušují imunitní a endokrinní systém, a jejich chronickou toxicitu lze vysvětlit tím, že jsou to endokrinní disruptory (Svobodová et al., 2009).

## 3 Současné endokrinní disruptory

### 3.1 Přírodní látky

Mezi látky, které mohou narušovat hormonální rovnováhu v těle lidí nebo živočichů, patří samozřejmě i celá řada látek přírodního původu. Jedná se zejména o látky, které se vyskytují přirozeně nebo kontaminují potraviny a rovněž se vyskytují v odpadních vodách, ale i ve vodách, které odcházejí jako vyčištěné z čistíren odpadních vod. Nutno ovšem podotknout, že ačkoliv se mohou lokálně vyskytovat ve zvýšené koncentraci, z celkového hlediska nepředstavují takový problém pro životní prostředí, neboť se jedná o přirozené látky, které mají oproti

syntetickým cizorodým sloučeninám v přírodě celou řadu rozkladných mechanismů (Cajthaml, 2015; Křesinová et al., 2009).

Typickými přirozenými látkami s hormonální aktivitou jsou například tzv. fytoestrogeny, tedy látky rostlinného původu, které napodobují samičí pohlavní hormony. Patří mezi ně například fytoestrogeny: genistein, daidzein, matairesol, biochanin A, enterodiol, enterolacton. Tyto látky jsou strukturně podobné steroidním hormonům a vyskytují se např. v sójových bobech a produktech z nich (tofu, tempeh). Dalšími zástupci přírodních látek jsou mykoestrogeny zearalenon a jeho metabolity, tedy mikrocyklické toxiny produkované houbou rodu *Fusarium*. Jedná se vlastně o plísňové kontaminanty potravin, jako jsou kukuřice a obilí (Cajthaml a Křesinová, 2016).

Další důležitou skupinou, která se vyskytuje ve vodách, jsou přirozené pohlavní steroidní hormony, které vylučují ve větším množství zejména hospodářská zvířata a lidé. Tyto hormony jsou obecně zodpovědné za správný vývoj a funkci pohlavních orgánů, vývoj specifických sekundárních pohlavních znaků, sexuální chování, citění a genderově specifické chování. Mezi mužské pohlavní hormony (androgeny) patří testosteron a mezi ženské pohlavní hormony (estrogeny) patří 17 $\alpha$ -estradiol, estriol, estron a progesteron (neřadí se mezi estrogeny, ale mezi progestiny). Jejich vliv může být spíše patrný u vodních živočichů, kteří jsou vystaveni zdrojům ve formě vody odcházející z čistíren odpadních vod (Křesinová et al., 2009). Přirozené hormony jsou samozřejmě mnohem silnější ve vyvolávání hormonálních signálů než například všudypřítomný bisfenol A (viz níže), ale ten se zase vyskytuje i v přečištěných vodách v koncentracích až 1000 x vyšších (Křesinová et al., 2018).

## 4 Syntetické endokrinní disruptory antropogenního původu

Syntetické endokrinní disruptory antropogenního původu (vyráběné člověkem) jsou bohužel všude kolem nás. Mnoho látek, které uvádíme do každodenního používání, se posléze ukáží jako látky narušující nějakým způsobem hormonální rovnováhu. Po určité době výrobci buď dobrovolně nahrazují tyto látky jinými, méně prozkoumanými, nebo dojde k jejich zákazu a rovněž jsou nějak nahrazeny. Nicméně v řady těchto novějších látek se ukáží po čase další potencionální hrozby, včetně endokrinně disruptivního působení.

Endokrinně estrogení disruptivní účinky byli potvrzeni například u alkylfenolů, látek s estrogení aktivitou schopnou narušovat hormonální systém (Colborn et al., 1996). Alkylfenoly jsou používány při syntéze detergentů (alkylfenol polyethoxyláty) a jako antioxidanty. Mezi nejpoužívanější patří nonylfenol ethoxyláty, které jsou produkovány a využívány ve velkých množstvích po celém světě, jako neiontové surfaktanty. Tyto látky způsobují významné environmentální problémy, neboť ačkoliv samotné detergenty nejsou estrogení, tak zpracování průmyslové a městské odpadní vody v čistírnách nevede k jejich kompletní degradaci, ale k uvolnění struktury nonylfenolů a oktylfenolů vykazujících estrogení aktivitu. Nicméně alkylfenoly patří spíše mezi snáze odbouratelné látky (Křesinová et al., 2009). Nonylfenol napodobuje přirozené estrogeny, což objasňuje proč je jeho přítomnost spojována s feminizací vodních organismů, poklesem rybí plodnosti a snížením množství přežívajících juvenilních jedinců (Lavado et al., 2004). Nonylfenoly a oktylfenoly jsou dnes uvedeny na seznamu prioritních látek Evropské Unie. Výroba a distribuce je v zemích EU zakázána, mohou se ale dovážet jako součást výrobků a materiálů. Avšak i v tomto bodě se mění situace a například nařízením Komise (EU) 2016/26 se nesmí uvádět na trh po 3. únoru 2021 textilní výrobky obsahující nonylfenol ethoxyláty.

