UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

DIPLOMOVÁ PRÁCE

ENDOKRINNÍ DISRUPTORY

MICHAELA POPELKOVÁ

Vedoucí diplomové práce: PhDr. Zdeňka Kudláčková, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2022

Poděkování

Ráda bych poděkovala mé školitelce, PhDr. Zděnce Kudláčkové PhD. za její vedení, ochotu, vstřícnost a odbornou pomoc, kterou mi poskytla během vypracování diplomové práce. Velké poděkování chci také věnovat všem, kteří mi byli oporou při psaní této práce, především rodině a přátelům.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorských dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

OBSAH

ABSTRAKT 6

ABSTRACT 7

1. ÚVOD 1

2. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE 3

3. Hlavní část 4
3.1 Endokrinní systém 4
3.1.1 Hormon 4
3.1.2 Receptory 5
3.1.2.1 Jaderné receptory 7
3.1.3 Regulace 13
3.2 Endokrinní disruptor 15
3.2.1 Struktura 15
3.2.2 Mechanismus účinku 16
3.2.3 Historický kontext endokrinní disrupce 20
3.2.3.1 DDT a Tiché jaro 20
3.2.3.2 Případ diethylstilbestrolu 22
3.2.3.3 Další případy a s nimi spojené důsledky na člověka a životní prostředí 24
3.2.3.4 Vznik nového oboru 25
3.2.3.5 Stockholmská úmluva 27
3.2.3.6 Berlaymontská deklarace 28
3.2.4 Zdroje expozice a vybraní zástupci endokrinních disruptorů 30
3.2.4.1 Některé perzistentní organické polutanty – POPs 32
3.2.4.2 Bisphenol A a jeho analgoy 34
3.2.4.3 Ftaláty 36
3.2.4.4 Alkylfenoly 37
3.2.4.5 Endokrinní disruptory v čistících prostředcích a kosmetických produktech 37
3.2.4.6 Organokovy a těžké kovy 39
3.2.4.7 Léčiva s endokrinně disruptivním účinkem 40
3.2.4.8 Fytoestrogeny 41
3.2.5 Identifikace a databáze endokrinních disruptorů 43
3.2.6 Vliv ED na organismus 45
3.2.6.1 Reprodukční systém 45
3.2.6.2 Vliv na štítnou žlázu 69
3.2.6.3 Vliv ED na metabolismus 73

3.2.7 Legislativní opatření vydané v souvislosti s endokrinními disruptory 82
3.2.7.1 Situace v Evropské unii 83
3.2.8 Dopad endokrinních disruptorů na životní prostředí 99
3.2.8.1 Vliv ED na zdraví zvířat 99

4. ZÁVĚR 106

5. PŘÍLOHY 108

6. POUŽITÉ ZKRATKY 112

7. SEZNAM TABULEK 115

8. SEZNAM OBRÁZKŮ 116

9. POUŽITÁ LITERATURA 117

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Michaela Popelková

Školitel: PhDr. Zděnka Kudláčková, Ph.D.

Název diplomové práce: Endokrinní disruptory

Cíl: Cílem této práce bylo pomocí dosud dostupných vědeckých poznatků shrnout základní informace o problematice endokrinní disrupce a s ní spojený nárůst zdravotních komplikací v populaci a také negativní dopady na životní prostředí. Práce také přináší základní přehled významných endokrinních disruptorů včetně jejich vlastností.

Hlavní poznatky: Rostoucí incidence metabolických a jiných endokrinologických onemocnění je dávána v posledních letech do souvislosti s chemickými látkami, které mají schopnost interferovat s endokrinním systémem organismů. Tyto látky se nazývají endokrinní disruptory a mají potenciál působit na většinu orgánových systémů v těle čímž mohou hrát roli v jakémkoliv endokrinním onemocnění včetně poruch štítné žlázy, reprodukčních funkcí, rozvoji obezity, diabetu, vzniku některých karcinomů aj. V současné době je známo víc jak tisíc těchto látek a o mnohých z nich doposud nevíme. I proto je současným cílem vědecké společnosti tyto látky co nejdříve a správně identifikovat, definovat jejich vlastnosti, mechanismus působení a následně podniknout takové kroky, aby produkce a používání těchto látek probíhalo způsobem, které je šetrné jak pro zdraví populace, tak i s minimálními dopady na životní prostředí.

Závěr: Výsledky vědeckých prací prokazují souvislost konkrétních onemocnění s expozicí endokrinně disruptivními látkami.

Klíčová slova: endokrinní disruptor, endokrinní systém, pohlavní systém

ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of biological and medical sciences

Michaela Popelková

Supervisor: PhDr. Zděnka Kudláčková, Ph.D.

Title of diploma thesis: Endocrine disruptors

Background: The aim of this thesis is to summarize basic information regarding the endocrine disruptors by using the latest scientific findings available. The increase of health problems in the population and the negative impact on the environment related to endocrine disruptors is also examined. Additionally, this thesis presents a basic overview of significant endocrine disruptors including their characteristics.

Main findings: The rising incidence of metabolic and other endocrinological diseases is lately being connected with chemicals that have the ability to interfere with the endocrine system. These chemicals are known as endocrine disruptors and they have a potential to influence most of the bodily organ systems. Thus, they can be part of any endocrine disease, including the thyroid disorders, disorders of reproductive function, development of obesity and diabetes, commencement of some types of carcinoma etc. Currently there are more than thousand of these chemicals identified and there are many that remain unknown. Therefore the current goal of the scientific community is to swiftly and correctly identify endocrine disruptors, define their properties, and mechanisms of action. Consequentially appropriate actions can be made so that production and usage of these chemicals is considerate for the health of the population as well as environment-friendly.

Conclusion: The findings of scientific research clearly prove the connection between specific diseases with the exposition to endocrine disruptors.

Keywords: endocrine disruptors, endocrine system, reproductive system

1. ÚVOD

S rostoucím pokrokem společnosti, technologií a průmyslu roste i počet nových chemických látek kolem nás. V celém vesmíru bychom mohli napočítat více jak desítky tisíc sloučenin, ať už přírodních nebo člověkem syntetizovaných a tisíce z nich jsou v současné době považovány za látky, které jsou schopny při delší expozici a různými mechanismy interagovat s endokrinním systémem. Tyto sloučeniny nazýváme endokrinní disruptory. Jak již název vypovídá, jedná se o látky, které různými mechanismy mají schopnost narušovat funkci endokrinního systému u lidí i zvířat, a to téměř na všech úrovních. Stejně jako přirozené endogenní hormony jsou schopné účinkovat ve velmi nízkých koncentracích, a především ve stěžejních regulačních a vývojových momentech organismu. Jejich negativní účinek se u jedince může objevit až několik let po expozici, nebo dokonce až v dalších generacích.

V posledních desetiletích byl napříč celým světem zaznamenán nárůst různých autoimunitních a endokrinologických onemocnění. Stejně tak přibývaly a přibývají důkazy, které naznačují možnou souvislost s expozicí endokrinně disruptivním látkám. Mezi nejvíce zasažené systémy patří reprodukční u obou pohlaví, například karcinom ovarií, prsu nebo prostaty. Dále různé poruchy vývoje u dětí, které patří společně s těhotnými ženami mezi nejrizikovější skupinu, jelikož ve fetálním a neonatálním období probíhají klíčové kroky jako například buněčná proliferace a diferenciace. V neposlední řadě pozorujeme rostoucí trend u metabolických onemocnění jako obezita, inzulinová rezistence, diabetes a s nimi spojené komplikace.

Vzhledem k všudypřítomnosti chemických polutantů, variabilitou jejich zdrojů a současnému životního stylu populace, je téměř nemožné vyhnout se expozici endokrinními disruptory. Denně jsme tak vystaveni směsi těchto látek, a to i těch, u kterých jejichž efekt nebyl doposud prokázán. I proto je tato problematika hlavním tématem odborníků po celém světě napříč různými vědními obory, jejichž cílem je dokonalejší detekce těchto látek stejně tak včasné odhalení a léčba endokrinologických nemocí a v neposlední řadě edukace laické populace a příslušných regulačních orgánů, které mohou používání těchto látek korigovat.

Je potřeba si uvědomit, že narůst endokrinologických onemocnění je z mnoha příčin, včetně výživy a věku rodičů. Ovšem rychlost tohoto trendu nás upozorňuje, že

negativní důsledky nemůžou pramenit pouze z genetických faktorů, životního stylu či dokonalejší diagnostiky. Čím dál tím více důkazů potvrzuje, že vliv životního prostředí, včetně expozice různým chemickým látkám, hrají svoji podstatnou roli. Hlavním problémem však zůstává tyto látky včas určit a zamezit jejich výskytu.

2. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE

Cílem této diplomové práce bylo seznámit čtenáře s pojmem endokrinní disruptor. Dále shromáždit informace z oboru endokrinní disrupce od jeho historie, regulačních orgánů, jež vypracovávají vědecké pokyny, které umožňují identifikaci těchto látek, rovněž se práce zaměřila na obecné vlastnosti těchto látek a jejich vztah k endogenním receptorům, vytvořit základní přehled jejich vlivu na hormonální a homeostatický systém člověka, zejména na metabolismus, sexuální vývoj a reprodukci a dalším cílem bylo v souvislosti s touto problematikou nastínění možné prevence nepříznivého účinku těchto látek.

3. HLAVNÍ ČÁST

3.1 Endokrinní systém

Každý živý organismus představuje ohraničenou jednotku, jejíž vnitřní pochody úzce souvisí s vnějším prostředím. Proto je nezbytné pro správnou funkci a životaschopnost zajistit neustálou adaptaci a udržování dynamické rovnováhy mezi těmito prostředími, a to řízením růstu, vývoje, chování, přeměny látek a energií a v neposlední řadě reprodukce. Tuto úlohu plní tři hlavní systémy, které se svým působením vzájemně prolínají a doplňují. Nervový, imunitní a endokrinní systém (Kittnar, 2009).

Naším hlavním zájmem v této práci, pro pochopení endokrinních disruptorů, je systém endokrinní. Skládá se ze souboru specializovaných buněk a žláz rozptýlených napříč celým organismem. Jeho hlavní funkcí je udržování rovnováhy a řízení činností orgánových systémů, které jsou zajišťovány působením chemických látek – hormonů, jež jsou vytvářeny různými typy těchto specializovaných buněk. Žlázy mohou mít funkci čistě endokrinní (např. štítná žláza) nebo mohou zajišťovat i další funkce (např. pankreas, srdce). Některé žlázy produkují jeden hormon (např. příštítná tělíska), zatímco jiné několik (např. hypofýza) (Trojan, 2003).

3.1.1 Hormon

Termín hormon definujeme hormony jako chemické posly – přenašeče signálu nejčastěji uvolňovány přímo do krevního oběhu a následně transportovány na místo potřeby. Způsob tohoto děje je mimo jiné závislý na chemické struktuře látek (Kittnar, 2009). Hormony po strukturní stránce jsou různorodé sloučeniny, zjednodušeně se rozlišují na tři hlavní skupiny. Peptidy (př. thyreotropin), deriváty aminokyselin (př. dopamin) a steroidní hormony (př. testosteron). Rozdíly v chemické struktuře udávají jejich způsob uchovávání, sekrece, transportu krví, mechanismus působení aj. (Hinson et al., 2010). Snadno jsou transportovány hydrofilní hormony, jelikož jsou rozpustné v krevní plazmě (např. katecholaminy, peptidy), oproti tomu hydrofobní hormony (např. steroidy, hormony štítné žlázy) se transportují krví z 90-99 % vázané na specifické plazmatické proteiny obsahující vazebné místo s různou afinitou pro chemicky podobné látky. Zbylých 1-10 % je v plazmě volných a biologicky účinných. Vazba hormonů na transportní proteiny neslouží pouze jako „přeprava“ na cílové místo, ale také je chrání

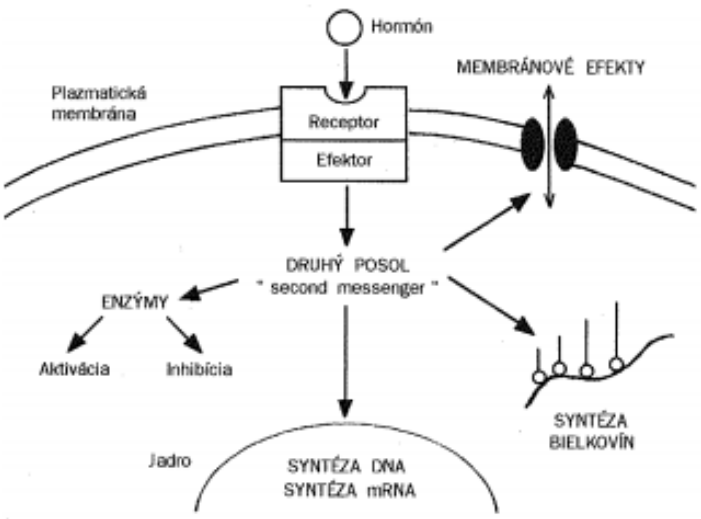
před rychlým vyloučením z plazmy, popř. rychlým metabolismem (Kittnar, 2009; Ledvina et al., 2011).

3.1.2 Receptory

Hormony jsou vysoce účinné, jelikož jejich efekt nastává už při velmi nízkých koncentracích, v řádu 10^{-9}–10^{-12} mol/l. Nicméně hormon nepůsobí, pokud se nesetká se specifickým proteinem/glykoproteinem. Tyto makromolekuly tvoří takzvané receptory, které musí cílová buňka obsahovat. Tím je tak zajištěn účinek pouze na určité buňky a orgány. Buňka může mít receptory pro více hormonů a jeden typ buněčného receptoru může reagovat s několika hormony, i když ne se stejnou afinitou. Dále platí, že hormony mohou v cílové struktuře ovlivňovat více procesů –účinek pleiotropní a působí různým způsobem v různých tkáních (Trojan, 2003; Kittnar, 2009; Ledvina et al., 2011).

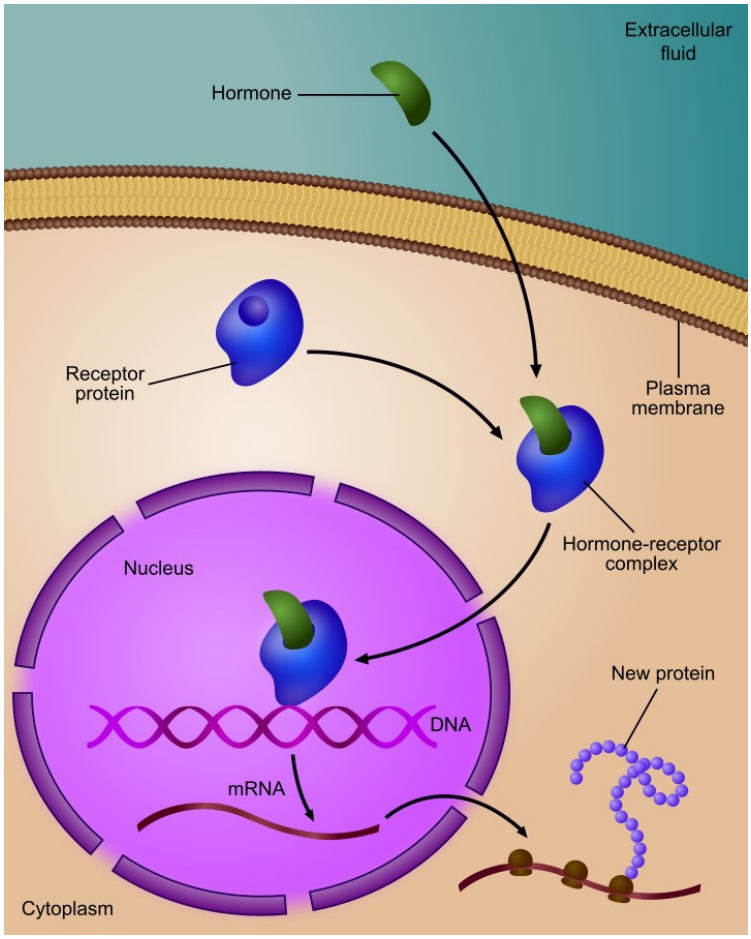
Na základě lokalizace můžeme receptory rozdělit na dva základní typy. Membránové, fixované v buněčné membráně nebo intracelulární, nacházející se v cytosolu či v buněčném jádře. Hydrofilní hormony pro svoje vlastnosti nemohou prostupovat lipidovou membránou, tudíž se vážou na receptory, které jsou na povrchu buňky (membránové). Po vazbě hormonu dochází uvnitř buňky k tvorbě tzv. druhých poslů (cAMP, cGMP, diacylglycerolu, inozitoltrifosfátu), jež vedou k aktivaci buněčných kináz působících na cílových místech zajišťující buněčnou odpověď. Proces stručně znázorňuje obrázek 1 (Hulín et al., 2009).

Obrázek 1 Obecné schéma mechanismu účinku membránového receptoru (Hulín et al., 2009)



Naopak steroidy, thyroidní hormony, kalcitriol jsou malé lipofilní molekuly, které snadno prochází plazmatickou membránou, kde interagují s receptory v cytosolu nebo v jádře vytvořením komplexu. Hormon-receptor komplex se posléze naváže na specifické místo na DNA, tzv. hormon responzivní element (HRE) a spustí či naopak tlumí transkripci daného genu, což ve výsledku představuje biologickou odpověď cílové buňky (Hinson et al., 2010) viz obrázek 2. Vznik komplexu hormon-receptor je závislý především na koncentraci hormonu, počtu receptorů a afinitě receptoru k danému hormonu. Pro některé látky jsou receptory lokalizovány prakticky na všech buňkách, pro jiné mají receptor pouze buňky určitého orgánu (Trojan, 2003; Kittnar, 2009; Ledvina et al., 2011;).

Obrázek 2 Obecné schéma mechanismu účinku intracelulárního jaderného receptoru (Web: Lecturio)



Kapacita receptoru pro daný typ hormonu není neomezena. Jejich počet v cílové buňce není trvale stejný a může se měnit fyziologickými, patofyziologickými nebo farmakoterapeutickými faktory. Úbytek počtu receptorů se označuje jako „*down-*

regulation" a může nastat i po krátkém (1-2 h) působení. Naproti tomu opačný děj se označuje jako „*up-regulation"*. Rychlost působení hormonů se liší. Účinek některých nastupuje velice rychle (př. inzulin, glukagon, katecholaminy), jiné působí pomaleji. Především ty, které ovlivňují růst a diferenciaci tkání (př. růstové, pohlavní hormony, glukokortikoidy, tyreoidální hormony) (Trojan, 2003; Kittnar, 2009; Ledvina et al., 2011).

3.1.2.1 Jaderné receptory

Takzvaná superrodina jaderných či nukleárních receptorů (NR) u člověka zahrnuje 48 typů mezi jejichž ligandy patří například steroidní hormony, tyroidní hormony, vitaminy A, D aj. (Hulín et al., 2009; Zhao et al., 2019). Ovšem existují receptory strukturně odpovídající jiným NR, pro něž přirozené ligandy neznáme. Takový receptor se pak nazývá sirotčí (orphan receptor) (Nothacker 2008), patří mezi ně například CAR, PXR (Pávek et al., 2005).

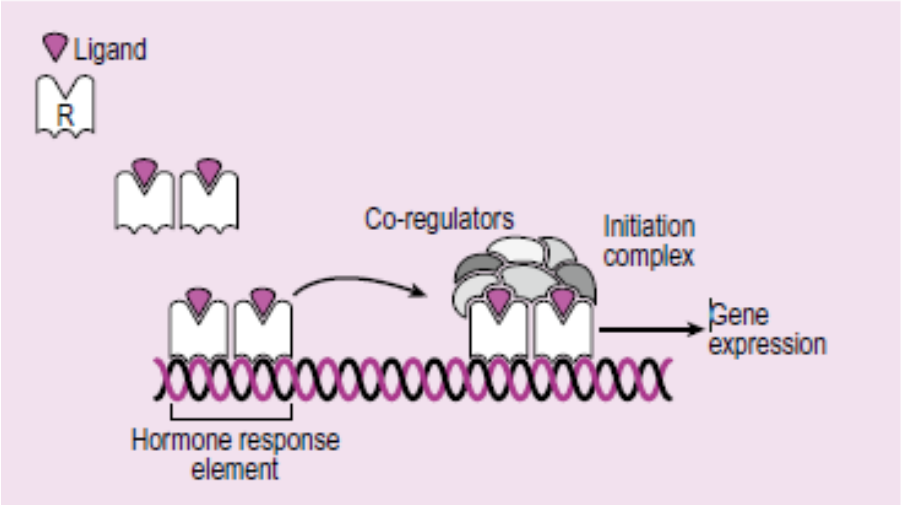
Nukleární receptory jakožto transkripční faktory jsou nezbytné pro řadu fyziologických (metabolismus sacharidů a lipidů, reprodukce, imunitní reakce, růst a vývoj aj.) (Sonoda et al., 2007; Zhao et al., 2019), ale i patologických dějů v organismu (např. rakovina prsu a ERα) (Hua et al., 2018; Zhao et al., 2019). Kromě přirozeně se vyskytujících hormonů na receptory mohou působit i látky exogenní. V případě endokrinních disruptorů se má za to, že nejčastěji interagují právě s jadernými receptory (Balaguer et al., 2019). Možností rozdělení NR je více, zjednodušeně lze kategorizovat do dvou základních tříd (Hulín et al., 2009).

1. podrodina jaderných receptorů zahrnuje glukokortikoidní (GR), mineralokortikoidní (MR), progesteronové (PR), estrogenní (ER), androgenní (AR), sirotčí estrogen related receptor (ERR) (Hulín et al., 2009; Hinson et al., 2010).

Receptory první třídy se nachází jak v cytoplazmě, tak i jádře cílové buňky a při absenci hormonu jsou navázány na tzv. proteiny teplotního šoku (HSP – heat shock protein). Jakmile se daný hormon naváže na receptor, dojde ke konformační změně vedoucí k disociaci HSP a vytvoření komplexu hormon-receptor, který putuje do jádra ve formě homodimeru (dimerizace se stejným hormon-receptorovým komplexem). Dimerizovaný komplex se naváže na HRE a přitáhne další molekuly účastnící se

transkripce – koaktivátory aktivující transkripci či korepresory inhibující transkripci, proces znázorňuje obrázek 3. (Hinson et al., 2010)

Obrázek 3 Dimerizace a interakce receptoru s DNA (Hinson et al., 2010)



2. podrodina jaderných receptorů zahrnuje receptory aktivované proliferátory peroxizomů (PPAR), tyroidní receptory (TR), receptory vitaminu D (VDR), kyseliny retinové (RAR), metabolitů cholesterolu (LXR) a receptory některých xenobiotik (např. sirotčí konstitutivní androstanový receptor CAR, pregnanový X receptor PXR) (Hulín et al., 2009).

Receptory druhé třídy jsou lokalizovány především v jádře a vytvářejí heterodimery (dva odlišně komplexy hormon-receptor) (Hulín et al., 2009).

Kromě společných fyzikálně chemických vlastností a obecnému mechanismu účinku, sdílejí nukleární receptory základní strukturní rysy, které schematicky znázorňuje obrázek 4. Tato struktura se u všech NR dělí na domény A-E a některé receptory obsahují navíc doménu F (Ward a Weigel, 2013). Každá z těchto domén plní specifickou roli v receptorovém účinku (Pawlak et al., 2012).

A/B – N-terminální doména (NTD) je nejvíce variabilní částí receptorů co se týče množství aminokyselin, v rozmezí několik desítek (např. VDR 23 aminokyselin) či více než 500 (MR 602 aminokyselin). NTD je cílem několika posttranslačních úprav, například acetylace, fosforylace určující vlastnosti receptoru (Wärnmark et al., 2003; Pawlak et al., 2012; Ward a Weigel, 2013). Obsahuje na ligandu nezávisle působící aktivační region AF-1 (activation function 1) (Ezechiáš, 2017). Jeho aktivita sama o sobě

je velice slabá. Maximální transkripční aktivity se dosáhne současnou stimulací AF-1 a AF-2 (viz níže) (Wärnmark et al., 2003).

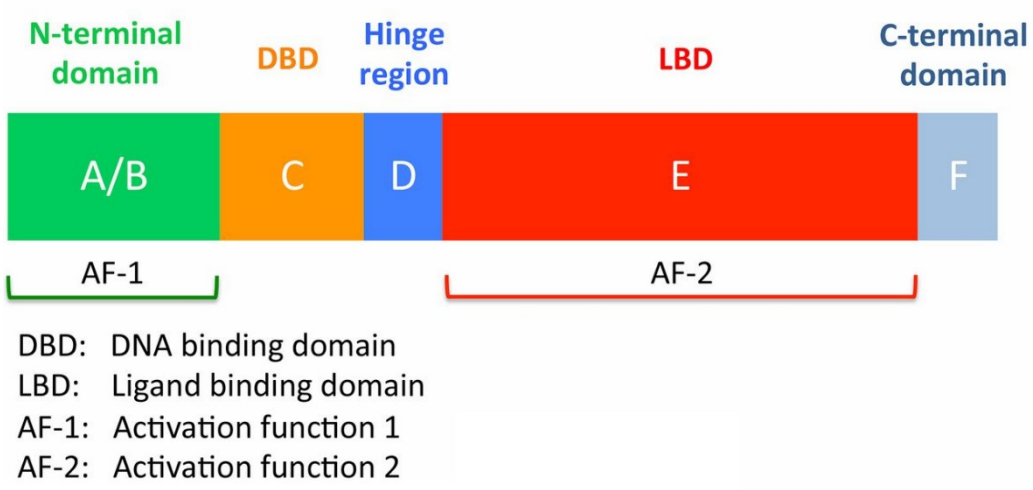
C – DNA vázající doména (DBD) je naopak nejvíce konzervativní částí. Její hlavní funkce spočívá v rozpoznání a navázání receptoru na specifické místo na DNA (HRE). Umožnění vazebné interakce a stabilizaci struktury proteinu zajišťují ionty zinku koordinačně vázané na cysteinové zbytky, tzv. zinkové prsty (zinc fingers) (Pawlak et al., 2012; Isalan, 2013).

D – pantová část bohatá na lysin spojuje C a E doménu a zároveň určuje lokalizaci receptoru uvnitř buňky (Ward a Weigel, 2013).

E – Ligand vázající doména (LBD obsahuje aktivační region AF-2 (activation function 2), který je na rozdíl od AF-1 na ligandu závislý. Po navázání hormonu dojde ke konformační změně receptoru a vystavení AF-2 pro možné interakce s koaktivátory (Ward a Weigel, 2013).

F – C-terminální doména, podobně jako doména A/B je v počtu aminokyselin variabilní, a to od žádné až například 80. Dále zprostředkovává interakci s koaktivátory a korepresory (Pawlak et al., 2012).

Obrázek 4 Struktura nukleárního receptoru (převzato Baker et al., 2016)



- **Estrogenní receptory**

Účinky estrogenů různými mechanismy zprostředkovávají estrogenní receptory (ER). Mezi nejdůkladněji probádané patří typy ERα a ERß, které se u lidí nachází

v různých buňkách a tkáních, kde řídí nezbytné fyziologické procesy (Paterni et al., 2014).

Typ ERα se vyskytuje primárně v kostní tkáni, varlatech, nadvarlatech, v podpůrné tkáni prostaty, děloze, thékálních buňkách vaječníků, játrech, prsní žláze, tukové tkáni, srdci, cévách, mozku, v hypofýze. Naproti tomu ERß převážně nalezneme v močovém měchýři, epitelu prostaty, ve většině zárodečných buňkách, včetně fetálních gonocytů, v tukové tkáni, tlustém střevě, buňkách imunitního systému, ale i v různých typech srdečních buněk. Naopak se nevyskytuje v hypofýze a v endometriu. Distribuce ERα a ERß se liší během vývoje, stárnutí nebo během nemoci (Zhao et al., 2019; Fénichal a Chevalier, 2019). Například distribuce ERα v poměru k ERß je výrazně zvýšena v rakovinné tkáni prsu (Stoca Covaleda et al., 2008). Oba typy receptoru najdeme také u karcinomu prostaty (Christoforou et al., 2014; Puchinskaya et al., 2021).

Oba typy receptoru α i ß mají velmi podobnou strukturu, liší se především úsekem A/B, kdy ERß má kratší NTD (Fuentes a Silveyra, 2019). Co se vzájemného účinku týká, byl popsán antagonizující efekt. Například ERß snižuje buněčnou proliferaci zprostředkovanou ERα (Docquier et al., 2013).

Základním a nejefektivnějším přirozeným ligandem estrogenních receptorů je 17ß-estradiol (E2). Mezi další estrogeny patří dále méně účinný estron, jeho metabolit estriol a estretol produkován v těhotenství játry plodu (Holinka et al., 2008; Fuentes a Silveyra 2019). Jak ukazuje obr. 6 přímými prekurzory estrogenů jsou androgeny, díky působení enzymu aromatáza (web genetika-biologie). Estrogenní hormony u žen v největší míře produkují folikulární buňky vaječníků, a to vlivem folitropinu (FSH) a lutropinu (LH). U mužů probíhá syntéza estrogenů v Leydigových buňkách, buňkách zárodečných a v nadledvninách. Zbytek obstarává již zmíněná aromatáza přeměnou testosteronu. Před interakcí s receptorem jsou estrogeny převážně vázané na transportní bílkoviny. Degradaci hormonů zajišťují játra a vylučování probíhá močí ve formě konjugátů (Trojan, 2003; Hess, 2003).

Přestože jsou estrogeny historicky známé jako „ženské hormony“, hrají významnou roli i v mužském organimsu a jsou nutné k udržení normální funkce většiny tkání. Např. estrogeny se vedle androgenů přímo účastní klíčových biologických procesů v prostatě (Lacouture et al, 2022).

- **Androgenní receptor**

AR je exprimován v různých tkáních, a to v kostech, svalech, prostatě, tukové tkáni, kardiovaskulárním, imunitním, nervovém, hemopoetickém a reprodukčním mužském i ženském systému, kde se podílí na folikulogenezi, vývoji mléčné žlázy a správné morfologii dělohy. AR dále podporuje srdeční růst, hypertrofii ledvin, růst kortikální kosti a reguluje architekturu trabekulární kosti (Davey a Grossmann, 2016).

V nepřítomnosti ligandu se AR vyskytuje v cytoplazmě asociovaný s HSP a dalšími chaperonovými proteiny. Hlavními ligandy pro androgenní receptory jsou androgeny 5α-dihydrotestosteron (5α-DHT) a testosteron, které k receptoru vykazují silnou afinitu, přičemž DHT až 2x silněji než testosteron. (Davey a Grossmann, 2016).

Syntéza androgenů probíhá převážně v Leydigových buňkách varlat, z menší části androgeny syntetizují také nadledviny (Trojan, 2003). Do krve jsou uvolňovány především v podobě testosteronu, jenž je navázán na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG), malá část v krvi pak cirkuluje ve volné formě. Přeměnu na aktivnější DHT zajišťuje enzym 5α-reduktáza. Mužské pohlavní hormony zajišťují správný vývoj pohlavního systému např. formaci Wolffova vývodu, prostaty, spermatogenezi apod. včetně sekundárních pohlavních znaků a chování. Mimo jiné byl popsán účinek na imunitní systém, kde androgeny působí supresivně a stimulují produkci prozánětlivých cytokinů (Ben-Batalla et al., 2022).

Významnou roli dále hraje AR v progresi rakoviny prostaty a rozvoji rezistentní formy známé také jako kastrační rezistentní karcinom, jenž potřebuje k růstu minimální množství androgenů a nereaguje ani na hormonální kastrační léčbu (Fujita a Nonomura, 2019). Zásadní roli má i při její léčbě, kde se využívá androgenní deprivace, tedy zabránění působení testosteronu na androgenní receptor (Davey a Grossmann, 2016). Nedávné studie potvrzují spojitost AR s rakovinou prsu, kdy u ER+ karcinomu (na povrchu nádorových buněk jsou přítomné receptory pro estrogen) působí jako supresor a slouží tak jako biomarker, který udává pozitivní prognózu onemocnění. Naopak u ostatních typů tumorů, např. ER- (nejsou přítomné receptory pro estrogen) vykazuje efekt promotoru s negativní prognózou (You et al., 2022).

- **Thyroidní receptory**

Existuje více izoforem tyroidních receptorů, hlavními, které vážou hormony štítné žlázy jsou TRα1 (TRα2 je méně významný), TRβ1 a TRβ2. Jejich množství a exprese se liší dle typu buněk a závisí také na vývojovém stádiu organismu. V případě TRβ se častěji vyskytuje TRβ1, např. hojně v játrech, zatímco TRβ2 je omezen na přední hypofýzu, hypothalamus a některé nervové buňky, oproti tomu TRα-1 najdeme ve větším množství v srdci (Martínez-Iglesias et al., 2014; Mackenzie, 2018) a kostech (Briet et al., 2018).

Hormony štítné žlázy jsou skladovány ve formě tyreoglobulinu, v koloidu lumen folikulů štítné žlázy. Podnětem tyreotropního hormonu (TSH) dojde ke štěpení tyreoglobulinu a uvolnění T3 a T4 do krve přibližně v poměru 1:20. V krvi se pak ve větší míře transportují navázané na tyroxin vázající globulin (TBG), tyroxin vázající prealbumin (TBPA) a albumin. Minimální množství hormonů pak cirkuluje krví v nevázané formě (Trojan, 2003; Feher, 2012). Hladiny thyroidních hormonů udržuje pomocí zpětné vazby hypotalamo-hypofyzární systém společně se štítnou žlázou a secernovanými hormony (Chiamolera et al., 2012).

Tyroidní hormony mají mnoho účinků na většinu tkání v těle, proto jejich nedostatek, či nesprávné působení může mít závažné důsledky. Kritické je působení na CNS, kdy nedostatek T3 během vývoje může vyústit v mentální retardaci. Dále se podílí na syntéze strukturních proteinů ve svalech, srdci, játrech atd., stimulují kalcifikaci a růst kostí, ovlivňují metabolismus, termoreagulaci a činnost kardiovaskulárního systému, kde T3 zvyšuje srdeční výdej a citlivost β-adrenergních receptorů ke katecholaminům (Feher, 2012).

- **Arylhydrokarbonový receptor**

Tento receptor byl původně spojován s metabolismem xenobiotik, zejména aromatických uhlovodíků, proto je často nazýván také jako dioxinový receptor (Fuji-Kuriyama a Kawajiri, 2010).

Neaktivovaný AhR v cytoplazmě vytváří komplex s proteiny, např. proteiny teplotního šoku (HSP). Po jeho aktivaci ligandem se přesouvá do jádra, kde dimerizuje s proteinem ARNT (AhR nukleární translokátor). Komplex AhR-ARNT se následně váže na xenobiotický responzivní element (XRE) a spouští expresi příslušných genů (Ikuta et al., 200), např. kódující enzym CYP1A1 (Fuji-Kuriyama a Mimura, 2005).

Mezi endogenní ligandy AhR patří mimojiné deriváty tryptofanu, metabolit riboflavinu lumichrom nebo degradační produkty bilirubinnu (Kou a Dai, 2021). Z toxikologického hlediska jsou nejvýznamnějšími ligandy některé environmentální kontaminanty ze skupiny aromatických halogenderivátů (např. polyhalogenované dibenzo-p-dioxiny, dibenzofurany, bifenyly apod.) či nehalogenovaných polycyklických aromatických sloučenin (benzo(a)pyren, benzanthracen, benzoflavony). Podrobně prozkoumaným ligandem je 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD), jenž se k receptoru váže vysokou afinitou (Denison a Nagy, 2003). Četné studie na AhR – knockoutovaných myších ukázaly, že AhR zprostředkovává teratogenezi, vede k potlačení imunity a poškození jater způsobené TCDD, jelikož tyto myši s deficitem AhR byly vůči efektu TCDD rezistentní, oproti těm, u nichž receptor byl (Fuji-Kuriyama a Kawajiri, 2010).

Ačkoli byl AhR původně charakterizován jako buněčný receptor zprostředkující toxikologické reakce na xenobiotické sloučeniny, hraje zásadní roli ve vývoji, buněčné proliferaci, tukové diferenciaci, nádorové supresorové funkci, správné funkci reprodukčního systému a metabolické homeostáze, kde úplná nebo částečná absence AhR u myší snížila rozvoj obezity. Na druhou stranu, tento defekt vedl k většímu množství tuku v játrech a inzulinové toleranci (Pohjanvirta, 2017). Absence či dysfunkce vede k dalším patologickým stavům včetně poruch cirkadiánního rytmu, hypertrofie myokardu, nebo narušení střevní bariéry. V reprodukčním systému u myších samic způsobila absence receptoru neplodnost, nepravidelnost menstruačního cyklu, narušení ovulace apod. AHR má dále významný vliv na expresi cytokinů, diferenciaci a funkci imunitních buněk (Kou a Dai, 2021; Fuji-Kuriyama a Kawajiri, 2010).

Fyziologických, patofyziologických dějů v organismu se účastní i další nukleární receptory, které jsou taktéž cílem endokrinních disrupturů. Celý seznam jaderných receptorů viz přílohy.

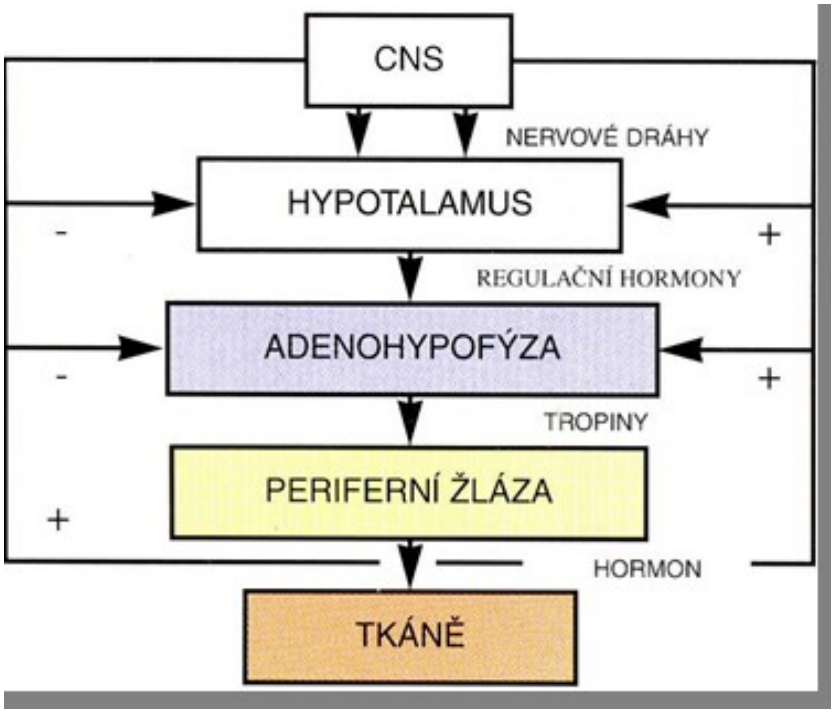
3.1.3 Regulace

Základem endokrinní regulace je mechanismus zpětné vazby, která může být negativní, kdy koncentrace vytvořeného hormonu snižuje jeho další produkci ve žláze. Pokud hormon stimuluje svoji další produkci, používáme termín pozitivní zpětná vazba. Tento proces, může probíhat jednoduše nebo složitě – komplexně, řízen na více úrovních hypotalamo-hypofyzárním systémem, který zajišťuje řízení periferních endokrinních

žláz. Hypotalamus uvolňuje regulační hormony (stimulaci působící liberiny nebo naopak inhibiční statiny), které následně ovlivňují sekreci adenohypofyzárních hormonů – tropinů. Ty pak přímo řídí sekreci hormonů některé z periferních endokrinních žláz. Hladina těchto hormonů, pak zpětně působí na sekreci obou předchozích (Kittnar, Mikuláš, 2009). Děj stručně znázorňuje schéma na obr. 5.

Sekrece probíhá kontinuálně nebo v pulzech v určitých rytmech a v závislosti na stupni vývoje organismu (rozdílná sekrece v dětství a jiná ve stáří), na pohlaví a na vigilitě (bdění vs. spánek) (Kittnar, 2009).

Obrázek 5 Složitá zpětná vazba hormonální regulace (Trojan et al., 2008)



Z výše uvedeného vyplývá, že endokrinní systém hraje nepostradatelnou roli v udržování homeostázy (rovnováha vnitřního prostředí) a umožňuje vývoj, adaptaci a řízení většiny důležitých procesů organismu. Vzhledem ke své nepostradatelné roli v těchto biologických procesech, znamená jakákoliv odchylka narušení fyziologických funkcí, dochází k rozvoji endokrinních onemocnění, které mohou být méně závažné až fatální. Právě v posledních desetiletí dochází k rapidnímu nárůstu těchto onemocnění (Gore et al., 2014).

3.2 Endokrinní disruptor

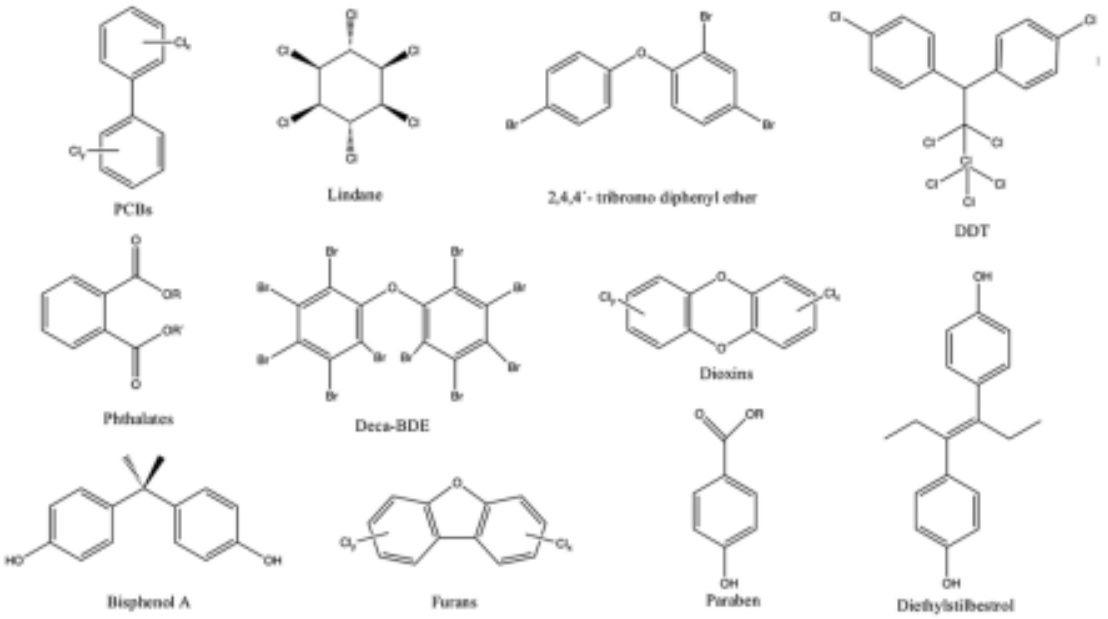
Dle stanovených kritérií americkou agenturou pro ochranu životního prostředí (EPA) považujeme za endokrinní disruptor látku či směsi látek, které mohou zasahovat do syntézy, sekrece, transportu, vazby nebo eliminace přirozených hormonů v organismu, jež udržují nezbytnou homeostázu, správné funkce reprodukce, vývoje nebo chování (Kabir et al., 2015).

Jedná se o vysoce heterogenní skupinu sloučenin, a to jak přírodního původu (např. fytoestrogeny), tak i uměle vytvořené a běžně používané např. průmyslová rozpuštědla a maziva, (polychlorované bifenyly, polybromované bifenyly, dioxiny), různé typy plastů (bisfenol A), změkčovadla (ftaláty), pesticidy (methoxychlor, chlorpyrifos, dichlordifenyltrichlorethan, vinclozolin), těžké kovy (rtuť, olovo), farmaceutika (diethylstilbestrol, paracetamol) a mnohé další (Kumar et al., 2020).

3.2.1 Struktura

Vzhledem k velké diverzitě chemikálií s vlastnostmi ED je velice obtížné stanovit strukturální vztahy mezi jednotlivými látkami. Liší se mechanismem, působením na cílové geny i následným efektem na organismus. Existují však určité strukturální znaky, které by mohly svědčit o endokrinní disrupci např. dioxiny, polychlorované, polybromované bifenyly a pesticidy obsahují halogenovou skupinu (chlor, brom) a fenolickou skupinu, o které se předpokládá, že napodobuje přirozené steroidní hormony a umožňuje ED interagovat s jejich receptory. Dále těžké kovy a metaloidy vykazují estrogenní aktivitu (Diamanti-Kandarakis et al., 2009; Kabir et al., 2015). Funkční skupiny a jiné molekulární struktury na základě zkušeností mohou často sloužit k odhadu toxicity látky na základě zkušeností, ale stále větší počet studií prokázal, že tento způsob hodnocení je nepřesný, jelikož tyto strukturní znaky ne vždy vedou k toxicitě. Chybějící spolehlivá korelace mezi strukturou a vlastnostmi ED vyvolává potenciální výzvy pro vývoj výpočetních modelů, jenž by na základě sruktury mohly předpovědět, zda látka má či nemá endokrinně disruptivní účinky (Karthikeyan et al., 2019; Arpan et al., 2021). Struktury některých ED ukazuje obrázek 6.

Obrázek 6 Struktura některých běžných ED (Encarnação et al., 2019)



3.2.2 Mechanismus účinku

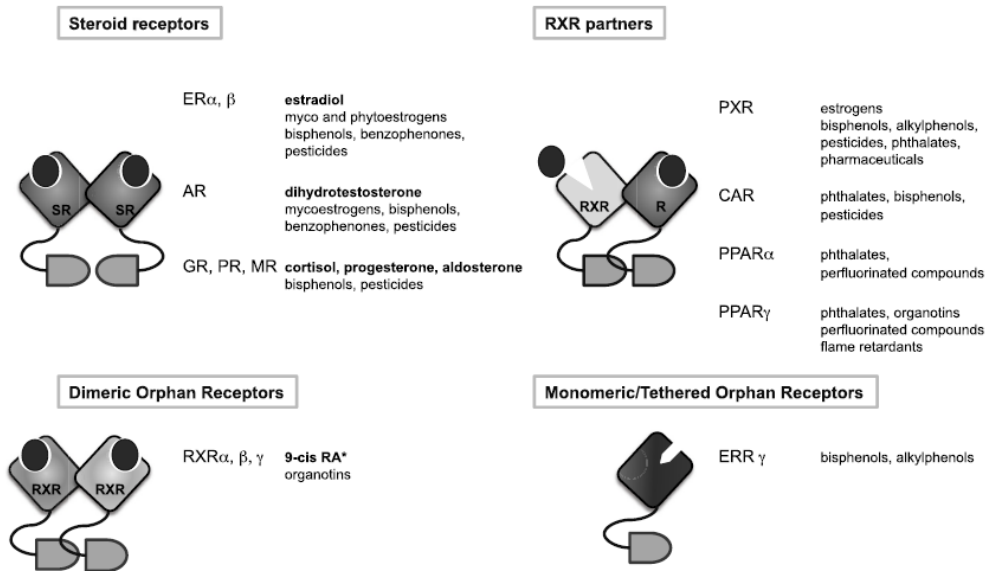
Naše současné znalosti o mechanismech podílejících se na narušení endokrinního systému ED jsou stále relativně omezené. Nicméně víme, že endokrinní disruptory vykazují podobné vlastnosti jako přirozené hormony a mohou tak pozměnit procesy napříč hormonálním systémem (Encarnação et al., 2019). ED působí primárně přes jaderné receptory zahrnující estrogenové receptory α a β (ERα a ERβ), androgenový receptor (AR), receptor pregnanu X (PXR), receptory aktivované proliferátory peroxizomů α a γ (PPARα, PPARγ) a receptory štítné žlázy α a β (TRα a TRβ). Nověji (méně probádány) bylo odhaleno působení na retinoidní X receptory (RXRα, RXRp a RXRγ), konstitutivní androstanový receptor (CAR) a estrogenový receptor γ (ERRγ). Interakce exogenních látek s dalšími receptory jako je progesteronový receptor (PR), mineralokortikoidový receptor (MR), glukokortikoidový receptor (GR), receptory kyseliny retinové (RAR α, RARβ a RARγ), farnesoidní X receptor (FXR), jaterní X receptory α a β (LXRα a LXβ) jsou probádané méně (Toporova a Balaguer, 2020). ED se chovají buď jako agonista či parciální agonista nebo jako antagonista a mimikují tak funkci přirozeného hormonu. Endokrinní disruptory obecně působí ve 100 až 1000krát vyšších koncentracích než endogenní hormony a mohou s nimi vykazovat aditivní nebo synergické účinky (Yang et al., 2015). Některé z těchto látek mají pak podobnou nebo vyšší afinitu než přirozený ligand. Například tributylcín, který ve velmi nízkých

koncentracích (nanomolární) vykazuje vysokou afinitu k RXR a PPARγ. Ve skutečnosti je to nejúčinnější agonista známý pro tyto receptory (Bergman et al., 2013). Po vazbě na nukleární receptor mohou endokrinní disruptory vyvolat zřetelné konformační změny v terciární struktuře receptoru, čímž ovlivní afinitu kofaktorů jako jsou koaktivátory/korepresory. Tím dochází k narušení transkripce cílových genů (Yang et al., 2015).

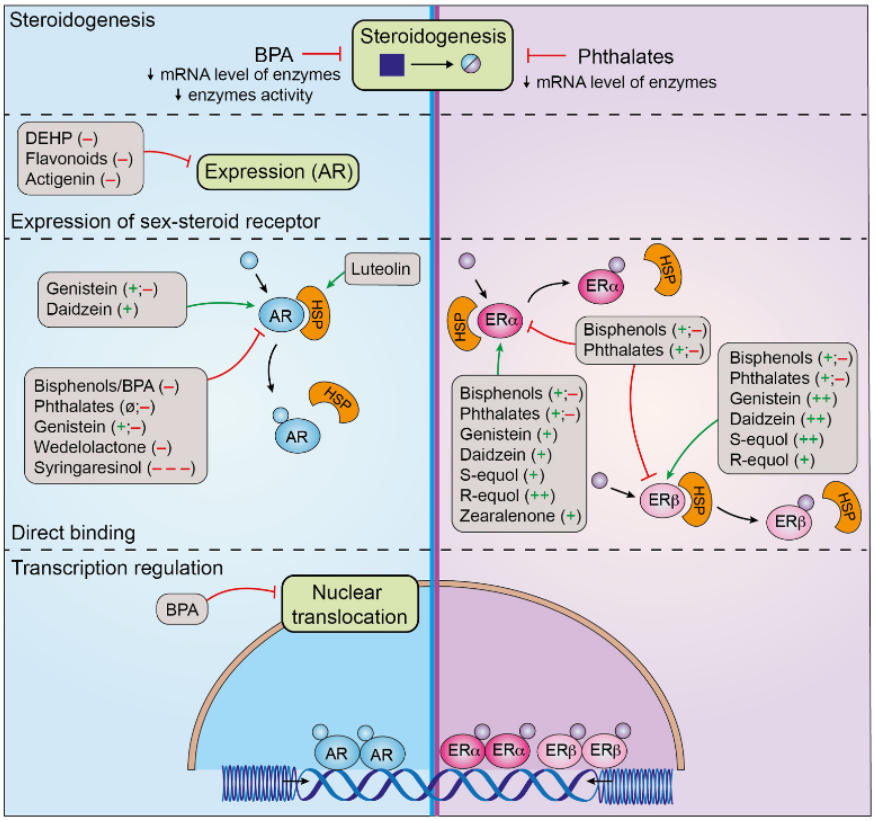
Kromě jaderných receptorů studie ukazují, že mechanismus účinku je mnohem širší. Endokrinní disruptory mohou působit i přes nejaderné receptory např. membránové ER, receptory pro serotonin, dopamin či noradrenalin nebo na sirotční receptory. Kromě vazby na samotné receptory interagují endokrinně disruptivní látky také na úrovni enzymů zapojených do biosyntézy, dále s vazebnými místy globulin vázajícího pohlavní hormony a ovlivňují eliminaci či metabolismus steroidů. Tím se v organismu mění koncentrace endogenních hormonů (Diamanti-Kandarakis et al., 2009; Lauretta et al., 2019). Například některé polychlorované bifenyly (PCB) inhibují enzym sulfotransferázu, což vede ke zvýšení cirkulujícího estradiolu (Kester et al., 2000).

V některých případech může dokonce stejná látka působit na isoformu receptoru agonisticky a na jinou isoformu téhož receptoru antagonisticky, tedy podobným mechanismem jako selektivní modulátory estrogenu (tzn. že v některých tkáních působí jako antagonista a v jiných jako agonista) (Lubrano et al., 2013). Stručný přehled cílových receptorů některých ED ukazuje obrázek 7.

Obrázek 7 Nejčastěji interagující nukleární receptory s endokrinními disruptory včetně jejich přirozeného a enviromentálního ligandu (Toporova a Balaguer 2020)



Obrázek 8 Možné působení ED na AR a ER (Lacouture at al., 2021)



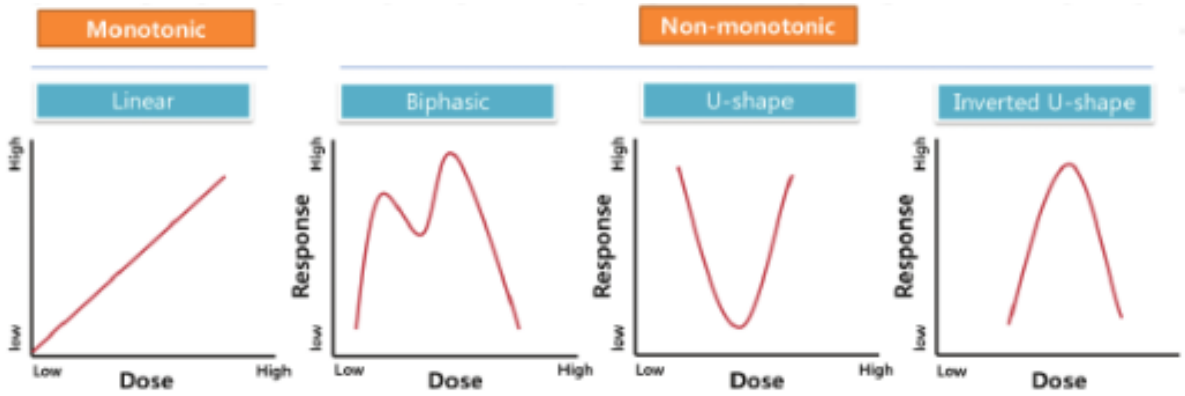
Obrázek 8 znázorňuje, jak ED působí na různých úrovních signální dráhy pro androgeny a estrogeny:

1) ovlivňují steroidogenzi, např. down-regulací hladiny mRNA steroidogenních enzymů ovlivňující produkci androgenů a estrogenů
2) inhibují expresi AR (ale i jiných receptorů)
3) většina ED se může přímo vázat na jeden nebo více hormonálních receptorů, kde buď: nemají žádný účinek (Ø), chovají se jako agonisté (+)/antagonisté (-) nebo čistí antagonisté (—). (+) a (++) se používají k rozlišení afinity k subtypům ER
4) některé sloučeniny modulují aktivační mechanismus jaderného receptoru působením na degradaci nebo translokaci uvedeného receptoru

Podobně jako endogenní hormony vykazují ED nelineární vztah dávka-odpověď (non-linear dose-responses). Křivka dávka-odpověď může mít několik podob: ve své nejjednodušší formě – esovitého tvaru – dochází k nelineárním reakcím na dávku, protože hormony působí na receptory, kterých je omezený počet a odpověď samotná je „saturovatelná“. To znamená, že existuje dávka hormonu – neboli endokrinního

disruptoru – po jejímž překročení již není žádná další odpověď. V tomto případě se ale jedná stále o monotónní odpověď. Nicméně stejně jako hormony mohou endokrinní disruptory vytvářet nemonotónní odezvy na dávku (non-monotonic dose-responses) (Bergman et al., 2013). To znamená, že jdou proti předvídatelným vzorcům, kdy se se zvyšující dávkou zvyšuje i účinek. Tedy ke sledovanému účinku může například dojít při dávkách nižších/středních, a naopak k němu nedochází při zvyšování dávky. Nemonotonické křivky mají tvar U, obrácené U, J, V nebo vícefázové ve tvaru M či W, což znázorňuje obrázek 11 (Vandenberg et al., 2012).

Obrázek 9 Křivky znázorňující vztah mezi dávkou a odpovědí (Hong a Yang, 2017)



V kontextu endokrinních disruptorů studie na fetálních myších ukázaly, že expozice nízkými či vysokými dávkami diethylstilbestrolu, syntetického estrogenu, nevedla k vyrazně zvětšené prostatě, naproti tomu myši exponované středními dávkami měly prostatu zvětšenou (Saal et al., 1997).

3.2.3 Historický kontext endokrinní disrupce

Ačkoliv se může zdát, že problematika endokrinní disrupce je vpředu zájmu posledních pár desítek let, o tomto fenoménu se tušilo již dlouho před tím. Už ve starověku si lidé dobře uvědomovali účinky některých bylin na procesy, které dnes, jak moc dobře víme, ovlivňují účinky hormonů (Marty et al., 2011). Blíže si těchto nežádoucích účinků začali vědci všímat potom, co farmáře na prasečích farmách trápila snížená plodnost sviní, které byly krmeny plesnivým obilím, což následně ukázalo na obsah mykoestrogenů v plísni (Darbre, 2019). Podobný problém se objevoval u chovaných krav a ovcí, u nichž byla pozorována zhoršená funkce vaječníků doprovázená sníženou mírou početí a zvýšením potratů. Později se přišlo na souvislost se složením krmiva, které obsahovalo určité druhy jetele bohaté na fytoestrogeny (Adams, 1995). Současně s tím ve dvacátých letech 20. století, hlavně v USA, ve velkém vznikaly továrny na výrobu plastů a zvyšovala se tak produkce různých chemických látek jako např. polychlorovaných bifenylů (Cajthaml a Hrsinová Křesinová).

3.2.3.1 DDT a Tiché jaro

Významným milníkem pro vědu a lidstvo byl objev insekticidního účinku látky dichlordifenyltrichloretanu (DDT) v roce 1939, Paulem Hermannem Müllerem. Nicméně látka spatřila světlo světa o mnoho let dříve, v roce 1874, kdy ji syntetizoval rakouský chemik Othmar Zeidler. P. H. Müller, jenž původně hledal látku účinnou proti molům šatním, získal za svůj objev Nobelovu cenu v medicíně. DDT byl ve velkém množství vyráběn od roku 1942 jako pesticid pod názvem Gesarol. Během druhé světové války významně přispěl k potlačení šíření malárie a hubení vší. V 50. a 60. letech minulého století se používal po celém světě (včetně ČSSR) především k ochraně rostlin, v Evropě například proti mandelince bramborové (Neumannova a Patočka, 2005; Repeš a Válek, 2010; Jarman a Ballschmiter, 2012). Tato neuvážená, masivní produkce a aplikace chemických látek, obzvláště pesticidů typu DDT později vedla k pozorovatelným škodám na životním prostředí. Oči odborné i široké veřejnosti otevřela až publikace „*Silent Spring*“ (Tiché jaro) z roku 1962 od americké bioložky Rachel Louise Carson. Kniha se stala významným mezníkem mezi neregulovaným užíváním chemických látek a uvědoměním si možných rizik s tím spojených a je považována za počátek řešení vědecky velmi komplikovaného a kontroverzního tématu (web rachelcarson; Cajthaml a Hrsinová Křesinová). Rachel Carson ve spolupráci s řadou odborníků zpracovala svědectví svá, ale

i místních obyvatel, které navíc podložila vědeckými důkazy, na nichž pracovala přes čtyři roky. Ihned po vydání čelila autorka kritice a žalobám ze strany chemického průmyslu i politických kruhů, jelikož tomu nebylo tak dlouho do vydání knihy, co bylo DDT, oslavováno jako zachránce lidstva před malárií a zbraň proti nechtěným škůdcům zvyšující zemědělskou produkci. Bohužel kromě nechtěného hmyzu byly negativně ovlivněny i další druhy živočichů jako např. draví ptáci, včely, zemědělská zvířata, domácí zvířata, a dokonce člověk (web epa; web rachelcarson; Janů a Jeleček, 2008). Rachel Carson však nevyzývala k absolutnímu zákazu všech chemických pesticidů. Navrhovala zákaz těch nejnebezpečnějších a perzistentních, jako je DDT a zdůrazňovala nutnost regulace produkce, prodeje a užívání ostatních chemikálií. Dále vyzývala vědeckou obec, aby zaměřila své úsilí na hledání alternativních metod v boji proti škůdcům a omezil se tak tok různých polutantů do životního prostředí. Navzdory počáteční záplavě kritiky a zpochybňování odbornosti autorky byly její argumenty v roce 1963 podpořeny Vědeckým poradním výborem. Zákony byly zpřísněny, vznikala různá environmentálního hnutí a také v dalších letech významně ovlivnila americkou politiku. Pár let po vydání – 1966 americká vláda založila Národní institut pro environmentální zdravotní vědy (NIEHS) jehož úkolem bylo a je provádět výzkum účinků životního prostředí na lidské zdraví. O 4 roky později vznikla federální agenturu na ochranu životního prostředí US EPA (1970) a bylo zakázáno použití DDT ve většině zemí světa – např. v USA 1972 a v ČSSR 1974 (Kožíšek; web epa). V roce 2001 se pak DDT společně s dalšími 11 látkami stal součástí tzv. Stockholmské úmluvy o toxických látkách, která podepisující státy právně zavazuje k zastavení výroby, užívání a uvolňování perzistentních látek do životního prostředí. Nicméně vzhledem ke zhoršení situace v některých oblastech, nefunkčnosti jiných pesticidů a znovu propuknutí malárie, musely některé státy po zákazu používání DDT jeho použití obnovit. DDT je v současné době uveden v příloze B Stockholmské úmluvy s omezenou produkcí a /nebo použitím pro účely boje proti malárii chorob, a to v souladu s příslušnými doporučeními a pokyny Světové zdravotnické organizace (WHO) (web chm pops).

Současně s kauzou kolem *„Tichého jara“* a v průběhu následujících let probíhaly různé studie pesticidů a jiných antropogenních sloučenin, jež ukazovaly na zasahování těchto látek do funkcí endokrinního a potvrdily tak souvislost mezi reprodukčními problémy některých živočišných druhů a polutanty v životním prostředí. Např. v přístavních vodách byl pozorován úbytek mlžů a plžů v důsledku uvolňování

tributylcínu z barev pro nátěr vodních trupů (Darbre, 2019). V 80. letech došlo k neúmyslné kontaminaci přítoku jezera Apopka na Floridě organochlorovými pesticidy dikofolem, DDT a jeho příbuznými látkami. V důsledku toho se u volně žijících aligátorů v této oblasti, kteří byli pesticidům vystaveni, objevily genitální a reprodukční malformace což vedlo k poklesu jejich populace. Abnormality byly pozorovány jak u samic, tak i samců. Kromě deformit pohlavních orgánů byla u samic zjištěna vyšší hladina estradiolu a u samců naopak snížené množství testosteronu (Gore et al., 2014; Guillette a Gunderson, 2001).

3.2.3.2 Případ diethylstilbestrolu

Ve třicátých letech 20. století bylo syntetizováno Sirem Charlesem Doddsem několik látek vykazující estrogenní aktivitu. Zároveň byla zkoumána funkce samotného estrogenu a možnost jeho využití v klinické praxi, čímž začala nová éra syntetických hormonů (Darbre, 2019). Po druhé světové válce vzrostl nárůst poptávky po hovězím mase a mléčných výrobcích. Ruku v ruce společně s rychle se rozvíjejícím veterinárním farmaceutickým průmyslem došlo ke značné revoluci v obou odvětvích. Z malovýroby se přešlo na velkovýrobu, vývoz mimo oblast chovu a syntetické hormony pomáhaly k dosažení vyšší produkce. Prvním syntetickým steroidem podporujícím růst použitý u hovězího skotu byl diethylstilbestrol (DES) (Kolok et al., 2018). Později byl podáván milionům žen a proslavil se jako karcinogen, což ho zařadilo mezi důležité látky pro výzkum mechanismu exogenních estrogenů (Maeda et al., 2019).

Diethylstilbestrol byl prvním orálně aktivním nesteroidním estrogenem, používaným u lidí pro léčbu symptomů spojených s nedostatkem estrogenů jako jsou některé druhy vaginitid (hlavně atrofická), symptomy spojené s menopauzou a ovariektomií. Dále se užíval jako postkoitální antikoncepce, prevence překrvení prsních žláz po porodu, léčba rakoviny prostaty a prsu nebo k redukci abnormálního gynekologického krvácení (IARC, 2012; Harris a Waring, 2012; Bjorkman a Taylor, 2018). Na základě tehdejšího výzkumu vzniklo přesvědčení, že nedostatečná produkce progesteronu a estrogenu placentou zvyšuje riziko potratů a předčasných porodů, přičemž tento nedostatek měl kompenzovat právě diethylstilbestrol (Herbst, 2015). Tyto výsledky vedly k hojnému užívání DES u těhotných od 40. až do 70. let v několika zemích, nejvíce však v USA, kde ho propagovalo mnoho porodních klinik. I přes to, že pozdější studie v 50. letech neprokázaly snížení potratů a objevily se znepokojující výsledky při testech na zvířatech, pokračovalo jeho užívání u těhotných až do roku 1971, kdy vyšla zpráva o

případu 8 dívek ve věku mezi 15 a 22, u nichž se objevila vzácná forma adenokarcinomu vagíny a děložního hrdla, jež je vzácná dokonce i u žen po 50. roce života. Retrospektivní průzkum pak ukázal, že matkám těchto žen byl během prvního trimestru podáván DES (Herbst et al., 1971). Na základě těchto podezření vydala FDA v roce 1971 prohlášení pro lékaře a výrobce, které jednoznačně označilo těhotenství jako kontraindikaci k užívání DES a jiných estrogenů, z důvodu možné manifestace adenokarcinomu u potomků (California medicine, 1972). Následující studie pacientů s DES spojenou manifestací karcinomu vagíny a děložního hrdla ukázala, že rozvoj této nemoci je poměrně vzácný i mezi DES-exponovanými ženy, přibližně 1 případ z tisíce v průměru kolem 19. roku života. Kromě karcinomu byly u exponovaných „in utero“ dcer pozorovány další nežádoucí účinky včetně anatomických abnormalit genitálního traktu a vaginální adenózy, které často vedly k neplodnosti či porodním komplikacím. Zároveň se u obou skupin – matek užívajících DES a jejich dcer, zvýšilo riziko rakoviny prsu. U exponovaných synů sice nebylo zvýšení rizika rakoviny pozorováno, nicméně se zvýšila prevalence kryptorchismu, hypospadie, cyst nadvarlat, hypotrofických varlat či varikokély (Herbst, 2015).

Po pár letech od prokázání souvislosti DES s výskytem adenokarcinomu byl postupně zakázán v dalších zemích a zároveň i v dalších indikacích. Zřídka se používá dodnes jako „low-cost“ volba terapie rakoviny prostaty společně s antiagregancii (snížení kardiovaskulárních nežádoucích účinků) (Harris, a Waring, 2012). Následné studie na myších modelech přesně předpovídaly nebo replikovaly výsledky pozorované u žen, kterým byl DES podáván a u žen exponovaných in utero. Důkazy o epigenetických změnách (dědičné změny ve funkci genu bez změny sekvence DNA) a mezigeneračních účincích u hlodavců tak vyvolaly obavy, že expozice DES mění genovou expresi ve fetálních primordiálních zárodečných buňkách, což má zdravotní důsledky i pro další generaci – tedy děti matek a synů exponovaných „in utero“. Přestože studií u lidí na třetí generaci je zatím málo, výsledky proběhlých naznačují, že ženy třetí generace vystavené DES mají zvýšené riziko nepravidelnosti menstruačního cyklu, předčasného porodu a mimoděložního těhotenství, synové narození matkám vystaveným prenatálně DES, vykazovaly zvýšené riziko hypospadií (Kioumourtzoglou et al., 2018).

3.2.3.3 Další případy a s nimi spojené důsledky na člověka a životní prostředí

Po objevu inhibičního účinku progesteronu na ovulaci a ve spěchu výzkumu steroidů, který charakterizoval především počátek 50. let, byla již syntetizována řada orálně aktivních látek podobných progesteronu a ačkoli byly primárně vyvíjeny jako léčiva pro různé gynekologické obtíže, jako je nepravidelný menstruační cyklus, endometrióza, postmenopauzální stavy, bylo brzy zřejmé, že další potenciál těchto sloučenin leží v oblasti kontrolovaného početí (Foran, 2019). V roce 1960 byla „pilulka“ s kombinací progestinu a estrogenu schválená FDA a legálně jako antikoncepci ji ženy v USA mohly užívat od roku 1965 (McCracken, 2010).

Nicméně jak rostlo vědomí o negativním vlivu na zvířata a člověka, rostlo zároveň i množství těchto látek v životním prostředí. Přirozené hormony objevili v blízkosti čističek odpadních vod ve Spojených státech již v roce 1965 a pokračující výzkum v roce 1970 odhalil ve vodě i syntetické estrogeny používané jako kontraceptiva (Marty et al., 2011). V 90. letech ve Velké Británii proběhl výzkum u říčních ryb v okolí čističek odpadních vod, který upozornil na feminizaci samců. Tkáň varlat obsahovala vaječné buňky a byl u nich detekován čistě samičí protein vitellogenin (biomarker pro expozici estrogeny) (Jobling et al., 1998). Potom, co kontaminace životního prostředí a studie prováděné na zvířatech dokázaly, že významně ovlivňuje reprodukční schopnosti zvířat, přibývalo čím dál tím více obav o vlivu na člověka. Což přímo dokázaly některé katastrofy, při kterých byli lidé exponování různým množstvím a typem chemikálií, a to jak vysokými akutně toxickými dávkami, tak i malým množstvím, jež se ukázalo být víc signifikantní pro rozvoj chronických, skrytých, dlouhotrvajících následků.

Příkladem nešťastných událostí byly roku 1968 v Japonsku a o 11 let později (1979) na Tchaj-wanu (havárie Yu-cheng). V obou případech došlo ke kontaminaci rýžového oleje na vaření polychlorovanými bifenyly (PCB) a jejich vedlejšími produkty používanými při rafinaci oleje. U obou nehod se intoxikovalo přibližně 2 000 lidí. Počáteční klinické příznaky otravy zahrnovaly chlorakné, hyperpigmentaci nehtů a kůže, hypersekreci meibomských žláz a nauzeu (Hsu et al., 1994; Furue et al., 2005). Následné laboratorní vyšetření odhalilo zvýšení hladin triglyceridů. Symptomy pak souhrnně dostaly název Yusho, v japonštině tzv. „olejová choroba“ (Hirota et al., 1993).

Další havárie se stala v chemickém výrobním závodě v italském Sevesu roku 1976, exploze zapříčinila expozici tamních obyvatel a širokého okolí vysokými dávkami

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxinu, zdravotní následky této nehody jsou stále odhadovány (web environmentandsociety).

V případě Itálie proběhlé studie zaznamenaly některé negativní důsledky expozice uniklým dioxinům. Hodnotila se například kvalita spermatu. Muži, kteří byli těmto látkám vystaveni v nízkém věku před pubertou či in utero, měli nižší pohyblivost a množství spermií. Pokud však došlo k expozici v průměrném věku 21 let, nebyla pozorována výrazná změna v kvalitě spermií (Mocarelli et al., 2008). Stejně tak u mužů z Yu-cheng. Prenatálně exponovaní muži měli abnormální morfologii spermií, sníženou pohyblivost i množství (Guo et al., 2000). U žen například vzrostl výskyt endometriózy, snížil se věk pro nástup menopauzy a se zvyšující se koncentrací dioxinů v séru byly pozorovány potíže s početím. Dále tato havárie dovedla odborníky k přesvědčení, že expozice dioxinům je příčinou kardiometabolických onemocnění a způsobuje vyšší pravděpodobnost úmrtí na rakovinu, což se u obyvatel Sevesa ukázalo více jak 20 let po havárii (Eskenazi et al., 2018). Podobné výsledky ohledně rakoviny zaznamenaly studie u pacientů s Yusho v roce 2007, tedy 40 let po havárii a Yucheng, 30 let po havárii. Výsledky ukázaly zvýšenou úmrtnost na všechny druhy rakoviny a kardiovaskulární onemocnění. Aktualizované údaje pro období 1968-2017 pak odhalily vyšší prevalenci rakoviny jater u žen a ostatních typů rakoviny u mužů (Furue et al., 2021).

3.2.3.4 Vznik nového oboru

Na počátku 90. let po sérii publikací, které naznačovaly, že pesticidy a další uměle produkované chemikálie ohrožují reprodukci a inteligenci budoucích generací uspořádala v červenci 1991 enviromentalistika Theodora Emily Colborn setkání se skupinou vědců z nejrůznějších vědeckých odvětví včetně toxikologie, ekologie, farmakologie, antropologie aj. Setkání se konalo v konferenčním centru Wingspread v Racine ve Wisconsinu a hlavní náplní byla vzájemná diskuze nad danou problematikou a zjištěními z výzkumů. Nakonec všichni zúčastnění došli k závěru: „Mnoho sloučenin uvolňovaných do životního prostředí lidskou činností je schopných narušit endokrinní systém zvířat, včetně ryb a lidí. Důsledky takového narušení mohou mít hluboký dopad, a to kvůli zásadní roli, kterou hrají hormony při řízení vývoje “. Právě na tomto setkání byl také vytvořen termín „endokrinní disrupce“. Během pěti let po tomto prohlášení na konferenci ve Wingspread byly připraveny zákony, které by umožňovaly identifikaci endokrinních disruptorů (Kwiatkowski et al., 2016).

V roce 1996 pak Theo Colborn společně s Johnem Petersonem Myersem a Dianne Dumanoski přiblížili problematiku endokrinní disrupce širšímu publiku publikací „*Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival? A Scientific Detective Story*.“ Kniha poutavou výpravnou formou popisuje závažnost endokrinní disrupce a obavy o vlivu chemických látek na člověka např. v oblasti reprodukce, chování a inteligence. Ačkoli je text v narativní formě pro širokou veřejnost, obsahuje značné množství vědeckých důkazů a poukazuje na nedostatečná opatření nutná k řešení tohoto enviromentálního problému. Kniha od samého začátku provokovala a stala se velice populární i díky předmluvě tehdejšího viceprezidenta – Ala Gorea, který ji popsal jako pokračování *„Silent Spring“* od Rachel Carson. Příběh *„Our Stolen Future“* přitáhl pozornost celého světa a dal impulz federálním agenturám k financování dalších vědeckých studií a pomohl k další regulaci těchto látek v životním prostředí. Zákon o ochraně kvality potraviny (FQPA) a pozměněný zákon o nezávadné pitné vodě z roku 1996 nařídil, aby Agentura pro ochranu životního prostředí Spojených států (EPA) vypracovala screeningový program pro látky narušující endokrinní systém a prováděla testování pitné vody na přítomnost ED. O několik let později EPA vypracovala metody a postupy pro detekci a charakterizaci endokrinní aktivity pesticidů a dalších chemikálií (Hanson, 2000; Kwiatkowski et al., 2016)

V tomto období se problematika ED řešila také v Evropě. V roce 1996 ve Weybridge ve Velké Británii se konal první evropský seminář s tématem dopadu endokrinních disruptorů na lidské zdraví a životní prostředí, jež byl společně sponzorován Evropskou komisí, Evropskou agenturou pro životní prostředí, Evropským střediskem pro životní prostředí a zdraví a Světovou zdravotnickou organizací (web european commission – a). Cílem tohoto zasedání bylo identifikovat nedostatky ve znalostech, zásadní epidemiologické otázky, shrnout současné poznatky a definovat cíle budoucího výzkumu stejně tak připravit plán pro monitoring, testování a screening. V uplynulém desetiletí tak Evropská unie významně finančně podpořila výzkum účinků ED na vodní životní prostředí a člověka (web european commission - b; Schug et al., 2016).

Následně v roce 1999 byla Evropskou komisí přijata „strategie Společenství pro endokrinní disruptory“ s cílem dosáhnout většího porozumění a rozšířit vědomí široké veřejnosti o této problematice, a především vyvíjet nové dokonalejší metody k identifikaci ED (web european commission - c). O pár let později, v roce 2002 Světová zdravotnická organizace (WHO) a UNEP (United Nations Environment Programme)

v rámci společného programu chemické bezpečnosti (International Programme on Chemical Safety – IPCS, publikovaly první dokument tohoto typu, který shrnoval nejnovější poznatky o endokrinních disruptorech a zároveň stanovili definici ED. V roce 2012 v reakci na nové vědecké poznatky vyšlo aktualizované vydání „State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals“ zaměřující se na další výzkum, vliv na zdraví člověka a životní prostředí (Bergman et al., 2013).

V roce 2009 o těchto látkách vydala vědecké prohlášení americká Endokrinologická společnost a o 6 let později vydala prohlášení druhé, které se zaměřilo na přezkoumání určitých témat jako je spojení ED s obezitou, diabetem, vlivem na reprodukci, štítnou žlázu, neurovývojem, rozvojem různých typů rakoviny atd. (Gore et al., 2015)

3.2.3.5 Stockholmská úmluva

K zákazu výroby a prodeje různých perzistentních látek, které nyní vědecká komunita považuje za možné, pravděpodobné nebo velmi pravděpodobné ED, došlo ještě před zrodem koncepce endokrinních disruptorů. Stockholmská úmluva o perzistentních organických polutantech (POPs), vytvořená v rámci programu OSN pro životní prostředí (UNEP) byla přijata a předložena k podpisu v květnu roku 2001 ve švédském Stockholmu. V platnost vstoupila 17. května v roce 2004. Hlavním cílem úmluvy je na základě předběžné opatrnosti eliminovat a regulovat výrobu, používání, dovoz a vývoz perzistentních organických polutantů, tedy látek, které se vyznačují toxicitou, akumulací v organismech a dálkovým přenosem do životního prostředí. Dále pak zabránit zavádění nových chemikálií s vlastnostmi POPs a zajistit vhodnou eliminaci dosavadních zásob a odpadu těchto sloučenin (web mzp). Iniciální seznam tvoří 12 zástupců tzv. „dirty dozen“, jenž zahrnuje: aldrin, chlordan, DDT, dieldrin, endrin, heptachlor, hexachlorobenzen, mirex, toxafen, polychlorované bifenyly (PCBs), polychlorované dibenzo-p-dioxiny a polychlorované dibenzofurany (PCDD/PCDF) (web chm pops – a). Později byl seznam doplněn o další látky (např. dikofol, polybromované retardanty hoření, linden aj.) a ke dnešnímu dni jich čítá 30 (web chm pops – b). Kompletní přehled POPs viz tabulka v přílohách. Stockholmskou úmluvu prozatím ratifikovalo 184 zemí (web chm pops – c). Každá z těchto zemí se tímto zavazuje k vypracování a průběžné aktualizaci národního implementačního plánu (NIP) podle něhož plní požadavky úmluvy. Hlavním rozhodovacím orgánem je pak Konference smluvních stran (COP) tvořena

zástupci jednotlivých vlád, které úmluvu přijali. COP se schází každé 2 roky a projednává přidání dalších látek na seznam, účinnost Úmluvy a rozhoduje o poskytování technické a finanční pomoci rozvojovým smluvním stranám za účelem plnění Stockholmské úmluvy. Hodnocení a přezkoumávání návrhů na zařazování chemikálií má na starost Výbor pro hodnocení perzistentních organických polutantů (POP Review Committee, POPRC), jenž je podpůrným orgánem Stockholmské úmluvy. Tvoří ho 31 odborníků nominovaných vládami a jmenovaných COP na 4 roky (web mzp).

Jednotlivé POP jsou řazeny do příloh A, B nebo C. Pro látky z přílohy A (eliminace) platí, že smluvní strana musí eliminovat jejich použití a produkci s možnými výjimkami. Příloha B (omezení) zahrnuje látky, u kterých je nutno přijmout opatření k omezení výroby a používání s ohledem na přijatelné účely a / nebo konkrétní výjimky. U látek z přílohy C (neúmyslná výroba) pak smluvní strany musí přijmout opatření ke snížení neúmyslného úniku chemických látek a pokud je to možné, usilovat o jejich eliminaci. Jak je uvedeno výše, lze po zhodnocení udělit určité výjimky. Pokud strana požaduje pro konkrétní látku takovou výjimku, musí svůj požadavek registrovat u sekretariátu Úmluvy (web chm pops – b).

Česká republika uzavřela smlouvu 22. 5. 2001 jako jedna z prvních zemí. Ratifikace pak proběhla v srpnu 2002. Plnění NIP a potřebné informace předávané vládě obstarává Národní centrum pro toxické látky se sídlem Masarykovy univerzity v Brně (web mzp). Do své legislativy implementovala úmluvu i Evropská unie (web eur-lex.europa - a).

3.2.3.6 Berlaymontská deklarace

Rostoucí nárůst výskytu rakoviny, neurobehaviorálních a metabolických onemocnění, malformací genitálií či snížení kvality spermatu, které dle několika výzkumů mohou souviset s expozicí chemickým látkám, vedly v roce 2012 vědce z různých koutů světa ke vznesení obav ohledně účinků endokrinních disruptorů. Berlaymontská deklarace byla podepsána v bruselském Berlaymontu 89 odborníky a vyzývala Evropskou komisi k řešení a návrhu dalších opatření pro řešení endokrinních disruptorů. Signatáři upozorňovali především na to, že regulace a identifikace ED ze strany Unie je neostatečná. Kroky, jež byly učiněny nebraly v potaz názor vědecké obce, dopad na životní prostředí či zdraví člověka, ale upřednostňovaly komerční zájmy. Pro řadu mechanismů, kterými ED působí, chybí mezinárodně validované a schválené

metody i přes to, že jsou v laboratořích proveditelné. Dle deklarace by regulace měla být založena především na vědeckých principech a měla by zohlednit, že některé endokrinní disruptory působí bezprahově nebo se jejich účinek zvyšuje ve směsích s dalšími látkami. Deklarace byla prezentována komisařům pro zdraví a spotřebitele, pro výzkum a inovace a pro životní prostředí (web ipcp; web euroactiv).

3.2.4 Zdroje expozice a vybraní zástupci endokrinních disruptorů

Vzhledem k různorodosti endokrinně disruptivních sloučenin je zdrojů jejich expozice mnoho a liší se i podle místa, např. industrializované oblasti se potýkají s větší kontaminací půdy, povrchové i podzemní vody a vzduchu než oblasti méně průmyslové. Touto cestou se pak látky dostávají do potravního řetězce. Pitím kontaminované vody, dýcháním kontaminovaného vzduchu, potravou nebo přímým stykem s kontaminovanou půdou. Některé ED se vyznačují dlouhým poločasem, což je výhodné pro jejich průmyslové využití, ale naopak znepokojující pro jejich působení na živé organismy a kumulaci v životním prostředí. Jejich metabolismus bývá často komplikovaný, vzniklé metabolity mohou být toxičtější než mateřská látka a u některých sloučenin neprobíhá metabolismus vůbec. I proto je možné detekovat v půdě či u zvířat látky, jejichž používání bylo zakázáno mnoho let nazpět. Určité koncentrace ED můžeme nalézt i v oblastech velmi vzdálených od zdroje kontaminace, kdy se zdrojem zavlečení stávají především migrující zvířata (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Kromě výše zmíněných zdrojů se endokrinní disruptory vyskytují v předmětech běžné denní potřeby počínaje produkty pro děti, přes elektroniku, kosmetiku, textil/oděvy až po stavební a jiné technické materiály. Ve většině případů ani netušíme, že přicházíme do styku s takovými látkami. Děti často vkládají věci do úst, kosmetické přípravky aplikujeme na kůži a sliznice, potraviny skladujeme a ohříváme v plastových nádobách atd. (Gore et al., 2014; Ong et al., 2020).

Velký problém představuje fakt, že jsme denně vystaveni několika různým chemikáliím současně. Stanovování rizik a určování bezpečných koncentrací je založeno na hodnocení účinku jednotlivých látek, zatímco povaha toxicity směsí je zcela odlišná od toxicity konkrétních složek. To činí hodnocení toxicity směsí kritičtější a náročnější. Kromě aditivního působení vykazují směsi synergické a antagonistické účinky (Kar a Leszczynski, 2019). Negativní důsledky se tedy mohou projevit po expozici směsi endokrinních disruptorů v koncentracích nižších, než jsou regulační prahové hodnoty pro samostatné chemikálie, což znamená, že nepříznivý účinek směsi ED je větší než součet negativních účinků každého endokrinního disruptoru samostatně. V tomto případě hovoříme o tzv. koktejlovém efektu (Kortenkamp, 2014). Vybrané zdroje ED znázorňuje tabulka 1.

Tabulka 1 Vybraní zástupci ED (převzato: Darbre, 2019)

Sloučenina	Příklad použití	Zdroj expozice
Fytoestrogeny	Přirozená součást rostlin	Potraviny, nutraceutika, kosmetika
Mykoestrogeny	Přirozená součást hub	Plesnivé obilí
DDT (a metabolity), dieldrin, lindan, jiné chlorované sloučeniny	Pesticidy	Živočišný tuk v potravinách, inhalace, dermální expozice
Atrazin, glyfosat	Herbicidy	Zemědělství, zahrady
Polychlorovaní bifenyly (PCBs)	Elektroprůmysl	Živočišný tuk v potravinách
Polychlorované dibenzodioxiny (PCDDs)	Vedlejší produkty spalování	Inhalace, živočišný tuk v potravinách
Polybromované difenyl – ethery (PBDEs)	Zpomalovače hoření	Pracovní a domácí prostředí
Perfluorooctová kyselina (PFOA), perfluorooktansulfonát (PFOS)	Odolnost spotřebních výrobků proti skvrnám	Pracovní a domácí prostředí
Bisfenol A (BPA)	Plasty, epoxy pryskyřice	Nádoby pro potraviny a nápoje, domácí prostředí
Ftaláty	Plasty	Domácí spotřební zboží
Alkyl fenoly	Detergenty	Pracovní a domácí prostředí, kosmetika
Parabeny	Konzervanty	Kosmetika, farmaceutika
Triclosan	Konzervant, antiseptikum	Kosmetika, domácí spotřební zboží
Benzofenony	Absorbce UV záření	Kosmetika, oblečení
Butylfenylmethylpropional, benzylsalicylát, pyžmo	Parfémy	Kosmetika, domácí spotřební zboží, osvěžovače vzduchu
Organokovy — tributylcín	Nátěry proti měkkýšům a hnilobě	Konzumace kontaminované potravy (mořské)
Metalloestrogen — cadmium	Cigaretový kouř	Expozice cigaretovému kouři
Metalloestrogen — aluminium	Antiperspiranty	Kosmetika
Syntetický estrogen — diethylstilboestrol	Farmaceutikum	Prevence potratu v těhotenství
Syntetický estrogen — ethinylestradiol	Farmaceutikum	Antikoncepce, hormonální substituční terapie

Sloučenina	Příklad použití	Zdroj expozice
Syntetické progestiny	Farmaceutikum	Antikoncepce, hormonální substituční terapie
Syntetické glukokortikoidy	Farmaceutikum	Protizánětlivé léky
Paracetamol	Farmaceutikum	Analgetikum, antipyretikum

3.2.4.1 Některé perzistentní organické polutanty – POPs

Skupina těchto látek, zmíněná již výše, zahrnuje celou řadu látek, jejichž hlavním rysem je špatná odbouratelnost a setrvačnost v životním prostředí, kumulace v tucích, a tedy v potravním řetězci. Patří sem polychlorované bifenyly, polycyklické aromatické uhlovodíky, chlorované dioxiny, chlorované pesticidy a dobře známý DDT (Cajthaml a Hrsinová Křesinová).

- **DDT**

Dichlordifenyltrichlorethan (DDT) je historicky jedním z nejčastěji používaných insekticidů ve většině zemí již zakázán. Nicméně některé země, především v jižní Africe, ho stále využívají pro kontrolu malárie. Environmentální a biologický monitoring ve Spojených státech ukázal jasné snížení expozice DDT po jeho zákazu (Eskenazi et al., 2009). Technické DDT obsahuje různé izomery s estrogenními účinky, zatímco perzistentní metabolit dichlordifenyldichlorethylen (p,p'-DDE), je antiandrogen (Bornman et al., 2016). Některé studie naznačují, že DDT pravděpodobně ovlivňuje další generace, a proto by mělo být nadále usilováno o jeho omezení (Kabasenche a Skinner, 2014).

- **Polychlorované bifenyly (PCB)**

Polychlorované bifenyly PCB jsou směsi různých kongenerů s různým počtem (1–10) a polohami (orto, meta, para) atomů chloru kolem bifenylových kruhů. Byly široce používány pro výrobu změkčovadel, v barvách a plastech, barvivech a také jako izolátory v kondenzátorech a transformátorech kvůli jejich nehořlavosti a izolačním vlastnostem, jako hydraulické kapaliny a v barvách a příbuzných produktech. Kvůli jejich lipofilní povaze a perzistentním vlastnostem zůstávají globálními kontaminanty jak v životním prostředí, tak v lidském těle (Pessah et al., 2019), přestože jejich výroba byla ve většině zemí koncem 70. let zakázána. Nekoplanární PCB se strukturálně

podobají estradiolu 17-β (E2), a proto mohou napodobovat estrogenní účinky (Carpenter a Sly, 2016). Naproti tomu koplanární PCB, klasifikované také jako „dioxin-like“ se vážou s relativně vysokou afinitou na arylový uhlovodíkový receptor (AhR) a vykazuje antiestrogenní účinek (Gore et al., 2015). Četné studie na lidech a zvířatech spojují expozici PCB s řadou toxických reprodukčních jevů u mužů i žen. Nejnovější studie se zaměřily na škodlivé účinky PCB na homeostázu Leydigových buněk in vitro. Studie odhalila dávkově a typově specifické zvýšení exprese estrogenového receptoru a zvýšené sekrece pohlavních steroidů, u samců potkanů vystavených PCB během laktace došlo ke změně struktury varlat, hladin testosteronu, estradiolu a androgen-vazebných proteinů v séru i testikulární intersticiální tekutině. Tato zjištění poskytla mechanickou podporu dysfunkce Sertoliho buněk v důsledku expozice PCB (Buha Djordjevic et al., 2020).

- **Dioxiny**

Jako dioxiny se označují polychlorované dibenzo-p-dioxiny (PCDD) a polychlorované dibenzofurany (PCDF). Dioxiny jsou vedlejšími produkty vznikající u výrobních procesů, při kterých se používá chlór, včetně tavení, bělení papírové buničiny, výroby herbicidů a pesticidů. Nejznámějším zástupcem je 2,3,7,8-tetrachlor-dibenzo-p-dioxin (TCDD). Název "dioxiny" se často používá u chemicky a strukturně podobných sloučenin jako jsou polychlorované dibenzodioxiny (PCDD) a polychlorované dibenzofurany (Schecter et al., 2006). Všechny dioxiny a látky jim příbuzné působí s vysokou afinitou na AhR.Ukázalo se, že aktivovaná forma AhR interaguje s jinými regulačními proteiny včetně proteinů řídících buněčný cyklus, buněčných kináz a dalšíchh proteinů zapojených do dráhy apoptózy. Studie na zvířatech i lidech prokázaly jak karcinogenitu dioxinů, tak i změny imunitního systému, včetně imunosuprese. Hlodavci, kteří byli vystaveni TCDD, také vykazovali zvýšenou náchylnost k nemocem, zvýšenou závažnostsymptomů onemocnění a zvýšené úmrtnosti související s infekcí (Schecter et al., 2019).

- **Polybromované difenylethery (PBDE)**

PBDE jsou organobromové sloučeniny používané jako zpomalovače hoření v plastových skříních televizorů a počítačů, bytového textilu, oděvů a součástí automobilů. Jsou strukturně podobné PCB, se dvěma halogenovanými aromatickými kruhy; s různým počtem a polohou atomů bromu. Jsou lipofilní, stabilní a bioakumulují se v tuku. Lidé

jsou vysoce exponováni kvůli jejich rozšíření v běžných domácích předmětech. Řada studií na hlodavcích zjistila zhoršení paměti, učení, změnu chování, což podporují i pozorování u lidí. Jedním z předpokládaných mechanismů je narušení funkce štítné žlázy během kritického období vývoje (Dishaw et al., 2014).

- **Perfluorované a polyfluorované sloučeniny (PFAS)**

PFAS jsou různorodou skupinou více než 4 700 syntetických, vysoce fluorovaných, alifatických chemikálií s výraznými chemickými vlastnostmi, které činí členy této chemické skupiny neuvěřitelně stabilními a odolnými vůči rozkladu. V důsledku toho byly PFAS použity pro řadu účelů, včetně hasicích pěn a jiných spotřebních produktech, jako jsou obaly potravin, nádobí (Teflon) a vodoodpudivé oděvy. Rozsáhlá výroba, distribuce používání PFAS vedla k rozsáhlé kontaminaci životního prostředí a následné expozici lidí a zvířat. Mnoho průmyslových zemí se tedy snaží zavést opatření k omezení kontaminace PFAS. Kyselina perfluorooktanová (PFOA) a kyselina perfluorooktansulfonová (PFOS), jsou nejrozsáhlejšími perfluoroalkylovými kyselinami s dlouhým řetězcem a mají poločas rozpadu v lidském séru 3,8 a 5,4 roku. PFOA se používá zejména k výrobě polytetrafluorethylenu (teflon) a Gore-Tex membrán. Slouží jako odpuzovač vody a oleje do látek a kůže, podlahových vosků, izolantů a hasičské pěny. Jako sůl je výhodné použití ve formě emulgátoru pro emulzní polymeraci fluoropolymerů, jako je teflon. PFOS je fluorovaná povrchově aktivní látka používaná především jako klíčová složka v ochraně tkanin (Calvert et al., 2022).

PFAS s delším řetězcem (≥ 6 atomů uhlíku) se bioakumulují ve větší míře než analogy s kratším řetězcem a mají také delší poločasy. Po vstupu do těla se PFAS váže na albumin v krevním řečišti a hromadí se v tkáních bohatých na bílkoviny. V důsledku toho jsou PFAS snadno zjistitelné v celém lidském těle a hromadí se ve většině tělesných tekutin, včetně moči, mateřského mléka, krve a semenné plazmy (Calvert et al., 2022). Několik studií poukazuje, že tyto látky ovlivňují osu hypotalamus-hypofýza-štítná žláza (Kar et al., 2017).

3.2.4.2 Bisphenol A a jeho analgoy

Bisfenol A (BPA), 2,2-bis(4-hydroxyfenylo)propan, se široce používá jako klíčový monomer pro výrobu epoxidových pryskyřic, polykarbonátových (PC) plastů, ale také do termopapíru, inkoustů a nátěrů, lepidel, textilií aj. Zvýšení odolnosti, flexibility a trvanlivosti materiálů na bázi BPA vedlo k jeho použití v mnoha různých oblastech, od

zbrojního průmyslu, až po výrobu lékařských pomůcek. V potravinářském průmyslu jsou syntetické materiály obsahující BPA široce používány pro výrobu obalů na potraviny a nápoje, např. pokrývají vnitřní povrch plechovek. BPA a jeho deriváty nalezneme i v dalších běžně používaných předmětech jako ledničky, nádobí, čočky, sluneční brýle, vysoušeče vlasů, CD a DVD, mobilní telefony, počítače nebo termopapír. Vzhledem ke své všudypřítomnosti, setrvačnosti v životním prostředí a prokázaným vlastnostem endokrinního disruptoru je BPA nyní považována za potenciální hrozbu pro lidské zdraví spojenou s výskytem kardiovaskulárních onemocnění, metabolickými poruchami, rakovinou či neplodností (Castellini et al., 2020).

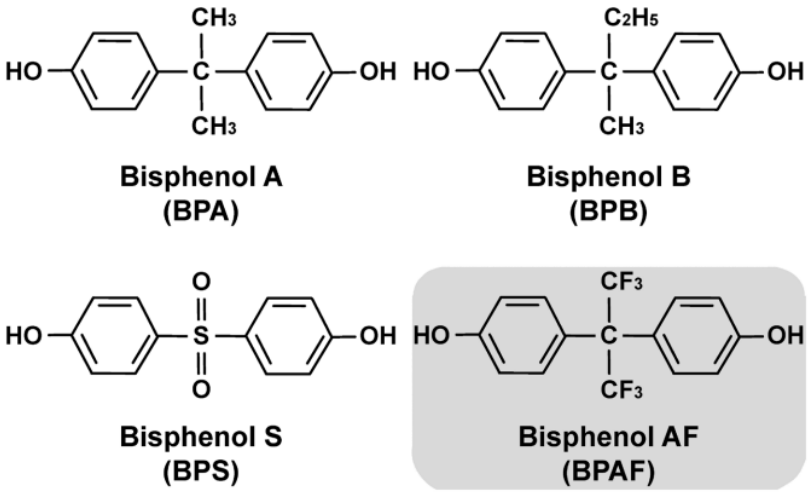
Jednou z cest, kterou se BPA může dostat do organismu, jsou volné monomery, jenž se uvolňují do potravin, zejména při vystavení vysoké teplotě nebo při opakovaném použití nádob (Tan a Mustafa, 2003; Le et al., 2007; Ong et al., 2020).

Mechanismů, kterým BPA ovlivňuje endokrinní systém je hned několik. V porovnání se 17ß-estradiolem má o 3 až 4 řády nižší afinitu k estrogenovému receptoru (Goodman a Peterson, 2014). Bisfenol A se váže především na ERα a Erβ (Xu et al., 2016). Při nižších koncentracích působí jako slabý agonista ER a při vyšších jako antagonista androgenního receptoru (Wetherill et al., 2007). Některé studie dále zjistily zvýšenou expresi estrogenového receptoru 1-α a androgenních receptorů v buňkách prostaty ošetřených BPA, Kromě toho byly pozorována aktivace proteinových kináz prostřednictvím membránového ER spřaženého s G-proteinem a poměrně vysoká afinita k ERRγ (estrogen-related receptor-γ) (Goodman a Peterson, 2014). Mnoho studií prokázalo, že BPA může také narušit zpětnovazební kontrolní systém, včetně hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osy, hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osy a hypotalamo-hypofyzárně-tyreoidální osy (Ma et al., 2019). La Rocca et al, (2015) zjistili, že neplodnost je významně spojena s vyššími hladinami BPA a expresí ER, AR a AhR.

Bisfenol B (BPB), bisfenol S (BPS), bisfenol F (BPF) a bisfenol AF (BPAF) jsou nejčastější čtyři analogy BPA navržené jako alternativy k výrobě produktů bez BPA (Pang et al., 2019). Základní strukturu bisfenolů tvoří dva benzenové kruhy oddělené krátkým uhlíkovým nebo jiným chemickým řetězcem viz obrázek 10 se strukturami některých bisfenolů. BPB se používá k výrobě fenolových pryskyřic, zatímco BPS se používá hlavně v epoxidových lepidlech, plastových výrobcích a termopapíru. BPF obvykle najdeme v obkladových, podlahových materiálech a nátěrech. BPAF nalezneme například v elektronice, optických vláknech, v obalových materiálech pro potraviny

apod. (Qiu et al., 2020). Podobně jako BPA ovlivňují i jeho analogy reprodukční neuroendokrinní systém v důsledku estrogenní aktivity, mnohdy vyšší než samotný bisfenol A (Stillwater et al., 2020; Cao et al., 2017; Moreman et a., 2017).

Obrázek 10 Struktury některých bisfenolů (převzato: Okazaki et al., 2017)



3.2.4.3 Ftaláty

Ftaláty jsou estery kyseliny ftalové a používají se jako změkčovadla ke zvýšení pružnosti a trvanlivosti plastových materiálů např. pro nádoby na potraviny či lékařské hadičky (Hannon a Flaws, 2015). Nalezneme je i v dalších plastových spotřebních výrobcích, včetně lepidel, barev, dětských hraček, elektroniky, podlah, výrobků pro osobní péči, osvěžovačů vzduchu, potravinářských výrobků, léčiv a textilií. Expozice ftalátům může být buď přímá, nebo vyluhováním z produktu při skladování. Ftaláty nejsou k plastům vázány kovalentní vazbou, proto může dojít k určitému vyluhování, zejména teplem nebo rozpouštědly. Nejpoužívanějšími zástupci jsou di(2-ethylhexyl) ftalát (DEHP), diisodecylftalát a diisononylftalát. DEHP se nejčastěji používá při měkčení polyvinylchloridu (PVC) (Darbre et al., 2015). Ftaláty patří do skupiny estrogenních a antiandrogenních látek, u nichž studie prokázaly negativní vliv na vývoj mužského reprodukčního systému (Knez, 2013; Lacouture et al, 2022), dále společně s jejich metabolity potlačují expresi steroidogenních enzymů (Moody et al., 2013) a snižují hladinu testosteronu, FSH a LH (De Falco et al., 2015). Studie in vitro naznačily, že ftaláty aktivují jak estrogenový receptor (ER) α,β, androgenní receptor (AR) tak i peroxisomový proliferátorem aktivovaný receptor α (PPARα) a proliferátorem aktivovaný receptor γ (PPARγ), které hrají zásadní roli při zánětu, metabolismu a dalších chorobných procesech (Mattiske a Pask, 2021).

3.2.4.4 Alkylfenoly

V průmyslu a domácnostech jsou alkylfenoly využívány především jako povrchově aktivní látky. Používají se pro přípravu detergentů, jako přísady do paliv, lubrikanty, složky fenolových pryskyřic a pro výrobu vůní. Hlavními používanými sloučeninami jsou propylfenol, butylfenol, amylfenol, heptylfenol, oktylfenol, nonylfenol a dodecylfenol (Darbre, 2015). Alkylfenoly se strukturně podobají estrogenům, proto je řadíme mezi xenoestrogeny, které ovlivňují dráhu estrogenů. Expozice těmto látkám byla například spojena s výskytem rakoviny dělohy (Wen et al., 2020).

3.2.4.5 Endokrinní disruptory v čistících prostředcích a kosmetických produktech

Studie zaměřená přímo na složky obsažené ve výrobcích určených pro domácnost (11064 produktů jako např. čisticí a prací prostředky, aviváže, osvěžovače vzduchu, deodoranty atd.) identifikovala celkem 293 ED souvisejících s estrogenicitou, androgenicitou, narušením hormonů štítné žlázy a změnami steroidogeneze. Téměř dvě třetiny výrobků pak obsahovaly více než jednu z těchto chemických látek (Lee a Ji, 2022). V roce 2020 byly v Nizozemsku testovány běžně používané kosmetické produkty, kde u 60 % z nich byla zjištěna přítomnost látky s potenciálně endokrinně disruptivním účinkem (web env-health). Pro ženy představují významný zdroj expozice intimní hygienické produkty, jako jsou vložky tampóny, vaginální krémy a roztoky, jelikož přichází do blízkého kontaktu s reprodukčními orgány. Americká studie v těchto produktech naměřila 24 chemikálií narušující endokrinní systém, včetně ftalátů, parabenů, bisfenolů a antimikrobní přísady triklokarbanu (Gao a Kannan, 2020).

- **Triklosan a triklokarban**

Mezi látky s endokrinně disruptivním účinkem vyskytující se v kosmetice patří triclosan [5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenol], chlorovaná aromatická sloučenina, která se používá jako antibakteriální a protiplísňová látka v široké řadě produktů osobní péče. Pro své antimikrobiální vlastnosti se také používá pro výrobu kuchyňských potřeb, hraček, lůžkovin a oděvů (Dann a Hontela, 2011). Triklosan narušuje metabolismus hormonů ovlivněním steroidogenních enzymů, vytěsňuje z vazby na receptor endogennní hormony a vykazuje nepříznivé účinky na reprodukční systém (Wang a Tian, 2015).

- **Parabeny**

Alkylestery kyseliny p-hydroxybenzoové (parabeny) se používají jako antimikrobiální činidla pro konzervaci potravin, léčiv a kosmetiky. V poslední době se používají při konzervaci papírových výrobků. Hlavní parabeny používané v produktech osobní péče jsou methylparaben, ethylparaben, n-propylparaben, n-butylparaben, isobutylparaben a benzylparaben. Současné důkazy ukazují, že parabeny mohou interferovat s jadernými receptory pro androgeny, estrogeny, progesteron, glukokortikosteroidy a PPAR. Kromě toho modulují aktivitu enzymů, které metabolizují přirozené hormony (např. aromatázy a estrogen sulfotransferázy), a také zasahují do steroidogeneze. Nicméně některé z účinků pozorovaných na zvířecích modelech se neshodovaly se studiemi prováděnými na lidech (Nowak et al., 2018).

- **UV filtry**

Z chemického hlediska do této skupiny patří například benzofenony, deriváty kafru a cinamátu. Ultrafialové filtry absorbují nebo odrážejí světlo v oblasti ultrafialového záření A (UVA) a ultrafialového záření B (UVB). V kosmetických produktech slouží k ochraně pokožky před přímým vystavením škodlivému UV záření. Kromě kosmetiky, byly tyto látky začleněny do plastů, lepidel a dalších průmyslových produktů, aby se zabránilo jejich potenciálnímu poškození způsobenému UV zářením. Vzhledem k jejich širokému využívání, jsou zbytky UV filtrů detekovány v environmentálních matricích včetně čistíren odpadních vod, povrchových vod, splaškových kalů, říčních sedimentů, ryb, lidského mléka a placenty. UV filtry se mohou bioakumulovat v organismech díky jejich perzistenci, stabilitě a lipofilitě. Uvádí se, že UV filtry mohou vyvolat vývojovou toxicitu a toxicitu pro reprodukci na různé organismy. Existuje stále více studií o jejich endokrinních účincích. Zasahují do osy hypotalamus-hypofýza-gonáda, vykazují estrogenní i androgenní účinky a působí i vůči TR, PR (Wang et al., 2016).

- **Vonné přísady**

Syntetická pižma jsou třídou polotěkavých a lipofilních látek, které se používají jako vonné přísady k dosažení požadované vůně nebo maskování nepříjemného zápachu jiných složek (Tseng a Tsai, 2019). Celosvětově nejprodukovanější pižma jsou nitro – a polycyklická, nicméně v posledních letech je snaha jejich používání omezit kvůli jejich bioakumulačnímu a toxickému potenciálu a perzistenci v životním prostředí a negativnímu vlivu na endokrinní systém. Některé z těchto látek působí jako antagonisté

β-estrogenních, androgenních a progesteronových receptorů. Kromě toho mohou působit jako selektivní modulátory vyvolávající estrogenní nebo antiestrogenní aktivitu v závislosti na typu receptoru a buněčné linii. U nitro pižma se také prokázalo, že zvyšuje proliferaci lidských buněk rakoviny prsu in vitro (Martín-Pozo et al., 2021).