Bisfenol A [2,2-bis(4-hydroxyfenyl) propan], je hlavní surovina užívaná při chemických syntézách průmyslových polymerů jako jsou polykarbonáty, epoxy-pryskyřice, fenol-pryskyřice, polyestery a polyakryláty. Je řazen mezi látky environmentálně škodlivé a rovněž endokrinně disruptivní. Zároveň je to co do množství jedna z nejvíce vyráběných

látek na světě (4 miliony tun), kdy okolo 100 tun se uvolní do životního prostředí (Hošková et al., 2017). Bisfenol A se může uvolňovat z konzerv s vnitřním povrchem z epoxydových pryskyřic a z polykarbonátů a kontaminovat tak potraviny. Může se také uvolňovat z materiálů používaných ve stomatologii (pryskyřice, plomby) a používá se často jako prekurzor v plastovém průmyslu (DVD, láhve na vodu, plastové nádoby, sportovní vybavení, mobilní telefony atd.). Vzhledem k těmto expozičním cestám představuje bisfenol A v současné době nejvýznamnější endokrinní disruptivní kontaminaci pro člověka. Dle směrnice komise 2011/8/EU se nesmí vyskytovat v plastových kojeneckých lahvích. Plastové výrobky vyrobené bez bisfenolu A bývají označeny BPA FREE. Bohužel i v tomto případě se zdá, že náhrada bisfenolu A vede k používání bisfenolu S, u kterého sice není provedeno tolik studií, nicméně z již publikovaných prací je zřejmé, že i tato látka představuje značné riziko pro vývoj plodu (Žalmanová et al., 2017).

Velkou diskuzi budí již dlouhou dobu syntetický antikoncepční steroid, 17 $\alpha$ -ethynylestradiol, který patří mezi chemikálie se silnými estrogenními účinky. Tato látka je odvozená od hlavního estrogenu – 17 $\beta$ -estradiolu, ale má 2,2 $\times$  silnější estrogenní účinek. Ačkoliv jeho koncentrace v tabletkách poklesla v posledních letech z dříve používaných 50  $\mu$ g na 20  $\mu$ g, je stále považován za „zlatý standard“ antikoncepčních látek. Během posledních let je mu věnována značná pozornost, především díky jeho výskytu v povrchových vodách, po průchodu běžným čistícím procesem v čistírnách odpadních vod, a potencionálně následným negativním efektem na vývoj a reprodukci ryb, divoce žijících zvířat a lidí (Cajthaml et al., 2009; Tyler et al., 1998). 17 $\alpha$ -ethynylestradiol je důležitou složkou orální antikoncepce. Tato látka je v těle metabolizována na její konjugáty s kyselinou glukuronovou a vylučována močí. Tyto konjugáty kyseliny glukuronové jsou následně při zpracování splaškové vody aktivovaným kalem hydrolyzovány glukuronidázou, produkovanou mikroorganismy, zpět na formu syntetického estrogenu a kyselinu glukuronikovou. 17 $\alpha$ -ethynylestradiol je na rozdíl od přirozených estrogenů špatně odbouráván v procesu čištění vod a stejně tak i v přírodě. Jeho stopové koncentrace bývají nalézány v povrchových vodách (Cajthaml et al., 2009).

Dalšími identifikovanými velmi dobře známými estrogenními endokrinními disruptory jsou chemikálie užívané ve velkých objemech jako plasticizéry – benzylbutylftalát, dibutylftalát a další typy esterů kyseliny ftalové. Používají se zejména jako aditiva (změkčovadla) plastů a jsou součástí detergentů a pryskyřic. Použití některých ftalátů je omezeno nařízením EU při výrobě dětských hraček a medicínálních pomůcek (EEC 1907/2006 a 2015/863). Ftaláty můžeme nejčastěji nalézt jako změkčovadla podlahových krytin na bázi PVC, u nichž je expozice ve vnitřním prostředí doložena detekcí dimethyl, diethyl, benzylbutyl, diisononyl, and diisodecyl esterů v moči (Wormuth et al., 2006).