3.2.4.6 Organokovy a těžké kovy

- **Těžké kovy**

Přestože většina ED obsahuje organickou složku, endokrinně disruptivní účinky byly prokázány i některých anorganických látek, které jsou schopné zasahovat do drah estrogenu. Tyto anorganické xenoestrogeny byly označeny jako metaloestrogeny (Darbre, 2015). Do kontaktu s těmito těžkými kovy přicházíme různými cestami, například skrze doplňky stravy, cigarety, alkoholické nápoje, kontaminovaný vzduch, vodu a potraviny. K expozici arzenem nejčastěji dochází prostřednictvím požití kontaminovaných potravin a vody, olovem vdechováním spálených ropných produktů, požitím kontaminované pitné vody potrubím, vdechováním/požitím částic barev na bázi olova. Rtuť je další těžký kov, který se může dostávat do vody, půdy i vzduchu. Nejběžnější způsob expozice rtuti nastává požitím kontaminovaných ryb. Ve studii provedené na Aljašce byly ve vzorcích potravin bohatých na lipidy nalezeny rtuť a arsen (Welfinger-Smith et al., 2011; Ylmaz et al., 2020). Studie dokazují, že expozice rtuti může ovlivnit hladiny hormonů, například snížení testosteronu i 17ß.estradiolu, zasahuje do procesu spermatogeneze a celkově snížení kvality spermatu, u samic zase ovlivňuje oestrální cyklus (Iavicoli et al., 2009). Kadmium, který se nachází v obilovinách, zelenině, tabáku či odpadech z průmyslových a zemědělských činností, je již dobře známý endokrinní disruptor, který ovlivňuje syntézu a/nebo regulaci několika hormonů, např. progesteronu v granulózních buňkách u prasat, dále aktivovalo ERα a/nebo napodobovalo estrogen v různých tkáních (např., děloze a mléčné žláze). Dále reguluje expresi a aktivitu genu androgenního receptoru v buňkách hormonálně závislé rakoviny prostaty, a také napodobovalo androgenní účinky u potkanů a myší, kde docházelo ke změnám hladin některých hormonů (testosteron, LH, FSH) (Peralta-Videa et al., 2009; Yang et al., 2015).

- **Tributylcín**

Tributylcín (TBT) je organocínová sloučenina složená ze tří butylových skupin kovalentně vázaných na tetraedrické centrum cínu. Po 40 let se TBT přidával jako biocid

do barev používaných k ochraně trupů lodí před růstem organismů. Postupem času se TBT vyluhoval do vody a způsobilo rozsáhlou toxicitu pro vodní organismy. TBT má v životním prostředí poločas rozpadu dny až měsíce, ve vodě dokonce až několik let kvůli jeho usazování v sedimentech. Jeho toxické účinky na měkkýše a jiné organismy jsou dobře známé, i proto bylo jeho používání v roce 2008 zakázáno (Barbosa et al., 2022).

3.2.4.7 Léčiva s endokrinně disruptivním účinkem

- **Nesteroidní antiflogistika a jiná analgetika**

NSAID, jako je aspirin (kyselina acetylsalicylová, ASA), diklofenak, ibuprofen, a analgetika, jako je paracetamol, se široce používají k léčbě zánětu a bolesti (Kristensen et al., 2016). Otázkou je užívání těchto léků během těhotenství, jelikož zástupci z obou skupin prostupují placentární bariérou a jsou přítomny v mateřském mléce (Boizet-Bonhoure et al., 2022). Navíc epidemiologické studie zjistily, že expozice samotnému paracetamolu nebo v kombinaci s NSAID během prvního a druhého trimestru těhotenství je spojena s vyšší mírou kryptorchismu (Stukenborg et al., 2021). Ve velké populační kohortě matka-dítě bylo současné užívání paracetamolu a NSAID, během těhotenství matkou spojeno s kratší anogenitální vzdáleností (AGD) u mužských potomků. Naopak nebyl pozorován žádný vliv na AGD u dívek (Lind et al., 2017). Globálně proběhlé studie naznačují, že expozice NSAID/paracetamolu má negativní vliv na vývoj a funkci reprodukčního traktu v důsledku ovlivnění produkce fetálního testosteronu. Antiandrogenní aktivita analgetik je pravděpodobně pouze částečně spojena s inhibicí syntézy prostaglandinů a jsou proto zapotřebí další studie, které by úplný mechanismus dokreslily (Boizet-Bonhoure et al., 2022).

- **Hormonální léčiva**

Syntetické hormony se staly široce distribuovány v životním prostředí díky jejich použití jako léčiv. Syntetické estrogeny v kombinaci se syntetickými progestiny se používají v antikoncepčních a hormonálních substitučních přípravcích. Syntetické glukokortikoidy jsou široce užívány jako protizánětlivé látky. K léčbě rakoviny jsou předepisovány antiestrogeny, inhibitory aromatázy a antiandrogeny. Diethylstilbestrol, syntetický estrogen, byl dlouho hojně užíván v minulém století, než jeho preskripci zastavily závažné nežádoucí účinky, jak bylo zmíněno výše. Všechny tyto sloučeniny mohou být uvolňovány do životního prostředí nejen jako mateřská sloučenina, ale také

jako metabolity v moči a stolici lidí, kteří je používají jako léky a ovlivňovat ostatní organismy či kontaminovat vodu (Darbre 2015).

3.2.4.8 Fytoestrogeny

Fytoestrogeny jsou organické sloučeniny produkované rostlinami, které mají schopnost napodobovat nebo zasahovat do působení estrogenů. Vyskytují se ve více než 300 různých rostlinných druzích a lidé je přijímají potravou zejména ze sóji, včetně dětí, prostřednictvím kojenecké výživy. Kromě toho jsou fytoestrogeny přítomny v mnoha doplňcích stravy a jsou široce prodávány jako přirozená alternativa estrogenové substituční terapie. Fytoestrogenům je často připisována řada zdravotních přínosů, včetně sníženého rizika osteoporózy, srdečních onemocnění, rakoviny prsu a menopauzálních příznaků, ale mnohé jsou také považovány za endokrinní disruptory, což naznačuje, že mají také potenciál způsobit nepříznivé zdravotní účinky (Patisaul a Jefferson, 2010). Existuje několik tříd fytoestrogenů, ale hormonálně nejaktivnější jsou fenolické sloučeniny, z nichž jsou nejvíce studovanými skupinami isoflavony a kumestany. Isoflavony jsou nejhojnější v sójových bobech a jiných luštěninách, ale nacházejí se také v bobulích, víně, obilovinách, ořeších a potravinách obohacených sójou (Kurzer a Xu, 1997). O vlivu fytoestrogenů na endokrinní systém se ví už několik desítek let, viz neplodnost dobytka. U lidí je znám účinek na štítnou žlázu. Genistein i daidzein účinně blokují syntézu tyroxinu tím, že slouží jako alternativní substráty a blokují tyrosinovou jodaci katalyzovanou tyrosinovou peroxidázou. Sója také potenciálně snižuje absorpci syntetického hormonu štítné žlázy (Messina a Redmond, 2006).

Mechanismus účinku fytoestrogenů, konkrétně isoflavonů, zahrnuje napodobování účinků přirozených hormonů, kdy působí jako ligand na receptoru, dále působí jako antagonista, přímo i nepřímo interaguje s hormonem, zasahuje do syntézy/degradace hormonů; nebo mění hladiny buněčných hormonálních receptorů. Isoflavony se vážou a aktivují transkripci prostřednictvím obou forem (ERα a ERβ), ale obecně mají vyšší relativní vazebnou afinitu k ERβ (Patisaul, 2017).

Expozice kojenců přibližně 6 až 10 mg/kg/den vede k hladinám genisteinu cirkulujícím v 10krát vyšším než u dospělých lidí, kteří konzumují vegetariánskou stravu (Jefferson, 2010). Několik retrospektivních studií uvádělo prodloužené menstruační cykly, silnější menstruační bolesti, zvýšenou velikost fibroidů (benigní nádory děložního myometria; děložní leiomyomy) u žen, které jako kojenci konzumovaly sójovou výživu,

ve srovnání s těmi, které ji nekonzumovaly (Upson et al., 2016; Upson et al., 2019). U žen konzumujících sóju v dospělosti bylo pozorováno potlačení hladin cirkulujících steroidních hormonů a útlum předovulačního nárůstu gonadotropinů (Hooper et al., 2009), u mužů zvýšené hladiny ganisteinu a daidzeinu korelovaly s neplodností a sníženou kvalitou spermatu (Xia et al., 2013).

3.2.5 Identifikace a databáze endokrinních disruptorů

Schopnost endokrinních disruptorů narušovat endokrinní systém je zvláštní formou toxicity, která významně ztěžuje identifikaci látek a hodnocení rizik expozice. (Bergman et al., 2013). Navíc nedostatek validovaných testovacích metod a absence standardizované definice přispívá ke složitosti regulace ED (Karthikeyan et al., 2021). Samotnou identifikaci dále komplikuje fakt, že ED patří do různých skupin chemických látek s odlišnými strukturami, fyzikálně chemickými vlastnostmi a mechanismy účinku, jak je zmíněno výše (Montes-Grajales a Olivero-Verbel, 2015; Stojić et al., 2010)

S cílem pomoci při stanovení kritérií, potřebné strategie pro hodnocení rizik a zdokonalení chemických předpisů a směrnic mohou pomoci vědecké databáze, které využívají potenciál stále přibývajících vědeckých článků. Shromážděné důkazy o látkách narušující endokrinní systém mohou zefektivnit identifikaci nebezpečných látek a zlepšit tak bezpečnost např. běžně používaných produktů (Karthikeyan et al., 2021).

Jednotlivé databáze:

- **DEDuCT** – databáze obsahující 792 potenciálních ED, které jsou podložené důkazy z 2218 výzkumných článků. Navíc jsou látky zařazeny do několika kategorií. Pro pochopení rozsahu možné expozice jsou látky kategorizovány. 1. na základě podpůrných důkazů, 2. podle zdroje expozice, 3. podle chemické povahy, 4. podle orgánových systémů, do kterých zasahují (web cb.imsc.res).

- **Databáze pro ED – TEDX** – nejúplnější seznam, americká databáze USA, vychází ze spolupráce s nevládními organizacemi a akademickými institucemi, více než 1400 látek. Velkým plusem této databáze je grafická demonstrace působení látek v určitých kritických obdobích během prenatálního vývoje. Pro vybranou látku vidíme výsledky výzkumu o účincích expozice během zvoleného období. Sběr dat a provoz databáze probíhal od roku 2003 až do roku 2019. Databáze bude dostupná pouze do září 2022 (web endocrinedisruption).

- **Znalostní základna endokrinního disruptoru (EDKB)** - vytvořená z iniciativy federální agentury US Food and Drug Administration (FDA). Projekt pro vytvoření veřejně dostupné databáze byl zahájen v polovině 90. let. Momentálně databáze vytvořená Národním centrem pro toxikologický výzkum (NCTR) obsahuje 3257

záznamů pro více jak 1800 chemických sloučenin, které vykazují afinitu k estrogenním, andorgenním receptorům nebo mají uterotropní aktivitu, vliv na buněčnou proliferaci či působí na určité geny. EDKB umožňuje srovnávací analýzu pro širokou škálu chemikálií a je užitečnou pomůckou pro další studium endokrinních disruptorů (Ding et al., 2010).

- **EDCs DataBank z University of Cartagena v Kolumbii** – databáze vytvořena pomocí seznamu chemikálií zveřejněného v seznamu EU potenciálních endokrinních disruptorů a TEDXList s trojrozměrnými strukturami dostupnými na PubChem. Informace o jednotlivých látkách pochází z různých databází jako jsou PubMed a ToxNet; díky čemuž je tato databáze užitečná pro téměř jakýkoli druh výzkumu týkajícího se EDC. V současné době má EDCs DataBank (srpen 2022) 1107 molekul. Navíc látky je možné hledat podle zdrojů expozice (web edcs unicartagena).

3.2.6 Vliv ED na organismus

Vzhledem k tomu, že endokrinní systém hraje zásadní roli ve většině biologických procesů jako je metabolismus, růst a vývoj, reprodukce chování atd. mají látky s endokrinně disruptivním účinkem na tyto procesy nezanedbatelný vliv. Epidemiologické studie prokázaly spojitost s poruchami reprodukčního systému, neurologickými poruchami, rozvojem metabolického syndromu, negativním vlivem na kostní metabolismus, imunitními poruchami a rozvojem některých typů rakoviny. Probíhající experimenty na laboratorních zvířat dále ukazují na souvislost s rozvojem dalších onemocnění jako je např. astma či poruchy chování (Schug et al., 2016).

V této kapitole uvádíme výběr nejčastěji pozorovaných důsledků po expozici ED.

3.2.6.1 Reprodukční systém

Je známo, že ED ovlivňují vývoj reprodukčních orgánů a vývoj sexuální. Účinky jejich působení závisí na několika faktorech jako pohlaví, věk, strava a prostředí, ve kterém jedinec tráví čas, např. zaměstnání. Z proběhlých studií vyplývá, že velice citlivým faktorem je načasování, ve kterém dochází k expozici ED. Děti, kojenci, fetus jsou nejvíce náchylné k endokrinní disrupci ve srovnání s dospělými, což může vyústit v nepříznivé zdravotní účinky i bez následné expozice po narození či dospělosti. Údajně k poškození dochází již během gametogeneze a časného vývoje plodu, jelikož ED jsou schopné obejít hemoplacentární bariéru a také se mohou hromadit v mateřském mléce (You a Song, 2021).

- **Mužský reprodukční systém a endokrinní disrupce**

Zvýšený výskyt několika nejběžnějších reprodukčních poruch, včetně hypospadie a kryptorchismu u novorozenců nebo rakoviny varlat, nižší kvality spermií, gynekomastie a rakovina prsu u dospělých mužů či změna v načasování puberty, je předmětem debaty, jež dává tyto trendy do souvislosti s expozicí určitým chemickým látkám počítaje i některá léčiva používaná matkou během života plodu (Stukenborg et al., 2021; Sweeney et al., 2015).

Důležité dráhy modulující funkce mužského reprodukčního systému zahrnují osu hypotalamus-hypofýza-gonáda. Sekrece hypotalamického hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH) stimuluje produkci luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) hypofýzou. LH pak ve varlatech stimuluje Leydigovy

buňky k produkci testosteronu. Androgeny i FSH působí na receptory v podpůrných somatických buňkách a Sertoliho buňkách, aby stimulovaly různé funkce potřebné pro optimální produkci spermií. Optimální spermatogeneze vyžaduje působení jak testosteronu (prostřednictvím androgenních receptorů), tak FSH (O'Donnel et al.).

U plodu se reprodukční vývoj stává hormonálně závislý až po vytvoření varlat a příslušných specializovaných buněk. Další proces pak závisí na třech hormonech – anti-Mülleriánský hormon (AMH), insulin-like factor 3 (INSL 3) a testosteron. Tyto hormony zajišťují vývoj reprodukčních a jiných orgánů směrem k mužskému fenotypu a hrají roli v dalším vývoji varlat. Hormonální závislost činí tento proces náchylný k narušení faktory, které interferují s produkcí hormonů, jejich biologickou dostupností, metabolismem nebo působením (Sharpe, 2006).

a) Kryptorchismus

Vrozený kryptorchismus, stav, při kterém nedojde k sestoupení jednoho či obou varlat do skrota, je jednou z nejčastějších urogenitálních malformací novorozených chlapců. Sestup varlete z břišní dutiny do šourku probíhá ve dvou fázích během vývoje plodu. První, transabdominální fáze, je podle studií na zvířatech závislá na hormonu Leydigových buněk INSL3 a zdá se, že estrogeny potlačují expresi genu pro INSL3 (Rodprasert et al., 2021). Druhá, inguinoskrotální fáze, je závislá na androgenech (Hutson et al., 2015). Prevalence kryptorchismu u chlapců narozených s normální porodní hmotností se pohybuje od 1,8 do 8,4 %. Kryptorchismus je spojen s rizikem nízké kvality spermatu a zvýšeným rizikem nádorů varlat (Rodprasert et al., 2020). Vzhledem k průběhu a hormonální závislosti viz výše a testech na myších modelech se došlo k hypotéze, že tyto malformace mohou být způsobeny expozicí endokrinním disruptorům in utero, a zejména sloučeninám s estrogenní nebo antiandrogenní aktivitou, které by mohly změnit rovnováhu androgen/estrogen např. ftaláty (Fisher et al., 2003; Bay a Anand-Ivell, 2014).

Jednou z látek s prokázanými působením na sestup varlat je již výše zmíněný DES, jehož účinek spočívá v narušení exprese INSL3. DES má navíc schopnost dobře procházet placentární bariérou, jelikož se ve větší míře nachází v nevázané formě. Kromě toho vykazuje vysokou afinitu k estrogenovému receptoru α, narušuje normální rovnováhu estrogenu a androgenu a je též prokázán supresivní účinek na AR v tkáních reprodukčního traktu (Virtanen a Adamsson, 2012). Pro potvrzení hypotézy, že expozice

estrogenům in utero vede k poruchám reprodukčního systému, byly provedeny studie s dalšími estrogenními látkami. Nicméně autoři dospěli k závěru, že neexistuje žádný důkaz o souvislosti mezi kryptorchismem a in utero expozicí jiným estrogenům než DES (Martin et al., 2008; Virtanen a Adamsson, 2012).

Jiné studie zkoumaly vztah kryptorchismu a používání pesticidů v oblasti bydliště či vystavení rodičů pesticidům v rámci jejich zaměstnání (zemědělství, zahradnictví, květinářství). U některých případů byla nalezena souvislost (Garcia-Rodriguez et al., 1996; Kristensen et al., 1997; Weidner et al., 1998; Andersen et al., 2008; Agopian et al., 2013; García et al., 2017). U jiných naopak nikoliv, kdy výskyt kryptorchismu nebyl statisticky významný (Biggs et al., 2002; Zhu et al., 2006; Carbone et al., 2007). Např. v Kolumbii byla sice zjištěna významná souvislost s expozicí matky pesticidům a vrozenými vadami u dětí jako např. hemangiomy, ale manifestace kryptorchismu byla též staticky nevýznamná (Restrepo et al., 1990).

I přes estrogenní a antiestrogenní aktivitu polychlorovaných bifenylů (Buha et al., 2020), pouze jedna studie hodnotící hladiny PCB v kolostru naznačila asociaci s vrozeným kryptorchismem (Brucker-Davis et al., 2008). Ostatní studie zkoumající hladinu PCBs v různých matricích (např. mléko, placenta, pupeční šňůra, tuková tkáň chlapců aj.) toto neprokázaly (Virtanen et al., 2019).

Zvýšené riziko kryptorchismu bylo zjištěno u chlapců, u kterých bylo detekovatelné množství směsi dioxinů v tukové tkáni (Koskenniemi et al., 2015; Virtanen et al., 2012). Antiandrogenní efekt zpomalovačů hoření též vedl ke zvýšené incidenci kryptorchismu (Main et al., 2007; Goodyer et al., 2017). Hladiny organocínových sloučenin v placentě vykazovaly pozitivní souvislost s rizikem kryptorchismu v Dánsku, zatímco ve Finsku byla asociace negativní (Rantakokko et al., 2013). U ftalátů, studie hodnotící jejich hladiny v moči matek během těhotenství, naznačovala pozitivní souvislost s kryptorchismem (Swan, 2008; Wagner-Mahler et al., 2011), stejně tak BPA v chlapeckém séru (Komarowska et al., 2015) nebo dokonce směs BPA, BPS, BPF (Komarowska et al., 2021). Jedna norská retrospektivní kohortová studie (2002-2009) se zaměřila na hodnocení směsi potenciálně endokrinně disruptivních látek v mateřském mléce, přičemž se jednalo o 27 chemikálií: 5 organochlorových pesticidů, 14 polychlorovaných bifenylů, 6 bromovaných zpomalovačů hoření a 2 poly- a perfluoralkylové látky. Prevalence kryptorchismu byla 6,1 %, z toho u poloviny případů

došlo do 6 měsíců ke spontánnímu sestoupení. Kryptorchismus byl spojen s PCB-74, PCB-114, PCB-194 a β-HCH (β-hexachlorcyklohexan) (Desalegn et al., 2021).

b) Hypospadie a syndrom testikulární dysgeneze

Hypospadie je vrozená abnormalita mužských genitálií vyznačující se neúplným vývojem močové trubice, kdy její vývod zaujímá abnormální polohu. Jedná se o druhou nejčastější vrozenou vadu mužského reprodukčního systému a odhaduje se, že se vyskytuje u 1/150–300 živých chapců (Jorgensen et al. 2021). Yu et al. zkoumali míru hypospadií v letech 1980–2010 z 27 programů po celém světě. Mezinárodní celková prevalence hypospadie pro všechny roky byla 20,9 na 10 000 porodů a většina programů (61,9 %) měla v hodnocených letech výrazně rostoucí trend (Yu et al., 2019).

S hypospadií se častěji pojí výše zmíněný kryptorchismus nebo nízká kvalita spermií a rakovina varlat. Toto spojení symptomů vedlo k hypotéze, že by se mohlo jednat o jednu nosologickou jednotku se společným původem v období embryogeneze (Skakkebæk et al., 2001). Předpokládá se, že etiologie tohoto syndromu, nazývaného jako syndrom testikulární dysgeneze (TDS), souvisí s genetickými a/nebo environmentálními faktory, včetně endokrinních disruptorů (Bay et al., 2006). Takový potenciál mají látky, jež mají schopnost narušit rovnováhu androgen/estrogen, tedy estrogeny a anti-androgeny, jelikož androgeny (především dihydrotestosteron) hrají ústřední roli při vývoji penisu. Neméně důležitou roli při tomto vývoji mají i estrogeny, což dokládají studie na zvířatech (Kalfa et al. 2010; Govers et al., 2019).

U lidí je nyní několik léčiv a environmentálních chemikálií spojeno se zvýšeným rizikem hypospadie. Zahrnují léčiva, jako progestiny, klomifen, některá analgetika, antidepresiva, diethylstilbestrol, valproát a chemikálie přítomné v životním prostředí, jako pesticidy, barvy, detergenty, zpomalovače hoření a ftaláty. Kromě toho četné studie na zvířatech tuto souvislost mezi expozicí ED plodu a rozvojem malformací penisu podporují (Hotchkiss et al., 2004; Metzdorff et al. 2007; Christiansen et al., 2008; Christiansen et al., 2009; Hass et al., 2012; Lind et al., 2017; Jorgensen et al. 2021).

Zatímco pouze několik studií analyzovalo souvislost expozice BPA s hypospadií u lidí, tyto studie ukazují, že matky s vysokými koncentracemi BPA v moči, krvi nebo placentě mají mužské potomky s výrazně vyšším rizikem rozvoje hypospadie (Choi et al., 2012; Fernandez a kol., 2016).

Podobně jako u kryptorchismu, byly provedeny studie zohledňující expozici rodičů endokrinními disruptory na pracovišti. V případě ftalátů naznačily souvislost mezi vystavením estrogenně či antiandrogenně působícím ftalátům a hypospadií u potomků. Vysoká míra hypospadie byla pozorována u dětí, jejichž matky pracovaly v kadeřnictví, kosmetice nebo úklidu (Ormond et al., 2009; Nassar et al., 2010).

Gestační expozice polybromovaným difenyletherům byla měřena u matek chlapců s diagnózou hypospadie. Celkové hladiny byly významně vyšší u matek kojenců s hypospadií než u kontrolních vzorků (Poon et al., 2018; Koren et al., 2019). Nicméně jiná, podobná studie naopak souvislost nenašla. (Carmichael et al., 2010). Mezi lety 1968 až do počátku 90. let byli obyvatelé Massachusetts a Rhode Island vystavení kontaminované pitné vodě tetrachlorethylenem (Aschengrau et al. 2018). Pro maximalizaci velikosti skupiny případů rozšířila studie spádovou oblast a období pro zjišťování případů (Aschengrau et al., 2020). Oba průzkumy naznačily, že expozice těhotných během prvního trimestru zvýšila pravděpodobnost rozštěpu páteře, rozštěpu rtu s nebo bez rozštěpu patra a hypospadie i přes to, že výsledky z jiných studií byly nekonzistentní. I když kontaminace PCE z potrubí s vinylovou vložkou byla odstraněna před mnoha lety, zůstává v USA rozšířeným kontaminantem, a proto se environmentální předpisy musí řídit preventivním hlediskem, který chrání těhotné ženy a jejich potomky (Aschengrau et al. 2018; Aschengrau et al., 2020).

Vyšší prevalence a riziko hypospadie byla pozorována také u dětí rodičů z oblastí s vysokou expozicí pesticidům (Garcia et al., 2017). Zkrácení penisu a výskyt hypospadií v důsledku expozici atrazinu potvrdil výzkum jak u myší (Govers et al., 2020) tak i u lidíí (Agopian et al., 2013). Ačkoliv antiandrogenní fungicidin vinklozolin způsobuje hypospadii u myší (Vilela et al., 2007; Yu et al., 2021) a vykazuje dopady na spermatogenezi napříč několika generacemi (Nilsson et al., 2018; Skinner et al., 2019), neexistují definitivní důkaz pro hypospadii vyvolanou vinklozolinem u lidí (Mattiske a Pask, 2021).

Dichlordifenyltrichlorethan (DDT) je dobře známý a kontroverzní pesticid původně používaný po celém světě. Matky vystavené domácímu sprejování DDT měly o 33 % vyšší šanci, že budou mít syna s urogenitálními malformacemi, přičemž u 11 % chlapců se rozvine buď hypospadie, nebo kryptorchismus (Bornman et al., 2010). Je důležité si uvědomit, že jedinec je často vystaven směsi látek. I přes nízkou koncentraci pěti pesticidů ve směsi, se u samců krys objevila retence bradavek, genitální malformace

včetně hypospadií. Tyto účinky byly závažné při úrovních dávek, kdy jednotlivé pesticidy způsobovaly menší nebo žádné účinky, když byly podávány samostatně (Hass et al., 2012). Bougnères et al. testovali možnou souvislost hypospadie a bydliště v blízkosti vinic u narozených dětí v rozmezí 1980-2011. Na vinicích se běžně používaly a stále jsou nejen pesticidy, jako fungicidy, insekticidy, herbicidy, baktericidy, rodenticidy, fumiganty, ale i hnojiva a další toxické chemikálie. Během dlouhého studovaného období nebylo možné přesně kvantifikovat povahu a zatížení všech látek, nicméně známé endokrinní disruptory běžně používané ve vinařství v době studie byly vinklozolin, procymidon a linuron. I přes to, že jsou všechny zakázané od roku 2007–2008, stále se vyskytují v některých půdách v blízkosti vinné révy. Při vyhodnocení dat byla zjištěna významná statistická souvislost mezi výskytem hypospadie a pobytem těhotných matek v blízkosti vinic (Bougnères et al., 2021).

Tabulka 2 ED nejčastěěji spojované s hypospadií (převzato Mattiske a Pask, 2021)

ED	**Zdroj**	**Mechanismus**	**Vliv na vývoj uretry**
Atrazin	Herbicid	ER agonista	Spojitost s hypospadií
BPA	Polykarbonové plasty, epoxy pryskyřice, plastové hračky a lahve, plechovky	ER agonista, antiandrogen	Spojitost s hypospadií
Klomifen, progestiny, orální kontraceptiva	Farmaceutikum	ER agonista/antagonista	Zvýšené riziko hypospadie
DES	Farmaceutikum	ER agonista	Hypospadie
DDT	Kontaminovaná voda, půda, ryby, obilí	ER agonista, antiandrogen	Spojitost s hypospadií
Genistein	Fytoestrogen	ER agonista	Hypospadie
Parabeny	Kosmetika, konzervanty v potravinářství, farmacii	ER agonista	Možné riziko hypospadie
PBB, PBDE	Retardanty hoření	ER agonista/antagonista	Spojitost s hypospadií
Ftaláty	Kontaminované jídlo, PVC plasty, kosmetika, katetry	ER agonista/antagonista	Vysoké riziko hypospadie
Vinklozolin	Fungicid	ER agonista/antiandrogen	Spojitost s hypospadií

Tabulka č. 2 uvádí nejrozsáhleji prostudované ED ovlivňující vývoj reprodukčního systému, které jsou spojeny s výskytem hypospadie. Mimo tento seznam existují další látky s vazbami na hypospadii, ale k potvrzení souvislosti vyžadují další studie (Mattiske a Pask, 2021).

c) Anogenitální vzdálenost

Anogenitální vzdálenost (AGD) je vzdálenost od řitního otvoru k základně penisu. Snížení této délky u mužů indikuje narušení androgenních signálních drah během prenatálního vývoje. AGD tedy spolu s jinými faktory, např. délkou penisu, sestoupením varlat apod. predikují zdraví mužského reprodukčního systému v raném věku i dospělosti. Při zkrácené anogenitální vzdálenosti u novorozenců, je pravděpodobné, že došlo k expozici anti-androgenně působícími látky in utero (Schwart et al., 2019). Naopak vyšší expozice androgenům in utero vede k delšímu AGD (Jensen, 2019).

Závislost růstu perinea na androgenech prokázaly modelové studie hlodavců. U samců se zkráceným AGD byl zároveň zvýšený výskyt hypospadie, kryptorchismu a v dospělosti problémy s plodností, nižší hladina testosteronu a obecně zhoršená kvalita spermatu (Thankamony et al., 2016).

Několik epidemiologických studií zkoumalo účinky ED na AGD, ale výsledky byly často kontroverzní (Cargnelutti et al. 2021). Dle některých proběhlých studií je krátká AGD u novorozených chlapců často pozorována po expozici ftaláty (Bornehag et al., 2015; Swan et al., 2015; Bustamante-Montes et al., 2013), což podtrhla i metaanalýza 5 studií publikovaných do poloviny roku 2016, jejíž závěr je, že metabolity DEHP byly spojeny se snížením AGD u chlapců (Dorman et al., 2018).

Další studie se zabývaly zkrácením AGD v důsledku vystavení PFAS (Di Nisio et al., 2019; Tian et al., 2019), dioxiny (Vafeiadi et al., 2013), BPA (Mammadov et al., 2018; Sun et al., 2018; Miao et al., 2011) a DDT (Torres-Sanchez et al., 2008) a našly souvislosti. Naproti tomu jiné tyto souvislosti nepotvrdily.

Dánská studie z let 2010-2012 nenašla koleraci mezi prenatální expozicí ftaláty a zkrácenou AGD (Jensen et al., 2016). Kanadská studie Mirec zaznamenala souvislost mezi delší anogenitální vzdáleností a expozicí ftalátům s nízkou molekulovou hmotností a vyloučila souvislost mezi expozicí matky ftalátům či fenolů a zkráceným AGD u kojenců mužského pohlaví (Arbuckle et al., 2018). Kromě toho v této studii nebyl nalezen žádný jasný důkaz, že by plazmatické koncentrace PFOS, PFOA nebo PFHxS u matky

byly spojeny s kratší anogenitální vzdáleností kojenců u mužů nebo jakoukoli změnou AGD u žen, ale byla pozorována souvislost mezi delší anoskrotální vzdáleností a PFOA. Zda to bude mít dlouhodobý účinek na reprodukční zdraví mužů, není doposud známo a je třeba tento trend nadále sledovat (Arbuckle et al., 2020). Statisticky váznamné zkrácení AGD nebylo pozorováno ani u chlapců v dánské kohortě opět perfluorovanými sloučeninami (Lind et al., 2017). Jedna z novějších studií zaznamenala naopak delší AGD po expozici PAF (Christensen et al., 2021). Navrhovaný mechanismus, kterým PFAS ovlivňuje AGD, spočívá pravděpodobně ve zvýšení poměru mezi estrogeny a androgeny prostřednictvím transkripční indukce enzymu aromatázy, přičemž je také přímým agonistou estrogenového receptoru (Ding et al., 2020; Kjeldsen et al., 2013).

V jižní Africe, kde se používá DDT, byly měřeny koncentrace DDT a DDE ve vzorcích krve odebraných od 752 matek při porodu a srovnávány se zkrácením AGD. Nebyla nalezena spojitost (Bornman et al., 2016) Stejně tak v Mexiku (Longnecker et al, 2007). V případě triclosanu byla sice prenatální expozice spojena se sníženým obvodem hlavy a břicha při narození a se zkráceným AGD u chlapců, ale poslední dva z těchto nálezů byly statisticky nevýznamné (Lassen et al., 2016). Sporné jsou závěry i ohledně vlivu analgetik na AGD. Britská studie zkoumající případy z let 2001-2009 s expozicí paracetamolem během 8-14 týdnů těhotenství, byla spojena s kratší AGD (Fisher et al., 2016). Naproti tomu španělská kohorta probíhající 2015-2018 významnou souvislost nenašla (Navarro-Lafuente et. al., 2021).

d) Kvalita spermatu

Od roku 1973 do roku 2011 se počet spermií a koncentrace spermií snížily o více než 50 % (Levine et al., 2017). Existuje několik hypotéz k vysvětlení poklesu kvantity i kvality spermií, nicméně nebyl identifikován žádný jasný etiologický faktor. Mezi potenciální příčinné faktory patří obezita, strava, chronická onemocnění a expozice toxinům v životním prostředí (Mann et al., 2020). Překvapivě ale existuje jen velmi málo vědeckých studií, které prokazují souvislost expozice endokrinními disruptory a sníženou kvalitu spermií u lidí (Rahban a Nef, 2020). Nejznámějším příkladem, který demonstruje vliv ED, jsou havárie závodu poblíž Sevesa v Itálii z roku 1976, kdy se uvolnilo až 30 kg 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxinu (TCDD) (Mocarelli et al., 2008) či Yusho a Yu-Cheng zmíněné výše.

Jedním z ED mající vliv na kvalitu spermatu je BPA, který negativně zasahuje do regulace spermatogeneze v celé ose hypotalamus-hypofýza-gonáda. Kromě toho ve studiích in vitro BPA podporoval mitochondriální dysfunkci a oxidační/apoptotické poškození spermií včetně lidí (Castellini et al., 2020). V čínské průřezové studii zjistili, že expozice BPA byla spojena se sníženou koncentrací spermií a zhoršenou pohyblivostí (Ji et al., 2018). Jiná studie naopak ukázala, že ačkoli se neukázala souvislost mezi počtem spermií a expozicí BPA, tak u skupiny s vyšší expozice BPA byla patrná abnormální morfologie spermatu (Pollard et al., 2019). Radwan et al. Studovali vzorky spermatu od 315 mužů pod 45 let, kteří měli BPA přítomné v moči. Zvýšené procento spermií bylo nevyzrálé a vykazovaly sníženou pohyblivost (Radwan et al., 2018). Dřívější studie LIFE probíhající v Texasu zhoršení kvality spermatu naopak nepotvrdila (Goldstone et al., 2015). Některé studie pak prokázaly pouze zhoršení ve kvantitě (Adoamnei et al., 2018). Nedávná dánská studie u mladých mužů 18-20 let kromě BPA zahrnula do pozorování i méně prozkoumané analogy BPS a BPF. Nicméně neobjevili výraznou souvislost mezi koncentrací bisfenolů a změnou v objemu ejakulátu, koncentrací spermií, jejich celkovému počtu či změněnou morfologií (Benson et al., 2021). V souvislosti s BPS zaznamenala jedna studie zhoršení kvality spermií, ale pouze u mužů s BMI $\geq$ 25 kg/m^2 (Ghayda et al., 2019).

Vlivem expozice ftalátům na kvalitu spermatu se zabývalo hned několik čínských studií. U 1040 čínských mužů z kliniky pro léčbu neplodnosti byla vyšší hladina monobutyl ftaláut (MBP) v moči spojena s nízkou koncentrací spermií a celkovým počtem spermií. Vyšší expozice mono-(2-ethylhexyl) ftalát (MEHP) navíc korelovala s větším množstvím spermií s abnormální hlavou (Wang et al., 2015). Vzorky z Wuhanské kliniky zahrnovaly několik metabolitů ftalátů, které měly vliv na snížený objem spermatu, zhoršená rychlost spermií a zvýšenýé procento abnormálních hlav a ocasů (Wang et al., 2016). Jiná čínská studie zahrnující muže z Chongqingu nezaznamenala zhoršení reprodukčních schopností z hlediska kvality spermatu (Han et al., 2014). Vliv ftalátů na kvalitu spermatu obsahovaly 2 proběhlé metaanalýzy (Cai et al. 2015; Radke et al., 2018). Cai et al. zkoumali 14 studií se zjištěním, že MBP a MBzP v moči byly spojeny se sníženou koncentrací spermií a MBP a MEHP ve vzorcích byly nepřímo spojeny s motilitou. Nebyly pozorovány žádné souvislosti mezi MEP a jakýmikoli parametry spermatu (Cai et al., 2015). Druhá metaanalýza zahrnovala 15 studií. Mnoho výsledků jednotlivých studií nebylo významných. Obecně silná souvislost

byla mezi zvýšenou expozicí DBP a sníženou kvalitou spermatu, především koncentrací spermií, DEHP vykazoval spojitost o něco menší (Radke et al., 2018).

Některé studie se zaměřily na hodnocení expozici matky ftalátům a následnou kvalitu spermatu u synů (Axelsson et al., 2015; Hart et al., 2018). Ve švédské studii se hodnotily hladiny metabolitu diizononyl ftalátu (DiNP) a DEHP v mateřském séru a kvalita spermatu u 112 dospělých synů. Vyšší hladiny ftalátů korelovaly se sníženou velikostí varlat, objemu spermatu, zatímco souvislost s koncentrací nebyla nalezena (Axelsson et al., 2015). Australská studie čítala 185 synů a zkoumán byl vliv mono-isononyl ftalátu (MiNP), DEHP a DiNP. Též byly pozorovány menší varlata.

Negativně spojená s kvalitou spermatu je expozice per- a polyfluoroalkylovým sloučeninám (PFAS). U 169 mladých dánských mužů, jejichž těhotné matky byly přijaty v letech 1988–1989, byla prenatální expozice perfluoroktanové kyselině (PFOA) spojena s nižší koncentrací spermií a celkovým počtem spermií, zatímco u perfluoroktansulfonové kyseliny (PFOS) nebyly nalezeny žádné souvislosti (Vested et al., 2013). Studie s 212 exponovanými muži z Itálie zjistila, že zvýšené hladiny PFAS v plazmě a semenné tekutině pozitivně korelují s cirkulujícím testosteronem a se snížením kvality spermatu, objemu varlat, délky penisu a anogenitální vzdáleností. Dále potvrdila hypotézu experimentálních důkazů, které poukazují na antagonistický účinek kyseliny perfluoroktanové na vazbu testosteronu k androgennímu receptoru (Di Nisio et al., 2019). Průřezová studie z Nanjingu v Číně na 664 dospělých mužích ukázala, že hladiny spermatu PFOA a PFOS byly významně spojeny s nižším procentem progresivních spermií a vyšším procentem fragmentace DNA (Pan et al., 2019). Jiná studie, které se účastnilo 604 plodných mužů z Grónska, Polska a z Ukrajiny, neobjevila žádnou souvislost mezi PFAS a fragmentací DNA spermií a apoptózou (Specht et al., 2012).

Kromě výše zmíněných látek má negativní vliv na kvalitu spermií triclosan, látka často přítomná v kosmetických produktech (Nassan et al., 2019), toto zjištění nepotvrdila novější čínská studie (Yuan et al., 2022). Ohledně parabenů zatím moc studií neproběhlo, nicméně jedna z těch prvních popsala spojitost s parabeny v moči a zvýšeným procentem spermií s abnormální morfologií, sníž

enou pohyblivostí a nižším množstvím testosteronu (Jurewicz et al., 2017).

e) Karcinomy mužského pohlavního ústrojí

- **Testikulární karcinom**

V celkové populaci se jedná o vzácný typ rakoviny, nicméně během posledních 40 let incidence prudce stoupá mezi mladými muži ve věku 15 až 40 let (Wang et al., 2021). Karcinomy varlat (TC) jsou z 95 % nádory ze zárodečných buněk. Z morfologického hlediska se dělí na seminomy a neseminomy. Oba tyto typy mají společný prekurzor germinální neoplazie in situ (GCNIS) (Znaor et al., 2020), který vzniká při přerušení zrání gonocytů, embryonálních zárodečných buněk (Fink et al., 2021).

Rakovina varlat spoleně s kryptorchismem, hypospadií a špatnou kvalitou spermatu tvoří syndrom testikulární dysgeneze. Hypotéza syndromu zaprvé navrhuje, že nedostatečné prenatální působení androgenů, včetně expozice antiandrogenním chemikáliím z prostředí, kriticky přispívá k etiologii TDS, a tedy i rakoviny varlat (Bräuner et al., 2021) a zadruhé estrogenní hypotéza, kdy relativní přebytek endogenních i environmentálních estrogenních chemikálií, jako např. organochlorových sloučenin, DES aj. by též mohl hrát kauzální roli (Giannandrea et al., 2013; De Toni et al., 2019).

Testikulární karcinomy navíc exprimují ERβ a GPER, ktré při vystavení endokrinním disruptorům in vitro reagují na proliferaci seminomových buněk. Erβ zprostředkovává supresivní účinek a GPER, jež je nadměrně exprimován, zprostředkovává podpůrný účinek (Fénichel a Chevalier, 2019).

Studií potvrzující přímý vliv ED na rozvoj karcinomů varlat příliš není, nicméně určitou souvislost ukazuje používání diethylstilbestrolu, jenž je silným estrogenem. Dvě metaanalýzy ukázaly trend směrem k asociaci mezi vystavením matky DES a výskytem rakoviny varlat u potomků (Strohsnitter et al., 2001; Martin et al., 2008). Roli mateřské expozice dále naznačuje systematický přehled, který zároveň nepotvrdil souvislost s osobním povoláním v dospělosti (Béranger et al., 2013). V kohortě amerických vojáků bylo popsané zvýšené riziko TC u pacientů s vyššími plazmatickými hladinami DDE a chlordanu (McGlynn et al., 2008), setjná kohorta pak překvapivě ukázala snížené riziko TC při postnatální expozici PCB (McGlynn et al., 2009). Souvislost s hladinami DDT, jeho metabolitu DDE a rozvojem TC potvrzuje i jiná americká studie, přičemž s větším rizikem u vyšších hladin DDE (Cohn et al., 2010).

- **Karcinom prostaty**

Jedná se o endokrinně dependentní karcinom, kdy androgeny a androgenní receptor hrají ústřední roli v jeho vývoji a růstu (Fujita a Nunumura, 2019), nicméně exprese obou estrogenových receptorů, studie na lidech a zvířatech, dokazuje, že estrogeny společně s ER jsou též nezbytné i přes to, že jejich role v PCa není zcela objasněna (Lacouture et al., 2022). Současný předpoklad udává ERα jako promotor, který řídí proliferaci, jelikož u knockoutovaných myší se rakovina prostaty nevyvinula. Zatímco ERß má inhibiční roli, při níž inhibuje aktivitu ERα a indukuje apoptózu v rakovinných buňkách (Qu et al., 2020).

Rakovina prostaty (PCa) je druhým nejčastějších solidním nádorem u mužů. Rodinná anamnéza, věk, rasa, genomové mutace, strava, životní styl, stravování, sexuálně přenosné nemoce, ale také environmentální vliv představují rizikové faktory (Gandaglia et al., 2021; Perdana et al., 2016). Příkladem jsou epidemiologické studie zaměřené na zemědělské komunity prokazující souvislost mezi chronickou expozicí agrochemikáliím a zvýšeným rizikem rakoviny prostaty. Zejména fungicidu methylbromidu a dalších pesticidů (chlorpyrifos, fonofos, coumaphos, forát, permethrin a butylát). Některé z těchto pestcidů silně inhibují enzymy CYP1A2 a CYP3A4 cytochromu P450, které metabolizují estradiol, estron a testosteron. Tato skutečnost nabízí možné vysvětlení, jakým mechanismem tyto látky zvyšují pravděpodobnost rakoviny prostaty. Podobný mechanismus endokrinní disrupce in vivo byl identifikován pro polychlorované bifenyly a polyhalogenované aromatické uhlovodíky (včetně dioxinů, BPA a dibenzofuranů) prostřednictvím silné inhibice estrogen sulfotransferázy, která účinně zvyšuje biologicky dostupné estrogeny v cílových orgánech (Hu et al., 2012). Vliv pesticidů na PCa udává například systematický přehled od Silva et al. analyzující 49 studií mezi lety 1993-2015, přičemž 32 z nich popisovalo pozitivní souvislost (Silva et al., 2016). Jiná meta-analýza naopak vyloučila souvislost s organochlorovými pesticidy (DDT a jeho analogy, izomery hexachlorcyklohexanu, cyklodieny) (Lewis-Mikhael et al., 2015).

Studie na zvířecích modelech využívající buněčné linie lidského karcinomu prostaty a modely kmenových/progenitorových buněk prostaty ukázaly, že BPA, PCB, dioxiny a kadmium mohou interferovat s normálními buněčnými a molekulárními funkcemi buněk prostaty (Darbre a Williams, 2015; Prins et al., 2018). Ačkoliv se jednalo o dávky minimální, které samy o sobě nevyvolaly rakovinu prostaty, došlo k epigenetickým změnám u potkanů, které vedly ke zvýšené náchylnosti ke

kancerogenezi vlivem estrogenů se stárnutím (Prins et al., 2018). Vliv BPA a jeho analagů na AR není doposud zcela objasněn, nicméně je zřejmé, že zasahuje do steroidogeneze a působí na buňky prostaty estrogenním efektem (Lacouture et al., 2022). Vliv BPA dokládají lidské studie (Salamanca-Fernández et al., 2021; Tse et al., 2017).

Vedle BPA je PCa často spojována s expozicí ftaláty. Jejich karcinogenní efekt byl dobře demonstrován na hlodavcích, což potrvzuje např. nedávná tchajwanská studie, ve které byla pozitivní souvislost u obézních mužů (Chuang et al., 2020). Podobně jako v případě BPA, došlo u zvířecích modelů při prenatální expozici ftaláty a jejich směsi (DiNP, DEHP, DEP, DBP, DiBP a BBzP) ke změnám v expresi mRNA a miRNA v prostatě. Nižší exprese mRNA testikulárních steroidogenních enzymů (StAR, Cyp11a1 a Cyp17a1) naznačuje, že ftaláty by mohly interferovat s produkcí androgenů a následně estrogenů, a tím významně ovlivnit biologii prostaty (Scarano et al., Barakat et al., 2019). Dále bylo prokázáno, že expozice in utero a během laktace DEHP, může vést k patologickým změnám v prostatě, které by mohly zvýšit náchylnost k PCa ve stáří (Lacouture et al., 2022).

Co se týče vlivu fytoestrogenů na prostatu, jasné závěry nejsou dány. Některé metaanalýzy prokázaly ochranný účinek konzumace fytoestrogenů na prostatu (Yan a Spitznagel, 2009; Zhang et al., 2016; Applegate et al., 2018), což by mohlo být vysvětleno jejich afinitou k ERß receptoru, jenž indukuje inhibiční účinek k PCa (Hartman et al., 2012). Dále to jsou jejich antiestrogenní či estrogenní účinky, kterými se mohou podílet jak na vzniku, tak i zastavení rakoviny prostaty prostřednictvím dalších mechanismů, jako eliminací volných radikálů, androgenní aktivitou a podporou angiogeneze. Ačkoli mnoho experimentálních studií podpořilo účinek fytoestrogenu proti rakovině prostaty, důkazy z pozorovacích studií jsou kontroverzní (Zhang et al., 2017). Jiná studie ovšem zaznamenala zvýšené riziko pokročilého PCa při konzumaci isoflavonů (Reger et al., 2018). Sicilská studie zaznamenala, že lignany (lariciresinol, pinoresinol, matairesinol, secoisolariciresinol) byly spojené se zvýšeným rizikem PCa, oproti tomu isoflavony (genistein, daidzein) vykazovaly snížené riziko PCa (Park et al., 2009; Russo et al., 2018).

f) Gynekomastie

Zajímavým jevem je gynekomastie u mužů v důsledku používání esenciálních olejů, konkrétně tea tree a levandulový olej. Prepubertální gynekomastie nastává v důsledku časné expozice sexuálním hormonům. Tyto esenciální oleje mají estrogenní a

antiandrogenní aktivitu a v případě jejich nadužívání dochází k proliferaci prsní tkáně. Po přerušení expozici se stav navrátí do normálního stavu (Henley et al., 2007; Ramsey et al., 2020).

g) Nástup puberty u chlapců

Na rozdíl od mnoha studií u dívek je v současné době stále poměrně málo studií popisující účinky ED na nástup puberty u chlapců. Zvířecí modely ukázaly, že expozice některým látkám, včetně DES, PCB, BPA, DDE, methoxychloru, ftalátům a tributylcínu (TBT), může ovlivnit pubertální vývoj u hlodavců (Wu et al., 2012). Čtyři studie z Ruska se stejnou populací chlapců ve věku 8–9 let, u kterých byly měřeny krevní koncentrace PCB, dioxinů a organochlorových pesticidů, naznačily, že vyšší koncentrace dioxinů, ekvivalentů dioxinové toxicity (TEQ) a hexachlorbenzenu (HCB) byly spojeny s opožděným nástupem puberty, zatímco dřívější nástup byl pozorován u chlapců s vyššími koncentracemi jiných než dioxinových látek PCB (Humblet et al., 2011; Korrick et al., 2011; Lam et al., 2014; Burns et al., 2016). Předčasný nástup puberty potvrdila i vlámská studie na 887 chlapcích ve věku 14 až 15 let. Pozitivní souvislost byla spojena se sérovými hladinami hexachlorbenzenu (HCB), DDE a PCB (Den Hond et al., 2010). Opožděný pubertální vývoj byl spojen s vyšší expozicí polychlorovaným bifenylům (PCB), po expozici polychlorovaným dibenzo-p-dioxinům a dibenzofuranům byl pozorován opožděný věk první ejakulace, a opožděné sexuální dospívání u chlapců souviselo i po expozicí endosulfanu. Také vystavení toxickým kovům, jako je olovo a rtuť, bylo spojeno s opožděnou pubertou, kdy těžké kovy pravděpodobně narušují osu hypothalamus-hypofýza-gonáda (Mouritsen et al., 2010).

- **Ženský reprodukční systém a endokrinní disrupce**

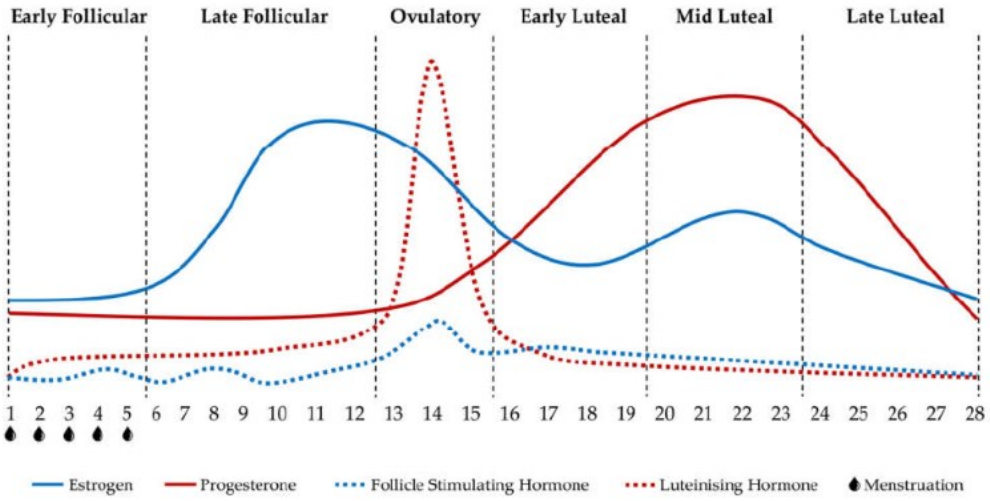
Počet žen, které mají problémy s reprodukčním zdravím, celosvětově roste a stejně jako u mužů vědecké poznatky ukazují, že přispívajícím faktorem je expozice chemikáliím vyrobených člověkem (WHO et al., 2012). Na rozdíl od samčí reprodukce však víme překvapivě málo o mechanismech, kterými mohou ED narušit reprodukci samic. Negativní zdravotní důsledky nevznikají pouze po expozici v dospělosti. Jak je známo v souvislosti s DES, problémy reprodukčního zdraví mohou být naprogramovány již v období embrya nebo in utero, kdy dochází k epigenetickým změnám (McLachlan et al., 2005; Alderman a Taylor, 2021), následky tedy mohou přecházet na další generace

bez nutnosti další expozice, což podporuje i fakt, že vývoj zárodečných buněk do folikulů, na rozdíl od spermií, nastává již v raném embryonálním období. Žena se tedy rodí s plným počtem folikulů (Darbre, 2015).

Vývoj ženského reprodukčního traktu lze rozdělit do tří částí sestávajících z organogeneze Müllerova vývodu, vývoje orgánů před pubertou a hormonální regulace v pohlavní dospělosti. U primátů probíhá organogeneze Müllerova kanálu způsobem nezávislým na estrogenu na základě transkripčních drah, které jsou u samců potlačeny přítomností AMH a SRY (sex-determinig region Y), tedy oblast na chromozomu Y zodpovědná za spuštění vývoje samčího pohlaví (Pask et al., 2016; Alderman a Taylor, 2021). Estrogeny a progesteron hrají hlavní roli v reprodukčním zdraví žen. Vzestup syntézy estrogenu vaječníky předznamenává začátek reprodukčního života v pubertě a snížení jeho syntézy v menopauze ho naopak uzavírá (Darbre, 2015). Během reprodukčního období ženy jsou estradiol a progesteron produkovány cyklickým způsobem vaječníky a žlutým tělískem během menstruačního cyklu (28 ±7 dní), jenž je neuroendokrinně korigován. Sekrece GnRH z hypotalamu stimuluje uvolňování LH a FSH z hypofýzy. Rozdílné hladiny hormonů během cyklu znázorňuje obr. 13 (Carmichael et al., 2021). Pokud po ovulaci dojde k oplodnění oocytu, zvýší se hladina progesteronu na úkor estrogenu, což je esenciální pro správný průběh těhotenství, včetně fyziologických změn v těle matky (Patricio et al., 2019).

Zdraví reprodukční systém je kromě zajištění plodnosti, správného průběhu těhotenství a porodu nepostradatelný pro vývoj sekundárních pohlavních znaků, ale také nereprodukčních tkání jako kost, mozek a kardiovaskulární systém. Narušení hormonální homeostázy endokrinními disruptory, zejména nerovnováha mezi hladinami estrogenu a progesteronu či jejich cyklování vede k ovlivnění nástupu puberty a menopauzy, narušuje funkci a způsobuje abnormality, včetně karcinomů ženských reprodukčních tkání, jako vaječníků, dělohy a prsu (Darbre, 2015).

Obrázek 11 Menstruační cyklus a fluktuace hormonů (Carmichael et al., 2021)



a) Nepravidelnost cyklu a předčasná menopauza

Výskyt nepravidelné cykličnosti, časná menopauza a předčasná nebo primární ovariální insuficience (POI) nemají za následek pouze nemožnost otěhotnět, ale představují pro ženu další zdravotní rizika, jako kardiovaskulární onemocnění, osteoporózu, deprese. Nepravidelný cyklus může být způsoben hormonálními abnormalitami v hypotalamu, hypofýze nebo vaječnících (Laws et al., 2021). POI je definována jako ovariální dysfunkce, která vede ke snížení hladiny estradiolu, zvýšení hladiny FSH, předčasné ztrátě folikulů, amenoree (absence menstruace), subfertilitě až neplodnosti (Rudnicka et al., 2018). Menopauza představuje přirozené ukončení plodného období v životě ženy s výskytem kolem 51 let, nicméně některá současná data naznačují, že endokrinní disruptory mohou tento nástup urychlit (Neff et al., 2022).

Korelace mezi ftaláty v moči a zvýšeným rizikem POI u žen dokládají studie na lidech (Cao et al., 2020) tak i na zvířatech, kde prenatální, tak i expozice v dospělosti měla vliv na estrální cykličnost (Brehm et al., 2020; Chiang et al., 2020). PFAS také narušuje cyklus jak u zvířat, tak i u lidí (Zhou et al., 2017; Lyngsø, et al.,) a zároveň byla nalezena souvislost s dřívějším nástupem menopauzy (Rickard et al., 2022; Ding et al., 2020).

Souter et al., s použitím údajů z Environment and Reproductive Health Study, neuvedli žádnou souvislost mezi hladinami BPA v moči a výskytem předčasné ovariální insuficience nebo změn hladin FSH, ale pozorovali negativní souvislost mezi BPA a počtem antrálních folikulů u žen trpících neplodností, což naznačuje, že BPA může přispívat k urychlené ztrátě folikulů (Souter et al., 2013). Naproti tomu Özel et al. souvislost mezi hladinami BPA a brzkou menopauzou nalezli (Özel et al., 2019). Přestože

souvislost mezi BPA a časnou menopauzou není jasná, bylo prokázáno, že expozice BPA podporuje oxidační stres a zánět, což jsou oba znaky reprodukčního stárnutí (Yang et al., 2009). Je zapotřebí více práce k identifikaci jasnějšího spojení mezi BPA, stejně jako chemikáliemi nahrazujícími BPA, jako jsou BPS a BPF, a menopauzou a základními mechanismy účinku (Neff et al., 2022).

Některé klinické studie zkoumaly souvislost mezi PCB a reprodukčním stárnutím. Jedna studie uvádí vyšší sérové koncentrace dioxinových PCB u žen s POI (Pan et al., 2019). V průřezovém průzkumu z let 1999–2008 Grindler et al. zjistili, že ženy se zvýšenou hladinou polychlorovaných bifenylových kongenerů v moči nebo v séru měly průměrný věk menopauzy o 1,9 až 3,89 let dříve než ženy s nižšími hladinami těchto kongenerů (Grindler et al., 2015). Naproti tomu jiné studie nenalezly souvislost mezi expozicí PCB a věkem v menopauze (Blanck et al., 2004). Stejně jako u nedioxinových PCB není souvislost mezi dioxiny a časnou menopauzou zcela jasná. Klinická studie využívající údaje ze Sevesa zkoumala hladiny 2,3,7,8-tetrachlor-dibenzo-p-dioxinu (TCDD) ve vztahu k věku a menopauzy u italské populace vystavené TCDD po výbuchu chemické továrny. Desetinásobné zvýšení sérových hladin TCDD naměřené krátce po výbuchu chemické továrny bylo spojeno se statisticky nevýznamným zvýšením rizika časné menopauzy (Eskenazi et al., 2005). Naproti tomu v Grindler et al. studie, 1,2,3,4,6,7,8-heptachlordibenzofuran, jediný analyzovaný dioxin, který prošel úrovní detekce, neměl souvislost s věkem v menopauze (Grindler et al., 2015).

S předčasnou menopauzou jsou spojovány i další látky, jako pesticidy, insekticidy. Např. zvýšené hladiny DDT a pyrethroidů souvisí s POI u žen (Li et al., 2018; Pan et al., 2019). Čínská průřezová studie se zaměřila na vztah mezi organofosfáty, které jsou v Číně často používány, a charakteristikami menstruačního cyklu u žen, jež jimi byly exponované. Výsledkem bylo zjištění, že vyšší koncentrace diethylfosfátu byly spojené s kratší dobou menstruačního krvácení a obecně organofosfáty způsobují nepravidelnosti v cyklu (Zhang et al., 2020). Insekticidy, jako DDT a pyretroidy jsou spojovány s POI u žen (Li et al., 2018; Pan et al., 2019). Nepravidelnost v cyklu byla pozorována i u latinskoamerických dívek ve věku 13-20 let pracujících na farmě, přičemž více jak polovina z nich měla nadváhu až obezitu. Mezi nejčastěji detekované pesticidy patřily organochlorované sloučeniny, organofosfáty a pyrethroidy (Varnell et al., 2021). Pozitivní souvislost se ukázala i u triclosanu. Studie zkoumající jeho účinky na reprodukční systém žen zjistila, že vysoké hladiny triclosanu byly spojeny se zvýšeným

rizikem abnormální menstruace, jejím prodloužením a sníženou možností otěhotnět (Zhu et al., 2019).

Jedna americká studie použila data od roku 1999-2008. Testovány byly ženy v menopauze starší 30 let, přičemž hlavní pozornost byla dána známým látkám s poločasasem delším jak rok. Ženy s vysokými hladinami β-hexachlorcyklohexanu, mirexu, p,p'-DDE, 1,2,3,4,6,7,8-heptachlordibenzofuranu, mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) a mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)ftalátu a PCB, měly průměrný věk menopauzy o 1,9 až 3,8 let dříve než ženy s nižšími hladinami těchto chemikálií (Grindler et al., 2015).

b) Nástup puberty u dívek

Iniciace puberty nastává při trvalém zvýšení pulzního GnRH z neuronů hypotalamu. Zvýšení pulzů GnRH vede k aktivaci osy hypofýza-vaječníky, které se klinicky manifestuje vývojem sekundárních pohlavních znaků (Chittwar et al., 2012). Za předčasnou pubertu (PP) považujeme nástup pohlavního dospívání dříve, než je dáno na základě populačních norem (Kletter et al., 2015). U dívek nástup puberty před 9. rokem a před 10. rokem u chlapců (Fudvoye et al., 2019). Věk pro nástup puberty a menarché poklesly v první polovině 20. století (Biro et al., 2012), nicméně výsledky ze studií jsou i tak smíšené. Mezi hlavní determinanty načasování puberty patří genetické faktory (Shim et al., 2022). Dále je posun směrem k dřívějšímu věku puberty připisován zlepšení zdravotní péče, výživy a také vzrůstající obezitě. Kromě toho se ale zdá, že potenciálními přispěvateli mohou být látky narušující endokrinní systém (Greenspan a Lee, 2018).

Mechanismů, kterým ED indukují předčasný nástup nástup puberty může být několik na jakékoli úrovni v endokrinní ose hypothalamus-hypofýza-gonáda (HPG). Mohou přímo ovlivňovat geny nebo HPG dráhy jedinečné pro pubertu. Nepřímo mohou působit jako obesogeny a měnit metabolické programování během vývoje plodu a raného dětství, což vede ke změnám metabolických a periferních hormonů spojených s nástupem puberty. Dále, jak je známo, ED mohou působit jako agonisté estrogenových receptorů nebo antagonisté androgenních receptorů, tím pádem mohou napodobovat jejich funkci či naopak blokovat a působit jako antiestrogeny a antiandrogeny (Kim et al., 2021).

Příkladem pozorování PP jsou případy imigrantů z rozvojových zemí, třeba v Belgii, kdy dívky s dřívějším nástupem puberty pocházely ze zemí jako je Indie, Kolumbie, Kongo apod., ve kterých se stále používá nebo používalo ve velkém množství

DDT (Krstevska-Konstantinova et al., 2001). Ve studii provedené v Dánsku byly matky, které pracovaly ve sklenících v prvním trimestru těhotenství. Dcery těch, jež byly během těhotenství vystaveny pesticidům, měly snížený věk pro vývoj prsu ve srovnání s neexponovanými (Wohlfahrt-Veje et al., 2012). Jiná studie, která zkoumala více druhů pesticidů s estrogenním účinkem u dívek ze zemědělských oblastí nepotvrdila souvislost předčasné puberty s pesticidy (Ozen et al., 2012).

Epidemiologické studie BPA a puberty přinesly také nekonzistentní výsledky. Některé studie spojovaly koncentrace BPA v séru nebo v moči s předčasnou telarché (počátek růstu prsní žlázy) (Chen et al., 2015; Durmaz et al., 2018) a předčasnou pubertou (Supornsilchai et al., 2016; Chen et al., 2018). Jiné studie však neuvádějí žádný významný vztah (Wolff et al., 2017; Buluş et al., 2016).

Výsledky studií týkajících se vztahu mezi ftaláty a pubertou u dívek jsou závislé na načasování expozice a na určitých ftalátových metabolitech. Různé studie prokázaly významné souvislosti s předčasnou telarché (Chou et. al., 2009) a předčasnou nebo ranou pubertou (Buluş et al., 2016; Srilanchakon et al., 2017; Hashemipour et al., 2018), zatímco žádný vztah s pubertou (Mouritsen et al., 2013; Frederiksen et al., 2012) nebo souvislost s pozdějším nástupem puberty byly také hlášeny (Berger et al., 2018; Kasper-Sonnenberg et al., 2017).

Několik studií o významu dioxinů a PCB pro pubertu ukázalo nekonzistentní a omezené údaje. Některé prokázaly pozitivní souvislost s časným nástupem menarché (Denham et al., 2005) a také s opožděným pubertálním vývojem (Den Hond et al., 2011). Podobně tomu je i u zpomalovačů hoření (PBDE). Omezené studie s rozpoluplnými závěry. Pozdější nástup dokládá Harley et al. (2017). Naopak žádnou souvislost Leijs et al. (2008).

Ani vliv fytoestrogenů nemá jasné závěry. Jejich působení je dáno několika proměnnými, jako jejich typ, množství, načasování expozice a hladina hormonů daného jedince. Genistein při nízké dávce zvýšil uvolňování LH indukované gonadoliberinem (GnRH), zatímco vysoká dávka snížila uvolňování LH. Tedy v období před pubertou s nízkými hladinami estradiolu, může expozice fytoestrogenům vyvolat zvýšenou citlivost hypofýzy na GnRH, zatímco expozice po nástupu puberty by mohla interferovat s uvolňováním gonadotropinu (Kim a Park, 2012).

Greenspan a Lee vytvořili přehled publikací z let 2016 až 2017, které zkoumaly asociace ED a předčasné puberty. Došli k závěru, že výsledky byly značně nekonzistentní, jelikož některé studie ukázaly dřívější nástup, ale pomalejší dozrávání, jiné naopak pozdější nástup puberty. Hlášené účinky tedy úzce závisí na expozičním okně, zkoumaném ukazateli, konkrétních sloučeninách a pohlaví a současně dostupné údaje nemohou prokázat jasnou roli ED v pubertálním vývoji (Greenspan a Lee, 2018; Hee et al., 2021).

c) Endometrióza

Endometrióza je estrogen-dependentní gynekologické onemocnění charakterizované přítomností děložního endometria mimo jeho normální umístění (např. pobřišnice, vaječníky, perikardium, pohrudnice, mozek) (Burney a Giudice, 2012) a je spojeno s trvalými důsledky na plodnost žen, somatické zdraví a celkovou kvalitu života. Důkazy podporující environmentální etiologii endometriózy zahrnují kovy/stopové prvky, dioxiny, BPA, benzofenony a ftaláty (Smarr et al., 2016).

Systematický přehled od Wieczorek et al. (2022) v případě expozice ftalátům popisuje souvislost mezi koncentrací alespoň jednoho ftalátového metabolitu a endometriózou. Z 12 studií bylo spojení mezi expozicí ftaláty a endometriózy nalezeno u 7 z nich. Výskyt neovariální endometriózy korelující s hladinami BPA v moči popisuje Upson et al. (2014). Další studie zkoumala souvislost s hladinou bisfenolů A, F a S, přičemž u všech vzorků moči převažoval BPA, opět byla prokázána souvislost (Peinado et al., 2020). Význam hladin BPA a endometriózy potvrzují i další studie (Cobellis et al., 2009; Rashidi et al., 2017;.Simonelli et al., 2017). Nicméně některé studie vztah nenašly (Buck Louis et al., 2013; Moreira Fernandez et al., 2019).

K posouzení expozice parabeny a výskytem endometriózy nemáme současně příliš dat, nicméně španělská studie nalezla vztah mezi metylparabenem a endometriózou. U jiných parabenů, etylparabenu a propylparabenu, nebyla nalezena žádná souvislost (Peinado et al., 2021). Podobná situace platí pro benzofenony, filtry UV záření. Vzhledem k nedostatku studií je obtížné učinit závěr. Souvislost našla studie Peinado et al., (2021), jiná naopak neprokázala žádný vztah (Kunisue et al., 2012).

d) Děložní myomy

Děložní myomy (fibroidy) jsou poměrně časté benigní nádory vznikající z hladké svaloviny dělohy, které mohou působit bolest, menoragii a neplodnosti. Jejich růst je

ovlivněn estrogeny a progesteny, proto se předpokládá, že chemické látky nejen schopné mimikovat jejich účinek, mohou představovat jeden z faktorů vzniku (McLachlan et al., 2006). Přesný patofyziologický mechanismus vzniku není zcela objasněn, nicméně se předpokládá původ z patologicky transformovaných myometrálních kmenových buněk (Baranov et al., 2019). Experimentální studie in vitro a in vivo navíc zjistily, že EDC mohou podporovat antiapoptotické děje a stimulovat proliferaci, což vede k růstu nádoru. Zánět, poškození DNA a epigenetické procesy hrají klíčovou roli při vzniku těchto patologií (Bariani et al., 2020).

Hned několik skupin ED je spojováno s výskytem fibroidů. Např. jedna analýza dat od 4953 žen ukázala silnou souvislost equolu a některých těžkých kovů, např. Hg (Zhang et al., 2021), či kadmium (Ye et al., 2017).

Eepidemiologické studie uvádí vyšší koncentrace ftalátových metabolitů v moči u žen s fibroidy (Lee et al., 2020; Huang et al., 2014). Např. Zota a kol. v roce 2019 provedli průřezovou studii u 57 premenopauzálních žen. Většina žen byla vystavená více ftalátům (9 ze 14 metabolitů ftalátů v moči bylo zjištěno u> 90 % účastníků) (Zota et al., 2019). Navíc u lidských leiomyomových buněk in vitro expozice DEHP snížila apoptózu, a naopak zvýšila životaschopnost buněk, proliferaci a produkci kolagenu (Kim, 2018). Podobně lidská fibroidní tkáň implantovaná do imunodeficientních myší, které byly krmeny DEHP, vykazovala větší proliferaci, růst nádoru a produkci kolagenu než fibroidní tkáň implantovaná myším, které byly krmeny stravou bez ftalátů (Kim et al., 2020).

e) Syndrom polycystických ovarií

Syndrom polycystických ovarií (PCOS) je endokrinní porucha postihující téměř 10 % žen v plodném věku. Ačkoli přesná etiologie PCOS není známa, je charakterizována hyperandrogenismem, polycystickými vaječníky a anovulací (Neven et al., 2018). Kromě toho některé ženy s PCOS vykazují periferní inzulínovou rezistenci, poruchu glukózové tolerance a zvýšené riziko rozvoje diabetu 2. typu a metabolického syndromu (Diamanti-Kandarakis a Dunaif, 2012). Kromě metabolických poruch je PCOS spojen s neplodností. Těhotné pacientky s PCOS pak mají vyšší riziko těhotenských komplikací, včetně gestačního diabetu, hypertenze, preeklampsie, předčasného porodu a perinatální mortality (Boomsma et al., 2006).

Epidemiologické studie ukázaly, vyšší koncentraci BPA ve vzorcích séra, moči a folikulární tekutiny u žen s diagnostikovaným PCOS ve srovnání s ženami bez PCOS (Kandaraki et al., 2011; Konieczna et al., 2018). Dalšími endokrinně disruptivními látkami, které byly hodnoceny z hlediska výskytu PCOS, jsou ftaláty a jejich metabolity.

Jedna ze studií zjistila, že koncentrace DEHP a MEHP v séru u adolescentů s PCOS se nelišily od koncentrací u jejich vrstevníků bez PCOS. DEHP i MEHP však významně korelovaly s inzulinovou rezistencí a metabolickými poruchami u pacientů s PCOS (Akın et al., 2020). Jiná studie spojila vyšší riziko PCOS s hladinou DEHP (Al-Saleh, 2022). Vystavení březích myší ftalátům nebo směsím obsahujícím ftaláty a BPA zvýšilo tvorbu cyst u generací F1-F3, což naznačuje, že tato změkčovadla mají transgenerační účinky (Manikkam et al., 2013; Zhou et al., 2017; Brehm et al., 2018). Ženy s PCOS měly ve srovnání s ženami bez PCOS zvýšené hladiny PFOS a PFOA (Heffernan et al., 2018; Vagi et al., 2014). Pesticidy jsou další skupinou environmentálních chemikálií, které jsou spojovány s PCOS. Organochlorové pesticidy jako DDT a dichlordifenyldichlorethylen (DDE) byly přítomny ve vyšších koncentracích v sérech pacientů s PCOS (Guo et al., 2017; Yang et al., 2015).

f) Karcinomy ženského pohlavního ústrojí

- **Karcinom prsu**

Rakovina prsu je celosvětově jednou z nejčastějších a nejsmrtnějšch rakovin u žen (Bray et al., 2018). Mezi hlavní rizikové faktory jednoznačně patří expozice vysokým dávkám endogenním i exogenním (hormonální substituční terapie, hormonální antikoncepce) estrogenům, naproti tomu vliv fytoestrogenů zůstává kontroverzní (Eve et al., 2020). Kromě estrogenů hrají důležitou roli další hormony, jako je progesteron a prolaktin. Časná menarche, pozdní menopauza a krátké menstruační cykly spolu s vysokými hladinami progesteronu zvyšují riziko rozvoje rakoviny prsu (Brisken et al., 2015).

Mléčná žláza v průběhu života ženy prochází několika fázemi morfologických změn a buněčné proliferace. Tato specifická období (včetně prenatálního vývoje, puberty, těhotenství a menopauzálního přechodu) představují okna zvýšené náchylnosti k environmentální expozici, která může zvýšit riziko karcinomu (Rodgers et al., 2018).

Určité organochlorové sloučeniny, včetně zemědělských pesticidů a herbicidů, jako je p,p'-dichlordifenyltrichlorethan (DDT), p,p'-dichlordifenyldichlorethylen (DDE),

atrazin, 2,3,7,8-tetrachloridibenzo-p-dioxin (TCDD nebo dioxin), mohou přispět k rozvoji karcinomu prsu díky svým estrogenním účinkům (Snedeker, 2001). Jedním z takových pesticidů je DDT společně se svými metabolity. Hned několik studií uvádí pozitivní souvislost mezi koncentracemi DDT a jeho metabolitů v lipidech, séru či plazmě (Arrebola et al., 2015; Cohn et al., 2019; Parada a kol. 2019). V populační studii se také ukázalo, že DDT nepříznivě ovlivňuje přežití po diagnóze rakoviny prsu (Parada et al. 2016). Několik studií pak uvádí vyšší hladiny DDT nebo DDE u žen s rakovinou prsu než u kontrolních vzorků (Tang et al., 2014; He et al., 2017; Huang et al., 2019; Kaur et al., 2019). Jedna ze studií zkoumala vliv expozice matek na další generaci. Autoři došli k závěru, že dcery, jejichž matky byly vystaveny DDT během těhotenství, by mohly mít vyšší riziko rakoviny prsu později v životě (Cohn et al. 2015). Nicméně několik studií nenašlo žádnou korelaci mezi vyššími hladinami DDT nebo DDE a rizikem karcinomu prsu (Holmes et al., 2014; Louis et al., 2017; Rusie a kol. 2017). Předpokládá se, že čas první expozice a úrovně expozice v mladším věku jsou rozhodující pro přesné posouzení rizika rakoviny prsu (Johnson et al., 2012).

Několik studií prokázalo mechanismus účinku dioxinů, konkrétně 2,3,7,8-tetrachlordibenzodioxinu (TCDD) na rozvoj rakoviny prsu. V závislosti na dávce vykazuje antiestrogenní účinek a inhibici buněčné proliferace stimulovanou jak estradiolem, tak i transformujícím růstovým faktorem α (TGFα). Při chronické expozici došlo k inhibici exprese ER, zvýšení metabolismu estrogenů a zásahu do aktivace tumor supresorového genu BRCA1 (Louisane et al., 2020). Vliv dioxinů na rakovinu prsu pak dokreslují některé studie např. u žen v Sevesu v Itálii (Warner et al. 2011). Dlouhodobé účinky pracovní expozice dioxinů byly zkoumány v následném sledování 23 let po uzavření německé továrny na výrobu pesticidů. Pracovnice vystavené herbicidům a insekticidům měly zvýšenou úmrtnost na rakovinu prsu (Manuwald et al. 2012). V americké studii měly ženy, které bydlely do 10 km od jakékoli spalovny tuhého komunálního odpadu ve srovnání s žádnou, zvýšené riziko rakoviny prsu, přičemž silnější asociace byly zaznamenány u žen, které žily do 5 km od spalovny a pro ty s delším pobytem a tím i vyšší expozicí dioxinům (VoPham et al. 2020). Francouzská studie naproti tomu neprokázala zvýšené riziko rakoviny prsu z vyšší expozice dioxinu ze vzduchu, pravděpodobně kvůli malé velikosti populace zahrnuté v této studii (Danjou et al. 2019).

Vzhledem k estrogenním vlastnostem BPA se předpokládá jeho potenciál indukovat buněčnou proliferaci aktivací estrogenových receptorů mimojiné i v prsní žláze. Kromě estrogen-dependentníh účinků působí BPA i nezávisle na estrogenu, způsobuje epigenetické změny, poškození DNA a má vliv na diferenciaci buněk (Wang et al., 2017). Vzhledem k těmto účinkům je považován za potenciální rizikový faktor pro rakovinu prsu (Smith-Bindman 2012). Zároveň bylo prokázáno, že BPA vyvolává agresivitu nádorů u pacientek s rakovinou prsu, což může být spojeno se špatnou prognózou (Dairkee et al. 2008). Ve dvou dalších studiích však nebyly nalezeny žádné významné souvislosti mezi BPA a rakovinou prsu (Trabert et al. 2014; Morgan et al. 2017).

Několik studií zkoumalo korelaci expozice ftalátům a rizika rakoviny prsu měřením různých metabolitů ftalátů v moči jako biomarkerů. Některé z nich prokázaly pozitivní spojení ftalátů s rizikem rakoviny prsu (Holmes et al. 2014; Mérida-Ortega et al. 2016; Parada et al. 2018). Navíc studie Mérida-Ortega et al. (2016), uvádí synergické interakce některých flavonoidů ze zeleniny (anthokyanidinů, flavan-3-olů a flavonů) s expozicí ftalátům na riziko rakoviny prsu, ale vzhledem k malé velikosti populace není jednoznačný závěr.

Spojení PFOA s rizikem rakoviny prsu zkoumalo pár studií. Např. u inuitských žen bylo prokázáno pozitivní spojení perfluorovaných sloučenin v séru spolu s dalšími perzistentními organickými chemikáliemi a rizikem rakoviny prsu (Bonefeld-Jørgensen et al. 2011). Tři studie nalezly pozitivní souvislosti mezi rizikem rakoviny prsu a perfluoralkylovanými látkami, včetně PFOA, u grónských Inuitů a francouzských žen (Wielsøe et al., 2017; Mancini et al., 2020). Nedávná kalifornská studie však neprokázala žádnou korelaci sérových hladin PFAS naměřených po diagnóze s rizikem rakoviny prsu (Hurley et al. 2018).

Pro polychlorované bifenyly (PCB) jsou výsledky poměrně nekonzistentní. Souvislost mezi celkovými PCB a rizikem rakoviny prsu je nekonzistentní. Existuje poměrně dost studií, které neprokazují žádnou korelaci PCB s rizikem rakoviny prsu, například DonatVargas et al., 2016; Li et al., 2019; Rusiecki et al., 2020, zároveň se ale najdou takové, které souvislost našly, například He et al., 2017; Morgan et al., 2017; Wielsøe et al., 2017; Huang et al., 2019). Dále se ukázalo, že některé kongenery polybromovaných difenyletherů (PBDE) stimulují proliferaci lidských buněk rakoviny prsu (Li et al. 2012; Kanaya et al. 2019). Nedávná studie Wei et al. (2020) odhalila

pozitivní korelaci růstu rakoviny prsu po expozicí jednomu z kongenerů PBDE. Naproti tomu existují případy, které nepotvrdily významný vliv PBDE na rozvoj karcinomu prsu (Hurley a kol. 2019; Mancini a kol. 2020).

- **Děložní karcinom**

Karcinom endometria je jedním z nejběžnějších gynekologických karcinomů a počet úmrtí na toto onemocnění stále přibývá. Převážná většina děložních karcinomů zahrnuje estrogenní signalizaci prostřednictvím ER, nicméně molekulární aspekty onemocnění nejsou doposud zcela pochopeny (Rodriguez et al., 2019).

Podobně to platí i pro endokrinně disruptivní látky a jejich vliv na děložní karcinom. Nedávná studie na myších ukázala, že podávání nízkých dávek BPA po dobu jednoho roku mění estrogenní cyklus a podílí se na děložní patologii srovnatelným způsobem jako při terapii estrogeny (Leung et al., 2020). Jiná studie in vitro naznačila, že BPA indukuje buněčnou proliferaci prostřednictvím rozdílných mechanismů, a to buď prostřednictvím signální dráhy BPA/ERRγ, ale neovlivňuje epidermální růstový faktor (EGF), nebo druhým způsobem indukuje proliferaci signální dráhou BPA/ERRy/EGF (Yaguchi, 2019). Roli halogenovaných zpomalovačů hoření, konkrétněji 2,2′, 4,4′-tetrabromdifenyletheru (BDE-47), jednoho z nejčastěji polibromovaných difenyletherů (PBDE), v rozvoji děložního karcinomu hodnotili Zhang et al. (2019). Získané výsledky ukázaly zvýšenou schopnost buněk metastázovat a proliferovat. Svými estrogenními účinky působí na dělohu další látky, například alkylfenoly. Působením nízkými dávkami nonylfenolu u myší došlo k proliferaci endometria (Kim et al., 2018). U žen s diagnózou děložního karcinomu jedna ze studií zjistila významně vyšší koncentrace nonylfenolu (Wen et al., 2020).

3.2.6.2 Vliv na štítnou žlázu

V posledních desetiletích progresivně přibývá i onemocnění štítné žlázy jakožto vrozené hypotyreózy, tyreoiditidy a dětské tyreotoxikózy. Kromě genetických faktorů se na tom značně podílejí i faktory environmentální. Rozšíření toxických látek antropogenního původu v půdě, vzduchu, vodě a jejich kumulace v potravním řetězci vede různými mechanismy k poškození štítné žlázy, a to i transgeneračně. Experimentální i epidemiologická pozorování ukazují, že tyto mechanismy zahrnují: zasáh do syntézy thyreoidálních hormonů (TH), jejich transportu, metabolismu a přímou interferenci s hormonálními receptory a autoimunitními mechanismy. To znamená, že ovlivňují

dostupnost 3,5,3′-trijodtyroninu (T3) pro T3 receptory, které uplatňují ligandem modulovaný účinek hormonu štítné žlázy. Dále mohou ED zasahovat do exprese a funkce transportérů pro hormony a ovlivňovat enzymy (Di Ciaula et al., 2021).

Význam působení chemických látek na funkci štítné žlázy je obzvlášť důležitý s ohledem na roli štítné žlázy v neurovývoji a metabolických procesech (Zekri et al., 2021). Hlavní tyreoidální hormony, jmenovitě tyroxin (T4) a 3,5,3′-trijodtyronin (T3), jsou produkovány štítnou žlázou. Jejich hladina je přísně udržována osou hypothalamus-hypofýza-štítná žláza. Hormon uvolňující tyrotropin (TRH) se uvolňuje z hypotalamu a dostává se do buněk předního laloku hypofýzy produkujících thyreotropní hormon (TSH). Uvolněný TSH se pak váže na receptor ve štítné žláze a zahajuje syntézu TH; následně se TH uvolňuje převážně jako T4 – prohormon – a v nízkých koncentracích jako aktivní hormon T3. TH musí být transportovány do buněk, aby mohly uplatnit své vlastní účinky. T4 se přemění na T3 pomocí dejodačních enzymů, protože pouze T3 se může vázat na TH receptor (TR). Existují tři typy dejodáz, a to typ 1 (DIO1), typ 2 (DIO2) a typ 3 (DIO3). Více než 98 % TH v oběhu se váže na transportní proteiny globulin vázající thyroxin (TBG), transtyretin (TTR) a albumin (Kodavanti a Curras-Collazo, 2010). U lidí je TBG hlavním transportním proteinem. TTR má oproti TBG slabší vazebnou kapacitu a váže přibližně 15 % TH, ale zastává hlavní roli v transportu T4 u plodu, jelikož prochází placentou a hematoencefalickou bariérou (Schreiber et al., 1995; Weiss et al., 2009). Jak již bylo zmíněno výše, TH jsou nezbytné v mnoha biologických procesech, nevyjímaje při vývoji plodu, zejména pokud jde o centrální nervový systém a zrání mozku během těhotenství (Neale et al., 2007). Fetální štítná žláza dozrává přibližně do 11.–12. týdne a začíná vylučovat hormony do 16.–18. týdne, tím pádem je plod do konce prvního trimestru závislý na mateřských TH. Nicméně i po dozrání fetální štítné žlázy jsou mateřské TH a zásoby jódu přenášeny na plod po celou dobu těhotenství (Escobar et al., 2004). Ze studií vyplývá, že i malé změny hladin mateřských TH mohou vyvolat vážné důsledky u dětí. Pokles hladin mateřských tyreoidálních hormonů v časném těhotenství souvisí s nižším inteligenčním kvocientem (IQ) u novorozenců (Gyamfi et al., 2009), mateřská hypertyreóza zvyšuje riziko poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD), zatímco hypotyreóza zvyšuje riziko poruchy autistického spektra (Andersen et al., 2014).

Velmi znepokojující vlastnostní endokrinně disruptivních látek je jejich schopnost procházet placentou, což vede k expozici plodu. Takové vlastnosti vykazují polychlorované bifenyly a dioxiny. Předpokládanými mechanismy toxicity PCB a

dioxinů na funkci štítné žlázy jsou vytěsnění T4 z vazby na transthyretin – transportující protein (TTR) (Crofton et al., 2008) a inhibice dejodáz (DIO), enzymů, které například deionizují T4 na T3 (Marsan a Bayse, 2020). Tyto zasáhy způsobí změny periferních hladin TH a následně TSH (Köhrle a Frädrich, 2021). Některé studie uvádějí, že prenatální expozice PCB může snížit hladiny TH u novorozenců a kojenců (Darnerud et al., 2010; Berg et al., 2017) nebo zvýšit hladiny TSH (Álvarez-Pedrerol et al., 2008). Tchaj-wanská studie ukázala, že vysoké hladiny PCB v placentě byly spojeny s nízkými hladinami volného T4 a zvýšenými hladinami TSH v pupečníkové krvi (Wang et al., 2005). Některé studie zjistily zvýšené hladiny TH (Soechitram et al., 2017; Baba et al., 2018) nebo žádnou významnou souvislost mezi PCB a TH (Hisada et al., 2013; de Cock et al., 2014). U PCB byly hlášeny nepříznivé účinky na neurovývoj a růst v kojeneckém i raném dětství. Předchozí studie provedená v USA ukázala, že děti žen, které konzumovaly ryby kontaminované PCB z jezera Michigan, vykazovaly nižší skóre IQ a deficity chování (Jacobson a Jacobson, 1996). Systematický přehled ukázal, že nízké hladiny mateřského T4 zvyšují riziko opožděného kognitivního vývoje u dětí (Wang et al., 2015). Velká prospektivní studie zjistila nárůst skóre symptomů ADHD u dětí ve věku 8 let, jejichž matky měly sníženou hladinu volného T4 (Modesto et al., 2015).

Perfluorované a polyfluorované látky (PFAS) prochází placentární bariérou a mohou tedy být přenášeny z matky na plod (Gützkow et al., 2012). Studie in vitro naznačují dva možné mechanismy ovlivnění hladin TH po expozici PFAS; jednou je kompetitivní vazba PFAS na TTR, podobně jako u ostatních perzistentních organických polutantů (POPs) (Weiss et al., 2009) a dalším je upregulace jaterních glukuronidačních enzymů a dejodinasy ve štítné žláze (Yu et al., 2009). Ve studiích na zvířatech došlo ke změnám hladin TH po in utero expozici PFAS. Prenatální expozice perfluorooktansulfonát (PFOS) snížila hladiny T4 u potkaních mláďat i březích samic a u mláďat postnatální expozice PFOS také vedla ke snížení hladin T4 (Thibodeaux et al., 2003; Ye et al., 2009). Nedávný systematický přehled (Boesen et al., 2020) zkoumal 15 studiií, které se zabývaly vlivem PFAS na hladiny T3, T4 a TSH. Celkově většina z nich podporovala pozitivní asociaci mateřského TSH a možnou negativní asociaci mateřských T4 a T3 při expozici PFAS. Dále došli autoři k závěru, že Expozice PFAS má silnější vliv na hladiny TH u matek než u kojenců. Studie uváděly určité souvislosti mezi PFAS a hladinami TH u kojenců, ačkoli tato data byla méně průkazná.

PBDE interferují s hladinami TH, tím, že se vážou na TH transportéry, TBG a TTR, stejně jako další POPs, což vede ke snížení hladiny T4 (Ren a Guo, 2012). Dále se předpokládá, že vazba PBDE na TR vede ke snížení hladin T3 (Kitamura et al., 2005). PBDE mohou také měnit aktivitu tyreoidální dejodázy a upregulovat expresi enzymů metabolizujících TH, což vede ke snížení hladin hormonů v oběhu (Hoffman et al., 2017). Studie na lidech potvrdily účinky PBDE vůči hladinám TH, i když výsledky nejsou zcela konzistentní. Snížení tyreoidálních hormonů (T3, T4) po expozici PBDE zaznamenaly studie z Kanady, Tchaj-wanu a USA (Lin et al., 2011; Abdelouahab et al., 2013; Vuong et al., 2015). Jedna čínská studie naopak pozorovala zvýšené hladiny celkového T4 (Ding et al., 2017).

Studie in vitro ukázaly, že di-(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP) má antagonistický účinek na působení hormonů štítné žlázy (Ghisari et al., Bonefeld-Jorgensen, 2009). Kromě toho studie na potkanech ukázaly, že DEHP způsobuje histopatologické změny ve štítné žláze a zvyšuje hladinu jaterních enzymů podílejících se na degradaci hormonů štítné žlázy (což vede ke snížení hladin hormonů štítné žlázy) (Ye et al., 2017). Studie o vlivu ftalátů na hladiny TSH a hormonů štítné žlázy u zdravých dospělých přinesly rozporuplné výsledky. Hladiny TSH nebyly ovlivněny (Park et al., 2017;Huang et al., 2017) nebo zvýšeny (Park et al., 2017; Dirtu et al., 2013) po expozicí ftalátům. Hladiny T3 buď nebyly ovlivněny (Park et al., 2017; Huang et al., 2017) nebo sníženy (Meeker a Ferguson et al., 2011; Park et al., 2017), zatímco hladiny T4 nebyly ovlivněny (Park et al., 2017; Huang et al., 2017), zvýšeny (Huang et al., 2017) nebo sníženy (Park et al., 2017; Huang et al., 2017; Meeker a Ferguson et al., 2011; Kim et al., 2019).

BPA inhibuje syntézu hormonů štítné žlázy několika způsoby: snižuje příjem jodidu štítnou žlázou a aktivitu tyreoidální peroxidázy (TPO), enzymu katalyzující oxidaci jodidu za vzniku atomů jódu, který slouží k syntéze TH, a dále mění genovou expresi pro proteiny zapojené do syntézy hormonů štítné žlázy (Ruf a Carayon, 2005; Kim a Park, 2019). Kromě toho jsou BPA a jeho analogy strukturně podobné T3 a chovají se jako antagonisté receptorů hormonů štítné žlázy (Moriyama et al., 2002). Studie o vlivu BPA na hladiny TSH a hormonů štítné žlázy u zdravých dospělých přinesly rozporuplné výsledky. Hladiny TSH nebyly ovlivněny (Meeker a Ferguson, 2011; Sriphrapradang et al., 2013), nebo byly zvýšeny (Geens et al., 2015; Park et al., 2017) či sníženy (Wang et al., 2013; Park et al., 2017). Hladiny T3 také nebyly ovlivněny (Meeker a Ferguson, 2011; Park et al., 2017) nebo byly zvýšeny (Wang et al., 2013), zatímco hladiny T4 nebyly

ovlivněny (Meeker a Ferguson, 2011; Geens et al., 2015; Wang et al., 2013; Park et al., 2017) nebo byly sníženy (Sriphrapradang et al., 2013).

Různé studie in vitro a in vivo ukázaly, že pesticidy, včetně insekticidů, fungicidů a herbicidů, mění normální funkci štítné žlázy, a to jak metabolismus, tak i produkci hormonů (Leemans et al., 2019). Byl testován účinek různých pesticidů na hladiny TSH a hormonů štítné žlázy u zdravých dospělých. Thajská studie porovnávala hladiny TSH a hormonů štítné žlázy mezi konvenčními farmáři (kteří používají pesticidy) a ekologickými farmáři. Mezi často využívané pesticidy patřily například atrazin, glyfosát, cypermethrin, chlorpyrifos aj. Významně zvýšené hladiny TSH, T3, T4 byly u konvenčních zemědělců ve srovnání s ekologickými zemědělci (Nankongnab et al., 2020). Další studie přinesly rozporuplné výsledky. Zvýšené hladiny TSH a T4 byly pozorovány u jedinců, kteří měli metabolity chlorpyrifosu v moči, zároveň se objevily i snížené hladiny TSH (Fortenberry et al., 2012), i další studie vypozorovala snížené hladiny TSH (Bernieri et al., 2019) nebo naopak bez účinku na hladiny TSH (Hwang et al., 2019). Hladiny T4 byly buď zvýšené (Blanco-Muñoz et al., 2016; Bernieri et al., 2019), snížené (Hwang et al., 2019; Santos et al., 2019) nebo beze změn (Jain, 2017; Medda et al., 2017). Totéž bylo pozorováno u T3. Studie zaznamenaly zvýšení (Blanco-Muñoz et al., 2016; Bernieri et al., 2019), snížení (Hwang et al., 2019; Santos et al., 2019) nebo žádnou změnu (Jain, 2016; Medda et al., 2017).

3.2.6.3 Vliv ED na metabolismus

Obezita, inzulínová rezistence a diabetes 2. typu jsou příbuzné metabolické poruchy, jejichž prevalence se v posledních desetiletích celosvětově výrazně zvýšila, a to napříč všemi věkovými kategoriemi. Etiologie těchto stavů je multifaktoriální, přičemž dominantní roli hraje životní styl a genetické pozadí (Street et al., 2018). Přibývající experimentální a epidemiologická data naznačují, že rozvoj může být značně ovlivněn a urychlen expozicí endokrinními disruptory a že expozice ED během vývoje nezpůsobuje změny pouze u daného jedince, ale následně i u jeho potomků a dalších budoucích generací, endokrinně disruptivní látky tedy v tomto případě mohou vykazovat transgenerační efekt ED (Lauretta et al., 2019).

- **Obezita**

Více než 1 miliarda lidí na celém světě trpí obezitou – 650 milionů dospělých, 340 milionů dospívajících a 39 milionů dětí. Toto číslo se stále zvyšuje (web WHO – a).

Genetické faktory a energetická bilance nedostačuje k vysvětlení takového podstatného nárůstu výskytu obezity pozorovaného po celém světě. Existuje několik dalších známých faktorů, jako je stres, narušení cirkadiánních rytmů, stav střevního mikrobiomu aj. (Amato et al., 2021). Citlivost k environmentálním stresorům se zvyšuje během kritických období vývoje a expozice v těchto obdobích může vést ke zvýšenému riziku obezity později v životě (Heindel a Blumberg, 2019). Obezita sama o sobě je rizikovým faktorem pro další onemocnění, včetně diabetu 2, kardiovaskulárních onemocnění, rakoviny, hypertenze a astma (Heindel et al., 2017).

Termín obesogen popisuje jakoukoliv látku, včetně ED, která může podpořit rozvoj obezity u lidí a zvířat (Amato et al., 2021). Působení ED zahrnuje několik mechanismů, zvýšení počtu a velikosti tukových buněk, narušení endokrinní regulace tukové tkáně a produkce adipocytokinů, snížení bazálního metabolismu, změny v regulaci chuti k jídlu a sytosti. K těmto účinkům dochází působením ED na steroidními receptory a jaderné transkripční faktory. Modely in vivo a in vitro studovaly především interakce s PPARy a retinoidním X receptorem (RXR), antiandrogenní/xeno estrogenní účinek a interakci s hypothalamo-hypofyzární osou (Street et al., 2018). PPARγ je jaderný transkripční faktor, který hraje klíčovou roli v biologii adipocytů a je považován za hlavní regulátor adipogeneze (Tontonoz a Spiegelman, 2008). PPARγ působí jako heterodimer, který se spojuje s RXR a reguluje expresi genů zapojených do adipogeneze a diferenciace adipocytů z kmenových buněk (Janesick a Blumberg, 2011). Modely in vivo a in vitro potvrdily schopnost EDC indukovat adipogenezi a ukládání lipidů v tukové tkáni prostřednictvím interakcí s PPARγ (Pereira-Fernandes et al., 2013; Yin et al., 2016). EDC dále vykazují antiandrogenní a xenoestrogenní účinky. Androgeny a estrogeny se podílejí na regulaci metabolismu lipidů a glukózy a také na regulaci tukové tkáně (O'Reilly et al., 2014). Hormony štítné žlázy mají klíčovou roli v regulaci bazálního metabolismu a energetický výdej (McAninch a Bianco, 2014). Role ED při rozvoji metabolického onemocnění může tedy alespoň částečně souviset s narušením osy hypothalamus-hypofýza-štítná žláza (Darbre, 2017), viz kapitola „vliv na štítnou žlázu".

Mezi důkladně prozkoumané obesogeny patří organokov tributylcín, jehož předpokládaným mechanismem je aktivace signalizace RXR-PPARγ (le Maire et al., 2009). Studie in vivo zjistily, že expozice TBT zvýšila hromadění tuku a steatózu jater u hlodavců (Zuo et al., 2011; He et al., 2014). Myši F0 vystavené TBT během těhotenství

porodily potomky F1, u nichž byly větší tukové zásoby se zvýšenou velikostí tukového depotu (Grün et al., 2006). Vystavení březích samic F0 TBT vedlo ke zvýšení hmotnosti tukového depa, velikosti adipocytů a počtu adipocytů u F1, F2 a F3 potomků. Následný experiment zjistil, že účinky prenatální expozice TBT na velikost zásobního tuku přetrvávaly alespoň do generace F4. Potomci samců F4 a březích myší F0 vystavení TBT měli v dospělosti zvýšenou tukovou hmotu a zároveň oproti kontrolní skupině přibrali více tuku, když byla podávaná strava tučnější. Navíc tato zvířata během půstu, a i po návratu k normální stravě, odolávala ztrátě tukové hmoty (Chamorro-Garcia et al., 2017).

Nonylfenol in vitro indukuje diferenciaci preadipocytů na adipocyty (Masuno, 2003). Prenatální expozice nonylfenolu vyvolala zvýšení tělesné hmotnosti, tukové hmoty a hladiny glukózy a celkového cholesterolu v séru nalačno. Obézní fenotyp byl výraznější u samičích potomků než u samců a vyskytoval se při nižších expozičních koncentracích (Hao et al., 2012). Podobný nález byl zaznamenán u samčích potomků potkanů vystavených nonylfenolu během březosti (Chang et al., 2012).

Ukázalo se, že parabeny podporují adipogenezi v preadipocytech a mezenchymálních buňkách aktivací PPARy (Hu et al., 2017). Předchozí studie na lidech se zabývaly expozicí parabenům v dospělosti (Kang et al., 2016) nebo po časném postnatálním období (Xue et al., 2015; Deierlein et al., 2017) a zjistily nekonzistentní spojení s nadváhou a obezitou. V nedávné době longitudinální studie zahrnující 496 párů matka-děti uvedla, že expozice matek butylparabenu ve třetím trimestru těhotenství byla spojena s nadváhou dětí během prvních 8 let života, se silnějším trendem u dívek. Mechanická analýza pomocí modelu in vivo odhalila, že expozice butylparabenu v raném věku vyvolala vyšší příjem potravy u samičích potomků (Leppert et al., 2020).

DDT je dalším prokázaným obezogenem, jeho účinky na modelech hlodavců a ukázaly závislost na načasování expozice, a i na pohlaví. Perinatální expozice myší DDT snížila energetický výdej a přechodně zvýšila obsah tělesného tuku u samičích potomků (La Merrill et al., 2014). Kromě toho při expozici generace F0 došlo k rozvoji obezity u samců a samic potkanů z generace F3 (Skinner et al., 2013). Studie na lidech také uvádějí, že perinatální expozice DDT je spojena se zvýšeným rizikem obezity v dětství (Warner et al., 2017) a v dospělosti (La Merill et al., 2020). Hlavní produkt rozkladu DDT, p,p-dichlordifenyldichlorethylen DDE, byl spojen s nárůstem hmotnosti v mnoha studiích na lidech (Valvi et al., 2012). Podobné výsledky přinesly studie na

potkanech s metoxychlorem, kde se ukázalo, že také vyvolává obezitu (Manikkam et al., 2014). Široce používaný a kontroverzní herbicid, glyfosát, vyvolal obezitu u F2 a F3 potomků potkaních samic F0 vystavených během březosti (Kubsad et al., 2019).

BPA může ovlivnit rozvoj obezity prostřednictvím modulace klíčových regulátorů adipogeneze jako PPARγ a receptorů steroidních hormonů (Darbre, 2017). Bylo také prokázáno, že adipogenní účinek BPA může být zprostředkován jeho interferencí se signalizací glukokortikoidů, nicméně méně významně (Boucher et al., 2014). Studie na lidech pak tento efekt dokládají. U žen v reprodukčním věku hladiny BPA v moči pozitivně korelovaly s vyšším BMI (body mass index) a obvodem pasu (Hong et al., 2017). V nedávno publikované korejské studii ukázaly vyšší hladiny BPA v moči významné riziko rozvoje diabetes mellitus a obezity (Lee et al., 2021). V korejské průřezové studii byla koncentrace BPA v moči spojena s abdominální obezitou u žen, ale ne u mužů, přičemž nejsilnější asociace byla zjištěna u postmenopauzálních žen, což ukazuje na roli pohlaví a menopauzálního stavu (Lim et al., 2020). BPA podporuje obezitu i u dětí a dospívajících. Navíc v jedné studii byl pozorován výrazný rozdíl mezi pohlavími, kdy u mužů nebyly hladiny BPA v moči spojeny s obezitou a u žen tato souvislost zjištěna byla. Riziko nadváhy bylo dvojnásobné ve srovnání s těmi, u nichž byly hladiny BPA v moči nízké (Li et al., 2013). Jako obezogeny byly popsány některé analogy BPA (Andújar et al., 2019).

Podobným mechanismem na rozvoj obezity působí i ostatní perzistentní polutanty. Role PFAS v obezitě musí být ještě plně objasněna, nicméně některé údaje odvozené z epidemiologických studií naznačují, že jsou spojeny s nadváhou a obezitou. (Kosuke et al., 2020). Prenatální expozice PFAS byla spojena s obezitou, metabolickými poruchami a změnami v růstu dětí (Lauritzen et al. 2018). Nedávno publikovaná průřezová studie u amerických dětí ve věku 12–18 let prokázala na dávce závislou souvislost mezi obezitou a expozicí PFAS (Geiger et al., 2021).

Hladiny PBDE u matek během těhotenství, a i po něm, pozitivně souvisely se zvýšeným BMI u chlapců, naopak u dívek byla korelace negativní (Erkin-Cakmak et al., 2015). Dále bylo zjištěno, že sérové hladiny BBDE jsou pozitivně spojeny s expresí biomarkerů obezity v podkožní a viscerální tukové tkáni, jako je leptin, adiponektin, tumor nekrotizující faktor α (TNFα) a PPARγ (Pereira-Fernandes et al., 2014).

Ohledně ftalátů existují kontroverzní údaje pro rozvoj obezit. Výsledky průřezové studie provedené na 242 účastnících (ve věku 6–18 let) prokázaly souvislost mezi močovými ftalátovými metabolity a obezitou, zvýšenými triglyceridy a vyšším krevním tlakem (Amin et al., 2018). Studie zkoumající 128 novorozenců prokázala pozitivní souvislost mezi hladinami di(2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) v moči a nárůstem tělesné hmotnosti ve 3. měsíci života (Kim et al., 2016). V korejském národním environmentálním zdravotním průzkumu (KoNEHS) provedeném v letech 2015 až 2017 s velikostí vzorku 3782 subjektů bylo zjištěno, že hladiny DEHP a benzylbutylftalátu (BzBP) v moči jsou spojeny s obezitou (Lee et al., 2021). Naproti tomu korejská průřezová studie 702 účastníků nenalezla významnou souvislost mezi hladinami šesti ftalátových metabolitů v moči a celkovou a/nebo abdominální obezitou u obou pohlaví (Lim et al., 2020). A konečně, negativní souvislost mezi metabolity ftalátů a BMI byla hlášena ve studii zkoumající tyto parametry u amerických dětí (Teitelbaum et al., 2012).

Řada studií prokázala, že in utero expozice PCB může přispět k rozvoji metabolického syndromu, dyslipidemie, intolerance glukózy a dalších metabolických poruch souvisejících s obezitou v postnatálním životě (Valvi et al., 2012; Yang et al., 2017). Na základě zjištění z laboratorních studií se PCB považují za chemikálie narušující endokrinní systém, které jsou schopny narušit metabolismus lipidů sekundárně k jejich akumulaci v tukové tkáni (Hassan et al., 2021).