Relativně novým rizikem pro životní prostředí a zdraví lidské populace jsou látky ze skupiny zpomalovačů hoření (z angličtiny „brominated flame retardants“). Tyto látky nás totálně obklopují, neboť se používají jako aditiva do rozličných produktů a materiálů, které se běžně užívají v domácnostech (bytové textil, elektronika, čalounění, nábytek, tepelné izolace atd.). Nacházejí také značné uplatnění v mnoha odvětvích průmyslu, především ve zpracování plastů a umělých hmot. Jejich schopnost zhaset plamen dala podnět k jejich rozsáhlému používání. Při počátečním zahřátí dochází k uvolňování bromidového iontu, který zhasí a zpomaluje oxidativní proces hoření. Je ovšem nutné podotknout, že používání téměř ve všech materiálech, které nás obklopují, je mnohdy diskutabilní, neboť tyto látky nemohou kompletně zabránit požáru, avšak při probíhajícím požáru se produkuje zvýšené množství oxidu uhelnatého a kouře, což významně zvyšuje riziko udušení jak postižených, tak hasičů (DiGangi et al., 2010). Skupinu bromovaných zhasičů tvoří značně strukturně odlišné sloučeniny. Původně byly používány polybromované bifenyly, avšak jejich použití je již zakázáno a v současnosti se používají látky tetrabrombisfenol A a polybromované difenylethery. Postupně se ukazuje, že řada z nich má dopad na lidské zdraví a životní prostředí (často jsou

to endokrinní disruptory), a jak již bylo zmíněno, mnoho z nich tedy bylo legislativně zakázáno (Ezechiáš et al., 2014, 2012). Některé jsou již zařazeny na seznam perzistentních organických polutantů podle Stockholmské konvence. Například penta a oktobromované bifenyly, které nahradily bifenyly, jsou dnes již také zakázané (EU Directive 2003/11/EC). Hexabromcyklodekan je na seznamu již také, ale má prozatím výjimku pro použití v izolačním polystyrénu. Bohužel se ukazuje, že i používání bromovaných látek, u kterých se předpokládaly lepší environmentální vlastnosti než u chlorovaných analogů, má rovněž svá rizika. Ačkoliv se předpokládalo, že tyto látky se z materiálů neuvolňují, ukázalo se, že postupně zamořují nejen blízké okolí, ale putují i na velmi velkou vzdálenost, takže byly detekovány například i v tkáních živočichů žijících v Barentsově moři (Montie et al., 2010). Navíc jsou rovněž značně perzistentní a v přírodě se téměř nerozkládají (Ezechiáš et al., 2014).

## 5 Závěr

Endokrinní disruptory, látky s různou strukturou a schopností ovlivňovat hormonální systém, se díky nedostatečným čistícím mechanismům běžně vyskytují v životním prostředí. Další forma expozice jsou materiály a výrobky, které nás obklopují a ze kterých se endokrinní disruptory uvolňují. Jedná se biologicky aktivní látky, které mají schopnost vyvolat negativní efekt již při velmi malých koncentracích a výskyt těchto látek v životním prostředí tak představuje hrozbu nejen pro citlivé vodní organismy, ale následně i pro volně žijící zvíř, člověka i celý ekosystém. Během posledních 15 let bylo publikováno mnoho prací zabývajících se výskytem ED v životním prostředí. Z prací, týkajících se odpadních vod vyplývá, že čistírny odpadních vod nejsou schopné tyto látky účinně degradovat a mnohdy během procesu čištění dochází pouze k přesunu na jinou environmentální matici, např. sorpcí na aktivovaný kal, který se mnohdy používá jako hnojivo. ED se v životním prostředí vyskytují v koncentracích pohybujících se od ng po  $\mu$ g na litr vody či gram pevné matrice a jejich stanovení vyžaduje velmi selektivní a citlivé analytické metody. Avšak i tyto nízké koncentrace mohou představovat rizika pro živočichy. Pokud se zaměříme na historické souvislosti používání nově syntetizovaných látek, je zřejmé, že lidstvo se příliš nepoučilo. Při hodnocení rizik, je vždy potřebné uvažovat nejen, působení jednotlivých látek, ale rovněž jejich celkovou produkci a zejména jejich osud v životním prostředí, a to včetně (ne)existence přirozených rozkladných mechanismů, které výrazně ovlivňují perzistenci látek v prostředí, nebo jejich rozklad.