- **Diabetes**

Diabetes je celosvětově jednou z nejrozšířenějších nemocí a postihuje více než 422 milionů lidí (web WHO – b). Diabetes je metabolické onemocnění, které je charakterizováno zvýšením hladiny glukózy v krvi nebo hyperglykémií, často v důsledku dysfunkční produkce inzulínu nebo signalizace. Inzulin produkují pankreatické β buňky. K sekreci inzulínu dochází při zvýšené hladině glukózy v krvi a následně díky efektu inzulinu k vychytávání glukózy buňkami. Faktory, jako je fyzická aktivita nebo období přerušovaného hladovění, které zvyšují buněčnou poptávku po glukóze nebo snižují biologickou dostupnost, vytvářejí negativní zpětnovazební smyčku pro sekreci inzulinu prostřednictvím sekrece kontraregulačního hormonu glukagonu, což umožňuje, aby se hladiny glukózy v krvi nakonec znovu zvýšily. V konečném důsledku tyto koordinované chemosenzorické procesy do značné míry určují metabolické zdraví jedince (Margolis a Sant, 2021). Patologicky existuje několik typů diabetu, všechny charakterizované hyperglykémií. Nedostatečná produkce inzulínu,

často v důsledku cytotoxicity nebo smrti β-buněk, a výsledná hyperglykémie jsou charakteristické znaky diabetu 1. typu (DM1). Pokud se hyperglykémie objeví navzdory normální produkci inzulínu, je to typicky charakterizováno jako diabetes 2. typu (DM2). DM2 je často připisován inzulínové rezistenci – stavu běžně charakterizovanému desenzibilizací inzulínových receptorů, a proto sníženým vychytáváním glukózy do buněk (Fassler et al., 2019). DM2 bylo do značné míry připisováno životnímu stylu, včetně stravy a fyzické aktivity. Další častou formou diabetu je gestační diabetes mellitus (GDM), častá endokrinní porucha během těhotenství postihující 3–25 % těhotenství (Valvi et al., 2017). Během GDM se u těhotných žen vyvine akutní inzulinová rezistence zvyšující hladinu glukózy v krvi matky, která pak může být transportována přes placentu do tkání plodu. Přímé příčiny GDM nejsou známy, ačkoli stresové hormony a glukagon jsou často zvýšené a další běžné rizikové faktory zahrnují věk, obezitu a rodinnou anamnézu DM2 (Feng et al., 2020). Gestační diabetes může způsobit komplikace jak pro matku, tak i pro dítě. Narozené děti mají zvýšené riziko vysoké porodní hmotnosti, neonatální hypoglykémie, respirační deprese a vyšší riziko DM2 později v životě. U maatek může vést ke gestační hypertenzi, preeklampsii aj. (Yan et al.,2022)

Podobně jako u obezity nabývá počet údajů spojující diabetes s endokrinně disruptivními látkami. Mezi ED související s rozvojem cukrovky patří dioxiny, polychlorované bifenyly, organochlorové pesticidy jako DDT/DDE a těžké kovy. Kromě diabetu epidemiologické studie spojovaly různé polutanty s dalšími ukazateli narušené glukózové homeostázy, včetně prediabetu (zhoršená glukóza nalačno a/nebo porucha glukózové tolerance) metabolický syndrom a inzulínová rezistence (Neel a Sargis, 2011). Diabetogenní sloučeniny mohou uplatňovat svůj účinek jak narušením produkce inzulínu na úrovni pankreatických beta buněk, tak i narušením citlivosti na inzulín v periferních tkáních. Účinek EDC na funkci slinivky břišní může probíhat různými mechanismy; například tributylcín snižuje množství beta buněk indukcí jejich apoptózy (Zuo et al., 2014); ftaláty snižují obsah inzulinu v beta buňkách (Lin et al., 2011); BPA zhoršuje sekreci inzulínu (Soriano et al., 2012). Pokud jde o periferní tkáně, ED snižují citlivost na inzulín působící na inzulínové cíle, zejména v játrech (Perreault et al., 2013).

Důkaz diabetogenity poskytla studie PFAS u zaměstnanců, kteří byli exponováni amonium perfluoroctanoátem. Cílem výzkumu bylo zjistit souvislost této expozice

s výskytem rakoviny jater, slinivky, prostaty, varlat, cirhózy jater a cerebrovaskulárním onemocněním. Autoři došli k závěru, že významná asociace byla pro rakovinu prostaty, cerebrovaskulárním onemocněním, a právě zmíněný diabetes (Lundin et al., 2009). Koncentrace celkového PFAS naměřené ve vzorcích krve spojené s diabetem popisuje švédská (Lind et al., 2014) a americká kohorta (Sun et al., 2018; Cardenas et al., 2019). Jiná studie zkoumající populaci vystavenou kontaminové vodě PFAS souvislost nenašla (Conway et al., 2016).

Vzhledem k estrogenní aktivitě, je BPA silný diabetogen, jelikož estrogeny obecně hrají důležitou roli v regulaci energetické bilance, glukózové homeostázy a inzulínové senzitivity. Ukázalo se, že ER-α je hlavní izoformou, pokud jde o řízení energetické rovnováhy. Mimo narušení estrogenní aktivity může BPA přispět k rozvoji diabetu disrupcí tyroidní dráhy (Pérez-Bermejo et al., 2021). Několik studií spojilo BPA se zvýšeným rizikem diabetu (Li et al., 2018). V Americe zkoumali vliv BPA v denní dávce považované americkými regulátory za bezpečnou (50 µg/kg tělesné hmotnosti) a došli k závěru, že i tato dávka může změnit glukózou stimulovanou inzulínovou odpověď u lidí (Stahlhut et al., 2018). Francouzská případová kohortová studie identifikovala téměř zdvojnásobení rizika diabetu 2. typu ve vztahu k naměřenému BPA a BPS v moči (Rancière et al., 2019). I jiné studie zkoumající jak BPA, tak i jeho analog BPS zjistila asociaci s DM2 (Duan et al., 2018).

Při pokusech na krysách se ukázalo, že prenatální expozice di(2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) vyvolává hyperglykémii, hyperinzulinémii a snížení množství beta buněk (Lin et al., 2011). Systematický přehled Zhang et al., (2022) provedl metaanalýzu 7 studií. Jejich výsledky ukázaly, že koncentrace ftalátů v moči pozitivně souvisí s rizikem DM.

V experimentálních studiích bylo prokázáno, že silný dioxin TCDD ovlivňuje sekreci inzulínu v krysí linii beta buněk vylučujících inzulín a v izolovaných krysích pankreatických buňkách (Novelli et al., 2005). Bylo také popsáno, že TCDD indukuje smrt pankreatických buněk autofagií (Martino et al., 2009). V tkáních citlivých na inzulín, jako jsou játra, kosterní svaly a tuková tkáň z morčete, indukoval TCDD inzulínovou rezistenci, pravděpodobně downregulací přenašečů glukózy (Lind a Lind, 2018).

Několik studií vyvolalo obavy z expozice PFAS během těhotenství, jelikož může přispívat ke gestačnímu diabetu a zhoršené glukózové toleranci (Wang et al., 2018; Liu et al., 2019; Rahman et al., 2019). Systematický přehled Yan et al., (2022) analyzoval 25 článků. Podle výsledků studií autoři došli k závěru, že expozice určitým ED, včetně PCB, PBDE, PAE a PFAS, zvyšuje riziko GDM. Bisfenoly a parabeny byly také identifikovány jako chemikálie, které mohou způsobit těhotenskou cukrovku (Zhang et al., 2019). Čtyři studie identifikovaly poruchy glukózové tolerance, změny koncentrací glukózy nebo gestační diabetes spojené s expozicí ftalátům během těhotenství (James-Todd et al., 2018; Shaffer et al., 2019), nicméně jedna kanadská kohortová studie neidentifikovala žádnou souvislost s gestačním diabetem (Shapiro et al., 2015).

- **Vliv na kostní metabolismus**

Kromě výše zmíněných zásahů mohou mít ED škodlivé účinky i na kostní tkáň, a to prostřednictvím změn kostního modelování a remodelace zásahem do syntézy parakrinních hormonů v kostech, uvolňování systémových hormonů, cytokinů, chemokinů a růstových faktorů a ovlivnění diferenciace kmenových buněk kostní dřeně. Důkazy o narušujícím účinku na kostní metabolismus zahrnují perfluoralkylové látky, ftalátové estery, bisfenol A, organické sloučeniny cínu, alkylfenoly, dioxiny a dioxinům podobné sloučeniny (Turan, 2021).

Kostní remodelace je vysoce regulovaný proces zahrnující tvorbu a resorpci kostní hmoty prostřednictvím koordinované funkce osteoblastů a osteoklastů (Turan, 2021). Narušení rovnováhy mezi těmito ději může vyústit v poruchy kostní hmoty (Long, 2012). Steroidní hormony jsou hlavními hráči v metabolismu kostních minerálů pro dosažení maximální kostní hmoty během puberty a udržení její kvality v dospělosti. Estrogeny a androgeny uplatňují svůj účinek na kost prostřednictvím svých receptorů (Almeida et al., 2017). Protože ED mají potenciál měnit produkci estrogenu i androgenu a jejich receptorovou funkci, mají tím pádem potenciál narušit mineralizaci a přestavbu kostí (Imai et al., 2013).

Téměř všechny studie s PFAS ukázaly, že ženy byly citlivější na toxicitu PFAS než muži, ačkoli muži měli vyšší sérové hladiny PFAS (Lin et al., 2014; Khalil et al., 2016; Banjabi et al., 2020). PFAS však neovlivňují pouze pohlavní hormony, ale také hormony štítné žlázy, které také hrají klíčovou roli ve zdraví kostí (Turan, 2021). Dalšími mechanismy kostního účinku PFAS je abnormální stimulace resorpční aktivity

osteoklastů při nižších koncentracích PFOA, při vyšších koncentracích se resorpce snížila a nakonec zastavila (Koskela et al., 2017). V poslední době existují důkazy o přímé vazbě PFOA na hydroxyapatit a také o interferenci s vitaminem D (Di Nisio et al., 2020). Studie in vitro využívající buněčný model lidských osteoblastů prokázaly kompetici PFOA s kalcitriolem o receptor vitaminu D (VDR), interferenci s funkcí receptoru se změnou genu reagujícího na vitamin D a také snížení mineralizace. Kromě toho studie prenatální expozice u myší ukázaly, že se PFOA hromadí v kostech až do stáří a následně má trvalý škodlivý účinek na geometrii kostí a minerální hustotu (Koskela et al., 2017).

Vliv BPA svým účinkem na kost je spíše kontroverzní, jelikož ne vždy vykazuje negativní souvislosti. Byly zjištěny dokonce příznivé účinky BPA, protože zabraňuje ztrátě kostní hmoty u modelu myší s deficitem estrogenu (Aromatase knock-out), jelikož může v kostním metabolismu plnit funkci estrogenu (Agas et al., 2018). Jeho mechanismus na zdraví kostí se zdá být multifaktoriální, závisí na dávce a kritickém časovém období expozice, hormonálním stavu hostitele a délce expozice (Turan, 2021) Zatímco malá populační studie neprokázala žádnou souvislost mezi hladinami BPA a BMD, jedna nedávná velká studie NHANES včetně populační studie z let 2005 až 2010, prokázal inverzní souvislost mezi hladinami BPA a prevalencí osteopenie a osteoporózy v oblasti bederní páteře u postmenopauzálních žen, zatím žádnou souvislost u premenopauzálních žen (Wang et al., 2020).

Alkylfenoly mají slabý estrogenní účinek a vážou se na ER (Sabbieti et al., 2011). Přestože kostní efekt alkylfenolů byl rozsáhle studován v buněčných kulturách a studiích na zvířatech, důsledky pro člověka nebyly popsány. Studie in vivo a in vitro však ukázaly, že alkylfenoly ovlivnily kostní architekturu prostřednictvím downregulace kritických faktorů účastnících se diferenciace osteoblastů a osteoklastů (Hagiwara et al., 2008; Turan, 2021). Především bylo prokázáno, že in vitro podávání nonylfenolu a oktylfenolu v různých systémech buněčných kultur vedlo k potlačení tvorby osteoklastů bez výrazné změny na populaci osteoblastů, avšak vysoké dávky expozice oktylfenolu vedly ke zhoršené diferenciaci multipotentních buněk na osteoblasty (Hagiwara et al., 2008).

Účinek ftalátových metabolitů na kost byl studován v populačních studiích, které zaznamenaly negativní efekt na celkovou BMD (hustotu minerálu kostí) páteře u postmenopauzálních žen. (DeFlorio-Barker a Turyk, 2015). Nedostatek estrogenu je hlavním etiologickým faktorem postmenopauzální osteoporózy a ftaláty jsou sloučeniny modulující estrogen. Jejich účinek by mohl být výraznější právě v období jeho

nedostatku. Další studie zkoumala vliv expozice matek na zdraví kostí potomků. Ukázalo se, že koncentrace ftalátů ve třetím trimestru matek byly spojeny s vyšší BMC (obsah minerálu v kosti) v 6 letech a nižší BMC v 10 letech (van Zwol-Janssens et al., 2020). Celkově tyto výsledky naznačují, že expozice PE u lidí, zejména během těhotenství, může mít trvalé účinky na zdraví kostí. Na základě údajů in vivo a in vitro bylo navrženo několik mechanismů pro účinky PE na kosti. Studie na zvířatech prokázaly, že PE mohou vstupovat do osteoblastů, akumulovat se a vykazovat mitogenní účinky, které nakonec vedou ke snížení životaschopnosti buněk osteoblastů. Kromě toho ftaláty také snižovaly expresi kolagenu a alkalické fosfatázy (Bhat et al., 2013).

Vliv expozice dioxinům a PCB přineslo ve studiích nekonzistentní výsledky. Tyto látky způsobily buď nízkou nebo vysokou BMD. Účinky na kosti byly zjištěny při přetrvávající expozici organochloru po ekologických nehodách. V případě toxické expozice se nejzávažnější příznaky objevily u dětí, a dokonce smrtelné u kojenců a malých dětí. Zvýšené hladiny hexachlorbenzenu v mateřském mléce byly detekovány i po 20 až 30 letech expozice. Krátkodobé podávání TCDD in utero však způsobuje ztuhlost kostí (Agas et al., 2018). U lidí je možné, že zátěž matky toxickými sloučeninami může ovlivnit novorozené dítě buď prostřednictvím placentárního přenosu nebo mateřského mléka. Bylo také postulováno, že kraniofaciální defekt je způsoben expozicí matky dioxinům z prostředí (Leśków et al., 2019). Struktura dioxinů je podobná steroidním hormonům, zatím hlavní působení prostřednictvím drah steroidních hormonů buď ovlivňuje produkci hormonů nebo moduluje funkce receptorů včetně pohlavních steroidů. Dioxiny také působí na aryl uhlovodíkové receptory (AhR), hlavní receptor pro xenobiotika a exprimované jak v osteoblastech, tak v osteoklastech (Agas et al., 2018; Ronis et al., 2020). Kromě toho expozice PCB významně snížila hladiny vápníku v séru. Dále bylo zjištěno, že důvodem hypokalcémie je snížení střevní absorpce kalcia, inhibicí mRNA pro přenašeče vápníku v lidských střevních buňkách. Expozice PCB také narušila odpověď růstového hormonu (Ronis et al., 2020).

3.2.7 Legislativní opatření vydané v souvislosti s endokrinními disruptory

Endokrinní disruptory jsou středem zájmu desítky let a stejně tak otázka jejich regulace. Ke dnešnímu dni existuje mnoho politických i apolitických organizací, které se touto problematikou zabývají a reagují na přibývající vědecké publikace o negativním

působení na zdraví lidí i živočichů, ale i na socioekonomické dopady, jež vyvstávají s přibývajícími onemocněními. Ústav pro studium hodnocení rizik ve své studii odhadl, že sociálně-ekonomická zátěž související s působením endokrinně disruptivních látek může čítat 46 až 288 miliard EUR za rok v Evropské unii (Rijk et al., 2016). V USA jsou náklady stanoveny přibližně na 340 miliard dolarů (The Lancet Diabetes and Endocrinology, 2019).

Dopad působení endokrinních disruptorů na člověka není snadné přesně odhadnout a bohužel doposud neexistuje jednotný mezinárodní legislativní systém, nicméně mnoho rozhodovacích orgánů zaujalo přístup v souladu se zásadou předběžné opatrnosti, jež lze nalézt v Deklaraci o životním prostředí a rozvoji z Ria de Janeira z roku 1992. „V případech, kdy hrozí vážné nebo nevratné škody, nesmí být nedostatek vědeckých důkazů důvodem pro to, aby se odkládala nákladově efektivních opatření k zabránění vzniku negativních dopadů na životní prostředí.“ (Etzel 2017) Dosažení společného cíle, tedy snížení rizika na lidstvo a životní prostředí, vyžaduje interdisciplinární přístup. Spolupráci endokrinologie, toxikologie, ekologie a dalších odvětví a stejně tak spolupráci mezinárodní, která povede k přijímání opatření na různých úrovních od screeningu, výzkumu až po efektivní regulaci.

3.2.7.1 Situace v Evropské unii

Po konferenci ve Wingspread USA, se EU snažila shromáždit dostupné vědecké podklady k ED, které se následně konzultovaly na schůzce ve Weybridge roku 1996. Odborníci z WHO, OECD a ministerstvech členských států se sešli s cílem vytvořit opatření k řešení potenciálního nebezpečí a definovat pojem „endokrinní disruptor“ a zároveň určit mezery ve znalostech ohledně chemikálií s nežádoucím vlivem na endokrinní systém. V prosinci 1999 Komise zahájila potřebné kroky přijetím „strategie Společenství pro endokrinní disruptory“, jež zahrnovala krátkodobá (vytvořit seznam prioritních látek pro další výzkum, navrhnout monitorovací program, zaměřit se na rizikové věkové skupiny, získání, výměna informací a jejich poskytování veřejnosti), střednědobá (validace metod, zaměření se na mechanismy působení ED) a dlouhodobá opatření (legislativa). Pochopení a regulace v oblasti endokrinních disruptorů napříč EU zaznamenala během posledních 20 let výrazný pokrok a v současnosti je EU v porovnání s ostatními společenstvími na nejvyšší úrovni (web european commission – d).

Obecně politika životního prostředí v EU je koncipována v rámci akčních programů pro životní prostředí. V sedmém akčním programu zahrnující období 2013-2020 se UNIE mimo jiné zavázala k dosáhnutí minimalizace nepříznivých účinků chemických látek na lidské zdraví a životní prostředí, a to: zařazením všech látek vzbuzující obavy, včetně těch s endokrinně disruptivním účinkem, na seznam omezující jejich používání, výrobu aj. (web europarlament). Dále byla zmíněna problematika kombinovaných účinků látek a přislíbeno řešení identifikace ED a jejich zanesení do příslušných právních předpisů EU (web eur-lex.europa – b).

Na sedmý akční program navázala Evropská komise sdělením Evropskému parlamentu, radě, hospodářskému a sociálnímu výboru a výboru regionů nazvaným „Vytváření uceleného rámce Evropské unie pro endokrinní disruptory“ z roku 2018. Dokument představuje vědecký pokrok, který byl v oblasti endokrinních disruptorů dosažen během uplynulých 20 let, dále shrnuje přijatá opatření EU a v neposlední řadě naznačuje další legislativní kroky v oblasti ED (web eur-lex.europa – c).

- **Politika EU v oblasti endokrinních disruptorů**

Hlavními aktéry rozhodovacího procesu v oblasti ED jsou Evropský parlament a Rada zajišťující legislativní stránku a příslušné orgány hodnotící míru rizika chemických látek, včetně těch s endokrinním působením. Jednou z nich je Evropská chemická agentura (ECHA). Podílí se na tvorbě potřebné legislativy, zajišťuje její uplatňování a spolupracuje s obdobnými regulačními agenturami dalších zemí (Austrálie, Japonsko, USA, Kanada). V roce 2014 ECHA vytvořila expertní skupinu přímo pro řešení endokrinních disruptorů. Vedle ECHA dále figuruje Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA) poskytující potřebnou konzultaci o nových či existujících rizicích a společně s ECHA se podílejí na vytváření pokynů k identifikaci endokrinních disruptorů.

(Kolátorová et. al., 2018; web echa – a; web mpo – a)

Jestliže neexistují dostatečné vědecké podklady potvrzující vznesené obavy, řídí se pak Komise tzv. zásadou předběžné opatrnosti, jejíž principem je omezení expozice látky, pokud existují náznaky potenciálně negativního účinku na zdraví lidí, zvířat a životního prostředí. Tato strategie je součástí celé evropské politiky pro životní prostředí. Dále je na každém členském státu, aby zajistily prosazování příslušných právních předpisů (The Lancet Diabetes and Endocrinology, 2019; web european commission – d).

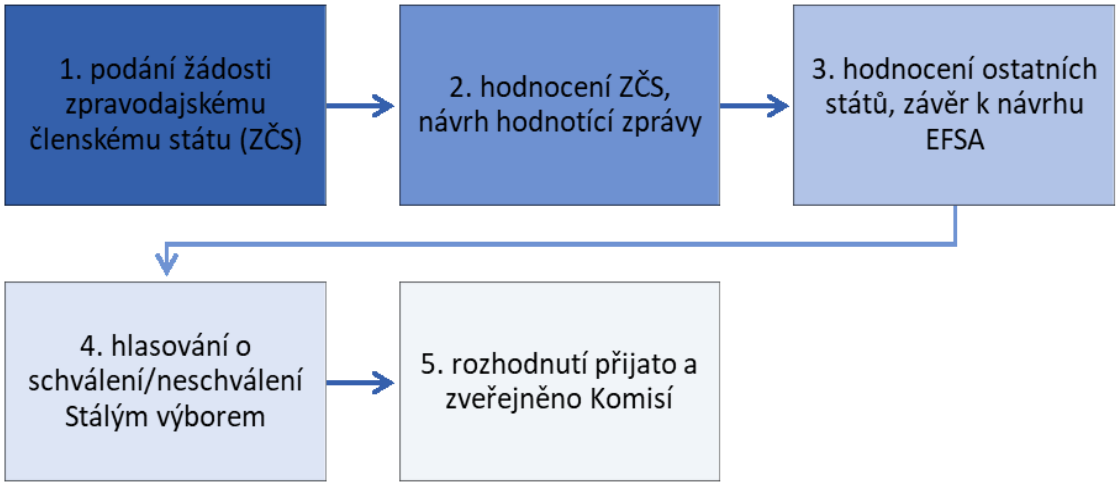
Vzhledem k výskytu ED v různých oblastech, se jich dotýká hned několik nařízení EU jako jsou předpisy o biocidních látkách, pesticidech, chemických látkách obecně (REACH), zdravotnických prostředcích a vodě. V EU tedy není žádný harmonizovaný právní rámec pro endokrinní disruptory a legální definici pro ED nalezneme pouze v kategorii biocidů a přípravků na ochranu rostlin. Ostatní klíčová odvětví jako jsou předpisy pro kosmetiku, potravinářské přídatné látky, materiály přicházející do styku s potravinami, hračky, ochrana pracovníků aj. obecné pokyny pro endokrinní disruptory neobsahují. Nicméně látky s prokázaným nežádoucím účinkem na endokrinní systém jsou v některých případech regulovány individuálně dle obecných požadavků právních předpisů (web eur-lex.europa – c; Groen a Neuhold, 2020).

a) Nařízení o přípravcích na ochranu rostlin (PPPR) a biocidních přípravcích (BPR)

PPPR **s**tanovuje pravidla pro přípravky na ochranu rostlin, jejich uvádění na trh, používání a kontrolu. Rovněž stanovuje podmínky pro jednotlivé složky přípravku, a to účinných látek, safenerů, synergentů, formulačních přísad a adjuvans. Každá taková složka musí projít samostatným hodnocením a schválením na úrovni celé EU, aby mohl být povolený kompletní přípravek. V prvním stupni schvalovacího postupu výrobce účinné látky podává žádost o schválení látky nebo o změně podmínek schválení členskému státu („zpravodajský členský stát“) společně s kompletním seznamem zkoušek, studií a další dokumentací prokazující kritéria ke schválení dané látky. Následně zpravodajský členský stát provede nezávislé, objektivní, transparentní posouzení a vypracuje pro Evropskou komisi zprávu („návrh zprávy o posouzení“) o tom, zda má účinná látka předpoklady pro schválení. Návrh hodnotící zprávy poté projde procesem vzájemného hodnocení ostatními členskými státy, EFSA a je zveřejněn k veřejným připomínkám všem zúčastněným stranám včetně široké veřejnosti (naproti tomu samotný pesticid už veřejným hodnocením neprochází). Obdržené připomínky EFSA zohledňuje v konečném posouzení. Na základě závěrů EFSA hlasuje Stálý výbor pro potravinový řetězec a zdraví zvířat o schválení nebo neschválení. Na konci celého procesu je rozhodnutí přijato a zveřejněno Evropskou komisí (web unep). V souvislosti s ED PPPR v příloze II odst. 3.6.5 udává, že účinná látka, safener či synergent jsou schváleny, pokud dle zkušebních pokynů Společenství nebo mezinárodně uznávaných zkušebních metod nebo i jiných dostupných informací, včetně přehledu vědecké literatury posouzených úřadem, nejsou zhodnoceny jako látky narušující činnost endokrinního systému s

negativními účinky na člověka. Nicméně, pokud se prokáže, že expozice látce je minimální, např. je využívána v uzavřených prostorech, je vyloučen kontakt s člověkem a není překročen limit v potravinách a krmivech dle čl. 18 odst. 1 písm. b) nařízení (ES) č. 396/2005, je poté možné látku schválit na omezené období (web eur-lex.europa – d) Zjednodušeně je celý postup znázorněn na obrázku 15.

Obrázek 12 Schéma schvalovacího procesu účinných látek, safenerů, synergentů PPPR (převzato: web unep)

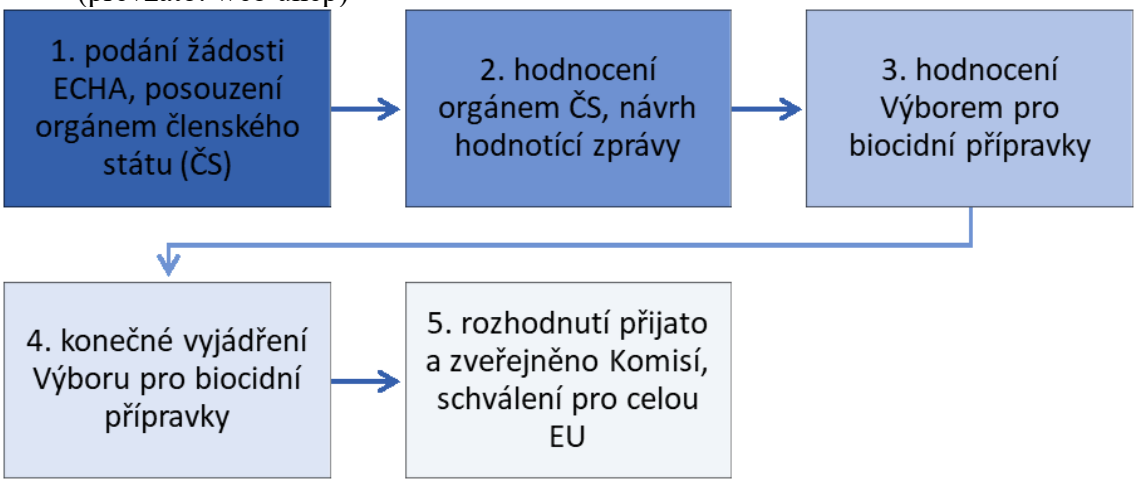


Nařízení o biocidních přípravcích (BPR) stanovuje pravidla pro uvádění a používání přípravků či látek je obsahující, pro ochranu lidí, zvířat, materiálů a předmětů před škůdci nebo bakteriemi. Proces schvalování se řídí podobnou logikou jako výše uvedené nařízení o pesticidech. Všechny biocidní přípravky musí být před uvedením na trh autorizovány. Toto povolení udělují jednotlivé členské státy EU a mohou jej uznávat i jiné členské státy. Žadatel podá žádost o schválení příslušné látky ECHA současně s informací o hodnotícím orgánu členského státu, který by měl žádost vyhodnotit. Jestliže žadatel chce uvést přípravek na trh v několika členských státech, může přímo zažádat o povolení pro celou unii. V takovém případě provádí proces hodnocení příslušný orgán členského státu jménem všech ostatních členských států a Evropská komise přijme konečné rozhodnutí o udělení povolení pro celou unii. Hodnocení a schvalování samotných účinných látek probíhá na úrovni celé EU. Hodnocení provádí jeden členský stát jménem všech ostatních členských států a konečné rozhodnutí o schválení přijímá

Evropská komise (web unep; web eur-lex. europa – e). Proces schválení látek v rámci BPR zjednodušené znázorňuje obrázek 16.

Po předložení žádosti Evropské agentuře pro chemické látky a jejím vyhodnocením příslušným orgánem členského státu, vytvoří tento orgán návrh hodnotící zprávy a žadatel má možnost se k této zprávě vyjádřit. Zprávu následně hodnotí Výbor pro biocidní přípravky vytvořen v rámci Agentury. Ten mimo jiné odpovídá za žádosti o schválení a obnovení schválení účinných látek, jejich přezkum, určení látek, které se mají nahradit a jakékoliv další otázky týkající se BPR. Pokud se ukáže, že látka vykazuje určité nebezpečné vlastnosti, označí ji Výbor jako „látku, která se má nahradit“ (čl. 10 nařízení BPR) a podléhá další konzultaci všech zúčastněných stran, která je zohledněna v konečném stanovisku Výboru. Na konci celého procesu je pak rozhodnutí Komise o schválení látky pro celou EU.

Obrázek 13 Schéma schvalovacího procesu pro účinné látky v rámci nařízení BPR
(převzato: web unep)



Pokud látka splní všechna kritéria, schvaluje se na období 10 let. Naproti tomu látky, které splní kritéria „vyloučení“ (čl. 5 nařízení BPR) a jsou identifikované v souladu s nařízením REACH jako karcinogeny, mutageny, toxické pro reprodukci, s vlastnostmi PBT, vPvB a **narušující endokrinní systém**, se neschválí s výjimkou, pokud je prokázán zanedbatelný efekt na člověka, zvířata a životní prostředí nebo pokud látka přináší významný benefit oproti riziku s ohledem na zdraví i socioekonomickou situaci. Nicméně čl. 19 odst. 4 písm. d) vylučuje tuto výjimku pro biocidní přípravky dodávané na trh pro širokou veřejnost (web eur-lex. europa – e; web europarlament).

Pokud je účinná látka schválena i přes své endokrinně disruptivní účinky, označí se jako „látka, která se musí nahradit“ a bude schválena pouze na kratší dobu ve srovnání s jinými účinnými látkami (web unep).

Zdokonalení v identifikaci chemikálií s endokrinně disruptivním charakterem nastalo v roce 2017 (Nařízení 2017/2100 ze dne 4. září 2017, kterým se stanoví vědecká kritéria pro určení vlastností vyvolávajících narušení činnosti endokrinního systému podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 528/2012) a 2018 (Nařízení 2018/605 ze dne 19. dubna 2018, kterým se mění příloha II nařízení (ES) č. 1107/2009 a stanoví se vědecká kritéria pro určení vlastností vyvolávajících narušení činnosti endokrinního systému), kdy Komise přesvědčila Radu a Evropský parlament, aby přijaly vědecky založený přístup pro identifikaci ED a zanesly do legislativy definici pro ED na základě definice WHO z roku 2002 vytvořenou v rámci Mezinárodního programu chemické bezpečnosti (společný program OSN a WHO), která zní: „exogenní látka či směs, která mění funkci (funkce) endokrinního systému, a má tak nepříznivý účinek na zdraví intaktního organismu, jeho potomků nebo (sub)populací“. Tato dvě nařízení upřesňují postup identifikace ED, a to: „využitím všech relevantních vědeckých důkazů za použití přístupu založeného na průkaznosti důkazů uplatňováním důkladného systematického přezkumu.“ (web european comission – e)

Endokrinní disruptor pro PPPR je definován jako „účinná látka, safener nebo synergent… která může mít nepříznivé účinky na člověka…vykazuje nepříznivé účinky na intaktní organismus nebo jeho potomky, mezi něž patří změny týkající se morfologie, fyziologie, růstu, vývoje, reprodukce nebo délky života organismu, systému nebo (sub)populace, které mají za následek zhoršení funkční kapacity, snížení kapacity kompenzovat dodatečnou zátěž nebo zvýšení vnímavosti vůči jiným vlivům; má endokrinní způsob účinku, tj. mění funkci (funkce) endokrinního systému; nepříznivé účinky jsou důsledkem endokrinního způsobu účinku.“ (web eur-lex.europa – f)

BPR uznává dvě definice pro ED. První principiálně stejnou jako pesticidů (vzhledem k povaze biocidních přípravků neuvažuje synergent, safener, ale pouze „látku“) a druhou, ve které zohledňuje „necílové organismy“ a neuznává nežádoucí účinky na organismy stejného kmene jako je cílový organismus. Tedy „Látka se považuje za látku s vlastnostmi vyvolávajícími narušení činnosti endokrinního systému, které mohou mít nepříznivé účinky na necílové organismy…pokud vykazuje nepříznivé účinky na necílové organismy, mezi něž patří změny týkající se morfologie, fyziologie, růstu, vývoje, reprodukce nebo délky života organismu, systému nebo (sub)populace, které mají

za následek zhoršení funkční kapacity, snížení kapacity kompenzovat dodatečnou zátěž nebo zvýšení vnímavosti vůči jiným vlivům; má endokrinní způsob účinku, tj. mění funkci (funkce) endokrinního systému; nepříznivé účinky jsou důsledkem endokrinního způsobu účinku.“ (web eur-lex.europa – g)

V kontextu nařízení o biocidech a pesticidech ECHA společně s EFSA vydala podrobné pokyny, jak provádět identifikaci vlastností narušující endokrinní systém podle vědeckých kritérií, která jsou uvedena v nařízení 2017/2100 a 2018/6 05 pro biocidní přípravky a přípravky na ochranu rostlin (Andersson et al., 2018). Nejaktuálnějším nařízením je nařízení Komise 2021/525 ze dne 19. října 2020 (v platnosti od listopadu 2020), kterým se mění přílohy II a III nařízení BPR. S ohledem na endokrinní disruptory upřesňuje toto nařízení posuzování narušení činnosti endokrinního systému ve dvou stupních.

1. posouzení podle informací z uváděných studií a metod *in vitro* a *in silico*,
2. pokud se objeví informace o existenci vlastností narušující endokrinní systém nebo pokud chybí informace o klíčových parametrech, požaduje se objasnění způsobu mechanismu účinku a potenciální nežádoucí účinky na lidi a zvířata (web eur-lex.europa – h).

b) REACH

REACH je nařízením pro registraci, hodnocení, autorizaci a omezení chemických látek (**R**egistration, **E**valuation, **A**uthorisation and Restriction of **Ch**emicals). Jeho přijetí má za cíl zajistit ochranu lidského zdraví a životního prostředí, dále pak zvýšit konkurenceschopnost chemického průmyslu EU a podpořit alternativní metody testování rizika látek a tím co nejvíc omezit testování na zvířatech. V platnost REACH vstoupilo 1. června 2007 na základě nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 z 18. prosince 2006 a nahradilo tak starou, méně přehlednou legislativu. Nezahrnuje ostatní právní předpisy např. o kosmetických přípravcích, detergentech, o bezpečnosti a ochraně zdraví pracovníků nakládajících s chemickými látkami, o bezpečnosti výrobků, o stavebních výrobcích, o přípravcích na ochranu rostlin, biocidy atd. (web euobserver) Nařízení REACH se dotýká všech chemických látek vyráběných či dovážených v množství jedné tuny nebo větším za rok. Jedná se o rizikové průmyslové látky, tak i přítomné v každodenním životě (čisticí prostředky, barviva, oděvy, nábytek a elektrické spotřebiče). REACH dále dohlíží na dodržování nařízení společnostmi, které tyto látky

vyrábějí a vypouštějí na evropský trh a musí každou takovou látku před uvedením na trh registrovat v rámci agentury ECHA (web echa – b). Součástí registrace je poskytnutí dokumentace obsahující informace o fyzikálněchemických, toxikologických a ekotoxikologických vlastnostech. Následně dochází k hodnocení látek členskými státy a ECHA. V případě možného rizika příslušné orgány Agentury mohou zasáhnout a použití látek omezit. Další povinností výrobce je poskytnutí informací o bezpečném užívání jak agentuře, tak spotřebiteli. Cílem REACH a EU je mimo jiné nahradit většinu nebezpečných chemikálií méně nebezpečnými (web echa – b).

- ***Látky vzbuzující mimořádné obavy (SVHC)***

SVHC (substance of very high concern) jsou chemické látky klasifikovány jako karcinogenní, mutagenní nebo toxické pro reprodukci (CMR), perzistentní, bioakumulativní a toxické (PBT) nebo velmi perzistentní a vysoce bioakumulativní (vPvB) a dále látky, které vzbuzují stejné obavy: **endokrinní disruptory (ED)** a senzibilizátory. Při splnění jednoho nebo více kritérií uvedených výše, jsou látky průběžně zařazovány na tzv. Kandidátský seznam pro případné zahrnutí do přílohy XIV, který v současné době čítá 219 látek z nichž je pouze 14 povahy ED – viz tabulka 3. (web mpo – b; web europarlament)

Tabulka 3 SVHC látky s endokrinně disruptivním účinkem (vytvořeno dle: web echa – c)

Zkratka a název látky	CAS číslo	Rok zařazení	Důvod zařazení
1,7,7-trimethyl-3-(fenylmethylen)bicyclo[2.2.1]heptan-2-on (3-benzyliden camfor; 3-BC)	15087-24-8	2019	ED vlastnosti – životní prostředí
Fenol, alkylační produkty (především v para pozici) s 12C-rozvětveným alkylovým řetězcem; včetně izomerů nebo jejich kombinací; PDDP)	-	2021	Toxický pro reprodukci ED vlastnosti – životní prostředí ED vlastnosti – lidské zdraví
Reakční produkty 1,3,4-thiadiazolidin-2,5-dithionu, formaldehydu a 4-heptylfenolu, rozvětvené a lineární (RP-HP)	-	2018	ED vlastnosti – životní prostředí
4,4'-isopropylidenedifenol (Bisphenol A; BPA)	80-05-7	2017	Toxický pro reprodukci ED vlastnosti – životní prostředí ED vlastnosti – lidské zdraví
4-heptylfenol (s linérním nebo rozvětveným alkylovým řetězce s 7C vázané v poloze 4 na fenol; včetně izomerů nebo jejich kombinací)	-	2017	ED vlastnosti – životní prostředí
p-(1,1-dimethylpropyl)fenol	80-46-6	2017	ED vlastnosti – životní prostředí
4-Nonylfenol (s lineární nebo rozvětveným alkylovým řetězcem s 9C vázané v poloze 4 na fenol; včetně izomerů nebo jejich kombinaci)	-	2012	ED vlastnosti – životní prostředí

4-Nonylphenol, rozvětvený nebo lineární, ethoxylovaný	-	2013	ED vlastnosti – životní prostředí
4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)fenol, ethoxylovaný (včetně polymerů a homologů)	140-66-9	2011	ED vlastnosti – životní prostředí
4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)fenol, ethoxylovaný	140-66-9	2012	ED vlastnosti – životní prostředí
Bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)	117-81-7	2008	Toxický pro reprodukci ED vlastnosti – životní prostředí ED vlastnosti – lidské zdraví
4,4'-(1-methylpropyliden)bisfenol	77-40-7	2021	ED vlastnosti – životní prostředí ED vlastnosti – lidské zdraví
Tris(4-nonylfenyl, rozětvený a lineární) (4-NP)	-	2019	ED vlastnosti – životní prostředí
4-tert-butylfenol	98-54-4	2019	ED vlastnosti – životní prostředí

Agentura ECHA na žádost Evropské komise nebo členské státy mohou navrhnout, aby určitá látka byla identifikována jako látka vzbuzující mimořádné obavy, a to tak, že vypracují dokumentaci v souladu s požadavky stanovenými v příloze XV nařízení REACH. ECHA pravidelně na základě informací v registračních dokumentech, objemech a použití látky hodnotí chemikálie ze seznamu, a to z hlediska rizika pro lidské zdraví a životního prostředí a zároveň možného socioekonomického dopadu v případě omezení látky. Po konečných stanoviscích Agentury Komise připraví návrh případného zahrnutí do přílohy XIV – tedy látek vyžadující povolení. Pro společnosti, které jakýmkoliv způsobem manipulují s látkou ze Seznamu, nebo její směsí či ji jejich produkt obsahuje, jsou povinni, pokud je látka v daných předmětech přítomna v množství větším než 1 tuna na výrobce/dovozce a koncentrace látky v těchto předmětech je vyšší než 0,1 % hmot., uvědomit o tomto Agenturu a zároveň jsou povinni na vyžádání poskytnout spotřebiteli informace umožňující bezpečné používání daného předmětu (web envigroup; web echa – d).

- ***Látky v příloze XIV***

Jak již bylo uvedeno výše po posouzení mohou být sloučeniny SVHC, včetně těch s vlastnostmi ED, zahrnuty do přílohy XIV (článek 57 nařízení REACH) společně s karcinogeny, mutageny, látkami toxickými pro reprodukci, látkami s perzistentními, bioakumulativními a toxickými (PBT) nebo velmi perzistentními a velmi bioakumulativními vlastnostmi (vPvB). Tímto zařazením se na ně vztahuje nutnost povolení. To znamená, že Evropská komise, vydá společnosti povolení, pokud zhodnotí, že „riziko pro lidské zdraví nebo životní prostředí vyplývající z použití látky vzhledem k

jejím vnitřním vlastnostem uvedených v příloze XIV je dostatečně kontrolováno “. Jestliže nelze povolení udělit za těchto podmínek je možné „povolení udělit, pouze pokud se prokáže, že socioekonomické přínosy převažují nad rizikem pro lidské zdraví nebo životní prostředí vyplývajícím z použití látky a pokud neexistují vhodné alternativy látky.“ Zařazení látky na seznam tedy neznamená její zákaz, ale omezuje její použití. V příloze XIV jsou pro endokrinně disruptivní vlastnosti zařazeny dvě, a to: 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol ethoxylat a 4-nonylphenol (web echa – e).

Souhrnně lze říct, že i přes absenci přesnější definice a pokynů k identifikaci ED, se nařízení REACH o této problematice zmiňuje v čl. 57 písm. F: „například látky s vlastnostmi vyvolávajícími narušení endokrinní činnosti nebo s perzistentními, bioakumulativními a toxickými vlastnostmi nebo s vysoce perzistentními a vysoce bioakumulativními vlastnostmi, které nesplňují kritéria písmen d) ani e) – pro které existuje vědecký důkaz o možných vážných účincích na lidské zdraví nebo životní prostředí, jež vzbuzují stejné obavy jako účinky jiných látek uvedených v písmenech a) až e), a které jsou identifikovány v jednotlivých případech postupem podle článku 59 tohoto nařízení.“ Jejich regulace pak spočívá ve schvalovacím postupu pro SVHC podle článku 59. Pokud jsou splněna kritéria čl. 57 písm. F, lze (potenciální) EDC umístit nejprve na Seznam a poté do přílohy XIV obsahující látky vzbuzující mimořádné obavy. Teprve poté podléhá EDC požadavku na povolení. Co se týče požadavků na zkoušky, REACH požaduje uvedení dostupných informací o potenciálu narušování endokrinního systému (aj. účinky na životní prostředí) v čemž se zdá být problém, jelikož jde o „dostupné“ nikoliv o ty, které by měl žadatel o povolení zjistit a zajistit (web europarlament; The Lancet Diabetes and Endocrinology, 2019; web eur-lex.europa – i).

c) Právní předpisy o pitné vodě

Stanovují cíle a postupy pro ochranu a správu vodních útvarů napříč EU. Hlavními motivy je prevence zhoršování stavu vodních útvarů, jejich ochrana, obnova, snížení a prevence znečištění, a tedy zajištění zdravotně nezávadné vody pro obyvatele. Dále udávají minimální požadavky na kvalitu vody a vyžadují informovanost spotřebitelů o kvalitě pitné vody. Pro členské státy pak na základě nařízení souvisejících s pitnou vodu vyplývá povinnost průběžně monitorovat a zajistit kvalitu vody tak, aby byly splněny požadované ukazatele a aby konzumace pitné vody nepředstavovala riziko pro lidské

zdraví. Například regulací (minimalizací nebo úplným zamezením) vypouštění znečišťujících látek aj. (web eur-lex.europa - j)

Rámcová směrnice o pitné vodě rozlišuje dva základní typy látek. Znečišťující – jakékoli látky způsobující znečištění, zejména uvedené v příloze VIII směrnice Evropského Parlamentu a Rady 2000/60/ES (směrnice o pitné vodě). Příloha zmiňuje obecně několik skupin látek a v bodě 4 se dotýká sloučenin ovlivňující endokrinní systém „Látky a přípravky nebo produkty jejich rozkladu, u kterých byly prokázány karcinogenní nebo mutagenní vlastnosti nebo vlastnosti, které mohou ovlivnit produkci steroidů, štítnou žlázu, rozmnožování nebo jiné endokrinní funkce ve vodním prostředí nebo jeho prostřednictvím.“. Dalším typem jsou tzv. prioritní látky (příloha X) představující riziko pro vodní prostředí a jeho prostřednictvím i na člověka. Výskyt těchto látek určuje chemický stav vody a cílem je jejich omezení či úplné zastavení vypouštění a dosáhnout tak „dobrého stavu vod“ (web eur-lex.europa - j). Zařazení látky na seznam „prioritních (nebezpečných) látek“ předchází identifikace všech potenciálně nepříznivých účinků a řídí se zásadou předběžné opatrnosti. Poslední změny v seznamu nastaly po vydání směrnice Evropského parlamentu a Rady z roku 2013. Nyní seznam čítá 45 látek včetně jejich mezních koncentrací. Nalezneme zde i látky s endokrinně disruptivním účinkem jako jsou bis(2-ethylhexyl) -ftalát, benzyl-butyl-ftalát, di-n-butylftalát, di-iso-butylftalát,, některé těžké kovy (např. rtuť, olovo), organokovové látky, alkylfenoly (např. nonylfenoly, oktylfenoly), pesticidy (např. DDT, aldrin, endosulfan) nebo tzv. POPs (perzistentní organické polutanty) kam patří především polychlorované, polyaromatické a aromatické sloučeniny. Pro látky, které jsou zvlášť toxické, perzistentní a se schopností bioakumulace platí navíc označení „prioritní nebezpečné látky“. Nyní jich je v seznamu 21 (web eur-lex.europa – k). Zároveň se v rámci EU navrhují látky (tzv. „sledované látky“), o kterých se průběžně shromažďují informace a v případě prokázání obav se zařadí mezi prioritní (nebezpečné) látky. Z látek s prokázaným endokrinně disruptivním účinkem byly zařazeny hned tři, a to 17-alfa-ethinylestradiol (EE2), 17-beta-estradiol (E2) a estron (E1) (web eur-lex.europa – l).

Původní směrnice o pitné vodě z roku 1998 byla několikrát měněna a až koncem roku 2020 došlo k vydání jejího přepracování, jež se zaměřuje na přísnější normy jakosti z hlediska stanovení maximálních limitů pro vybrané látky a minimální hygienické požadavky pro materiály přicházející do styku s pitnou vodou (web europarlament.europa).

Ve spolupráci s WHO došlo k přehodnocení chemických ukazatelů pro zajištění dlouhodobě bezpečné konzumace vody, které byly doplněny o 6 nových a zároveň některé z nich byly zpřísněny. S ohledem na endokrinní disrupci WHO navrhla bisfenol A, nonylfenol a β-estradiol jako možné referenční látky pro hodnocení účinnosti odstraňování a výskytu endokrinních disruptorů. Dále je v nové směrnici stanovena hodnota ukazatele 2,5 µg/l pro bisfenol A. Co se týče hodnot olova, zůstává přípustná hodnota 10 µg/l, nicméně do 15 let ji WHO doporučuje snížit o polovinu. Výskyt olova ve vodě pro lidskou spotřebu je spojován především s jeho obsahem v potrubí, i z tohoto hlediska je proto vhodné jeho obsah v nově zaváděných rozvodových systémech snížit na hodnoty do 5 µg/l. Pro chrom platí stejné přechodné období jako u olovo, tedy 15 let, nicméně pro určení nových přísnějších hodnot hodnocení stále probíhá (web eur-lex.europa – j; web eur-lex.europa - m).

Vzhledem k rostoucím obavám z působení nejen endokrinních disruptorů má dle nové směrnice Komise vytvořit do ledna 2022 seznam sledovaných ukazatelů znepokojujících látek a sloučenin přítomných v pitné vodě, jenž bude průběžně aktualizován s přibývajícími vědeckými poznatky. Ke každé položce na seznamu bude uvedena mezní hodnota, popřípadě i metoda rozboru a členské státy mají povinnost zajistit průběžné monitorování. Prvními látkami zařazenými na tento seznam jsou 2 endokrinní disruptory – β-estradiol a nonylfenol (web europarlament.europa; web eur-lex.europa - n)

d) Zdravotnické prostředky

Nařízení o zdravotnických prostředcích se mimo jiné zaobírá látkami, které jsou použity pro výrobu těchto prostředků a mohou se z nich uvolňovat. Jelikož zdravotnické prostředky přicházejí do přímého styku s tělem, tělními tekutinami nebo slouží k aplikaci či skladování léčiv, jsou důležité limity pro látky je obsahující, jež vykazují karcinogenní, mutagenní vlastnosti nebo jsou toxické pro reprodukci či s vlastnostmi narušující endokrinní systém. Mezi látky, které se často používají v různých typech zdravotnických prostředků, patří ftaláty plnící funkci např. plastifikátoru v polyvinylchloridu (PVC). Takto změkčený PVC slouží například k výrobě infuzních hadiček, krevních či výživových vaků, katetrů, respiračních masek, jednorázové rukavice aj. (web health ec). Vazba ftalátů na polymery je poměrně slabá, a tak se snadno uvolňuje do životního prostředí nebo organismu, kde můžou působit (Moore et al., 2001). Kromě regulace

v rámci REACH, jak je uvedeno výše, se jimi zabývá i toto nařízení (web eur-lex.europa – o).

Nařízení stanovuje maximálním množství do 0,1 % hmotnostních pro látky, které jsou karcinogenní, mutagenní nebo toxické pro reprodukci (CMR), dále pro látky s vlastnostmi narušující činnost žláz s vnitřní sekrecí (ED) a zároveň pro tyto látky existují vědecké podklady o možných závažných účincích na zdraví člověka. Jejich identifikace se řídí buď článkem 59 nařízení REACH, nebo v souladu s Nařízením Komise v přenesené pravomoci (EU) 2017/2100, kterým se stanoví vědecká kritéria pro určení vlastností vyvolávajících narušení činnosti endokrinního systému podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 528/2012. Nad hodnotu 0,1 % hmotnostních musí pak být přítomnost těchto látek řádně opodstatněna, například udání důvodu nevhodnosti možných alternativních látek. (web health ec; web eur-lex.europa – o). Nicméně například Francie od roku 2015 zakazuje použití jednoho z ftalátů (DEHP) v hadičkách používaných v pediatrii, neonatologii a porodnicích a do budoucna plánuje zákaz dalších ftalátů ve všech zdravotnických prostředcích (web eur-lex.europa – o).

Pro vypracování metodiky k hodnocení případných přínosů a rizik použití ftalátů (ale i CMR a ED) a jejich alternativ ve zdravotnických prostředcích, byl pověřen Vědecký výbor pro zdraví, životní prostředí a objevující se rizika (SHEER). Pokyny zvažují hned několik hledisek, a to jak samotné riziko ftalátů, tak i dopad použití možných alternativ na funkčnost, výkon a celkový poměr přínosu a rizika zdravotnického prostředku (web health ec; web eur-lex.europa – o).

e) Legislativní regulace konkrétních endokrinních disruptorů

Bisfenol A

Některé chemikálie mají své specifické předpisy, které platí buď na úrovni celé EU nebo se liší stát od státu. Příkladem je bisfenol A (BPA) a jemu příbuzné látky. Pro jeho schopnost narušit plodnost, ovlivnit hormonální systémy lidí, zvířat a dalších negativních účinků, bylo v roce 2011 vydáno nařízení pro celou EU, a to zákaz použití BPA v kojeneckých lahvích, čemuž předcházel zákaz ve Francii a Dánsku. Belgie, Švédsko a Dánsko zakázalo BPA pro všechny plastové produkty přicházející do styku s potravou určené pro děti do 3 let a od roku 2018 totéž platí pro celou EU. V roce 2017 byl pak bisphenol A uveden jako SVHC a o 2 roky později navržen na přidání do přílohy XIV. Francie jako první člen Evropské unie zakázala BPA ve všech produktech v kontaktu s jídlem, v ostatních zemích je určen limit (0.05 mg/kg potravin), který se

může z obalů do potravy uvolnit. U hraček a předmětů určených ke kontaktu s ústy pro děti do 3 let je limit ještě o něco přísnější. (0,04 mg/l) (web eur-lex.europa – p). Jedno z aktuálnějších (z ledna 2020) omezení pro BPA se týká použití bisfenolu v termopapíru (pro účtenky, jízdenky, parkovací lístky aj.), kde funguje jako barvotvorná vývojka (web chemicalsinourlife; Kolátorová et. al., 2018; (web eur-lex.europa – p), a to v maximálním limitu 0,02% hmotnostních. Dále agentura ECHA společně se členskými státy vyhodnocovala skupinu 148 bisfenolů, přičemž zatím u více jak 30 je potřeba omezit používání, a to z důvodu možných hormonálních či reprotoxickým účinků. Mezi SVHC současně patří BPA, BPB a 2,2-bis(4'-hydroxyphenyl)-4-methylpentan. Zároveň se plánuje omezení per- a polyfluoroalkylových látek (PFAS) mezi které se řadí bisfenol AF a jeho osm solí (web mpo - c).

Zároveň pro Bisphenol A platí limity v oblasti ochrany pracovníků před expozicí nebezpečných chemických činitelů. Tento limit je stanoven tak, aby při jeho nepřekročení nenastaly žádné škodlivé účinky při krátkodobé každodenní expozici. Komise ve spolupráci s vědeckým výborem stanovila pro BPA limitní hodnoty 2 mg/m^3 vdechovatelné frakce v referenčním období 8 hodin (web eur-lex.eurpa – q; web eur-lex.europa – c). BPA dále zmiňuje nařízení o kosmetických přípravcích, které použití bisfenolu A v kosmetice zakazuje (web eur-lex.europa – r).