Tato práce vznikla za podpory projektu GAČR 17-15678Y a Centra dynamiky geosféry (UNCE/SCI/006).

## 6 Literatura

- Adeel, M.; Song, X.; Wang, Y.; Francis, D.; Yang, Y., 2017. *Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review*. Environment International 99, 107–119. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.12.010>
- Aherne, G. W.; English, J.; Marks, V., 1985. *The role of immunoassay in the analysis of microcontaminants in water samples*. Ecotoxicology and Environmental Safety 9(1), 79–83. [https://doi.org/10.1016/0147-6513\(85\)90037-5](https://doi.org/10.1016/0147-6513(85)90037-5)
- Bigby R; Chapin R E; Daston G P; Davis B J; Gorski J; Gray L E; Howdeshell K L; Zoeller R T; vom Saal F S, 1999. *Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development*. Environmental Health Perspectives 107(suppl 4), 613–618. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107s4613>
- Cajthaml, T., 2015. *Biodegradation of endocrine-disrupting compounds by ligninolytic fungi: mechanisms involved in the degradation*. Environmental Microbiology 17(12), 4822–4834. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12460>

- Cajthaml, T.; Křesinová, Z., 2016. *Hormonální látky kolem nás: hrozba 21. století*. Academia, Praha.
- Cajthaml, T.; Křesinová, Z.; Svobodová, K.; Sigler, K.; Řezanka, T., 2009. *Microbial transformation of synthetic estrogen 17 $\alpha$ -ethinylestradiol*. Environmental Pollution, Persistent Organic Pollutants in Mountainous Areas 157(12), 3325–3335. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.06.027>
- Carson, R., 1962. *Silent spring*. Houghton Mifflin, Boston.
- Colborn, T.; Dumanoski, D.; Myers, J. P., 1997. *Our stolen future: Are we threatening our fertility, intelligence, and survival?—a scientific detective story*, First Printing edition. ed. Plume, New York.
- Colborn, T.; Dumanoski, D.; Myers, J. P., 1996. *Hormonal sabotage*. Natural History 105(3), 42–40.
- Diamanti-Kandarakis, E.; Bourguignon, J. P.; Giudice, L. C.; Hauser, R.; Prins, G. S.; Soto, A. M.; Zoeller, R. T.; Gore, A. C., 2009. *Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement*. Endocrine reviews 30(4), 293–342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>
- DiGangi, J.; Blum, A.; Bergman, Å.; Wit, C. A. de; Lucas, D.; Mortimer, D.; Schecter, A.; Scheringer, M.; Shaw, S. D.; Webster, T. F., 2010. *San Antonio statement on brominated and chlorinated flame retardants*. Environmental Health Perspectives 118(12), A516–A518. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003089>
- Doherty, L. F.; Bromer, J. G.; Zhou, Y.; Aldad, T. S.; Taylor, H. S., 2010. *In utero exposure to Diethylstilbestrol (DES) or Bisphenol-a (BPA) increases EZH2 expression in the mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer*. HORM CANC 1(3), 146–155. <https://doi.org/10.1007/s12672-010-0015-9>
- Ezechiáš, M.; Covino, S.; Cajthaml, T., 2014. *Ecotoxicity and biodegradability of new brominated flame retardants: A review*. Ecotoxicology and Environmental Safety 110, 153–167. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.08.030>
- Ezechiáš, M.; Svobodová, K.; Cajthaml, T., 2012. *Hormonal activities of new brominated flame retardants*. Chemosphere 87(7), 820–824. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.12.049>
- Harris, R. M.; Waring, R. H., 2012. *Diethylstilboestrol—A long-term legacy*. Maturitas 72(2), 108–112. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.03.002>
- Hošková, K.; Nevorál, J.; Žalmanová, T., 2017. *Nebezpečný bisfenol*. Vesmír 96, 322–326.
- Hsu, P.-Y.; Deatherage, D. E.; Rodriguez, B. A. T.; Liyanarachchi, S.; Weng, Y.-I.; Zuo, T.; Liu, J.; Cheng, A. S. L.; Huang, T. H.-M., 2009. *Xenoestrogen-induced epigenetic repression of microRNA-9-3 in breast epithelial cells*. Cancer Res 69(14), 5936–5945. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4914>
- Inoue, D.; Nakama, K.; Sawada, K.; Watanabe, T.; Matsui, H.; Sei, K.; Nakanishi, T.; Ike, M., 2011. *Screening of agonistic activities against four nuclear receptors in wastewater treatment plants in Japan using a yeast two-hybrid assay*. Journal of Environmental Sciences 23(1), 125–132. [https://doi.org/10.1016/S1001-0742\(10\)60383-X](https://doi.org/10.1016/S1001-0742(10)60383-X)