Ftaláty

Ftaláty jsou uvedeny v příloze XIV nařízení REACH jako látky toxické pro reprodukci, nicméně jsou zároveň dobře známé endokrinní disruptory (Benjamin et al., 2017) a jsou běžně přítomny v mnoha plastových materiálech, proto jejich používání je napříč EU dlouhodobě omezováno. Nové nařízení z roku 2018 (s účinností od 2020) měnící přílohu XVII (omezení výroby, uvádění na trh a používání některých nebezpečných látek, směsí a předmětů) nařízení REACH rozšířilo zákaz na 4 ftaláty přidáním di-isobutylftalátu (DIBP). Nařízení dříve omezovalo přítomnost ftalátů v hračkách a v produktech péče o děti. Nyní se Bis(2-ethylhexyl)-ftalát (DEHP), Dibutyl-ftalát (DBP), Benzyl-butyl-ftalát (BBP) a diisobutyl-ftalát nesmí používat a uvádět na trh obecně v měkčených plastových materiálech (např. PVC, PVDC, PVA, nátěry, lepidla, barvy aj.), hračkách a předmětech pro péči o děti v koncentraci rovné nebo vyšší 0,1 % hmotnostních s výjimkou předmětů, kterých se dotýkají jiná nařízení jako jsou např. zdravotnické prostředky, předměty pro průmyslové a zemědělské použití nepřicházející do dlouhodobého styku s kůží a sliznicí, elektronická a laboratorní zařízení, materiály a

předměty určené pro styk s potravinami atd. Zároveň neplatí pro předměty uvedené na trh před 7. červencem 2020 (web eur-lex.europa – s).

f) Legislativa endokrinních disruptorů v kosmetických přípravcích

Obavy ohledně účinků nejen na endokrinní systém vzbuzují i další látky, například ty, které se užívají v kosmetice. Expozice je tedy výrazně častější, jelikož se jedná o produkty denní spotřeby. Nicméně jak je zmíněno výše, nařízení o kosmetice nezmiňuje bližší pokyny pro endokrinní disruptory, na rozdíl od látek zařazených jako karcinogenní, mutagenní a toxické pro reprodukci (CMR) (web eur-lex.europa – t). Pokud je CMR látka kategorie 1A, 1B a kategorie 2 (podle nařízení o klasifikaci, označování a balení látek a směsí), její použití v kosmetice se až na výjimky zakazuje (web eur-lex.europa – u). Endokrinně disruptivní látka musí tedy být zároveň CMR, v tom případě se na ni vztahují stejná pravidla. Jestliže látka není CMR a zároveň její použití představuje riziko pro člověka (např. existují důkazy o endokrinně disruptivním účinku), může Komise po vydání vědeckého stanoviska Vědeckého výboru pro bezpečnost spotřebitele (VVBS) látku zakázat/omezit změnou příloh v nařízení o kosmetice (web eur-lex.europa – v; web eur-lex.europa - t).

Tento postup byl využit například v případě parabenů působících v kosmetických přípravcích jako konzervační látky. Nyní Evropská komise povoluje použití methylparabenu a ethylparabenu v koncentracích 0,4 % (jako kyselina) pro jeden ester, 0,8 % (jako kyselina) pro směsi esterů, dále pro propylparaben a butylparaben 0,14 % samostatně či společně a v koncentraci 0,8 při použití ve směsi s jinými parabeny. Zároveň pro propyl a butylparaben platí zákaz použití v bezoplachových přípravcích na pokožku v oblasti pleny do věku 3 let (web eur-lex.europa - t), jelikož při okluzi plenou může docházet k větší iritaci a zároveň se zvýší penetrace látek kůží (web european commission - f). Úplně zakázány jsou parabeny s vyšším počtem uhlíků a některé izoformy (Isopropylparaben, isobutylparaben, fenylparaben, benzylparaben a pentylparaben) (web eur-lex.europa – w).

Stejné nařízení stanovuje limity pro další endokrinně disruptivní látku triklosan. Na základě odborných stanovisek je momentálně v kosmetice povolen do koncentrace 0,3 % v mýdlech, zubních pastách, pevných deodorantech, dekorativní kosmetice, přípravcích pro čištění nehtů a v koncentraci 0,2 % v ústních vodách (web eur-lex.europa – x). Pro nepřijatelná rizika na životní prostřední je triklosan zakázán v biocidních přípravcích pro osobní hygienu (např. dezinfekční prostředek na ruce) (web eur-

lex.europa – y; web eur-lex.europa -t). Z důvodu endokrinně disruptivní aktivity pozorovaných ve studiích in vitro a in vivo (web eur-lex.europa -t)zakázala Komise v roce 2015 filtr ultrafialového záření 3-benzylidenkafr (web eur-lex.europa – z).

V roce 2018 Komise provedla přezkum nařízení o kosmetice se závěrem, že nařízení a regulační opatření v rámci REACH dostatečně pokrývají ochranu lidského zdraví a dopad na životní prostředí, nicméně uznal, že nejsou stanoveny regulace přímo pro ED i přes to, že bylo identifikováno 28 látek používaných v kosmetice s endokrinně disruptivním účinkem (web cosmeticsdesign). O polovině z těchto látek byla Komisí zahájena veřejná výzva k předkládání údajů. Mezi tyto látky patří benzofenon-3, kyselina kojová, 4-methylbenzylidenkafr, propylparaben, triclosan, resorcinol, oktokrylen, triklokarban, butylovaný hydroxytoluen (BHT), benzofenon, homosalát, benzylsalicylát, genistein a daidzein. Po zhodnocení dat by měla být přijata potřebná opatření (single-market-economy).

3.2.8 Dopad endokrinních disruptorů na životní prostředí

Z důvodu negativních vlastností endokrinních disruptorů, jako je například jejich efekt i ve velmi malých koncentracích na živé organismy a dlouhý poločas rozpadu, přetrvávají obavy z jejich výskytu v životním prostředí. Jak již bylo řečeno výše, endokrinní disruptory jsou všudypřítomné, nacházíme je ve vodě, vzduchu, půdě, a to i mnoho let poté, co použití některých z nich bylo omezeno či zakázáno. (Gore et al., 2014; Kabir et al, 2015) Dlouhodobě jsou za hlavní zdroj kontaminace endokrinními disruptory považovány odpadní vody, jelikož většina látek, hlavně z domácností se do vody snadno dostává, a ačkoliv odpadní vody prochází různými metodami čištění jako je flokulace, sedimentace, filtrace, chlorinace apod., je velice obrížné odstraňovat látky typu endokrinních disruptorů. Stabilita u jednotlivých ED se značně liší, některé jsou snadno degradované působením UV záření, bakterií a jinými chemickými procesy, zatímco jiné mohou přetrvávat v životním prostředí měsíce až roky (Kabir et al., 2015).

3.2.8.1 Vliv ED na zdraví zvířat

- **Domácí zvířata**

Kromě volně žijících organismů jsou ED ovlivněna i domácí zvířata. Například výše zmíněné používání DES u dobytka a jiných steroidních hormonů pro stimulaci růstu. A zároveň bylo prokázáno, že půda a odtok z velkých výkrmen obsahují velké množství steroidů i těch endogenních, které mohou ovlivnit divokou zvěř a prostředí kolem těchto farem (Bartelt-Hunt et al. 2012). Přibývá množství studií, které se přímo zabývají vlivem ED na hospodářskou a domácí zvěř. Autoři pozorovali efekt u obou pohlaví různých druhů a, například kozy, ovce, prsat. Některé účinky u různých druhů byly podobné, jiné se naopak lišily. To je pravděpodobně způsobeno rozdíly ve vychytávání endokrinních disruptorů ze střev, rozdíly v metabolismu endokrinních disruptorů, rozdíly v endokrinní signalizaci a endokrinních enzymech u exponovaných druhů atd. Navíc v některých případech byly koncentrace známých endokrinních disruptorů pozorované ve studiích na laboratorních hlodavcích srovnávány s koncentracemi zaznamenanými v různých tkáních domácích zvířat (Magnusson a Persson, 2015).

Domácí býložraví přežvýkavci, jsou teoreticky méně pravděpodobně vystaveni vysokým koncentracím ED z důvodu jejich postavení v potravním žebříčku. Nicméně mohou být ohrožena při pastvě v oblastech poblíž spaloven (Ingelido et al. 2009). Belgická studie zkoumala hladiny ED u skotu a ovcí, které se pásly na pastvinách

s rozmetaným čistírenským kalem. Koncentrace PBD, PCB a organochlorových pesticidů byly považovány za příliš nízké, aby měly vliv na reprodukční funkce (Petro et al. 2010).

Podobně velký průzkum proběhl ve Švédsku v letech 1991-2004 u prasat, krmených zpracovanými potravinami, které jsou často zdrojem některých ED, například PCB, hexachlorbenzen, p,p '-DDE. Výsledky ukázaly minimální množství těchto látek, a navíc bylo zaznamenán pokles během let (Glynn et al. 2009).

Jedna z dalších zpráv ohledně hospodářských zvířat naznačující narušení endokrinního systému se týká jalovic, které pily vodu, jež byla v blízkém kontaktu s kanalizací. Tato zvířata vykazovala zvýšený věk při prvním otelení (Meijer et al. 1999). Reprodukce chovaných zvířat, která jsou výše v potravním řetězci, jako je norek americký, by mohla být potenciálně ovlivněna stravou s vysokým obsahem ryb ze znečištěných vod. Bylo pozorováno, že organochlorované sloučeniny v rybách způsobují snížení velikosti vrhu a zvýšenou úmrtnost mláďat norka (Bursian et al. 2013). Důkazy o narušení endokrinního systému způsobeného látkami znečišťujícími životní prostředí jsou poměrně slabé. Naproti tomu vliv fytoestrogenů je znám dobře a dlouhou dobu, viz výše. Dalším známým příkladem jsou prasata trpící různými příznaky hyperestrogenismu, jako je vaginální prolaps, potraty a mrtvě narozená selata, v důsledku fytoestrogenu zearalenonu produkovaného houbami kontaminující obiloviny (Zinedine et al., 2007). Navzdory skutečnosti, že zearalenon má nesteroidní strukturu, váže se na estrogenový receptor α i ß, a tím způsobuje morfologické a funkční změny reprodukčního systému (Van Der Fels-Klerx et al. 2012).

Ve srovnání s velkým počtem studií týkajících se reprodukčního zdraví lidí a volně žijících zvířat je publikovaných studií o kočkách a psech velmi málo. Tato zvířata sdílejí domácí prostředí majitelů, a proto mohou být vystavena podobným úrovním endokrinních disruptorů (Magnusson a Persson, 2015). Nedávná studie jako prví zkoumala množství parabenů v srsti psů. Parabeny byly přítomné v srsti u všech testovaných psů a mohou tudíž mít vliv na zdraví zvířete (Makowska et al., 2022). Psi a kočky navíc mohou trpět podobnými nemocemi jako lidé. Například adenokarcinom mléčné žlázy je srovnatelný u psů a lidí a u obou druhů byly nalezeny asociace se zvýšenými koncentracemi určitých kongenerů PCB (Sévère et al. 2015). Kromě expozice životního prostředí (uvnitř a venku), kterou psi a kočky sdílejí se svými lidskými společníky, je cestou expozice i krmivo. Například PBDE byly nalezeny jak v krmivu pro domácí zvířata, tak v séru psů a koček (Venier a Hites 2011). Dále bylo zjištěno, že krmivo pro domácí zvířata obsahuje fytoestrogeny (Cerundolo et al. 2004), BPA (Kang a

Kondo 2002) a také mykotoxiny, například zearalenon, který u fen ovlivňuje reprodukční zdraví (Gajęcka 2013). Dalším zdrojem expozice jsou hračky pro zvířata, jež obsahovaly jak BPA, tak ftaláty (Wooten a Smith 2013).

- **Bezobratlí**

Bezobratlí jsou relativně malé velikosti s vysokým poměrem povrch/objem, očekává se tedy, že budou vysoce vystaveni okolním kontaminantům, což může znamenat vyšší bioakumulaci (Cuvillier-Hot a Lenoir, 2020). Dva z nejlépe zdokumentované příklady účinků ED na reprodukci u bezobratlých jsou fenotypy imposex – u samic se vyvinou nefunkční samčí pohlavní orgány a intersex – přítomnost samčích i samičích znaků u jednoho jedince, tj. spermatocyty nalezené ve vaječnících nebo oocyty pozorované ve varlatech. Tyto jevy byly hlášené u druhů Mollusca a Arthropoda. Většina těchto fenotypických stavů je vyvolána organocínovými sloučeninami, jako je tributylcín (TBT), trifenylcín (TPT) a dibutylcín (DBT). Podobné případy byly také hlášeny po expozici estrogenním sloučeninám, jako je 17ß-estradiol a 17α-ethynylestradiol (Grilo a Rosa, 2017). Následkem je zhoršení reprodukce, změněný poměr pohlaví, snížení plodnosti a pokles druhové diverzity populací (Cuvillier-Hot a Lenoir, 2020).

Příklad feminizace u bezobratlých pochází z Kanady, kde výrazně stoupl počet samic sladkovodních slávek, které žily v blízkosti odtoků komunálních odpadních vod (Gagné et al., 2011).

- **Ryby**

Ryby slouží jako vhodný model pro studium toxikologických účinků ED (Carnevali et al., 2018), díky čemuž bylo standardizováno několik laboratorních biologických testů pro screening toxických chemických látek včetně těch s endokrinně disruptivním účinkem. (Robitaille et al., 2021). Většinou se používají malé ryby s relativně krátkou životností a reprodukčními cykly (např. střevle, Pimephales promelas; zebrafish, Danio rerio). Obecně zprávy o účincích ED na reprodukční systém volně žijících druhů ryb zahrnují inhibici gametogeneze, vývoj intersexuálních gonád, změněny pohlavních steroidů, snížení plodnosti a genetické změny, které mohou ovlivnit následující generace (Carnevali et al., 2018; Delbes et al., 2022).

Novější studie v povodí Grand River v Ontariu v Kanadě dokumentovaly vysokou prevalenci intersexu u samců Etheostoma sp. shromážděných po proudu od čistíren odpadních vod (Tetreault et al., 2011). Nedávné modernizace (nitrifikační způsob) čištění odpadních vod v povodí vedly ke snížení prevalence intersexu u candátků (Hicks et al.,

2017). V jiných studiích vedly modernizace čistírny odpadních vod (použití aktivovaného kalu) v Boulder Colorado ke zlepšené účinnosti odstraňování mnoha ED, zejména 17β-estradiolu a estronu, a střevle vystavená odpadní vodě po modernizaci vykazovala snížené narušení endokrinního systému ve srovnání s podmínkami před modernizací (Barber et al., 2012).

- **Obojživelníci**

Narušení endokrinního systému u obojživelníků bylo charakterizováno hodnocením několika koncových bodů, včetně poměrů pohlaví, gonadální diferenciace, gametogeneze, gonadální morfologie, reprodukčního chování, sekundárních sexuálních charakteristik, hladin vitellogeninu a genové exprese (Trudeau et al., 2020). Například nedávná, vícegenerační studie u drápatky vodní prokázala, že expozice ED (50 ng/l benzo(a)pyrenu) snížila reprodukční schopnostit u potomstva F2, které vykazovalo opožděnou pohlavní zralost, změnu oocytů a jedinci neprodukovali životaschopné potomstvo (Usal et al., 2021). Významné množství literatury z terénních i laboratorních výzkumů prokázalo, že expozice ED během kritických vývojových období může narušit gonadální diferenciaci, což má za následek zkreslení v poměru pohlaví a změněný vývoj gonád (např. intersex) (Marlatt et al., 2022).

V důsledku kontaminace půdy kvůli jejímu využívání pro zemědělské účely dochází u živočichů ke zvýšené expozici ED. Například u skokanů v Maďarsku se zvýšila frekvence změny pohlaví (Nemesházi et al., 2020). Změněné poměry samic a samců byly pozorovány v rybnících v Connecticutu, které byly kontaminovaných estrogenními ED (Lambert et al., 2015). Důkazy o poměrech pohlaví po expozici xenoestrogenům byly intenzivně studovány, se zvláštním důrazem na silný syntetický estrogen, 17α-ethynylestradiol (Tamschick et al., 2016). Podobné účinky na poměr pohlaví byly pozorovány u průmyslových kontaminantů (např. PCB) (Mackenzie et al., 2003).

Další třídou agrochemikálií vzrůstajícího zájmu jsou steroidní růstové promotory, které se používají v živočišném zemědělství. Kvůli jejich přirozené hormonální aktivitě vyvolává znečištění těmito sloučeninami obavy. V Severní Americe jsou tři steroidy (17β-estradiol, testosteron a progesteron) a jejich syntetické analogy (zeranol, trenbolon acetát a melengestrol acetát) povoleny pro použití u masného skotu ke stimulaci růstu, ve formě implantátu nebo jako přísady do krmiva. Vylučováním močí nebo stolicí se pak tyto látky dostávají do vodního prostředí (Khan a Lee, 2012). U obojživelníků po expozici těmto steroidům došlo ke změnám gonadální morfologie, sexuální diferenciace (Rozenblut-Kościsty et al., 2019) a maskulinizace (Li et al., 2015).

- **Plazi**

Obecně je málo údajů o toxicitě chemikálií pro plazy a v současnosti nejsou zahrnuti jako in vivo nebo in vitro testovací druhy (Robitaille et al., 2021). Jedna z nejrozsáhlejších případových studií účinků ED na plazy je pro aligátora amerického (Alligator mississippiensis) po náhodném úniku pesticidů dicofol a dichlordifenyltrichlorethan (DDT) do přítoku jezera Apopka na Floridě v USA v roce 1980 jak je zmíněno výše (Guillette et al., 2000). Po nehodě bylo jezero prohlášeno za oblast obsahující významný nebezpečný odpad a proběhlo několik studií, které zjistily významný vliv kontaminantů na poškození reprodukčního systému nejen aligátorů, ale i dalších volně žijících živočichů. Během 5 let po úniku pesticidu docházelo ke snížené životaschopnosti snůšky, tj. počet vylíhnutých vajec/počet snesených vajec, ke zvýšené úmrtnosti mláďat. I další studie na krokodýlech, kteří byli vystavení antropogenním látkám včetně organochlorovým pesticidům, prokázaly pokles populace (Ashton, 2010; Combrink a kol., 2011).

Stejně jako u aligátorů a krokodýlů několik studií prokázalo expozici mnoha chemikáliím s aktivitou narušující endokrinní systém u želv. Želvy se dožívají vysokého věku, proto u několika druhů byly hlášeny hladiny POPs. Studie, které se zaměřily na zkoumaní koncentrací kontaminantů v plazmě vajec a u dospělých želv, poukazovaly na vyšší koncentrace POPs, což korelovalo se sníženými reprodukčními schopnostmi a vývojem (de Solla et al., 2006; Letcher a kol., 2015). Perzistentní polutanty byly dále hlášeny u druhů stěhovavých mořských želv (Camacho et al., 2013).

- **Ptactvo**

Jak laboratorní, tak i terénní výzkumy odhalily endokrinní disrupci u ptáků. V životním prostředí se ptáci mohou setkat s ED několika způsoby expozice, včetně přenosu z matky, potravou, respiračním nebo dermálním vystavením. Důsledky narušení pak souvisejí s pozměněným reprodukčním chováním a reprodukční fyziologií, což se projeví na úrovni celé populace. V terénních studiích byla k identifikaci přítomnosti ED použita gonadální morfologie. Například kolonie racků šedokřídlých (Larus glaucescens) rozmnožující se ve znečištěných oblastech Puget Sound vykazovaly retenci pravého vejcovodu u dospělých samic, což je známka expozice estrogeny (Marlatt et al., 2022). U několika druhů ptáků bylo pozorováno opožděné pohlavní dospívání po embryonální expozici PCB, methoxychloru, genisteinu (Ottinger et al., 2009; Panzica et al. al., 2007).

Jasný příklad nepříznivých účinků EDC na populace volně žijících ptáků je zřejmý v případě reprodukčních selhání v důsledku řídnutí vaječných skořápek kvůli kontaminaci organochlorovými pesticidy (Bergman et al., 2012). Pozorování narušené reprodukce bylo dokumentováno u několika druhů ptačích kolonií rybožravých ve Great Lakes (Gilbertson et al., 1991). Po zavedení kontrolních opatření s cílem omezit používání a produkci DDT se populace mnoha druhů ptáků z Great Lakes, jako jsou kormoráni dvouchocholí (Phalacrocorax auritus) a rackové stříbřití (Larus smithsonianus), výrazně obnovily ve srovnání s jejich velikostí v 60. a 70. letech 20. století (Giesy a kol., 2003). Naměřené koncentrace DDT v ptačích tkáních klesly a nedávný průzkum zjistil, že hladiny DDT měřené ve vzorcích ryb a vzduchu u Great Lakes klesá dvakrát každých 7–10 let (Hites a Holsen, 2019).

Zatímco mnoho populací rybožravých ptáků ve Great Lakes se od nařízení o výrobě a používání organochlorových pesticidů v 70. letech minulého století zotavilo, některé druhy severoamerických ptáků opět čelí poklesu populace (Hobson a Wilson, 2020; Rosenberg et al., 2019). Přesné příčiny nejsou známé, ale jednou z možností je aplikace neonikotinoidních insekticidů. Nedávno se ukázalo, že užívání neonikotinoidů statisticky koreluje se ztrátou biologické rozmanitosti ptáků v Severní Americe (Li et al., 2020), Anglii (Lennon et al., 2019) a Nizozemsku (Hallmann et al., 2014). Neonikotinoidy byly vyvinuty v 90. letech minulého století jako náhrada za organochlory, organofosfáty a karbamáty (Schaafsma et al., 2015) a stále poměrně rozšířenou skupinou insekticidů (Sultana a kol., 2018; Borsuah et al., 2020).

- **Vodní savci**

Vysoké koncentrace perzistentních ED byly detekovány u sladkovodních a mořských savců, jako jsou ploutvonožci, kytovci, lední medvědi, norci aj. (Alonso et al., 2014; Folland a kol., 2016; Dietz et a kol., 2018; Genov a kol., 2019). Stejně jako u lidí dochází k přestupu ED placentou, vylučování do mlaziva a mléka. Tím pádem je chemická zátěž přenášena na plod in utero i novorozence během laktace (Brown et al., 2016; Herst et al., 2020).

Předpokládá se, že některé perzistentní chemikálie, jako PCB a další organochlory, jsou zodpovědné za pokles populace norků a vyder v Evropě a Severní Americe (Elliott et al., 2018). To lze přičíst vlivu ED na samčí reprodukci. Například u dospělého norka amerického (Neovison vison) bylo prokázáno, že koncentrace DDE negativně korelují s délkou a hmotností kosti penisu (Elliott et al., 2018) a s anogenitální

vzdáleností (AGD), biomarkerem „maskulinizace“ během vývoje plodu (Persson a Magnusson, 2015).

Vysoké úrovně většiny organohalogenových kontaminantů (OHC) jsou i nadále detekovány u vrcholových predátorů, především u ledních medvědů v oblasti Hudsonova zálivu, Svalbardu (Norsko) a východního Grónska (Letcher et al., 2010; Gustavson et al., 2015). Expozice OHC je spojena se změněnými hladinami steroidů a hormonů štítné žlázy, přičemž se předpokládá, že PCB mají největší vliv na endokrinologii ledních medvědů (Ciesielski et al., 2017). PCB a DDT se u tuleňů podílejí na deformacích a sterilitě dělohy, což způsobuje závažný pokles velikosti populace těchto ploutvonožců (Roos a kol., 2012).

U kytovců, jako jsou sviňuchy obecné (Phocoena phocoena), byla tělesná zátěž PCB spojena se sníženou hmotností varlat a zvýšenou mírou reprodukčního selhání (úmrtí plodu, potrat anebo narození mrtvého plodu) (Murphy et al., 2015; Williams et al., 2021). Zvýšené hladiny některých PFAS jsou hlášeny u pacifických keporkaků (Sousa chinensis) a delfínů skákavých (Tursiops truncates) z východního pobřeží USA, stejně tak přenos z matky na mláďata placentou a mlékem (Lam et al., 2016; Gebbink et al., 2016). Zvýšené hladiny PBDE byly pozorovány u velryb beluga (Delphinapterus leucas) z ústí St. Lawrence a byly 20–30krát vyšší než u velryb beluga z kanadské Arktidy (Lebeuf et al., 2014).

4. ZÁVĚR

Jak ukazují zpracované poznatky problematika endrokrinních disruptorů zasahuje do mnoha činností lidského života. Je patrný celosvětový trend nahrazovat nebezpečné látky a zdokonalovat legislativu zahrnující identifikaci a vytváření seznamů potenciálních ED a rozšířit tak povědomí o těchto látkách. Nemalé prostředky se rovněž vynakládají na experimentální studie ověřující rizika látek, ale jak je patrné z našeho šetření v řadě případů je výsledek nejednotný, což by neměl být důvod k menším obavám, ale naopak motivace k získávání dalších důkazů o kauzálních vztazích z epidemiologických studií na lidech a potřebu dokonalejších přezkumů.

I přes to, že během posledních 20 let EU významně pokročila v řešení problematiky endokrinních disruptorů, je nezbytné, aby jí bylo věnováno více pozornosti než doposud. Legislativa EU v oblasti chemických látek nevznikala současně, a tak se přístup k chemickým látkám, včetně endokrinních disruptorů, napříč jednotlivými předpisy poměrně liší. Připomínky k nekoherentnosti, či dokonce absenci legislativy nejen ohledně ED byly Komisi opakovaně předkládány. Významným krokem bylo stanovení kritérií u pesticidů a biocidů na základě definice WHO a vycházející z principu předběžné opatrnosti.

Do budoucna plánuje Komise kritéria zavést i v jiných odvětvích, která je doposud neobsahují i přes to, že se jich problematika blízce dotýká (např. hračky, kosmetické přípravky, materiály určené pro styk s potravinami). Ve snaze docílit v budoucnosti co nejvyšší ochrany obyvatel a životního prostředí, probíhají různá hodnocení zkoumající efektivitu stávajících právních předpisů. Těchto hodnocení se účastní všechny zainteresované strany včetně široké veřejnosti. Pro Komisi je tato zpětná vazba nepostradatelná pro plánovanou právní úpravu. Dále se chce Komise zaměřit na podporu výzkumu, zaměření se na zranitelné skupiny jako jsou těhotné a děti, zvýšit podporu činností mezinárodních organizací (především OECD) a celkově mezinárodní spoluprací se státy mimo EU, nadále zvyšovat povědomí občanů od endokrinních disruptorech, a to vytvořením komplexního internetového portálu, jež obyvatelům nabídne přehledné aktuální informace shromážděné Komisí a agenturami EU. Po vzoru CMR látek je v plánu zahrnout endokrinní disruptory do mezinárodního systému klasifikace chemických látek a v neposlední řadě pořádání každoročního fóra o endokrinních

disruptorech, kde si zúčastněné strany vymění získané informace, identifikují se stávající problémy.

5. PŘÍLOHY

Obrázek 14 Seznam nukleárních receptorů a jejich přirozených ligandů (upraveno RÉAU et al., 2019)

	abbreviation	name	NRNC symbol	UniProt	representative ligand
Thyroid hormone receptor	TRα	Thyroid hormone receptor α	NR1A1	P10827	thyroid hormones
	TRβ	Thyroid hormone receptor β	NR1A2	P10828	
Retinoic acid receptor	RARα	Retinoic acid receptor α	NR1B1	P10276	vitamin A
	RARβ	Retinoic acid receptor β	NR1B2	P10826	
	RARγ	Retinoic acid receptor γ	NR1B3	P13631	
Peroxisome proliferator-activated receptor	PPARα	Peroxisome proliferator-activated receptor α	NR1C1	Q07869	fatty acids, prostaglandins
	PPARβ/δ	Peroxisome proliferator-activated receptor-β/δ	NR1C2	Q03181	
	PPARγ	Peroxisome proliferator-activated receptor γ	NR1C3	P37231	
Rev-ErbA	Rev-ErbAα	Rev-ErbAα	NR1D1	P20393	heme
	Rev-ErbAβ	Rev-ErbAα	NR1D2	Q14995	
RAR-related orphan receptor	RORα	RAR-related orphan receptor α	NR1F1	P35398	cholesterol ATRA
	RORβ	RAR-related orphan receptor β	NR1F2	Q92753	
	RORγ	RAR-related orphan receptor γ	NR1F3	P51449	
Liver X receptor-like	LXRα	Liver X receptor α	NR1H3	Q13133	oxysterols
	LXRβ	Liver X receptor β	NR1H2	P55055	
	FXR	Farnesoid X receptor	NR1H4	Q96RI1	
Vitamin D receptor-like	VDR	Vitamin D receptor	NR1I1	P11473	vitamin D
	PXR	Pregnane X receptor	NR1I2	O75469	xenobiotics
	CAR	Constitutive androstane receptor	NR1I3	Q14994	androstane
Hepatocyte nuclear factor 4	HNF4α	Hepatocyte nuclear factor 4α	NR2A1	P41235	fatty acids
	HNF4γ	Hepatocyte nuclear factor 4γ	NR2A2	Q14541	
Retinoid X receptor	RXRα	Retinoid X receptor α	NR2B1	P19793	retinoids
	RXRβ	Retinoid X receptor β	NR2B2	P28702	
	RXRγ	Retinoid X receptor γ	NR2B3	P48443	
Testicular receptor	TR2	Testicular receptor 2	NR2C1	P13056	
	TR4	Testicular receptor 4	NR2C2	P49116	
TLX/PNR	TLX	Homolog of the Drosophila tailless gene	NR2E1	Q9Y466	
	PNR	Photoreceptor cell-specific nuclear receptor	NR2E3	Q9Y5X4	
COUP/EAR	COUP-TFI	Chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor I	NR2F1	P10589	
	COUP-TFII	Chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II	NR2F2	P24468	
	EAR-2	V-erbA-related	NR2F6	P10588	
Estrogen receptor	ERα	Estrogen receptor α	NR3A1	P03372	estrogens
	ERβ	Estrogen receptor β	NR3A2	Q92731	
Estrogen related receptor	ERRα	Estrogen-related receptor α	NR3B1	P11474	
	ERRβ	Estrogen-related receptor β	NR3B2	O95718	
	ERRγ	Estrogen-related receptor γ	NR3B3	P66258	
3-Ketosteroid receptor	GR	Glucocorticoid receptor	NR3C1	P04150	cortisol
	MR	Mineralocorticoid receptor	NR3C2	P08235	aldosterone
	PR	Progesterone receptor	NR3C3	P06401	progesterone
	AR	Androgen receptor	NR3C4	P10275	testosterone
NGFIB/NURR1/NOR1	NGFIB	Nerve growth factor IB	NR4A1	P22736	
	NURR1	Nuclear receptor related 1	NR4A2	P43354	
	NOR1	Neuron-derived orphan receptor 1	NR4A3	Q92570	
SF1/LRH1	SF1	Steroidogenic factor 1	NR5A1	Q13285	phosphatidylinositols
	LRH-1	Liver receptor homolog 1	NR5A2	O00482	
GCNF	GCNF	Germ cell nuclear factor	NR6A1	Q15406	
DAX/SHP	DAX1	Dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1	NR0B1	P51843	
	SHP	Small heterodimer partner	NR0B2	Q15466	

Tabulka 4 Seznam látek, které jsou součástí Stockholmské úmluvy

Látka	Příloha	Produkce / Použití
Aldrin ●	A	**Produkce:** NE **Použití:** NE
Chlordan ●	A	**Produkce:** NE **Použití:** NE
DDT ●	B	**Produkce: omezeně** **Použití: omezeně** proti rodu Anopheles kontrola malárie
Dieldrin ●	A	**Produkce:** NE **Použití**: NE
Endrin ●	A	**Produkce:** NE **Použití**: NE
Heptachlor●	A	**Produkce:** NE **Použití:** NE
Hexachlorobenzen (HCB) ●/▲	C	**Produkce:** NE **Použití:** NE
Mirex ●	A	**Produkce:** NE **Použití:** NE
Toxafen ●	A	**Produkce:** NE **Použití:** NE
Polychlorované bifenyly (PCB) ■	C	**Produkce:** NE **Použití:** aditiva v barvách, lacích, hydraulických zařízeních, teplonosných médiích, náplně transformátorů, kondenzátorů
Polychlorované dibenzo-p-dioxiny (PCDD) ■	C	**Produkce:** NE **Použití:** vznikají v důsledku neúplného spalování, při výrobě pesticidů a jiných chlorovaných látek, spalování nemocničního odpadu, komunálního odpadu a nebezpečného odpadu, z emisí automobilů, rašeliny, uhlí a dřeva
Polychlorované dibenzofurany (PCDF) ■	C	**Produkce:** NE **Použití**: podobně jako dioxiny, během výroby PCB, v emisích ze spaloven odpadu a automobilů
Alfa hexachlorocyklohexan ●	A	**Produkce:** NE **Použití:** NE
Beta hexachlorocyklohexan ●	A	**Produkce:** NE **Použití:** NE
Chlordekon ●	A	**Produkce:** NE **Použití:** NE
Dekabromodifenyl ether ▲	A	**Produkce: omezeně** **Použití:** retardant hoření, automobily, letadla, textílie, lepidla, tmely, nátěry a inkousty, potrubí, koberce, obaly kabelů, polyuretanová pěna, použití v souladu s ustanoveními části IX přílohy A
Dikofol ●	A	**Produkce:** NE **Použití:** NE
Hexabromobifenyl ▲	A	**Produkce:** NE **Použití:** NE
Hexabromocyklododekan ▲	A	**Produkce: omezeně** **Použití:** retardant hoření, extrudovaný a expandovaný polystyren, v souladu s ustanoveními části VII přílohy A
Hexabromodifenyl ether a heptabromodifenyl ether ▲	A	**Produkce:** NE **Použití:** v souladu s ustanoveními části IV přílohy A
Hexachlorobutadien ▲/■	A, C	**Produkce:** NE **Použití:** NE
Lindan ●	A	**Produkce:** NE **Použití:** u lidí léčivo proti vším a svrabu jako léčba druhé volby
Pentachlorobenzen ▲/■/●	A, C	**Produkce:** NE

		Použití: NE
Pentachlorofenol, jeho soli a estery ●	A	**Produkce:** omezeně v souladu s ustanoveními části VIII přílohy A **Použití:** výroba sloupů pro elektrické vedení, v souladu s ustanoveními části VIII přílohy A
Perfluorooktansulfonát (PFOS), a perfluorooctan sulfonyl fluorid (PFOSF) ▲	B	**Produkce:** **omezeně** **Použití:** Přijatelné účely a specifické výjimky v souladu s ustanoveními části III of Annex B
Perfluorooktanová kyselina (PFOA) a příbuzné sloučeniny ▲	A	**Produkce:** ne jako hasicí pěna, pro ostatní účely omezeně v souladu s ustanoveními části X přílohy A **Použití:** v souladu s ustanoveními části X přílohy A
Polychlorované naftaleny ▲/■	A, C	**Produkce:** **omezeně** **Použití:** produkce polyfluorovaných naftalenů, včetně oktafluoronafalenu
Chlorované parafíny s krátkým řetězcem (SCCPs) ▲	A	**Produkce:** **omezeně** **Použití:** plastifikátory v gumě, barvách, lepidlech, retardéry hoření v plastech, maziva
endosulfan a jeho izomery ●	A	**Produkce:** omezeně **Použití:** insekticid, v souladu s ustanoveními části VI přílohy A
Tetrabromodifenyl ether a pentabromodifenyl ether ▲	A	**Produkce:** NE **Použití:** insekticid, v souladu s ustanoveními části V přílohy A

▲ – průmyslové látky; ■ – vedlejší produkty; ● – pesticidy
Seznam látek, které jsou součástí Stockholmské úmluvy
Převzato: http://chm.pops.int/; The 16 New POPs (brožura)

Pro látky z přílohy A (eliminace) - smluvní strana musí eliminovat jejich použití, produkci s možnými výjimkami.
Příloha B (omezení) nutno přijmout opatření k omezení výroby a používání s ohledem na přijatelné účely a / nebo konkrétní výjimky
Příloha C (neúmyslná výroba) smluvní strany musí přijmout opatření ke snížení neúmyslného úniku chemických látek a usilovat o jejich eliminaci

Tabulka 5 Endokrinní disruptory a cílové jaderné receptory (převzato: Toporova a Balaguer, 2020)

ED	Cílový NR	Afinita	Enviromentální sloučeniny	Povaha
Přirozené estrogeny	ERα, ERβ	vysoká	E2	agonista
	PXR	nízká	E2	agonista
Alkylfenoly	ERα, ERβ	střední	4-tert-Octylphenol	agonista
	AR	nízká	4-tert-Octylphenol	antagonista
	PXR	nízká	4-tert-Octylphenol	agonista
	CAR	nízká	Nonylphenol mixture	agonista
	RARγ	nízká	4-cumyl-phenol	agonista
	ERRγ	střední	4-cumyl-phenol	agonista
Benzofenony	ERα, ERβ	střední	BP2, THB	agonista
	AR	nízká	BP2, THB	antagonista
Bisfenoly	ERα, ERβ	střední	BPA, BPAF, BPC	agonista
	AR	střední	BPC	antagonista
	GR	nízká	BPP	antagonista
	PXR	nízká	BPM	agonista
	CAR	nízká	BPZ	antagonista
	TRs	kontroverzní		
	ERRγ	střední	BPA	agonista
Halogenované bisfenoly	ERα, ERβ	nízká	TCBPA	agonista
	PPARγ	nízká	TBBPA, TCBPA	agonista
	TRs	nízká	TBBPA	antagonista
Mykoestrogeny	ERα, ERβ	vysoká	α-zearalanol	agonista
	AR	nízká	α-zearalanol	antagonista
	PXR	nízká	α-zearalanol	agonista
Organocínové sloučeniny	PPARγ	vysoká	TPropT	agonista
	RXRα	vysoká	TBT	agonista
	GR	vysoká	DBT	antagonista
Parabeny	ERα, ERβ	nízká	butyl paraben	agonista
Perfluorované sloučeniny	PPARα, PPARγ	nízká	PFOA	agonista
Pesticidy	ERα, ERβ	nízká	DDE, HPTE, M2	agonista
	AR	střední	M2 vinclozolin, DDE	agonista
	PXR	nízká	pretilachlor, TNC	agonista
	CAR	nízká	2,4′DDE, methoxychlore	agonista
	RARγ	nízká	endrin	agonista
	ERRγ	střední	HPTE	agonista
Fytoestrogeny	ERα, ERβ	střední	genistein, ferutinin	agonista
	PPARγ	nízká	genistein	agonista
Ftaláty	ERα, ERβ	nízká	BBP	agonista
	PPARγ	nízká	MEHP	agonista
	CAR	nízká	DHEP	agonista

6. POUŽITÉ ZKRATKY

zkratka	anglický význam zkratky	český význam zkratky
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder	Porucha pozornosti s hyperaktivitou
AGD	Anogenital distance	Anogenitální vzdálenost
AhR	Aryl hydrocarbon receptor	Arylhydrokarbonový receptor
AMH	Anti-Müllerian hormone	anti-Mülleriánský hormon
AR	Androgen receptor	Androgenní receptor
BMD	bone mineral density	Hustota minerálu kostí
BMI	Body mass index	index tělesné hmotnosti
BPA	Bisphenol A	Bisfenol A
BPAF	Bisphenol AF	Bisfenol AF
BPB	Bisphenol B	Bisfenol B
BPF	Bisphenol F	Bisfenol F
BPS	Bisphenol S	Bisfenol S
CAR	Constitutive androstane receptor	Konstitutivní androstanový receptor
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	Cyklický guanosinmonofosfát
COP	Conference of the Parties	Konference smluvních stran
DBD	DNA binding domain	DNA vázající doména
DBP	Dibutyl phthalate	Dibutyl ftalát
DDT	dichlorodiphenyltrichloroethane	dichlordifenyltrichloretan
DES	diethylstilbestrol	diethylstilbestrol
DHEP	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	Bis(2-ethylhexyl)-ftalát
DHT	dihydrotestosterone	dihydrotestosteron
DiNP	Isononyl phthalate	Diizononyl ftalát
DM	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
ED	Endokrinní disruptor	Endokrinní disruptor
EFSA	European Food Safety Authority	Evropský úřad pro bezpečnost potravin
EGF	Epidermální růstový faktor	Epidermální růstový faktor
ECHA	European Chemicals Agency	Evropská chemická agentura
EPA	Enviromental Protection Agency	Agentura pro ochranu životního prostředí
FDA	Food and Drug Administration	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
FQPA	Food Quality Protection Act	Zákon o ochraně kvality potravin
FSH	Follicle stimulating hormone	Folikostimulační hormon, folitropim
GDM	Gestational diabetes mellitus	Gestační diabetes mellitus

GnRH	Gonadotropin releasing hormone, gonadoliberin	Gonadotropin uvolňující hormon, gonadoliberin
GR	Glucocorticoid receptor	Glukokortikoidní receptor
HCB	Hexachlorobenzene	Hexachlorbenzen
HCH	Hexachlorocyclohexane	Hexachlorcyklohexan
HPG	Hypothalamus-pituitary-gonad	Hypothalamus-hypofýza-gonáda
HRE	Hormone response element	Hormon responzivní element
HSP	Heat shock protein	Protein teplotního šoku
INSL	Insulin-like factor	Faktor podobný inzulínu
IPCS	International Programme on Chemical Safety	Mezinárodní program chemické bezpečnosti
LH	Luteinizing hormone	Luteinizační hormon
LXR	Cholesterol metabolite receptor	Receptor metabolitů cholesterolu
MBP	Monobutyl phthalate	Monobutyl ftalát
MBzP	Monobenzyl phthalate	Monobenzyl ftalát
MEHP	mono-(2-ethylhexyl) phthalate	mono-(2-ethylhexyl) ftalát
MEP	Monoethyl phthalate	Monoethyl ftalát
MiNP	Monoisononyl phthalate	Monoisononyl ftalát
MR	Mineralocorticoid receptor	Mineralokortikoidní receptor
NIEHS	National Institute of Environmental Health Sciences	Národní institut pro environmentální zdravotní vědy
NIP	National Implementation Program	Národní implementační program
NIP	National Implementation Plan	Národní implementační plán
NR	nuclear receptor	nukleární receptor
NTD	N - terminal domain	N – terminální doména
OECD	Organisation for economic Co-operation and Development	Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj
PBDE	Polybrominated diphenyl ethers	Polybromované difenylethery
PCBs	polychlorinated biphenyl	Polychlorovaný bifenyl
PCDD	polychlorinated dibenzofurans	*Polychlorované dibenzodioxiny*
PCDF	polychlorinated dibenzofurans	polychlorované dibenzofurany
PCOS	Polycystic ovarian syndrome	Syndrom polycystickcýh ovarií
PFAS	Perfluorinated and polyfluorinated compounds	Perfluorované a polyfluorované sloučeniny
PFOA	Perfluorooctanoic acid	Perfluorooktanová kyselina
PFOS	Perfluorooctanesulfonic acid	Perfluorooktansulfonová kyselina
POI	Primary ovarian insufficiency	Primární ovariální insuficience

POPs	Persistent Organic Pollutants	perzistentní organické polutanty
PP	Precocious puberty	Předčasná puberta
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor	Receptor aktivovaný proliferátory peroxizomů
PR	Progesterone receptor	Progesteronový receptor
PXR	Pregnane X receptor	Pregnanový X receptor
RAR	Retinoic acid receptor	Receptor kyseliny retinové
REACH	Registration Evaluation Authorisation and Restriction of Chemicals	nařízením pro registraci, hodnocení, autorizaci a omezení chemických látek
SHBG	Sex hormone binding globulin	Globulin vázající pohlavní hormony
T3	Triiothyronine	Trijotyronin
T4	Thyroxine	Tyroxin
TBG	Thyroxine binding globulin	Tyroxin vázající globulin
TBPA	Thyroxine binding prealbumin	Tyroxin vázající prealbumin
TBT	Tributyltin	Tributylcín
TC	Testicular carcinoma	Testikulární karcinom
TCCD	2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin	2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin
TGF	Transforming growth factor	Transformující růstový faktor
TPO	Thyroid peroxidase	Tyreoidální peroxidáza
TR	Thyroid receptor	Tyroidní receptor
TRH	Thyrotropin-releasing hormone	Hormon uvolňující tyrotropin
TSD	Testicular dysgenesis syndrome	Syndrom testikulární dysgeneze
TSH	Thyrotropin hormone	Tyreotropin hormon
TTR	transthyretin	transtyretin
UNEP	United Nations Enviroment Programme	Program OSN pro životní prostředí
VDR	Vitamin D receptor	Receptor vitaminu D
WHO	World Health Organization	Světová zdravotnická organizace
XRE	Xenobiotic responsive element	Xenobiotický responzivní element

7. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Vybraní zástupci ED (převzato: Darbre, 2019)..... 31
Tabulka 2 ED nejčastěěji spojované s hypospadií (převzato Mattiske a Pask, 2021)..... 50
Tabulka 3 SVHC látky s endokrinně disruptivním účinkem (vytvořeno dle: web echa – c)..... 90
Tabulka 4 Seznam látek, které jsou součástí Stockholmské úmluvy..... 109
Tabulka 5 Endokrinní disruptory a cílové jaderné receptory (převzato: Toporova a Balaguer, 2020)..... 111

8. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Obecné schéma mechanismu účinku membránového receptoru (Hulín et al., 2009).. 5
Obrázek 2 Obecné schéma mechanismu účinku intracelulárního jaderného receptoru (Web: Lecturio)..... 6
Obrázek 3 Dimerizace a interakce receptoru s DNA (Hinson et al., 2010) 8
Obrázek 4 Struktura nukleárního receptoru (převzato Baker et al., 2016)..... 9
Obrázek 5 Složitá zpětná vazba hormonální regulace (Trojan et al., 2008) 14
Obrázek 6 Struktura některých běžných ED (Encarnação et al., 2019) 16
Obrázek 7 Nejčastěji interagující nukleární receptory s endokrinními disruptory včetně jejich přirozeného a enviromentálního ligandu (Toporova a Balaguer 2020) 17
Obrázek 8 Možné působení ED na AR a ER (Lacouture at al., 2021)..... 18
Obrázek 9 Křivky znázorňující vztah mezi dávkou a odpovědí (Hong a Yang, 2017) 19
Obrázek 10 Struktury některých bisfenolů (převzato: Okazaki et al., 2017) 36
Obrázek 13 Menstruační cyklus a fluktuace hormonů (Carmichael et al., 2021) 60
Obrázek 15 Schéma schvalovacího procesu účinných látek, safenerů, synergentů PPPR (převzato: web unep)..... 86
Obrázek 16 Schéma schvalovacího procesu pro účinné látky v rámci nařízení BPR (převzato: web unep)..... 87
Obrázek 17 Seznam nukleárních receptorů a jejich přirozených ligandů (upraveno RÉAU et al., 2019) 108

9. POUŽITÁ LITERATURA

1. ABDELOUAHAB, Nadia, Marie-France LANGLOIS, Laetiscia LAVOIE, François CORBIN, Jean-Charles PASQUIER a Larissa TAKSER. Maternal and Cord-Blood Thyroid Hormone Levels and Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and Polychlorinated Biphenyls During Early Pregnancy. *American Journal of Epidemiology* [online]. 2013, 178(5), 701-713 [cit. 2022-08-11]. ISSN 1476-6256. Dostupné z: doi:10.1093/aje/kwt141
2. ADAMS, Norman R. Detection of the effects of phytoestrogens on sheep and cattle. *Journal of Animal Science* [online]. 1995, 73(5), 1509-1515 [cit. 2021-7-29]. ISSN 0021-8812. Dostupné z: doi: 10.2527/1995.7351509x
3. ADOAMNEI, Evdochia, Jaime MENDIOLA, Fernando VELA-SORIA, Mariana F. FERNÁNDEZ, Nicolás OLEA, Niels JØRGENSEN, Shanna H. SWAN a Alberto M. TORRES-CANTERO. Urinary bisphenol A concentrations are associated with reproductive parameters in young men. *Environmental Research* [online]. 2018, 161, 122-128 [cit. 2022-02-18]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.002
4. AGAS, Dimitrios, Giovanna LACAVA a Maria Giovanna SABBIETI. Bone and bone marrow disruption by endocrine-active substances. *Journal of Cellular Physiology* [online]. 2019, 234(1), 192-213 [cit. 2022-08-12]. ISSN 0021-9541. Dostupné z: doi:10.1002/jcp.26837
5. AGOPIAN, A.J., Philip J. LUPO, Mark A. CANFIELD a Peter H. LANGLOIS. Case-Control Study of Maternal Residential Atrazine Exposure and Male Genital Malformations. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2013, 161(5), 977-982 [cit. 2022-02-13]. ISSN 15524825. Dostupné z: doi: 10.1002/ajmg.a.35815
6. AKIN, Leyla, Mustafa KENDIRCI, Figen NARIN, Selim KURTOGLU, Nihal HATIPOGLU a Ferhan ELMALI. Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome: Phthalates. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* [online]. 2020, 12(4), 393-400 [cit. 2022-08-06]. ISSN 1308-5727. Dostupné z: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_38486/JCRPE-0-393-En.pdf
7. ALDERMAN, Myles H. a Hugh S. TAYLOR. Molecular mechanisms of estrogen action in female genital tract development. *Differentiation* [online]. 2021, 118, 34-40 [cit. 2022-04-22]. ISSN 03014681. Dostupné z: doi: 10.1016/j.diff.2021.01.002
8. ALMEIDA, Maria, Michaël R. LAURENT, Vanessa DUBOIS, Frank CLAESSENS, Charles A. O'BRIEN, Roger BOUILLON, Dirk VANDERSCHUEREN a Stavros C. MANOLAGAS. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews* [online]. 2017, 97(1), 135-187 [cit. 2022-08-12]. ISSN 0031-9333. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00033.2015
9. ALONSO, Mariana B., Alexandre AZEVEDO, João Paulo M. TORRES, Paulo R. DORNELES, Ethel ELJARRAT, Damià BARCELÓ, José LAILSON-BRITO a Olaf MALM. Anthropogenic (PBDE) and naturally-produced (MeO-PBDE) brominated compounds in cetaceans — A review. *Science of The Total Environment* [online]. 2014, 481, 619-634 [cit. 2022-08-15]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2014.02.022

10. AL-SALEH, Iman. The relationship between urinary phthalate metabolites and polycystic ovary syndrome in women undergoing in vitro fertilization: Nested case-control study. *Chemosphere* [online]. 2022, 286 [cit. 2022-08-06]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2021.131495
11. ÁLVAREZ-PEDREROL, Mar, Núria RIBAS-FITÓ, Maties TORRENT, Daniel CARRIZO, Raquel GARCIA-ESTEBAN, Joan O. GRIMALT a Jordi SUNYER. Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to β-hexachlorocyclohexane. *Environment International* [online]. 2008, 34(6), 737-740 [cit. 2022-08-10]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2007.12.001
12. AMATO, Angelica Amorim, Hailey Brit WHEELER a Bruce BLUMBERG. Obesity and endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Connections* [online]. 2021, 10(2), R87-R105 [cit. 2022-08-12]. ISSN 2049-3614. Dostupné z: doi:10.1530/EC-20-0578
13. AMIN, Mohammad Mehdi, Karim EBRAHIMPOUR, Saeed PARASTAR, et al. Association of urinary concentrations of phthalate metabolites with cardiometabolic risk factors and obesity in children and adolescents. *Chemosphere* [online]. 2018, 211, 547-556 [cit. 2022-08-13]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:.1016/j.chemosphere.2018.07.172
14. ANDERSEN, Helle R., Ida M. SCHMIDT, Philippe GRANDJEAN, et al. Impaired Reproductive Development in Sons of Women Occupationally Exposed to Pesticides during Pregnancy. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2008, 116(4), 566-572 [cit. 2022-04-13]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.10790
15. ANDERSEN, SL, P LAURBERG, CS WU a J OLSEN. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2014, 121(11), 1365-1374 [cit. 2022-08-09]. ISSN 14700328. Dostupné z: doi:10.1111/1471-0528.12681
16. ANDERSSON, Niklas, Maria ARENA, Domenica AUTERI, et al. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA Journal* [online]. 2018, 16(6) [cit. 2022-08-15]. ISSN 18314732. Dostupné z: doi:10.2903/j.efsa.2018.5311
17. ANDÚJAR, GÁLVEZ-ONTIVEROS, ZAFRA-GÓMEZ, RODRIGO, ÁLVAREZ-CUBERO, AGUILERA, MONTEAGUDO a RIVAS. Bisphenol A Analogues in Food and Their Hormonal and Obesogenic Effects: A Review. *Nutrients* [online]. 2019, 11(9) [cit. 2022-08-13]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu11092136
18. APPLEGATE, Catherine, Joe ROWLES, Katherine RANARD, Sookyoung JEON a John ERDMAN. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [online]. 2018, 10(1) [cit. 2022-04-21]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi: 10.3390/nu10010040
19. ARBUCKLE, Tye E., Amisha AGARWAL, Susan H. MACPHERSON, et al. Prenatal exposure to phthalates and phenols and infant endocrine-sensitive outcomes: The MIREC study. *Environment International* [online]. 2018, 120, 572-583 [cit. 2022-02-16]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envint.2018.08.034
20. ARREBOLA, Juan P., Hidaya BELHASSEN, Francisco ARTACHO-CORDÓN, et al. Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine

pesticides and polychlorinated biphenyls: A case–control study in Tunisia. *Science of The Total Environment* [online]. 2015, 520, 106-113 [cit. 2022-08-07]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.03.045

21. ASHTON, Peter J. The demise of the Nile crocodile (Crocodylus niloticus) as a keystone species for aquatic ecosystem conservation in South Africa: The case of the Olifants River. *Aquatic Conservation: Marine and Freshwater Ecosystems* [online]. 2010, 20(5), 489-493 [cit. 2022-08-14]. ISSN 10527613. Dostupné z: doi:10.1002/aqc.1132
22. ASCHENGRAU, Ann, Lisa G. GALLAGHER, Michael WINTER, Lindsey BUTLER, M. PATRICIA FABIAN a Veronica M. VIEIRA. Modeled exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the occurrence of birth defects: a case-control study from Massachusetts and Rhode Island. *Environmental Health* [online]. 2018, 17(1) [cit. 2022-02-16]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi: 10.1186/s12940-018-0419-5
23. ASCHENGRAU, Ann, Michael R. WINTER, Lisa G. GALLAGHER, et al. Reproductive and developmental health effects of prenatal exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water. *Environmental Science: Processes & Impacts* [online]. 2020, 22(3), 555-566 [cit. 2022-02-16]. ISSN 2050-7887. Dostupné z: doi: 10.1039/c9em00590k
24. AXELSSON, Jonatan, Lars RYLANDER, Anna RIGNELL-HYDBOM, Christian H. LINDH, Bo A.G. JÖNSSON a Aleksander GIWERCMAN. Prenatal phthalate exposure and reproductive function in young men. *Environmental Research* [online]. 2015, 138, 264-270 [cit. 2022-04-18]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envres.2015.02.024
25. BABA, Toshiaki, Sachiko ITO, Motoyuki YUASA, et al. 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* [online]. 2018, 615, 1239-1246 [cit. 2022-08-10]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2017.09.038
26. BAKER, Jennifer L, Katherine A DUNN, Joseph MINGRONE, et al. Functional Divergence of the Nuclear Receptor NR2C1 as a Modulator of Pluripotentiality During Hominid Evolution. *Genetics* [online]. 2016, 203(2), 905-922 [cit. 2021-7-26]. ISSN 1943-2631. Doi: 10.1534/genetics.115.183889
27. BALAGUER, Patrick, Vanessa DELFOSSE a William BOURGUET. Mechanisms of endocrine disruption through nuclear receptors and related pathways. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* [online]. 2019, 7, 1-8 [cit. 2021-7-29]. ISSN 24519650. Dostupné z: doi: 10.1016/j.coemr.2019.04.008
28. BANJABI, Abeer A., Adela Jing LI, Taha A. KUMOSANI, Jehad M. YOUSEF a Kurunthachalam KANNAN. Serum concentrations of perfluoroalkyl substances and their association with osteoporosis in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environmental Research* [online]. 2020, 187 [cit. 2022-08-12]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2020.109676
29. BARAKAT, Radwa, Talia SEYMORE, Po-Ching Patrick LIN, Chan Jin PARK a CheMyong Jay KO. Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture disrupts testicular steroidogenesis in adult male mice. *Environmental Research* [online]. 2019, 172, 194-201 [cit. 2022-04-22]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envres.2019.02.017
30. BARANOV, Vladislav S., Natalia S. OSINOVSKAYA a Maria I. YARMOLINSKAYA. Pathogenomics of Uterine Fibroids

Development. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2019, 20(24) [cit. 2022-04-25]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20246151

31. BARBOSA, Kayke L, Raquel S DETTOGNI, Charles S DA COSTA, Eduardo L GASTAL, Lori T RAETZMAN, Jodi A FLAWS a Jones B GRACELI. Tributyltin and the Female Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Disruption. *Toxicological Sciences* [online]. 2022, 186(2), 179-189 [cit. 2022-08-15]. ISSN 1096-6080. Dostupné z: doi:10.1093/toxsci/kfab141
32. BARIANI, Maria Victoria, Roshni RANGASWAMY, Hiba SIBLINI, Qiwei YANG, Ayman AL-HENDY a Ami R. ZOTA. The role of endocrine-disrupting chemicals in uterine fibroid pathogenesis. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* [online]. 2020, 27(6), 380-387 [cit. 2022-04-25]. ISSN 1752-296X. Dostupné z: doi:10.1097/MED.0000000000000578
33. BARTELT-HUNT, Shannon L., Daniel D. SNOW, William L. KRANZ, et al. Effect of Growth Promotants on the Occurrence of Endogenous and Synthetic Steroid Hormones on Feedlot Soils and in Runoff from Beef Cattle Feeding Operations. *Environmental Science & Technology* [online]. 2012, 46(3), 1352-1360 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/es202680q
34. BAY, Katrine a Ravinder ANAND-IVELL. Human Testicular Insulin-Like Factor 3 and Endocrine Disrupters. *Endocrine Disrupters* [online]. Elsevier, 2014, 2014, s. 327-348 [cit. 2022-02-12]. Vitamins & Hormones. ISBN 9780128000953. Dostupné z: doi: 10.1016/B978-0-12-800095-3.00012-2
35. BAY, Katrine, Camilla ASKLUND, Niels E. SKAKKEBAEK a Anna-Maria ANDERSSON. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2006, 20(1), 77-90 [cit. 2022-02-15]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi: 10.1016/j.beem.2005.09.004
36. BEN-BATALLA, Isabel, María Elena VARGAS-DELGADO, Gunhild VON AMSBERG, Melanie JANNING a Sonja LOGES. Influence of Androgens on Immunity to Self and Foreign: Effects on Immunity and Cancer. Frontiers in Immunology [online]. 2020, 11 [cit. 2022-02-02]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2020.01184)
37. BENJAMIN, Sailas, Eiji MASAI, Naofumi KAMIMURA, Kenji TAKAHASHI, Robin C. ANDERSON a Panichikkal Abdul FAISAL. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2017, 340, 360-383 [cit. 2022-08-15]. ISSN 03043894. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2017.06.036
38. BENSON, Thea Emily, Anne GAML-SØRENSEN, Andreas ERNST, et al. Urinary Bisphenol A, F and S Levels and Semen Quality in Young Adult Danish Men. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2021, 18(4) [cit. 2022-02-18]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi: 10.3390/ijerph18041742
39. BERG, Vivian, Therese Haugdahl NØST, Rolf Dagfinn PETTERSEN, Solrunn HANSEN, Anna-Sofia VEYHE, Rolf JORDE, Jon Øyvind ODLAND a Torkjel Manning SANDANGER. Persistent Organic Pollutants and the Association with Maternal and Infant Thyroid Homeostasis: A Multipollutant Assessment. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2017, 125(1), 127-133 [cit. 2022-08-10]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/EHP152
40. BERGER, Kimberly, Brenda ESKENAZI, Katherine KOGUT, et al. Association of Prenatal Urinary Concentrations of Phthalates and Bisphenol A and Pubertal Timing in Boys and Girls. *Environmental Health Perspectives* [online].

2018, 126(9) [cit. 2022-04-24]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/EHP3424

41. BERGMAN, Åke, Jerrold J. HEINDEL, Susan JOBLING, Karen A. KIDD a Thomas R. ZOELLER. *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012* [online]. United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013 [cit. 2022-08-01]. ISBN 978-92-807-3274-0. Dostupné z: https://www.who.int/publications/i/item/state-of-the-science-of-endocrine-disrupting-chemicals
42. BERNIERI, Tanandra, Dabiana RODRIGUES, Isadora Randon BARBOSA, Patrícia Grolli ARDENGHI a Luciano BASSO DA SILVA. Occupational exposure to pesticides and thyroid function in Brazilian soybean farmers. *Chemosphere* [online]. 2019, 218, 425-429 [cit. 2022-08-11]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2018.11.124
43. BHAT, Firdous Ahmad, G. RAMAJAYAM, S. PARAMESWARI, et al. Di 2-ethyl hexyl phthalate affects differentiation and matrix mineralization of rat calvarial osteoblasts – in vitro. *Toxicology in Vitro* [online]. 2013, 27(1), 250-256 [cit. 2022-08-12]. ISSN 08872333. Dostupné z: doi:10.1016/j.tiv.2012.09.003
44. BIGGS, Mary Lou, Atar BAER a Cathy W. CRITCHLOW. Maternal, Delivery, and Perinatal Characteristics Associated with Cryptorchidism: A Population-Based Case-Control Study among Births in Washington State. *Epidemiology* [online]. 2002, 13(2), 197-204 [cit. 2022-02-13]. ISSN 1044-3983. Dostupné z: doi:10.1097/00001648-200203000-00015
45. BIRO, Frank M., Louise C. GREENSPAN a Maida P. GALVEZ. Puberty in Girls of the 21st Century. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [online]. 2012, 25(5), 289-294 [cit. 2022-04-23]. ISSN 10833188. Dostupné z: doi: 10.1016/j.jpag.2012.05.009
46. BJORKMAN, Sarah a Hugh S. TAYLOR. Diethylstilbestrol (DES). In: *Encyclopedia of Reproduction* [online]. Elsevier, 2018, 2018, s. 760-766 [cit. 2022-08-01]. ISBN 9780128151457. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.64417-3
47. BLANCK, Heidi Michels, Michele MARCUS, Paige E. TOLBERT, Cheryl SCHUCH, Carol RUBIN, Alden K. HENDERSON, Rebecca H. ZHANG a Vicki S. HERTZBERG. Time to menopause in relation to PBBs, PCBs, and smoking. *Maturitas* [online]. 2004, 49(2), 97-106 [cit. 2022-04-24]. ISSN 03785122. Dostupné z: doi:10.1016/j.maturitas.2003.10.011
48. BLANCO-MUÑOZ, Julia, Marina LACASAÑA, Inmaculada LÓPEZ-FLORES, et al. Association between organochlorine pesticide exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Environmental Research* [online]. 2016, 150, 357-363 [cit. 2022-08-11]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2016.05.054
49. BOESEN, Sophie A. H., Manhai LONG, Maria WIELSØE, Vicente MUSTIELES, Mariana F. FERNANDEZ a Eva C. BONEFELD-JØRGENSEN. Exposure to Perflouroalkyl acids and foetal and maternal thyroid status: a review. *Environmental Health* [online]. 2020, 19(1) [cit. 2022-08-11]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi:10.1186/s12940-020-00647-1
50. BOIZET-BONHOURE, Brigitte, Stéphanie DÉJARDIN, Moïra ROSSITTO, Francis POULAT a Pascal PHILIBERT. Using Experimental Models to Decipher the Effects of Acetaminophen and NSAIDs on Reproductive Development and Health. *Frontiers in Toxicology* [online]. 2022, 4 [cit. 2022-08-02]. ISSN 2673-3080. Dostupné z: doi: 10.3389/ftox.2022.835360

51. BONEFELD-JORGENSEN, Eva C, Manhai LONG, Rossana BOSSI, et al. Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in greenlandic inuit: A case control study. *Environmental Health* [online]. 2011, 10(1) [cit. 2022-08-08]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi:10.1186/1476-069X-10-88
52. BOOMSMA, C.M., M.J.C. EIJKEMANS, E.G. HUGHES, G.H.A. VISSER, B.C.J.M. FAUSER a N.S. MACKLON. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update* [online]. 2006, 12(6), 673-683 [cit. 2022-08-06]. ISSN 1355-4786. Dostupné z: doi:10.1093/humupd/dml036
53. BORNEHAG, Carl-Gustaf, Fredrik CARLSTEDT, Bo AG. JÖNSSON, et al. Prenatal Phthalate Exposures and Anogenital Distance in Swedish Boys. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2015, 123(1), 101-107 [cit. 2022-02-16]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.1408163
54. BORNMAN, M. S., J. CHEVRIER, S. RAUCH, M. CRAUSE, M. OBIDA, S. SATHYANARAYANA, D. B. BARR a B. ESKENAZI. Dichlorodiphenyltrichloroethane exposure and anogenital distance in the Venda Health Examination of Mothers, Babies and their Environment (VHEMBE) birth cohort study, South Africa. *Andrology* [online]. 2016, 4(4), 608-615 [cit. 2022-02-16]. ISSN 20472919. Dostupné z: doi: 10.1111/andr.12235
55. BORNMAN, M. S., J. CHEVRIER, S. RAUCH, M. CRAUSE, M. OBIDA, S. SATHYANARAYANA, D. B. BARR a B. ESKENAZI. Dichlorodiphenyltrichloroethane exposure and anogenital distance in the Venda Health Examination of Mothers, Babies and their Environment (VHEMBE) birth cohort study, South Africa. *Andrology* [online]. 2016, 4(4), 608-615 [cit. 2022-08-01]. ISSN 20472919. Dostupné z: doi:10.1111/andr.12235
56. BORNMAN, Riana, Christiaan DE JAGER, Zeleke WORKU, Paulina FARIAS a Simon REIF. DDT and urogenital malformations in newborn boys in a malarial area. *BJU International* [online]. 2010, 106(3), 405-411 [cit. 2022-02-16]. ISSN 14644096. Dostupné z: doi:10.1111/j.1464-410X.2009.09003.x
57. BORSUAH, Josephus F., Tiffany L. MESSER, Daniel D. SNOW, Steve D. COMFORT a Aaron R. MITTELSTET. Literature Review: Global Neonicotinoid Insecticide Occurrence in Aquatic Environments. *Water* [online]. 2020, 12(12) [cit. 2022-08-14]. ISSN 2073-4441. Dostupné z: doi:10.3390/w12123388
58. BOUGNÈRES, Pierre, Raphael PORCHER, Laure ESTERLE, et al. Exploring the risk of hypospadias in children born from mothers living close to a vineyard. *PLOS ONE* [online]. 2021, 16(4) [cit. 2022-02-16]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi: 10.1371/journal.pone.0249800
59. BOUCHER, J G, A BOUDREAU a E ATLAS. Bisphenol A induces differentiation of human preadipocytes in the absence of glucocorticoid and is inhibited by an estrogen-receptor antagonist. *Nutrition & Diabetes* [online]. 2014, 4(1), e102-e102 [cit. 2022-08-13]. ISSN 2044-4052. Dostupné z: https://www.nature.com/articles/nutd201343
60. BRÄUNER, Elvira V, Youn-Hee LIM, Trine KOCH, et al. Endocrine Disrupting Chemicals and Risk of Testicular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2021 [cit. 2022-04-19]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi: 10.1210/clinem/dgab523
61. BRAY, Freddie, Jacques FERLAY, Isabelle SOERJOMATARAM, Rebecca L. SIEGEL, Lindsey A. TORRE a Ahmedin JEMAL. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in

185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 2018, 68(6), 394-424 [cit. 2022-08-06]. ISSN 00079235. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21492

62. BREHM, Emily, Changqing ZHOU, Liying GAO a Jodi A. FLAWS. Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture accelerates biomarkers of reproductive aging in a multiple and transgenerational manner in female mice. *Reproductive Toxicology* [online]. 2020, 98, 260-268 [cit. 2022-04-24]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi: 10.1016/j.reprotox.2020.10.009
63. BREHM, Emily, Saniya RATTAN, Liying GAO a Jodi A FLAWS. Prenatal Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Causes Long-Term Transgenerational Effects on Female Reproduction in Mice. *Endocrinology* [online]. 2018, 159(2), 795-809 [cit. 2022-08-06]. ISSN 1945-7170. Dostupné z: doi:10.1210/en.2017-03004
64. BRIET, Claire, Frédéric ILLOUZ a Patrice RODIEN. Thyroid Hormone Receptors. *Encyclopedia of Endocrine Diseases* [online]. Elsevier, 2018, 2018, s. 448-451 [cit. 2022-02-05]. ISBN 9780128122006. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.96026-4
65. BRISCOE, James a Oscar MARÍN. Looking at neurodevelopment through a big data lens. *Science* [online]. 2020, 369(6510) [cit. 2022-07-28]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi: 10.1126/science.aaz8627
66. BRISKEN, Cathrin, Kathryn HESS a Rachel JEITZINER. Progesterone and Overlooked Endocrine Pathways in Breast Cancer Pathogenesis. *Endocrinology* [online]. 2015, 156(10), 3442-3450 [cit. 2022-08-07]. ISSN 0013-7227. Dostupné z: doi:10.1210/en.2015-1392
67. BROWN, T. M., P. S. ROSS a K. J. REIMER. Transplacental Transfer of Polychlorinated Biphenyls, Polybrominated Diphenylethers, and Organochlorine Pesticides in Ringed Seals (Pusa hispida). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* [online]. 2016, 70(1), 20-27 [cit. 2022-08-15]. ISSN 0090-4341. Dostupné z: doi:10.1007/s00244-015-0191-2
68. BRUCKER-DAVIS, F., K. WAGNER-MAHLER, I. DELATTRE, et al. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Human Reproduction* [online]. 2008, 23(8), 1708-1718 [cit. 2022-02-13]. ISSN 0268-1161. Dostupné z: doi: 10.1093/humrep/den186
69. BUCK LOUIS, Germaine M., C. Matthew PETERSON, Zhen CHEN, et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis. *Fertility and Sterility* [online]. 2013, 100(1), 162-169.e2 [cit. 2022-08-06]. ISSN 00150282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.026
70. BUHA DJORDJEVIC, Aleksandra, Evica ANTONIJEVIC, Marijana CURCIC, Vesna MILOVANOVIC a Biljana ANTONIJEVIC. Endocrine-disrupting mechanisms of polychlorinated biphenyls. *Current Opinion in Toxicology* [online]. 2020, 19, 42-49 [cit. 2022-02-13]. ISSN 24682020. Dostupné z: doi:10.1016/j.cotox.2019.10.006
71. BUHA DJORDJEVIC, Aleksandra, Evica ANTONIJEVIC, Marijana CURCIC, Vesna MILOVANOVIC a Biljana ANTONIJEVIC. Endocrine-disrupting mechanisms of polychlorinated biphenyls. *Current Opinion in Toxicology* [online]. 2020, 19, 42-49 [cit. 2022-08-02]. ISSN 24682020. Dostupné z: doi:10.1016/j.cotox.2019.10.006
72. BULUŞ, Ayşe Derya, Ali AŞCI, Pinar ERKEKOGLU, Aylin BALCI, Nesibe ANDIRAN a Belma KOÇER-GÜMÜŞEL. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicology*

Mechanisms and Methods [online]. 2016, 26(7), 493-500 [cit. 2022-04-24]. ISSN 1537-6516. Dostupné z: doi: 10.3109/15376516.2016.1158894

73. BURNEY, Richard O. a Linda C. GIUDICE. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility* [online]. 2012, 98(3), 511-519 [cit. 2022-08-06]. ISSN 00150282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
74. BURNS, Jane S., Mary M. LEE, Paige L. WILLIAMS, Susan A. KORRICK, Oleg SERGEYEV, Thuy LAM, Boris REVICH a Russ HAUSER. Associations of Peripubertal Serum Dioxin and Polychlorinated Biphenyl Concentrations with Pubertal Timing among Russian Boys. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2016, 124(11), 1801-1807 [cit. 2022-04-18]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/EHP154
75. BURSIAN, Steven J., John KERN, Richard E. REMINGTON, Jane E. LINK a Scott D. FITZGERALD. Dietary exposure of mink (Mustela vison) to fish from the upper Hudson River, New York, USA: Effects on reproduction and offspring growth and mortality. *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. 2013, 32(4), 780-793 [cit. 2022-08-14]. ISSN 07307268. Dostupné z: doi:10.1002/etc.2110
76. BUSTAMANTE-MONTES, L. P., M. A. HERNÁNDEZ-VALERO, D. FLORES-PIMENTEL, M. GARCÍA-FÁBILA, A. AMAYA-CHÁVEZ, D. B. BARR a V. H. BORJA-ABURTO. Prenatal exposure to phthalates is associated with decreased anogenital distance and penile size in male newborns. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* [online]. 2013, 4(4), 300-306 [cit. 2022-02-16]. ISSN 2040-1744. Dostupné z: doi: 10.1017/S2040174413000172
77. CAI, Hongquan, Weiwei ZHENG, Pai ZHENG, Shu WANG, Hui TAN, Gengsheng HE a Weidong QU. Human urinary/seminal phthalates or their metabolite levels and semen quality: A meta-analysis. *Environmental Research* [online]. 2015, 142, 486-494 [cit. 2022-02-18]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envres.2015.07.008
78. CAJTHAML, Tomáš a Zdena HRSINOVÁ KŘESINOVÁ. *Hormonální látky kolem nás: hrozba 21. století* [online]. Academia, 30 s. [cit. 2021-7-30]. Dostupné z: https://www.academia.cz/uploads/media/preview/0001/04/80370e8318cfd36023c256ba77ab4af049059848.pdf)
79. CALVERT, Leah, Mark P. GREEN, Geoffry N. DE IULIIS, et al. Assessment of the Emerging Threat Posed by Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances to Male Reproduction in Humans. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2022, 12 [cit. 2022-08-02]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2021.799043
80. CAMACHO, María, Luis D. BOADA, Jorge ORÓS, Pascual CALABUIG, Manuel ZUMBADO a Octavio P. LUZARDO. Comparative study of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in plasma of Eastern Atlantic juvenile and adult nesting loggerhead sea turtles (Caretta caretta). *Marine Pollution Bulletin* [online]. 2012, 64(9), 1974-1980 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0025326X. Dostupné z: doi:10.1016/j.marpolbul.2012.06.002
81. CAMACHO, María, Octavio P. LUZARDO, Luis D. BOADA, Luis F. LÓPEZ JURADO, María MEDINA, Manuel ZUMBADO a Jorge ORÓS. Potential adverse health effects of persistent organic pollutants on sea turtles: Evidences from a cross-sectional study on Cape Verde loggerhead sea turtles. *Science of The Total Environment* [online]. 2013, 458-460, 283-289 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2013.04.043

82. CAO, Lin-Ying, Xiao-Min REN, Chuan-Hai LI, Jing ZHANG, Wei-Ping QIN, Yu YANG, Bin WAN a Liang-Hong GUO. Bisphenol AF and Bisphenol B Exert Higher Estrogenic Effects than Bisphenol A via G Protein-Coupled Estrogen Receptor Pathway. *Environmental Science & Technology* [online]. 2017, 51(19), 11423-11430 [cit. 2022-08-01]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/acs.est.7b03336
83. CAO, Miaofeng, Wuye PAN, Xueyou SHEN, Chunming LI, Jianhong ZHOU a Jing LIU. Urinary levels of phthalate metabolites in women associated with risk of premature ovarian failure and reproductive hormones. *Chemosphere* [online]. 2020, 242 [cit. 2022-04-24]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2019.125206
84. CAPORALE, Nicolò, Michelle LEEMANS, Lina BIRGERSSON, et al. From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science* [online]. 2022, 375(6582) [cit. 2022-07-28]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi: 10.1126/science.abe8244
85. CARBONE, P., F. GIORDANO, F. NORI, A. MANTOVANI, D. TARUSCIO, L. LAURIA a I. FIGÀ-TALAMANCA. Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reproductive Toxicology* [online]. 2006, 22(1), 8-12 [cit. 2022-02-13]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi:10.1016/j.reprotox.2006.01.006
86. CARDENAS, Andres, Marie-France HIVERT, Diane R. GOLD, et al. Associations of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances With Incident Diabetes and Microvascular Disease. *Diabetes Care* [online]. 2019, 42(9), 1824-1832 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/dc18-2254
87. CARGNELUTTI, Francesco, Andrea DI NISIO, Francesco PALLOTTI, Iva SABOVIC, Matteo SPAZIANI, Maria Grazia TARSITANO, Donatella PAOLI a Carlo FORESTA. Effects of endocrine disruptors on fetal testis development, male puberty, and transition age. *Endocrine* [online]. 2021, 72(2), 358-374 [cit. 2022-02-16]. ISSN 1355-008X. Dostupné z: doi:10.1007/s12020-020-02436-9
88. CARMICHAEL, Mikaeli Anne, Rebecca Louise THOMSON, Lisa Jane MORAN a Thomas Philip WYCHERLEY. The Impact of Menstrual Cycle Phase on Athletes' Performance: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2021, 18(4) [cit. 2022-04-22]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi: 10.3390/ijerph18041667
89. CARNEVALI, Oliana, Stefania SANTANGELI, Isabel FORNER-PIQUER, Danilo BASILI a Francesca MARADONNA. Endocrine-disrupting chemicals in aquatic environment: what are the risks for fish gametes?. *Fish Physiology and Biochemistry* [online]. 2018, 44(6), 1561-1576 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0920-1742. Dostupné z: doi:10.1007/s10695-018-0507-z
90. CARPENTER, David O. a Peter D. SLY. Environmental chemicals as endocrine disruptors. *Reviews on Environmental Health* [online]. 2016, 31(4) [cit. 2022-08-02]. ISSN 2191-0308. Dostupné z: doi:10.1515/reveh-2016-0064
91. CASTELLINI, Chiara, Maria TOTARO, Antonio PARISI, et al. Bisphenol A and Male Fertility: Myths and Realities. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2020, 11 [cit. 2022-02-18]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi: 10.3389/fendo.2020.00353
92. CASTELLINI, Chiara, Maria TOTARO, Antonio PARISI, et al. Bisphenol A and Male Fertility: Myths and Realities. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2020, 11 [cit. 2022-07-30]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi: 10.3389/fendo.2020.00353

93. CERUNDOLO, Rosario, Michael H. COURT, Qin HAO a Kathryn E. MICHEL. Identification and concentration of soy phytoestrogens in commercial dog foods. *American Journal of Veterinary Research* [online]. 2004, 65(5), 592-596 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0002-9645. Dostupné z: doi:10.2460/ajvr.2004.65.592
94. CIESIELSKI, Tomasz M., Ingunn Tjelta HANSEN, Jenny BYTINGSVIK, Martin HANSEN, Elisabeth LIE, Jon AARS, Bjørn M. JENSSEN a Bjarne STYRISHAVE. Relationships between POPs, biometrics and circulating steroids in male polar bears (Ursus maritimus) from Svalbard. *Environmental Pollution* [online]. 2017, 230, 598-608 [cit. 2022-08-15]. ISSN 02697491. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2017.06.095
95. COBELLIS, Luigi, Nicola COLACURCI, Elisabetta TRABUCCO, Carmen CARPENTIERO a Lucia GRUMETTO. Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomedical Chromatography* [online]. 2009, 23(11), 1186-1190 [cit. 2022-08-06]. ISSN 02693879. Dostupné z: doi:
96. COHN, Barbara A, Piera M CIRILLO a Mary Beth TERRY. DDT and Breast Cancer: Prospective Study of Induction Time and Susceptibility Windows. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2019, 111(8), 803-810 [cit. 2022-08-07]. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djy198
97. COHN, Barbara A., Michele LA MERRILL, Nickilou Y. KRIGBAUM, Gregory YEH, June-Soo PARK, Lauren ZIMMERMANN a Piera M. CIRILLO. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2015, 100(8), 2865-2872 [cit. 2022-08-07]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2015-1841
98. COHN, Barbara A., Piera M. CIRILLO a Roberta E. CHRISTIANSON. Prenatal DDT Exposure and Testicular Cancer: A Nested Case-Control Study. *Archives of Environmental & Occupational Health* [online]. 2010, 65(3), 127-134 [cit. 2022-04-21]. ISSN 1933-8244. Dostupné z: doi: 10.1080/19338241003730887
99. COMBRINK, Xander, Jan L. KORRÛBEL, Robert KYLE, Ricky TAYLOR a Perran ROSS. Evidence of a Declining Nile Crocodile (Crocodylus niloticus) Population at Lake Sibaya, South Africa. *South African Journal of Wildlife Research* [online]. 2011, 41(2), 145-157 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0379-4369. Dostupné z: doi:10.3957/056.041.0201
100. CONWAY, Baqiyyah, Karen E. INNES a Dustin LONG. Perfluoroalkyl substances and beta cell deficient diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* [online]. 2016, 30(6), 993-998 [cit. 2022-08-13]. ISSN 10568727. Dostupné z: doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.05.001
101. CUVILLIER-HOT, Virginie a Alain LENOIR. Invertebrates facing environmental contamination by endocrine disruptors: Novel evidences and recent insights. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 2020, 504 [cit. 2022-08-14]. ISSN 03037207. Dostupné z: doi:10.1016/j.mce.2020.110712
102. DAIRKEE, Shanaz H., Junhee SEOK, Stacey CHAMPION, Aejaz SAYEED, Michael MINDRINOS, Wenzhong XIAO, Ronald W. DAVIS a William H. GOODSON. Bisphenol A Induces a Profile of Tumor Aggressiveness in High-Risk Cells from Breast Cancer Patients. *Cancer Research* [online]. 2008, 68(7), 2076-2080 [cit. 2022-08-08]. ISSN 0008-5472. Dostupné z: doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6526
103. DANJOU, Aurélie Marcelle Nicole, Thomas COUDON, Delphine PRAUD, et al. Long-term airborne dioxin exposure and breast cancer risk in a case-control study nested within the French E3N prospective cohort. *Environment*

International [online]. 2019, 124, 236-248 [cit. 2022-08-07]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2019.01.001

104. DANN, Andrea B. a Alice HONTELA. Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *Journal of Applied Toxicology* [online]. 2011, 31(4), 285-311 [cit. 2022-08-02]. ISSN 0260437X. Dostupné z: doi:10.1002/jat.1660
105. DARBRE, Philippa D. a Graeme WILLIAMS. Endocrine Disruption and Cancer of Reproductive Tissues. *Endocrine Disruption and Human Health* [online]. Elsevier, 2015, 2015, s. 177-200 [cit. 2022-04-21]. ISBN 9780128011393. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801139-3.00010-7
106. DARBRE, Philippa D. Endocrine Disruption and Female Reproductive Health. *Endocrine Disruption and Human Health* [online]. Elsevier, 2015, 2015, s. 143-158 [cit. 2022-04-23]. ISBN 9780128011393. Dostupné z: doi: 10.1016/B978-0-12-801139-3.00008-9
107. DARBRE, Philippa D. Endocrine Disruptors and Obesity. *Current Obesity Reports* [online]. 2017, 6(1), 18-27 [cit. 2022-08-12]. ISSN 2162-4968. Dostupné z: doi:10.1007/s13679-017-0240-4
108. DARNERUD, P.O., S. LIGNELL, A. GLYNN, M. AUNE, A. TÖRNKVIST a Mats STRIDSBERG. POP levels in breast milk and maternal serum and thyroid hormone levels in mother–child pairs from Uppsala, Sweden. *Environment International* [online]. 2010, 36(2), 180-187 [cit. 2022-08-10]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2009.11.001
109. DAVEY, Rachel A.; GROSSMANN, Mathis. Androgen receptor structure, function and biology: from bench to bedside. *The clinical biochemist reviews*, 2016, 37.1: 3. Dostupné z: PMID: 27057074
110. DE COCK, Marijke, Michiel R DE BOER, Marja LAMOREE, Juliette LEGLER a Margot VAN DE BOR. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to thyroid hormone levels in infants – a Dutch prospective cohort study. *Environmental Health* [online]. 2014, 13(1) [cit. 2022-08-10]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi:10.1186/1476-069X-13-106¨
111. DE FALCO, Maria, Maurizio FORTE a Vincenza LAFORGIA. Estrogenic and anti-androgenic endocrine disrupting chemicals and their impact on the male reproductive system. *Frontiers in Environmental Science* [online]. 2015, 3 [cit. 2022-08-02]. ISSN 2296-665X. Dostupné z: doi:10.3389/fenvs.2015.00003
112. DE FILIPPIS, Elena, Ting LI, Evan David ROSEN a Angel NADAL. Exposure of adipocytes to bisphenol-A in vitro interferes with insulin action without enhancing adipogenesis. *PLOS ONE* [online]. 2018, 13(8) [cit. 2022-07-30]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0201122
113. DE SOLLA, Shane R., Pamela A. MARTIN, Kimberly J. FERNIE, Brad J. PARK a Gregory MAYNE. EFFECTS OF ENVIRONMENTALLY RELEVANT CONCENTRATIONS OF ATRAZINE ON GONADAL DEVELOPMENT OF SNAPPING TURTLES (CHELYDRA SERPENTINA). *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. 2006, 25(2), 05-165R [cit. 2022-08-14]. ISSN 0730-7268. Dostupné z: doi:10.1897/05-165R.1
114. DEFLORIO-BARKER, Stephanie A. a Mary E. TURYK. Associations between bone mineral density and urinary phthalate metabolites among post-menopausal women: a cross-sectional study of NHANES data 2005–2010. *International Journal of Environmental Health Research* [online]. 2015, 26(3), 326-345 [cit. 2022-08-12]. ISSN 0960-3123. Dostupné z: doi:10.1080/09603123.2015.1111312

115. DEIERLEIN, Andrea L., Mary S. WOLFF, Ashley PAJAK, et al. Phenol Concentrations During Childhood and Subsequent Measures of Adiposity Among Young Girls. *American Journal of Epidemiology* [online]. 2017, 186(5), 581-592 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0002-9262. Dostupné z: doi:10.1093/aje/kwx136
116. DELBES, G., M. BLÁZQUEZ, J.I. FERNANDINO, et al. Effects of endocrine disrupting chemicals on gonad development: Mechanistic insights from fish and mammals. *Environmental Research* [online]. 2022, 204 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2021.112040
117. DEN HOND, Elly, Willem DHOOGE, Liesbeth BRUCKERS, et al. Internal exposure to pollutants and sexual maturation in Flemish adolescents. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* [online]. 2011, 21(3), 224-233 [cit. 2022-04-18]. ISSN 1559-0631. Dostupné z: doi: 10.1038/jes.2010.2
118. DEN HOND, Elly, Willem DHOOGE, Liesbeth BRUCKERS, et al. Internal exposure to pollutants and sexual maturation in Flemish adolescents. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* [online]. 2011, 21(3), 224-233 [cit. 2022-04-24]. ISSN 1559-0631. Dostupné z: doi:10.1038/jes.2010.2
119. DENHAM, Melinda, Lawrence M. SCHELL, Glenn DEANE, Mia V. GALLO, Julia RAVENSCROFT a Anthony P. DECAPRIO. Relationship of Lead, Mercury, Mirex, Dichlorodiphenyldichloroethylene, Hexachlorobenzene, and Polychlorinated Biphenyls to Timing of Menarche Among Akwesasne Mohawk Girls. *Pediatrics* [online]. 2005, 115(2), e127-e134 [cit. 2022-04-24]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: doi:10.1542/peds.2004-1161
120. DENISON, Michael S. a Scott R. NAGY. Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by Structurally Diverse Exogenous and Endogenous Chemicals. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* [online]. 2003, 43(1), 309-334 [cit. 2022-02-07]. ISSN 0362-1642. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.135828
121. DESALEGN, Anteneh Assefa, Nina ISZATT, Hein STIGUM, Tina K. JENSEN a Merete EGGESBØ. A case-cohort study of perinatal exposure to potential endocrine disrupters and the risk of cryptorchidism in the Norwegian HUMIS study. *Environment International* [online]. 2021, 157 [cit. 2022-02-14]. ISSN 01604120. Dostupné z: 10.1016/j.envint.2021.106815
122. DETRAIT, Eric R., Timothy M. GEORGE, Heather C. ETCHEVERS, John R. GILBERT, Michel VEKEMANS a Marcy C. SPEER. Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicology and Teratology* [online]. 2005, 27(3), 515-524 [cit. 2022-07-28]. ISSN 08920362. Dostupné z: doi: 10.1016/j.ntt.2004.12.007
123. DI CIAULA, Agostino, Leonilde BONFRATE, Marica NOVIELLO a Piero PORTINCASA. Thyroid Function: a Target for Endocrine Disruptors, Air Pollution, and Radiofrequencies. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* [online]. 2021, 21 [cit. 2022-04-03]. ISSN 18715303. Dostupné z: doi: 10.2174/1871530321666210909115040
124. DI NISIO, Andrea, Iva SABOVIC, Umberto VALENTE, et al. Endocrine Disruption of Androgenic Activity by Perfluoroalkyl Substances: Clinical and Experimental Evidence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2019, 104(4), 1259-1271 [cit. 2022-04-16]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi: 10.1210/jc.2018-01855
125. DI NISIO, Andrea, Iva SABOVIC, Umberto VALENTE, et al. Endocrine Disruption of Androgenic Activity by Perfluoroalkyl Substances: Clinical and Experimental Evidence. *The Journal of Clinical Endocrinology &*

Metabolism [online]. 2019, 104(4), 1259-1271 [cit. 2022-04-18]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi: 10.1210/jc.2018-01855

126. DI NISIO, Andrea, Maria Santa ROCCA, Luca DE TONI, et al. Endocrine disruption of vitamin D activity by perfluoro-octanoic acid (PFOA). *Scientific Reports* [online]. 2020, 10(1) [cit. 2022-08-12]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: https://www.nature.com/articles/s41598-020-74026-8
127. DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia a Andrea DUNAIF. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocrine Reviews* [online]. 2012, 33(6), 981-1030 [cit. 2022-08-06]. ISSN 0163-769X. Dostupné z: doi:10.1210/er.2011-1034
128. DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia, Jean-Pierre BOURGUIGNON, Linda C. GIUDICE, Russ HAUSER, Gail S. PRINS, Ana M. SOTO, R. Thomas ZOELLER a Andrea C. GORE. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* [online]. 2009, 30(4), 293-342 [cit. 2021-7-29]. ISSN 0163-769X. Dostupné z: doi:10.1210/er.2009-0002
129. DIETZ, Rune, Jean-Pierre DESFORGES, Kim GUSTAVSON, Frank F. RIGÉT, Erik W. BORN, Robert J. LETCHER a Christian SONNE. Immunologic, reproductive, and carcinogenic risk assessment from POP exposure in East Greenland polar bears (Ursus maritimus) during 1983–2013. *Environment International* [online]. 2018, 118, 169-178 [cit. 2022-08-15]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2018.05.020
130. DING, Don, Lei XU, Hong FANG, et al. The EDKB: an established knowledge base for endocrine disrupting chemicals. *BMC Bioinformatics* [online]. 2010, 11(S6) [cit. 2021-7-29]. ISSN 1471-2105. Dostupné z: doi: 10.1186/1471-2105-11-S6-S5
131. DING, Don, Lei XU, Hong FANG, et al. The EDKB: an established knowledge base for endocrine disrupting chemicals. *BMC Bioinformatics* [online]. 2010, 11(S6) [cit. 2022-08-14]. ISSN 1471-2105. Dostupné z: https://rdcu.be/cTDpZ
132. DING, Guodong, Jing YU, Limei CHEN, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and thyroid hormones in cord blood. *Environmental Pollution* [online]. 2017, 229, 489-495 [cit. 2022-08-11]. ISSN 02697491. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2017.05.065
133. DING, Ning, Siobán D HARLOW, John F RANDOLPH JR, Rita LOCH-CARUSO a Sung Kyun PARK. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and their effects on the ovary. *Human Reproduction Update* [online]. 2020, 26(5), 724-752 [cit. 2022-02-17]. ISSN 1355-4786. Dostupné z: doi: 10.1093/humupd/dmaa018
134. DING, Ning, Siobán D HARLOW, John F RANDOLPH, Antonia M CALAFAT, Bhramar MUKHERJEE, Stuart BATTERMAN, Ellen B GOLD a Sung Kyun PARK. Associations of Perfluoroalkyl Substances with Incident Natural Menopause: The Study of Women's Health Across the Nation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2020, 105(9), e3169-e3182 [cit. 2022-04-24]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/clinem/dgaa303
135. DIRTU, Alin C., Tinne GEENS, Eveline DIRINCK, Govindan MALARVANNAN, Hugo NEELS, Luc VAN GAAL, Philippe G. JORENS a Adrian COVACI. Phthalate metabolites in obese individuals undergoing weight loss: Urinary levels and estimation of the phthalates daily intake. *Environment International* [online]. 2013, 59, 344-353 [cit. 2022-08-11]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2013.06.023

136. DISHAW, Laura V, Laura J MACAULAY, Simon C ROBERTS a Heather M STAPLETON. Exposures, mechanisms, and impacts of endocrine-active flame retardants. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. 2014, 19, 125-133 [cit. 2022-08-02]. ISSN 14714892. Dostupné z: doi:10.1016/j.coph.2014.09.018
137. DOCQUIER, Aurélie, Aurélie GARCIA, Julien SAVATIER, et al. Negative Regulation of Estrogen Signaling by ERβ and RIP140 in Ovarian Cancer Cells. *Molecular Endocrinology* [online]. 2013, 27(9), 1429-1441 [cit. 2021-7-29]. ISSN 0888-8809. Doi: 10.1210/me.2012-1351
138. DONAT-VARGAS, Carolina, Agneta ÅKESSON, Marika BERGLUND, Anders GLYNN, Alicja WOLK a Maria KIPPLER. Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and risk of breast, endometrial and ovarian cancer in a prospective cohort. *British Journal of Cancer* [online]. 2016, 115(9), 1113-1121 [cit. 2022-08-08]. ISSN 0007-0920. Dostupné z: doi:https://www.nature.com/articles/bjc2016282
139. DORMAN, David C., Weihsueh CHIU, Barbara F. HALES, et al. Systematic reviews and meta-analyses of human and animal evidence of prenatal diethylhexyl phthalate exposure and changes in male anogenital distance. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* [online]. 2018, 21(4), 207-226 [cit. 2022-02-16]. ISSN 1093-7404. Dostupné z: doi: 10.1080/10937404.2018.1505354
140. DUAN, Yishuang, Yiming YAO, Bin WANG, Liping HAN, Lei WANG, Hongwen SUN a Liming CHEN. Association of urinary concentrations of bisphenols with type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Environmental Pollution* [online]. 2018, 243, 1719-1726 [cit. 2022-08-13]. ISSN 02697491. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2018.09.093
141. DURMAZ, E, A ASCI, P ERKEKOGLU, A BALCI, I BIRCAN a B KOÇER-GUMUSEL. Urinary bisphenol A levels in Turkish girls with premature thelarche. *Human & Experimental Toxicology* [online]. 2018, 37(10), 1007-1016 [cit. 2022-04-24]. ISSN 0960-3271. Dostupné z: doi:10.1177/0960327118756720
142. ELLIOTT, John E., David Anthony KIRK, Pamela A. MARTIN, et al. Effects of halogenated contaminants on reproductive development in wild mink (Neovison vison) from locations in Canada. *Ecotoxicology* [online]. 2018, 27(5), 539-555 [cit. 2022-08-15]. ISSN 0963-9292. Dostupné z: doi: 10.1007/s10646-018-1926-4
143. ENCARNAÇÃO, Telma, Alberto ACC PAIS, Maria G CAMPOS a Hugh D BURROWS. Endocrine disrupting chemicals: Impact on human health, wildlife and the environment. *Science Progress* [online]. 2019, 102(1), 3-42 [cit. 2022-08-01]. ISSN 0036-8504. Dostupné z: doi:10.1177/0036850419826802
144. ERKIN-CAKMAK, Ayca, Kim G. HARLEY, Jonathan CHEVRIER, Asa BRADMAN, Katherine KOGUT, Karen HUEN a Brenda ESKENAZI. In Utero and Childhood Polybrominated Diphenyl Ether Exposures and Body Mass at Age 7 Years: The CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2015, 123(6), 636-642 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.1408417
145. ESCOBAR, Gabriella Morreale de, María Jesús OBREGÓN a Francisco Escobar del REY. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2004, 18(2), 225-248 [cit. 2022-08-09]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2004.03.012

146. Eskenazi B, Warner M, Brambilla P, Signorini S, Ames J, Mocarelli P. The Seveso accident: A look at 40 years of health research and beyond. *Environ Int*. 2018;121(Pt 1):71-84. doi: 10.1016/j.envint.2018.08.051
147. ESKENAZI, Brenda, Jonathan CHEVRIER, Lisa Goldman ROSAS, et al. The Pine River Statement: Human Health Consequences of DDT Use. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2009, 117(9), 1359-1367 [cit. 2022-08-01]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.11748
148. ESKENAZI, Brenda, Marcella WARNER, Amy R. MARKS, et al. Serum Dioxin Concentrations and Age at Menopause. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2005, 113(7), 858-862 [cit. 2022-04-24]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.7820
149. ETZEL, Ruth A. Foreword: Endocrine Disrupting Chemicals in Consumer Products. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* [online]. 2017, 47(5), 105-106 [cit. 2022-07-19]. ISSN 15385442. Dostupné z: doi:10.1016/j.cppeds.2017.04.003
150. EVE, Louisane, Béatrice FERVERS, Muriel LE ROMANCER a Nelly ETIENNE-SELLOUM. Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Risk of Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, 21(23) [cit. 2022-08-07]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21239139
151. EVE, Louisane, Béatrice FERVERS, Muriel LE ROMANCER a Nelly ETIENNE-SELLOUM. Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Risk of Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, 21(23) [cit. 2022-08-07]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21239139
152. EZECHIÁŠ, Martin. *Látky s endokrinně disruptivním účinkem v životním prostředí*. Praha, 2017. Disertační práce. Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce Tomáš Cajthaml. [cit. 2021-07-04]. Dostupné z: https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/33323/140056388.pdf?sequence=1&isAllowed=y
153. FASSLER, Cecily S., Sara E. PINNEY, Changchun XIE, Frank M. BIRO a Susan M. PINNEY. Complex relationships between perfluorooctanoate, body mass index, insulin resistance and serum lipids in young girls. *Environmental Research* [online]. 2019, 176 [cit. 2022-08-13]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2019.108558
154. FEHER, Joseph. The Thyroid Gland. *Quantitative Human Physiology* [online]. Elsevier, 2012, 2012, s. 883-894 [cit. 2022-02-04]. ISBN 9780128008836. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-800883-6.00086-0
155. FENG, Yan, Qi FENG, Hongmei QU, Xinna SONG, Jianwei HU, Xiaomeng XU, Li ZHANG a Shaohua YIN. Stress adaptation is associated with insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus. *Nutrition & Diabetes* [online]. 2020, 10(1) [cit. 2022-08-13]. ISSN 2044-4052. Dostupné z: doi:10.1038/s41387-020-0107-8
156. FÉNICHEL, Patrick a Nicolas CHEVALIER. Is Testicular Germ Cell Cancer Estrogen Dependent? The Role of Endocrine Disrupting Chemicals. *Endocrinology* [online]. 2019, 160(12), 2981-2989 [cit. 2022-01-21]. ISSN 1945-7170. Dostupné z: doi: 10.1210/en.2019-00486
157. FERNÁNDEZ, Mariana F., Juan P. ARREBOLA, Inmaculada JIMÉNEZ-DÍAZ, José María SÁENZ, José Manuel MOLINA-MOLINA, Oscar BALLESTEROS, Andreas KORTENKAMP a Nicolás OLEA. Bisphenol A and other phenols in

human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias. *Reproductive Toxicology* [online]. 2016, 59, 89-95 [cit. 2022-02-15]. ISSN 08906238. Dostupné z: 10.1016/j.reprotox.2015.11.002

158. FERRO, Roberto, Arvin PARVATHANENI, Sachin PATEL a Pramil CHERIYATH. Pesticides and Breast Cancer. *Advances in Breast Cancer Research* [online]. 2012, 01(03), 30-35 [cit. 2022-08-07]. ISSN 2168-1589. Dostupné z: https://www.scirp.org/html/23578.html
159. FINK, Cornelia, Nelli BAAL, Jochen WILHELM, et al. On the origin of germ cell neoplasia in situ: Dedifferentiation of human adult Sertoli cells in cross talk with seminoma cells in vitro. *Neoplasia* [online]. 2021, 23(7), 731-742 [cit. 2022-04-19]. ISSN 14765586. Dostupné z: doi: 10.1016/j.neo.2021.05.008
160. FISHER, B.G., A. THANKAMONY, I.A. HUGHES, K.K. ONG, D.B. DUNGER a C.L. ACERINI. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Human Reproduction* [online]. 2016, 31(11), 2642-2650 [cit. 2022-02-17]. ISSN 0268-1161. Dostupné z: doi: 10.1093/humrep/dew196
161. FISHER, J. S. Human 'testicular dysgenesis syndrome': a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Human Reproduction* [online]. 2003, 18(7), 1383-1394 [cit. 2022-02-12]. ISSN 1460-2350. Dostupné z: doi: 10.1093/humrep/deg273
162. FOLLAND, William R., John L. NEWSTED, Scott D. FITZGERALD, et al. Growth and reproductive effects from dietary exposure to Aroclor 1268 in mink (Neovison vison), a surrogate model for marine mammals. *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. 2016, 35(3), 604-618 [cit. 2022-08-15]. ISSN 07307268. Dostupné z: doi:10.1002/etc.3201
163. FORAN, Terri. A Tale of Two Hormones. *Fertility & Reproduction* [online]. 2019, 01(01), 39-42 [cit. 2021-7-29]. ISSN 2661-3182. Dostupné z: doi:10.1142/S2661318219500026
164. FORTENBERRY, Gamola Z., Howard HU, Mary TURYK, Dana Boyd BARR a John D. MEEKER. Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999–2002. *Science of The Total Environment* [online]. 2012, 424, 351-355 [cit. 2022-08-11]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2012.02.039
165. FREDERIKSEN, H., K. SØRENSEN, A. MOURITSEN, et al. High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls. *International Journal of Andrology* [online]. 2012, 35(3), 216-226 [cit. 2022-04-24]. ISSN 01056263. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2605.2012.01260.x
166. FUDVOYE, Julie, David LOPEZ-RODRIGUEZ, Delphine FRANSSEN a Anne-Simone PARENT. Endocrine disrupters and possible contribution to pubertal changes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2019, 33(3) [cit. 2022-04-23]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2019.101300
167. FUENTES, Nathalie a Patricia SILVEYRA. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Intracellular Signalling Proteins* [online]. Elsevier, 2019, s. 135-170 [cit. 2021-7-26]. Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, 116. ISBN 9780128155615. Doi:10.1016/bs.apcsb.2019.01.001
168. FUJII-KURIYAMA, Y. a J. MIMURA. Molecular mechanisms of AhR functions in the regulation of cytochrome P450 genes. *Biochemical and Biophysical*

Research Communications [online]. 2005, 338(1), 311-317 [cit. 2022-02-07]. ISSN 0006291X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbrc.2005.08.162

169. FUJII-KURIYAMA, Yoshiaki a Kaname KAWAJIRI. Molecular mechanisms of the physiological functions of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor, a multifunctional regulator that senses and responds to environmental stimuli. *Proceedings of the Japan Academy, Series B* [online]. 2010, 86(1), 40-53 [cit. 2022-02-07]. ISSN 0386-2208. Dostupné z: doi:10.2183/pjab.86.40
170. FUJITA, Kazutoshi a Norio NONOMURA. Role of Androgen Receptor in Prostate Cancer: A Review. *The World Journal of Men's Health* [online]. 2019, 37(3) [cit. 2022-04-21]. ISSN 2287-4208. Dostupné z: doi: 10.5534/wjmh.180040
171. Furue M, Ishii Y, Tsukimori K, Tsuji G. Aryl Hydrocarbon Receptor and Dioxin-Related Health Hazards-Lessons from Yusho. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):708. doi: 10.3390/ijms22020708
172. FURUE, Masutaka, Takeshi UENOTSUCHI, Kazunori URABE, Takehiko ISHIKAWA a Masao KUWABARA. Overview of Yusho. *Journal of Dermatological Science Supplement* [online]. 2005, 1(1), S3-S10 [cit. 2021-7-26]. ISSN 15740757. Dostupné z: doi: 10.1016/j.descs.2005.03.002. Abstrakt databáze ScienceDirect
173. GAGNÉ, F., B. BOUCHARD, C. ANDRÉ, E. FARCY a M. FOURNIER. Evidence of feminization in wild Elliptio complanata mussels in the receiving waters downstream of a municipal effluent outfall. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* [online]. 2011, 153(1), 99-106 [cit. 2022-08-14]. ISSN 15320456. Dostupné z: doi:10.1016/j.cbpc.2010.09.002
174. GAJĘCKA, M. The effects of experimental administration of low doses of zearalenone on the histology of ovaries in pre-pubertal bitches. *Polish Journal of Veterinary Sciences* [online]. 2013, 16(2), 313-322 [cit. 2022-08-14]. ISSN 1505-1773. Dostupné z: doi:10.2478/pjvs-2013-0043
175. GANDAGLIA, Giorgio, Riccardo LENI, Freddie BRAY, et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *European Urology Oncology* [online]. 2021, 4(6), 877-892 [cit. 2022-04-21]. ISSN 25889311. Dostupné z: doi: 10.1016/j.euo.2021.09.006
176. GAO, Chong-Jing a Kurunthachalam KANNAN. Phthalates, bisphenols, parabens, and triclocarban in feminine hygiene products from the United States and their implications for human exposure. *Environment International* [online]. 2020, 136 [cit. 2022-08-06]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2020.105465
177. GARCÍA, Jessica, María I. VENTURA, Mar REQUENA, Antonio F. HERNÁNDEZ, Tesifón PARRÓN a Raquel ALARCÓN. Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. *Reproductive Toxicology* [online]. 2017, 71, 95-100 [cit. 2022-02-13]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi: 10.1016/j.reprotox.2017.04.011
178. GARCÍA-RODRÍGUEZ, J, M GARCÍA-MARTÍN, M NOGUERAS-OCAÑA, J DE DIOS LUNA-DEL-CASTILLO, M ESPIGARES GARCÍA, N OLEA a P LARDELLI-CLARET. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environmental Health Perspectives* [online]. 1996, 104(10), 1090-1095 [cit. 2022-02-13]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.961041090

179. GEBBINK, Wouter A., Rossana BOSSI, Frank F. RIGÉT, Aqqalu ROSING-ASVID, Christian SONNE a Rune DIETZ. Observation of emerging per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in Greenland marine mammals. *Chemosphere* [online]. 2016, 144, 2384-2391 [cit. 2022-08-15]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2015.10.116
180. GEENS, Tinne, Alin C. DIRTU, Eveline DIRINCK, Govindan MALARVANNAN, Luc VAN GAAL, Philippe G. JORENS a Adrian COVACI. Daily intake of bisphenol A and triclosan and their association with anthropometric data, thyroid hormones and weight loss in overweight and obese individuals. *Environment International* [online]. 2015, 76, 98-105 [cit. 2022-08-11]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2014.12.003
181. GEIGER, Sarah Dee, Ping YAO, Michael G. VAUGHN a Zhengmin QIAN. PFAS exposure and overweight/obesity among children in a nationally representative sample. *Chemosphere* [online]. 2021, 268 [cit. 2022-08-13]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:g/10.1016/j.chemosphere.2020.128852
182. GENOV, Tilen, Paul D. JEPSON, Jonathan L. BARBER, Ana HACE, Stefania GASPARI, Tina CENTRIH, Jan LESJAK a Polona KOTNJEK. Linking organochlorine contaminants with demographic parameters in free-ranging common bottlenose dolphins from the northern Adriatic Sea. *Science of The Total Environment* [online]. 2019, 657, 200-212 [cit. 2022-08-15]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2018.12.025
183. GHAYDA, Ramy Abou, Paige L. WILLIAMS, Jorge E. CHAVARRO, Jennifer B. FORD, Irene SOUTER, Antonia M. CALAFAT, Russ HAUSER a Lidia MÍNGUEZ-ALARCÓN. Urinary bisphenol S concentrations: Potential predictors of and associations with semen quality parameters among men attending a fertility center. *Environment International* [online]. 2019, 131 [cit. 2022-02-18]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envint.2019.105050
184. GHISARI, Mandana a Eva Cecilie BONEFELD-JORGENSEN. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicology Letters* [online]. 2009, 189(1), 67-77 [cit. 2022-08-11]. ISSN 03784274. Dostupné z: doi:10.1016/j.toxlet.2009.05.004
185. GIANNANDREA, Fabrizio, Donatella PAOLI, Irene FIG-TALAMANCA, Francesco LOMBARDO, Andrea LENZI a Loredana GANDINI. Effect of endogenous and exogenous hormones on testicular cancer: the epidemiological evidence. *The International Journal of Developmental Biology* [online]. 2013, 57(2-3-4), 255-263 [cit. 2022-04-20]. ISSN 0214-6282. Dostupné z: doi:10.1387/ijdb.130015fg
186. GIESY, J. P., L. A. FEYK, P. D. JONES, Kurunthachalam KANNAN a T. SANDERSON. Review of the effects of endocrine-disrupting chemicals in birds. *Pure and Applied Chemistry* [online]. 2003, 75(11-12), 2287-2303 [cit. 2022-08-14]. ISSN 1365-3075. Dostupné z: doi:10.1351/pac200375112287
187. GILBERTSON, Michael, Timothy KUBIAK, James LUDWIG a Glen FOX. Great lakes embryo mortality, edema, and deformities syndrome (GLEMEDS) in colonial fish-eating birds: Similarity to chick-edema disease. *Journal of Toxicology and Environmental Health* [online]. 1991, 33(4), 455-520 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0098-4108. Dostupné z: doi:10.1080/15287399109531538
188. GILBERTSON, Michael, Timothy KUBIAK, James LUDWIG a Glen FOX. Great lakes embryo mortality, edema, and deformities syndrome (GLEMEDS) in colonial fish-eating birds: Similarity to chick-edema disease. *Journal of*

Toxicology and Environmental Health [online]. 1991, 33(4), 455-520 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0098-4108. Dostupné z: doi:10.1080/15287399109531538

189. GLYNN, Anders, Marie AUNE, Ingrid NILSSON, Per Ola DARNERUD, Emma Halldin ANKARBERG, Anders BIGNERT a Ingrid NORDLANDER. Declining levels of PCB, HCB and p,p′-DDE in adipose tissue from food producing bovines and swine in Sweden 1991–2004. *Chemosphere* [online]. 2009, 74(11), 1457-1462 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2008.11.056
190. GOLDSTONE, Alexandra E., Zhen CHEN, Melissa J. PERRY, Kurunthachalam KANNAN a Germaine M. Buck LOUIS. Urinary bisphenol A and semen quality, the LIFE Study. *Reproductive Toxicology* [online]. 2015, 51, 7-13 [cit. 2022-02-18]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi: 10.1016/j.reprotox.2014.11.003
191. GOODMAN, J.E. a M.K. PETERSON. Bisphenol A. In: *Encyclopedia of Toxicology* [online]. Elsevier, 2014, 2014, s. 514-518 [cit. 2022-07-30]. ISBN 9780123864550. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-386454-3.00366-3
192. GOODYER, Cynthia G., Shirley POON, Katarina ALEKSA, et al. A Case–Control Study of Maternal Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposure and Cryptorchidism in Canadian Populations. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2017, 125(5) [cit. 2022-02-13]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/EHP522
193. GORE, A. C., V. A. CHAPPELL, S. E. FENTON, J. A. FLAWS, A. NADAL, G. S. PRINS, J. TOPPARI a R. T. ZOELLER. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews* [online]. 2015, 36(6), E1-E150 [cit. 2021-7-29]. ISSN 0163-769X. Dostupné z: doi: 10.1210/er.2015-1010
194. GORE, Andrea C., et al. Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs). *A guide for public interest organizations and policy-makers*, 2014, 21-22. Dostupné z: https://www.endocrine.org/~/media/endosociety/files/advocacy%20and%20outreach/important%20documents/introduction%20to%20endocrine%20disrupting%20chemicals.pdf
195. GOVERS, Luke C., Alesia P. HARPER, Bethany J. FINGER, Deidre M. MATTISKE, Andrew J. PASK a Mark P. GREEN. Atrazine induces penis abnormalities including hypospadias in mice. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* [online]. 2020, 11(3), 246-249 [cit. 2022-02-16]. ISSN 2040-1744. Dostupné z: doi: 10.1017/S2040174419000473
196. GOVERS, Luke C., Tiffany R. PHILLIPS, Deidre M. MATTISKE, et al. A critical role for estrogen signaling in penis development. *The FASEB Journal* [online]. 2019, 33(9), 10383-10392 [cit. 2022-04-15]. ISSN 0892-6638. Dostupné z: doi: 10.1096/fj.201802586RR
197. GREENSPAN, Louise C. a Mary M. LEE. Endocrine disrupters and pubertal timing. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* [online]. 2018, 25(1), 49-54 [cit. 2022-04-23]. ISSN 1752-296X. Dostupné z: doi:10.1097/MED.0000000000000377
198. GRILO, Tiago F. a Rui ROSA. Intersexuality in aquatic invertebrates: Prevalence and causes. *Science of The Total Environment* [online]. 2017, 592, 714-728 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2017.02.099
199. GRINDLER, Natalia M., Jenifer E. ALLSWORTH, George A. MACONES, Kurunthachalam KANNAN, Kimberly A. ROEHL, Amber R. COOPER a Cheryl S. ROSENFELD. Persistent Organic Pollutants and Early Menopause in U.S.