- Křesinová, Z.; Linhartová, L.; Filipová, A.; Ezechiáš, M.; Mašín, P.; Cajthaml, T., 2018. *Biodegradation of endocrine disruptors in urban wastewater using Pleurotus ostreatus bioreactor*. New Biotechnology, International Society of Environmental Biotechnology 2016 43, 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2017.05.004>
- Křesinová, Z.; Svobodová, K.; Cajthaml, T., 2009. *Microbial degradation of endocrine disruptors*. Chemické listy 103(3), 200–207.
- Laronda, M. M.; Unno, K.; Butler, L. M.; Kurita, T., 2012. *The development of cervical and vaginal adenosis as a result of diethylstilbestrol exposure in utero*. Differentiation 84(3), 252–260. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2012.05.004>
- Lavado, R.; Thibaut, R.; Raldúa, D.; Martín, R.; Porte, C., 2004. *First evidence of endocrine disruption in feral carp from the Ebro River*. Toxicology and Applied Pharmacology 196(2), 247–257. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.12.012>
- Luccio-Camelo, D. C.; Prins, G. S., 2011. *Disruption of androgen receptor signaling in males by environmental chemicals*. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Endocrine Disruptors 127(1), 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.04.004>
- Mnzava, A. P.; Knox, T. B.; Temu, E. A.; Trett, A.; Fornadel, C.; Hemingway, J.; Renshaw, M., 2015. *Implementation of the global plan for insecticide resistance management in malaria vectors: progress, challenges and the way forward*. Malaria Journal 14(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0693-4>
- Montie, E. W.; Letcher, R. J.; Reddy, C. M.; Moore, M. J.; Rubinstein, B.; Hahn, M. E., 2010. *Brominated flame retardants and organochlorine contaminants in winter flounder, harp and hooded seals, and North Atlantic right whales from the Northwest Atlantic Ocean*. Marine Pollution Bulletin 60(8), 1160–1169. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2010.04.002>
- Pearce, E. N.; Braverman, L. E., 2009. *Environmental pollutants and the thyroid*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Drugs and Thyroid 23(6), 801–813. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.003>
- Petrie, B.; Barden, R.; Kasprzyk-Hordern, B., 2015. *A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring*. Water Research 72, 3–27. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.08.053>
- Snyder, M. J.; Mulder, E. P., 2001. *Environmental endocrine disruption in decapod crustacean larvae: hormone titers, cytochrome P450, and stress protein responses to heptachlor exposure*. Aquatic Toxicology 55(3), 177–190. [https://doi.org/10.1016/S0166-445X\(01\)00173-4](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(01)00173-4)
- Sousa, J. C. G.; Ribeiro, A. R.; Barbosa, M. O.; Pereira, M. F. R.; Silva, A. M. T., 2018. *A review on environmental monitoring of water organic pollutants identified by EU guidelines*. Journal of Hazardous Materials 344, 146–162. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.09.058>
- Svobodová, K.; Plačková, M.; Novotná, V.; Cajthaml, T., 2009. *Estrogenic and androgenic activity of PCBs, their chlorinated metabolites and other endocrine disruptors estimated with two in vitro yeast assays*. Science of The Total Environment 407(22), 5921–5925. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.08.011>
- Tyler, C. R.; Jobling, S.; Sumpter, J. P., 1998. *Endocrine disruption in wildlife: A critical review of the evidence*. Critical Reviews in Toxicology 28(4), 319–361. <https://doi.org/10.1080/10408449891344236>
- Witorsch, R. J.; Thomas, J. A., 2010. *Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature*. Critical Reviews in Toxicology 40(sup3), 1–30. <https://doi.org/10.3109/10408444.2010.515563>
- Wormuth, M.; Scheringer, M.; Vollenweider, M.; Hungerbühler, K., 2006. *What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? Risk Analysis 26(3), 803–824*. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x>
- Žalmanová, T.; Hošková, K.; Nevorál, J.; Adámková, K.; Kott, T.; Šulc, M.; Kotíková, Z.; Prokešová, Š.; Jílek, F.; Králíčková, M.; Petr, J., 2017. *Bisphenol S negatively affects the meiotic maturation of pig oocytes*. Scientific Reports 7(1), 485. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00570-5>