Women. *PLOS ONE* [online]. 2015, 10(1) [cit. 2022-04-24]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0116057

200. GRINDLER, Natalia M., Jenifer E. ALLSWORTH, George A. MACONES, Kurunthachalam KANNAN, Kimberly A. ROEHL, Amber R. COOPER a Cheryl S. ROSENFELD. Persistent Organic Pollutants and Early Menopause in U.S. Women. *PLOS ONE* [online]. 2015, 10(1) [cit. 2022-04-24]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0116057
201. GROEN, Afke a Christine NEUHOLD. *Endocrine disruptors* [online]. 13. 4. 2020, 38 [cit. 2022-08-15]. Dostupné z: https://recipes-project.eu/sites/default/files/2020-11/CS3_Endocrine%20Disruptors.pdf
202. GRÜN, Felix, Hajime WATANABE, Zamaneh ZAMANIAN, et al. Endocrine-Disrupting Organotin Compounds Are Potent Inducers of Adipogenesis in Vertebrates. *Molecular Endocrinology* [online]. 2006, 20(9), 2141-2155 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0888-8809. Dostupné z: doi:10.1210/me.2005-0367
203. GUILLETTE, Louis J., D. Andrew CRAIN, Mark P. GUNDERSON, Stefan A. E. KOOLS, Matthew R. MILNES, Edward F. ORLANDO, Andrew A. ROONEY a Allan R. WOODWARD. Alligators and Endocrine Disrupting Contaminants: A Current Perspective. *American Zoologist* [online]. 2000, 40(3), 438-452 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0003-1569. Dostupné z: doi:10.1093/icb/40.3.438
204. GUNDERSON, MP a LJ GUILLETTE. Alterations in development of reproductive and endocrine systems of wildlife populations exposed to endocrine-disrupting contaminants. *Reproduction* [online]. 2001, , 857-864 [cit. 2021-7-30]. ISSN 1470-1626. Dostupné z: doi: https://doi.org/10.1530/rep.0.1220857
205. GUO, Yueliang Leon, Ping-Chi HSU, Chao-Chin HSU a George H LAMBERT. Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *The Lancet* [online]. 2000, 356(9237), 1240-1241 [cit. 2022-02-18]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi: 10.1016/S0140-6736(00)02792-6
206. GUO, Zhizhun, Huiling QIU, Lingling WANG, Lijun WANG, Chonggang WANG, Meng CHEN a Zhenghong ZUO. Association of serum organochlorine pesticides concentrations with reproductive hormone levels and polycystic ovary syndrome in a Chinese population. *Chemosphere* [online]. 2017, 171, 595-600 [cit. 2022-08-06]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2016.12.127
207. GUSTAVSON, Lisa, Tomasz M. CIESIELSKI, Jenny BYTINGSVIK, Bjarne STYRISHAVE, Martin HANSEN, Elisabeth LIE, Jon AARS a Bjørn M. JENSSEN. Hydroxylated polychlorinated biphenyls decrease circulating steroids in female polar bears (Ursus maritimus). *Environmental Research* [online]. 2015, 138, 191-201 [cit. 2022-08-15]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2015.02.011
208. GÜTZKOW, Kristine Bjerve, Line Småstuen HAUG, Cathrine THOMSEN, Azemira SABAREDZOVIC, Georg BECHER a Gunnar BRUNBORG. Placental transfer of perfluorinated compounds is selective – A Norwegian Mother and Child sub-cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* [online]. 2012, 215(2), 216-219 [cit. 2022-08-10]. ISSN 14384639. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijheh.2011.08.011
209. GYAMFI, Cynthia, Ronald J. WAPNER a Mary E. D'ALTON. Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* [online]. 2009, 113(3), 702-707 [cit. 2022-08-09]. ISSN 0029-7844. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0b013e3181996fe5

210. H a W Diethylstilboestrol—A long-term legacy. Maturitas, 72(2), 108–112. doi:10.1016/j.maturitas.2012.03.002;
211. HAGIWARA, Hiromi, Toshinori SUGIZAKI, Yu TSUKAMOTO, Emi SENOH, Tadashi GOTO a Yoko ISHIHARA. Effects of alkylphenols on bone metabolism in vivo and in vitro. *Toxicology Letters* [online]. 2008, 181(1), 13-18 [cit. 2022-08-12]. ISSN 03784274. Dostupné z: doi:10.1016/j.toxlet.2008.06.863
212. HALLMANN, Caspar A., Ruud P. B. FOPPEN, Chris A. M. VAN TURNHOUT, Hans DE KROON a Eelke JONGEJANS. Declines in insectivorous birds are associated with high neonicotinoid concentrations. *Nature* [online]. 2014, 511(7509), 341-343 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature13531
213. HAN, Xue, Zhihong CUI, Niya ZHOU, et al. Urinary phthalate metabolites and male reproductive function parameters in Chongqing general population, China. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* [online]. 2014, 217(2-3), 271-278 [cit. 2022-02-18]. ISSN 14384639. Dostupné z: doi: 10.1016/j.ijheh.2013.06.006
214. HANNON, Patrick R. a Jodi A. FLAWS. The Effects of Phthalates on the Ovary. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2015, 6 [cit. 2022-08-02]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2015.00008
215. HANSON, Laura. *Our Stolen Future: A review* [online]. 2000 [cit. 2021-7-30]. Dostupné z: https://www.webpages.uidaho.edu/etox/resources/book_reviews/STOLEN2.PDF
216. HAO, Chan-juan, Xue-jia CHENG, Hong-fei XIA a Xu MA. The Endocrine Disruptor 4-Nonylphenol Promotes Adipocyte Differentiation and Induces Obesity in Mice. *Cellular Physiology and Biochemistry* [online]. 2012, 30(2), 382-394 [cit. 2022-08-13]. ISSN 1421-9778. Dostupné z: doi:10.1159/000339032
217. HARLEY, Kim G., Stephen A. RAUCH, Jonathan CHEVRIER, et al. Association of prenatal and childhood PBDE exposure with timing of puberty in boys and girls. *Environment International* [online]. 2017, 100, 132-138 [cit. 2022-04-24]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2017.01.003
218. HARRIS, R.M. a R.H. WARING. Diethylstilboestrol—A long-term legacy. *Maturitas* [online]. 2012, 72(2), 108-112 [cit. 2021-7-30]. ISSN 03785122. Dostupné z: doi: 10.1016/j.maturitas.2012.03.002
219. HARTMAN, Johan, Anders STRÖM a Jan-Åke GUSTAFSSON. Current concepts and significance of estrogen receptor β in prostate cancer. *Steroids* [online]. 2012, 77(12), 1262-1266 [cit. 2022-04-22]. ISSN 0039128X. Dostupné z: doi: 10.1016/j.steroids.2012.07.002
220. HASHEMIPOUR, Mahin, Roya KELISHADI, Mohammad Mehdi AMIN a Karim EBRAHIM. Is there any association between phthalate exposure and precocious puberty in girls?. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. 2018, 25(14), 13589-13596 [cit. 2022-04-24]. ISSN 0944-1344. Dostupné z: doi:10.1007/s11356-018-1567-4
221. HASS, Ulla, Julie BOBERG, Sofie CHRISTIANSEN, et al. Adverse effects on sexual development in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reproductive Toxicology* [online]. 2012, 34(2), 261-274 [cit. 2022-04-15]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi: 10.1016/j.reprotox.2012.05.090
222. HASSAN, Waseem, Hammad AHMED, Ghulam MURTAZA, Muhammad Ihtisham UMAR a Furqan Muhammad IQBAL. Role of Polychlorinated Biphenyls as EDCs in Metabolic Disorders. In: AKASH, Muhammad Sajid

Hamid, Kanwal REHMAN a Muhammad Zaffar HASHMI, ed. *Endocrine Disrupting Chemicals-induced Metabolic Disorders and Treatment Strategies* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2021, 2021-08-05, s. 161-174 [cit. 2022-08-13]. Emerging Contaminants and Associated Treatment Technologies. ISBN 978-3-030-45922-2. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-45923-9_11

223. HE, Keyan, Jiliang ZHANG a Zheng CHEN. Wpływ tributylocyny na przyjmowanie pokarmu i ekspresję neuropeptydów w mózgu szczurów. *Endokrynologia Polska* [online]. 2015, 65(6), 485-490 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0423-104X. Dostupné z: https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/38947
224. HE, Ting-Ting, An-Jun ZUO, Ji-Gang WANG a Peng ZHAO. Organochlorine pesticides accumulation and breast cancer: A hospital-based case–control study. *Tumor Biology* [online]. 2017, 39(5) [cit. 2022-08-07]. ISSN 1010-4283. Dostupné z: doi:10.1177/1010428317699114
225. HE, Ting-Ting, An-Jun ZUO, Ji-Gang WANG a Peng ZHAO. Organochlorine pesticides accumulation and breast cancer: A hospital-based case–control study. *Tumor Biology* [online]. 2017, 39(5) [cit. 2022-08-08]. ISSN 1010-4283. Dostupné z: doi:10.1177/1010428317699114
226. HEFFERNAN, A.L., T.K. CUNNINGHAM, D.S. DRAGE, et al. Perfluorinated alkyl acids in the serum and follicular fluid of UK women with and without polycystic ovarian syndrome undergoing fertility treatment and associations with hormonal and metabolic parameters. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* [online]. 2018, 221(7), 1068-1075 [cit. 2022-08-06]. ISSN 14384639. Dostupné z: doi:
227. HEINDEL, Jerrold J. a Bruce BLUMBERG. Environmental Obesogens: Mechanisms and Controversies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* [online]. 2019, 59(1), 89-106 [cit. 2022-08-12]. ISSN 0362-1642. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-pharmtox-010818-021304
228. HEINDEL, Jerrold J., Bruce BLUMBERG, Mathew CAVE, et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive Toxicology* [online]. 2017, 68, 3-33 [cit. 2022-08-12]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi:10.1016/j.reprotox.2016.10.001
229. HENLEY, Derek V., Natasha LIPSON, Kenneth S. KORACH a Clifford A. BLOCH. Prepubertal Gynecomastia Linked to Lavender and Tea Tree Oils. *New England Journal of Medicine* [online]. 2007, 356(5), 479-485 [cit. 2022-04-18]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi: 10.1056/NEJMoa064725
230. HERBST, Arthur L. Diethylstilbestrol (DES) Pregnancy Treatment: A Promising Widely Used Therapy with Unintended Adverse Consequences. *AMA Journal of Ethics* [online]. 2015, 17(9), 865-870 [cit. 2021-7-30]. ISSN 2376-6980. Dostupné z: doi: 10.1001/journalofethics.2015.17.9.mhst1-1509
231. HERBST, Arthur L., Howard ULFELDER a David C. POSKANZER. Adenocarcinoma of the Vagina - Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women. *New England Journal of Medicine* [online]. 1971, 22 April 1971, 284(16), 878-881 [cit. 2021-7-30]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM197104222841604
232. HERST, Pauline M., Jon AARS, Charles JOLY BEAUPARLANT, et al. Adipose Tissue Transcriptome Is Related to Pollutant Exposure in Polar Bear Mother–Cub Pairs from Svalbard, Norway. *Environmental Science & Technology* [online].

2020, 54(18), 11365-11375 [cit. 2022-08-15]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/acs.est.0c01920

233. HESS, Rex A. *Reproductive Biology and Endocrinology* [online]. 2003, 1(1), 1-14 [cit. 2022-02-12]. ISSN 14777827. Dostupné z: doi: 10.1186/1477-7827-1-52

234. HICKS, Keegan A., Meghan L. M. FUZZEN, Emily K. MCCANN, et al. Reduction of Intersex in a Wild Fish Population in Response to Major Municipal Wastewater Treatment Plant Upgrades. *Environmental Science & Technology* [online]. 2017, 51(3), 1811-1819 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/acs.est.6b05370

235. HINSON, J., RAVEN, P., a CHEW, S., *The Endocrine System: Systems of the Body Series* . 2nd Edition. Churchill Livingstone, 2010, s.4-6 ISBN 978-0-7020-3372-8.

236. HIROTA, Yoshio, Kyoichiro KATAOKA, Shoji TOKUNAGA, Tomio HIROHATA, Shiro SHINOHARA a Hiroshi TOKIWA. Association between blood polychlorinated biphenyl concentration and serum triglyceride level in chronic ?Yusho? (polychlorinated biphenyl poisoning) patients. *International Archives of Occupational and Environmental Health* [online]. 1993, 65(4), 221-225 [cit. 2021-7-29]. ISSN 0340-0131. Dostupné z: doi: 10.1007/BF00381194

237. HISADA, Aya, Kazuhisa SHIMODAIRA, Takashi OKAI, et al. Associations between levels of hydroxylated PCBs and PCBs in serum of pregnant women and blood thyroid hormone levels and body size of neonates. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* [online]. 2014, 217(4-5), 546-553 [cit. 2022-08-10]. ISSN 14384639. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijheh.2013.10.004

238. HITES, Ronald A. a Thomas M. HOLSEN. Temporal trends of PCBs and DDTs in Great Lakes fish compared to those in air. *Science of The Total Environment* [online]. 2019, 646, 1413-1418 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2018.07.351

239. HOBSON, Keith A. a Scott WILSON. The avian conservation crisis, Canada's international record, and the need for a new path forward. *Avian Conservation and Ecology* [online]. 2020, 15(2) [cit. 2022-08-14]. ISSN 1712-6568. Dostupné z: doi:10.5751/ACE-01756-150222

240. HOFFMAN, Kate, Julie A. SOSA a Heather M. STAPLETON. Do flame retardant chemicals increase the risk for thyroid dysregulation and cancer?. *Current Opinion in Oncology* [online]. 2017, 29(1), 7-13 [cit. 2022-08-11]. ISSN 1040-8746. Dostupné z:https://journals.lww.com/co-oncology/pages/articleviewer.aspx?year=2017&issue=01000&article=00003&type=Fulltext

241. HOLINKA, Christian F., Egon DICZFALUSY a Herjan J.T. COELINGH BENNINK. Estetrol: A unique steroid in human pregnancy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [online]. 2008, 110(1-2), 138-143 [cit. 2021-7-29]. ISSN 09600760. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.03.027

242. HOLMES, Adrianne K., Kathryn R. KOLLER, Stephanie M. KIESZAK, et al. Case–control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women. *International Journal of Circumpolar Health* [online]. 2014, 73(1) [cit. 2022-08-07]. ISSN 2242-3982. Dostupné z: doi:10.3402/ijch.v73.25760

243. HONG, So-hyeon, Yeon-Ah SUNG, Young Sun HONG, Eunhee HA, Kyungah JEONG, Hyewon CHUNG a Hyejin LEE. Urinary bisphenol A is associated with insulin resistance and obesity in reproductive-aged women. *Clinical*

Endocrinology [online]. 2017, 86(4), 506-512 [cit. 2022-08-13]. ISSN 03000664. Dostupné z: doi:10.1111/cen.13270

244. HONG, Yeon-Pyo a Yun-Jung YANG. Low-Dose Exposure to Bisphenol A in Early Life. In: ERKEKOGLU, Pinar a Belma KOCER-GUMUSEL, ed. *Bisphenol A Exposure and Health Risks* [online]. InTech, 2017, 2017-06-07 [cit. 2022-08-01]. ISBN 978-953-51-3217-2. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.68428
245. HOOPER, L., J.J. RYDER, M.S. KURZER, J.W. LAMPE, M.J. MESSINA, W.R. PHIPPS a A. CASSIDY. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* [online]. 2009, 15(4), 423-440 [cit. 2022-08-02]. ISSN 1460-2369. Dostupné z: doi:10.1093/humupd/dmp010
246. HOTCHKISS, A.K., L.G. PARKS-SALDUTTI, J.S. OSTBY, C. LAMBRIGHT, J. FURR, J.G. VANDENBERGH a L.E. GRAY. A Mixture of the "Antiandrogens" Linuron and Butyl Benzyl Phthalate Alters Sexual Differentiation of the Male Rat in a Cumulative Fashion1. *Biology of Reproduction* [online]. 2004, 71(6), 1852-1861 [cit. 2022-04-15]. ISSN 0006-3363. Dostupné z: doi:10.1095/biolreprod.104.031674
247. HSU, Chen-Chin, Mei-Lin M. YU, Yung-Cheng Joseph CHEN, Yue-Liang Leon GUO a Walter J. ROGAN. The Yu-cheng Rice Oil Poisoning Incident. SCHECTER, Arnold, ed. *Dioxins and Health* [online]. Boston, MA: Springer US, 1994, 1994, s. 661-684 [cit. 2021-7-30]. ISBN 978-1-4899-1464-4. Dostupné z: doi: 10.1007/978-1-4899-1462-0_20 Abstrakt databáze ScienceDirect
248. HU, Pan, Haley OVERBY, Emily HEAL, Shu WANG, Jiangang CHEN, Chwan-li SHEN a Ling ZHAO. Methylparaben and butylparaben alter multipotent mesenchymal stem cell fates towards adipocyte lineage. *Toxicology and Applied Pharmacology* [online]. 2017, 329, 48-57 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0041008X. Dostupné z: doi:10.1016/j.taap.2017.05.019
249. HU, Wen-Yang, Guang-Bin SHI, Dan-Ping HU, Jason L. NELLES a Gail S. PRINS. Actions of estrogens and endocrine disrupting chemicals on human prostate stem/progenitor cells and prostate cancer risk. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 2012, 354(1-2), 63-73 [cit. 2022-04-21]. ISSN 03037207. Dostupné z: doi: 10.1016/j.mce.2011.08.032
250. Hua, H., Zhang, H., Kong, Q. *et al.* Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer. *Exp Hematol Oncol* 7, 24 (2018). https://doi.org/10.1186/s40164-018-0116-7
251. HUANG, Han-Bin, Wen-Harn PAN, Jung-Wei CHANG, Hung-Che CHIANG, Yue Leon GUO, Jouni J.K. JAAKKOLA a Po-Chin HUANG. Does exposure to phthalates influence thyroid function and growth hormone homeostasis? The Taiwan Environmental Survey for Toxicants (TEST) 2013. *Environmental Research* [online]. 2017, 153, 63-72 [cit. 2022-08-11]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2016.11.014
252. HUANG, Po-Chin, Wan-Fen LI, Pao-Chi LIAO, Chien-Wen SUN, Eing-Mei TSAI a Shu-Li WANG. Risk for estrogen-dependent diseases in relation to phthalate exposure and polymorphisms of CYP17A1 and estrogen receptor genes. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. 2014, 21(24), 13964-13973 [cit. 2022-04-25]. ISSN 0944-1344. Dostupné z: doi:10.1007/s11356-014-3260-6
253. HUANG, Wenlong, Yuanfang HE, Jiefeng XIAO, Yuanni HUANG, Anna LI, Meirong HE a Kusheng WU. Risk of breast cancer and adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides: a

hospital-based case-control study in Chinese women. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. 2019, 26(31), 32128-32136 [cit. 2022-08-07]. ISSN 0944-1344. Dostupné z: doi:10.1007/s11356-019-06404-3

254. HUANG, Wenlong, Yuanfang HE, Jiefeng XIAO, Yuanni HUANG, Anna LI, Meirong HE a Kusheng WU. Risk of breast cancer and adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides: a hospital-based case-control study in Chinese women. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. 2019, 26(31), 32128-32136 [cit. 2022-08-08]. ISSN 0944-1344. Dostupné z: doi:10.1007/s11356-019-06404-3
255. HULÍN, I. et al.: *Patofyziológia*. 7. dopl. vyd. Bratislava: SAP, 2009. 1288 s. ISBN 978-80-8095-043.
256. HURLEY, Susan, Debbie GOLDBERG, June-Soo PARK, et al. A breast cancer case-control study of polybrominated diphenyl ether (PBDE) serum levels among California women. *Environment International* [online]. 2019, 127, 412-419 [cit. 2022-08-08]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2019.03.043
257. HURLEY, Susan, Debbie GOLDBERG, Miaomiao WANG, et al. Breast cancer risk and serum levels of per- and poly-fluoroalkyl substances: a case-control study nested in the California Teachers Study. *Environmental Health* [online]. 2018, 17(1) [cit. 2022-08-08]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi:10.1186/s12940-018-0426-6
258. HUTSON, John M., Ruili LI, Bridget R. SOUTHWELL, Don NEWGREEN a Mary COUSINERY. Regulation of testicular descent. *Pediatric Surgery International* [online]. 2015, 31(4), 317-325 [cit. 2022-02-12]. ISSN 0179-0358. Dostupné z: doi:10.1007/s00383-015-3673-4
259. HWANG, Moonyoung, Youngmee LEE, Kyungho CHOI a Choonghee PARK. Urinary 3-phenoxybenzoic acid levels and the association with thyroid hormones in adults: Korean National Environmental Health Survey 2012–2014. *Science of The Total Environment* [online]. 2019, 696 [cit. 2022-08-11]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2019.133920
260. CHAMORRO-GARCÍA, Raquel, Margaret SAHU, Rachelle J. ABBEY, Jhyme LAUDE, Nhieu PHAM a Bruce BLUMBERG. Transgenerational Inheritance of Increased Fat Depot Size, Stem Cell Reprogramming, and Hepatic Steatosis Elicited by Prenatal Exposure to the Obesogen Tributyltin in Mice. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2013, 121(3), 359-366 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.1205701
261. CHANG, Ling-Ling, Wan-Song A. WUN a Paulus S. WANG. In utero and neonate exposure to nonylphenol develops hyperadrenalism and metabolic syndrome later in life. I. First generation rats (F1). *Toxicology* [online]. 2012, 301(1-3), 40-49 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0300483X. Dostupné z: doi:10.1016/j.tox.2012.06.017
262. CHEN, Lian-hui, Jian-rong SHI, Yan-lan FANG, Li LIANG, Wan-qin CHEN a Xiao-zhen CHEN. Serum Bisphenol A Concentration and Premature Thelarche in Female Infants Aged 4-month to 2-year. *The Indian Journal of Pediatrics* [online]. 2015, 82(3), 221-224 [cit. 2022-04-24]. ISSN 0019-5456. Dostupné z: doi:10.1007/s12098-014-1548-7
263. CHEN, Yao, Yingcan WANG, Guodong DING, Ying TIAN, Zhijun ZHOU, Xiumin WANG, Lixiao SHEN a Hong HUANG. Association between bisphenol a exposure and idiopathic central precocious puberty (ICPP) among school-aged girls in Shanghai, China. *Environment International* [online]. 2018, 115, 410-416 [cit. 2022-04-24]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2018.02.041

264. CHIAMOLERA, Maria I., Aniket R. SIDHAYE, Shunichi MATSUMOTO, Qiyi HE, Koshi HASHIMOTO, Tania M. ORTIGA-CARVALHO a Fredric E. WONDISFORD. Fundamentally Distinct Roles of Thyroid Hormone Receptor Isoforms in a Thyrotroph Cell Line Are due to Differential DNA Binding. *Molecular Endocrinology* [online]. 2012, 26(6), 926-939 [cit. 2022-02-04]. ISSN 0888-8809. Dostupné z: doi:10.1210/me.2011-1290
265. CHIANG, Catheryne, Lily R. LEWIS, Grace BORKOWSKI a Jodi A. FLAWS. Late-life consequences of short-term exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and diisononyl phthalate during adulthood in female mice. *Reproductive Toxicology* [online]. 2020, 93, 28-42 [cit. 2022-04-24]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi:10.1016/j.reprotox.2019.12.006
266. CHITTWAR, Sachin, SHIVPRAKASH a AC AMMINI. Precocious puberty in girls. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [online]. 2012, 16(8) [cit. 2022-04-23]. ISSN 2230-8210. Dostupné z: doi: 10.4103/2230-8210.104036
267. CHOI, Haemin, Joohoon KIM, Yeongjae IM, Sanghouck LEE a Yunje KIM. The association between some endocrine disruptors and hypospadias in biological samples. *Journal of Environmental Science and Health, Part A* [online]. 2012, 47(13), 2173-2179 [cit. 2022-02-15]. ISSN 1093-4529. Dostupné z: doi: 10.1080/10934529.2012.680387
268. CHOU, Y.-Y., P.-C. HUANG, C.-C. LEE, M.-H. WU a S.-J. LIN. Phthalate Exposure in Girls During Early Puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [online]. 2009, 22(1) [cit. 2022-04-24]. ISSN 2191-0251. Dostupné z: doi: 10.1515/jpem.2009.22.1.69
269. CHRISTENSEN, Jonathan Vibe Retbøll, Khushal Khan BANGASH, Pál WEIHE, Phillippe GRANDJEAN, Flemming NIELSEN, Tina Kold JENSEN a Maria Skaalum PETERSEN. Maternal exposure to perfluoroalkyl chemicals and anogenital distance in the offspring: A Faroese cohort study. *Reproductive Toxicology* [online]. 2021, 104, 52-57 [cit. 2022-02-17]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi: 10.1016/j.reprotox.2021.06.016
270. CHRISTIANSEN, S., M. SCHOLZE, M. AXELSTAD, J. BOBERG, A. KORTENKAMP a U. HASS. Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat. *International Journal of Andrology* [online]. 2008, 31(2), 241-248 [cit. 2022-04-15]. ISSN 0105-6263. Dostupné z: doi: 10.1111/j.1365-2605.2008.00866.x
271. CHRISTIANSEN, Sofie, Martin SCHOLZE, Majken DALGAARD, Anne Marie VINGGAARD, Marta AXELSTAD, Andreas KORTENKAMP a Ulla HASS. Synergistic Disruption of External Male Sex Organ Development by a Mixture of Four Antiandrogens. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2009, 117(12), 1839-1846 [cit. 2022-04-15]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.0900689
272. CHRISTOFOROU, Paraskevi, Panagiotis F. CHRISTOPOULOS a Michael KOUTSILIERIS. The Role of Estrogen Receptor β in Prostate Cancer. *Molecular Medicine* [online]. 2014, 20(1), 427-434 [cit. 2022-04-21]. ISSN 1076-1551. Dostupné z: doi: 10.2119/molmed.2014.00105
273. CHUANG, Shu-Chun, Hui-Chi CHEN, Chien-Wen SUN, et al. Phthalate exposure and prostate cancer in a population-based nested case-control study. *Environmental Research* [online]. 2020, 181 [cit. 2022-04-22]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envres.2019.108902

274. IARC. *Pharmaceuticals: A Review of Human Carcinogens* [online]. Lyon, 2012, 463 s. [cit. 2021-7-30]. ISBN 978-92-832-0133-5. Dostupné z: https://publications.iarc.fr/118
275. IAVICOLI, Ivo, Luca FONTANA a Antonio BERGAMASCHI. The Effects of Metals as Endocrine Disruptors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* [online]. 2009, 12(3), 206-223 [cit. 2022-08-02]. ISSN 1093-7404. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1080/10937400902902062
276. IKUTA, T., T. TACHIBANA, J. WATANABE, M. YOSHIDA, Y. YONEDA a K. KAWAJIRI. Nucleocytoplasmic Shuttling of the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Journal of Biochemistry* [online]. 2000, 127(3), 503-509 [cit. 2022-02-07]. ISSN 0021-924X. Dostupné z: doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022633
277. IMAI, Yuuki, Min-Young YOUN, Kazuki INOUE, Ichiro TAKADA, Alexander KOUZMENKO a Shigeaki KATO. Nuclear Receptors in Bone Physiology and Diseases. *Physiological Reviews* [online]. 2013, 93(2), 481-523 [cit. 2022-08-12]. ISSN 0031-9333. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00008.2012
278. INGELIDO, Anna Maria, Annalisa ABBALLE, Alessandro DI DOMENICO, et al. Levels and Profiles of Polychlorinated Dibenzo-p-Dioxins, Polychlorinated Dibenzofurans, and Polychlorinated Biphenyls in Feedstuffs and Milk From Farms in the Vicinity of Incineration Plants in Tuscany, Italy. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* [online]. 2009, 57(2), 397-404 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0090-4341. Dostupné z: doi: 10.1007/s00244-008-9262-y
279. INOUE, Kosuke, Atsushi GOTO, Takehiro SUGIYAMA, Cecilia Høst RAMLAU-HANSEN a Zeyan LIEW. The Confounder-Mediator Dilemma: Should We Control for Obesity to Estimate the Effect of Perfluoroalkyl Substances on Health Outcomes?. *Toxics* [online]. 2020, 8(4) [cit. 2022-08-13]. ISSN 2305-6304. Dostupné z: doi:10.3390/toxics8040125
280. ISALAN, Mark. Zinc Fingers. *Encyclopedia of Biological Chemistry* [online]. Elsevier, 2013, 2013, s. 575-579 [cit. 2021-7-26]. ISBN 9780123786319. Doi: 10.1016/B978-0-12-378630-2.00027-X Abstrakt databáze ScienceDirect
281. JAIN, Ram B. Association between thyroid function and urinary levels of 3,5,6-trichloro-2-pyridinol: data from NHANES 2007–2008. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. 2017, 24(3), 2820-2826 [cit. 2022-08-11]. ISSN 0944-1344. Dostupné z: doi:10.1007/s11356-016-8007-0
282. JAIN, Ram B. Variability in the levels of 3-phenoxybenzoic acid by age, gender, and race/ethnicity for the period of 2001–2002 versus 2009–2010 and its association with thyroid function among general US population. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. 2016, 23(7), 6934-6939 [cit. 2022-08-11]. ISSN 0944-1344. Dostupné z: doi:10.1007/s11356-015-5954-9
283. JANESICK, Amanda a Bruce BLUMBERG. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* [online]. 2011, 93(1), 34-50 [cit. 2022-08-12]. ISSN 1542975X. Dostupné z: doi:10.1002/bdrc.20197
284. JANŮ, Helena a Leoš JELEČEK. Rachel Louise Carson. *Klaudyán* [online]. Praha, 2008, 5(1), 53-56 [cit. 2021-7-30]. ISSN 1212-9690. Dostupné z: http://www.klaudyan.cz/dwnl/200801/02_janu_jelecek.pdf
285. JARMAN, Walter M. a Karlheinz BALLSCHMITER. From coal to DDT: the history of the development of the pesticide DDT from synthetic dyes till Silent Spring. *Endeavour* [online]. 2012, 36(4), 131-142 [cit. 2021-7-30]. ISSN 01609327. Dostupné z: doi: https://doi.org/10.1016/j.endeavour.2012.10.003

286. JEFFERSON, Wendy N. Adult Ovarian Function Can Be Affected by High Levels of Soy. *The Journal of Nutrition* [online]. 2010, 140(12), 2322S-2325S [cit. 2022-08-09]. ISSN 0022-3166. Dostupné z: doi:10.3945/jn.110.123802
287. JENSEN, Tina Kold, Hanne FREDERIKSEN, Henriette Boye KYHL, et al. Prenatal Exposure to Phthalates and Anogenital Distance in Male Infants from a Low-Exposed Danish Cohort (2010–2012). *Environmental Health Perspectives* [online]. 2016, 124(7), 1107-1113 [cit. 2022-02-16]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.1509870
288. JENSEN, Tina Kold. Endocrine disrupters, semen quality and anogenital distance. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* [online]. 2019, 7, 34-42 [cit. 2022-02-17]. ISSN 24519650. Dostupné z: doi: 10.1016/j.coemr.2019.06.009
289. JI, Honglei, Maohua MIAO, Hong LIANG, Huijuan SHI, Dasheng RUAN, Yongbo LI, Jian WANG a Wei YUAN. Exposure of environmental Bisphenol A in relation to routine sperm parameters and sperm movement characteristics among fertile men. *Scientific Reports* [online]. 2018, 8(1) [cit. 2022-02-18]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi: 10.1038/s41598-018-35787-5
290. JOBLING, Susan, Monique NOLAN, Charles R. TYLER, Geoff BRIGHTY a John P. SUMPTER. Widespread Sexual Disruption in Wild Fish. *Environmental Science & Technology* [online]. 1998, 32(17), 2498-2506 [cit. 2021-7-29]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/es9710870
291. JOHNSON, Nakpangi A, Arline HO, J. Mark CLINE, Claude L HUGHES, Warren G FOSTER a Vicki L DAVIS. Accelerated Mammary Tumor Onset in a HER2/ Neu Mouse Model Exposed to DDT Metabolites Locally Delivered to the Mammary Gland. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2012, 120(8), 1170-1176 [cit. 2022-08-07]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.1104327
292. JORGENSEN, Anne, Terje SVINGEN, Harriet MILES, Tarini CHETTY, Jan-Bernd STUKENBORG a Rod T. MITCHELL. Environmental Impacts on Male Reproductive Development: Lessons from Experimental Models. *Hormone Research in Paediatrics* [online]. 2021 [cit. 2022-02-15]. ISSN 1663-2818. Dostupné z: doi:10.1159/000519964
293. JUREWICZ, Joanna, Michał RADWAN, Bartosz WIELGOMAS, et al. Human Semen Quality, Sperm DNA Damage, and the Level of Reproductive Hormones in Relation to Urinary Concentrations of Parabens. *Journal of Occupational & Environmental Medicine* [online]. 2017, 59(11), 1034-1040. [cit. 2022-04-18]. ISSN 1076-2752. Dostupné z: doi: 10.1097/JOM.0000000000001106
294. KABASENCHE, William P a Michael K SKINNER. DDT, epigenetic harm, and transgenerational environmental justice. *Environmental Health* [online]. 2014, 13(1) [cit. 2022-08-01]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi:10.1186/1476-069X-13-62
295. 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 [cit. 2022-07-13]. ISSN 13826689. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009
296. KALFA, Nicolas, Charles SULTAN a Laurence S. BASKIN. Hypospadias: Etiology and Current Research. *Urologic Clinics of North America* [online]. 2010, 37(2), 159-166 [cit. 2022-02-15]. ISSN 00940143. Dostupné z: doi: 10.1016/j.ucl.2010.03.010

297. KANAYA, Noriko, Lauren BERNAL, Gregory CHANG, et al. Molecular Mechanisms of Polybrominated Diphenyl Ethers (BDE-47, BDE-100, and BDE-153) in Human Breast Cancer Cells and Patient-Derived Xenografts. *Toxicological Sciences* [online]. 2019, 169(2), 380-398 [cit. 2022-08-08]. ISSN 1096-6080. Dostupné z: doi: 10.1093/toxsci/kfz054
298. KANDARAKI, Eleni, Antonis CHATZIGEORGIOU, Sarantis LIVADAS, et al. Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2011, 96(3), E480-E484 [cit. 2022-08-06]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi: 10.1210/jc.2010-1658
299. KANG, Hui-Seung, Min-Sik KYUNG, Ahra KO, et al. Urinary concentrations of parabens and their association with demographic factors: A population-based cross-sectional study. *Environmental Research* [online]. 2016, 146, 245-251 [cit. 2022-08-13]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2015.12.032
300. KANG, Jeong-Hun a Fusao KONDO. Determination of bisphenol A in canned pet foods. *Research in Veterinary Science* [online]. 2002, 73(2), 177-182 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00345288. Dostupné z: doi:10.1016/s0034-5288(02)00102-9
301. KAR, Supratik a Jerzy LESZCZYNSKI. Exploration of Computational Approaches to Predict the Toxicity of Chemical Mixtures. *Toxics* [online]. 2019, 7(1) [cit. 2022-07-30]. ISSN 2305-6304. Dostupné z: doi: 10.3390/toxics7010015
302. KAR, Supratik, Maria S. SEPÚLVEDA, Kunal ROY a Jerzy LESZCZYNSKI. Endocrine-disrupting activity of per- and polyfluoroalkyl substances: Exploring combined approaches of ligand and structure based modeling. *Chemosphere* [online]. 2017, 184, 514-523 [cit. 2022-08-02]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2017.06.024
303. KARTHIKEYAN, Bagavathy Shanmugam, Janani RAVICHANDRAN, Karthikeyan MOHANRAJ, R.P. VIVEK-ANANTH a Areejit SAMAL. A curated knowledgebase on endocrine disrupting chemicals and their biological systems-level perturbations. *Science of The Total Environment* [online]. 2019, 692, 281-296 [cit. 2022-08-01]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2019.07.225
304. KARTHIKEYAN, Bagavathy Shanmugam, Janani RAVICHANDRAN, S.R. APARNA a Areejit SAMAL. DEDuCT 2.0: An updated knowledgebase and an exploration of the current regulations and guidelines from the perspective of endocrine disrupting chemicals. *Chemosphere* [online]. 2021, 267 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2020.128898
305. KASPER-SONNENBERG, Monika, Jürgen WITTSIEPE, Katharina WALD, Holger M. KOCH, Michael WILHELM a Angel NADAL. Pre-pubertal exposure with phthalates and bisphenol A and pubertal development. *PLOS ONE* [online]. 2017, 12(11) [cit. 2022-04-24]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0187922
306. KAUR, Navneet, Srikant K SWAIN, Basudev D BANERJEE, Tusha SHARMA a Thammineni KRISHNALATA. Organochlorine pesticide exposure as a risk factor for breast cancer in young Indian women: A case–control study. *South Asian Journal of Cancer* [online]. 2020, 08(04), 212-214 [cit. 2022-08-07]. ISSN 2278-330X. Dostupné z: doi:10.4103/sajc.sajc_427_18
307. KESTER, Monique H. A., Sema BULDUK, Dick TIBBOEL, et al. Potent Inhibition of Estrogen Sulfotransferase by Hydroxylated PCB Metabolites: A Novel Pathway Explaining the Estrogenic Activity of

PCBs. *Endocrinology* [online]. 2000, 141(5), 1897-1900 [cit. 2022-08-01]. ISSN 0013-7227. Dostupné z: doi:10.1210/endo.141.5.7530

308. KHALIL, Naila, Aimin CHEN, Miryoung LEE, Stefan A. CZERWINSKI, James R. EBERT, Jamie C. DEWITT a Kurunthachalam KANNAN. Association of Perfluoroalkyl Substances, Bone Mineral Density, and Osteoporosis in the U.S. Population in NHANES 2009–2010. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2016, 124(1), 81-87 [cit. 2022-08-12]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.1307909
309. KHAN, Bushra a Linda S. LEE. Estrogens and synthetic androgens in manure slurry from trenbolone acetate/estradiol implanted cattle and in waste-receiving lagoons used for irrigation. *Chemosphere* [online]. 2012, 89(11), 1443-1449 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2012.06.015
310. KIM, Hyun Jin, Sung Hoon KIM, Young Sang OH, Seung-Ho HEO, Kang-Hyun KIM, Do Young KIM, Sa Ra LEE a Hee Dong CHAE. Effects of Phthalate Esters on Human Myometrial and Fibroid Cells: Cell Culture and NOD-SCID Mouse Data. *Reproductive Sciences* [online]. 2020, 28(2), 479-487 [cit. 2022-04-25]. ISSN 1933-7191. Dostupné z: doi:10.1007/s43032-020-00341-0
311. KIM, Jin Hee, Da Hae KIM, Youn-Hee LIM, Choong Ho SHIN, Young Ah LEE, Bung-Nyun KIM, Johanna Inhyang KIM a Yun-Chul HONG. Childhood Obesity-Related Mechanisms: MicroRNome and Transcriptome Changes in a Nested Case-Control Study. *Biomedicines* [online]. 2021, 9(8) [cit. 2022-04-23]. ISSN 2227-9059. Dostupné z: doi: 10.3390/biomedicines9080878
312. KIM, Jin Hee, Da Hae KIM, Youn-Hee LIM, Choong Ho SHIN, Young Ah LEE, Bung-Nyun KIM, Johanna Inhyang KIM a Yun-Chul HONG. Childhood Obesity-Related Mechanisms: MicroRNome and Transcriptome Changes in a Nested Case-Control Study. *Biomedicines* [online]. 2021, 9(8) [cit. 2022-04-24]. ISSN 2227-9059. Dostupné z: doi:10.3390/biomedicines9080878
313. KIM, Jin Hee, Hyunkyung PARK, Jangwoo LEE, et al. Association of diethylhexyl phthalate with obesity-related markers and body mass change from birth to 3 months of age. *Journal of Epidemiology and Community Health* [online]. 2016, 70(5), 466-472 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0143-005X. Dostupné z: doi:10.1136/jech-2015-206315
314. KIM, Jin. Analysis of the in vitro effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure on human uterine leiomyoma cells. *Experimental and Therapeutic Medicine* [online]. 2018, 15(6), 4972-4978 [cit. 2022-04-25]. ISSN 1792-0981. Dostupné z: doi:10.3892/etm.2018.6040
315. KIM, Juhye, Sunyeong CHA, Min Young LEE, Yeon Jeong HWANG, Eunhyeok YANG, Chongsuk RYOU, Hyo-Il JUNG a Yong-Pil CHEON. Chronic Low-Dose Nonylphenol or Di-(2-ethylhexyl) Phthalate has a Different Estrogen-like Response in Mouse Uterus. *Development & Reproduction* [online]. 2018, 22(4), 379-391 [cit. 2022-08-09]. ISSN 2465-9525. Dostupné z: doi:10.12717/DR.2018.22.4.379
316. KIM, Min Joo a Young Joo PARK. Bisphenols and Thyroid Hormone. *Endocrinology and Metabolism* [online]. 2019, 34(4) [cit. 2022-08-11]. ISSN 2093-596X. Dostupné z: doi:10.3803/EnM.2019.34.4.340
317. KIM, Min Joo, Shinje MOON, Byung-Chul OH, Dawoon JUNG, Kyungho CHOI a Young Joo PARK. Association Between Diethylhexyl Phthalate Exposure and Thyroid Function: A Meta-Analysis. *Thyroid* [online]. 2019, 29(2), 183-192 [cit. 2022-08-11]. ISSN 1050-7256. Dostupné z: doi:10.1089/thy.2018.0051

318. KIM, Shin Hye a Mi Jung PARK. Effects of phytoestrogen on sexual development. *Korean Journal of Pediatrics* [online]. 2012, 55(8) [cit. 2022-04-24]. ISSN 1738-1061. Dostupné z: doi:10.3345/kjp.2012.55.8.265
319. KIOUMOURTZOGLOU, Marianthi-Anna, Brent A. COULL, Éilis J. O'REILLY, Alberto ASCHERIO a Marc G. WEISSKOPF. Association of Exposure to Diethylstilbestrol During Pregnancy With Multigenerational Neurodevelopmental Deficits. *JAMA Pediatrics* [online]. 2018, 172(7) [cit. 2021-7-29]. ISSN 2168-6203. Dostupné z: doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0727
320. KITAMURA, Shigeyuki, Teruhisa KATO, Mitsuru IIDA, et al. Anti-thyroid hormonal activity of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, and related compounds: Affinity to the mammalian thyroid hormone receptor, and effect on tadpole metamorphosis. *Life Sciences* [online]. 2005, 76(14), 1589-1601 [cit. 2022-08-11]. ISSN 00243205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2004.08.030
321. KITTNAR, O., MLČEK, M., *Atlas fyziologických regulací: 329 schémat*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, s. 232. ISBN978-80-247-2722-6.
322. KITTNAR, O., *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, s. 495-508. ISBN978-80-247-3068-4.
323. KJELDSEN, Lisbeth Stigaard a Eva Cecilie BONEFELD-JØRGENSEN. Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. 2013, 20(11), 8031-8044 [cit. 2022-02-17]. ISSN 0944-1344. Dostupné z: doi:10.1007/s11356-013-1753-3
324. KLETTER, Gad B., Karen O. KLEIN a Yolanda Y. WONG. A Pediatrician's Guide to Central Precocious Puberty. *Clinical Pediatrics* [online]. 2015, 54(5), 414-424 [cit. 2022-04-23]. ISSN 0009-9228. Dostupné z: doi: 10.1177/0009922814541807
325. KNEZ, Jure. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. 2013, 26(5), 440-448 [cit. 2022-08-02]. ISSN 14726483. Dostupné z: doi:10.1016/j.rbmo.2013.02.005
326. KODAVANTI, Prasada Rao S. a Margarita C. CURRAS-COLLAZO. Neuroendocrine actions of organohalogens: Thyroid hormones, arginine vasopressin, and neuroplasticity. *Frontiers in Neuroendocrinology* [online]. 2010, 31(4), 479-496 [cit. 2022-08-10]. ISSN 00913022. Dostupné z: doi: 10.1016/j.yfrne.2010.06.005
327. KÖHRLE, Josef a Caroline FRÄDRICH. Thyroid hormone system disrupting chemicals. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2021, 35(5) [cit. 2022-08-10]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2021.101562
328. KOLOK, Alan S., Jonathan M. ALI, Eleanor G. ROGAN a Shannon L. BARTELT-HUNT. The Fate of Synthetic and Endogenous Hormones Used in the US Beef and Dairy Industries and the Potential for Human Exposure. *Current Environmental Health Reports* [online]. 2018, 5(2), 225-232 [cit. 2021-7-30]. ISSN 2196-5412. Dostupné z: doi: 10.1007/s40572-018-0197-9
329. KOMAROWSKA, Marta Diana, Adam HERMANOWICZ, Urszula CZYZEWSKA, Robert MILEWSKI, Ewa MATUSZCZAK, Wojciech MILTYK a Wojciech DEBEK. Serum Bisphenol A Level in Boys with Cryptorchidism: A Step to Male Infertility?. *International Journal of Endocrinology* [online]. 2015, 2015, 1-8 [cit. 2022-02-13]. ISSN 1687-8337. Dostupné z: doi: 10.1093/humrep/det040

330. KOMAROWSKA, Marta Diana, Kamil GRUBCZAK, Jan CZERNIECKI, Adam HERMANOWICZ, Justyna Magdalena HERMANOWICZ, Wojciech DEBEK a Ewa MATUSZCZAK. Identification of the Bisphenol A (BPA) and the Two Analogues BPS and BPF in Cryptorchidism. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2021, 12 [cit. 2022-02-18]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi: 10.3389/fendo.2021.694669
331. KONIECZNA, Aleksandra, Dominik RACHOŃ, Katarzyna OWCZAREK, Paweł KUBICA, Agnieszka KOWALEWSKA, Błażej KUDŁAK, Andrzej WASIK a Jacek NAMIEŚNIK. Serum bisphenol A concentrations correlate with serum testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Toxicology* [online]. 2018, 82, 32-37 [cit. 2022-08-06]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi:
332. KOREN, G., A. CARNEVALE, J. LING, J. OZSARFATI, B. KAPUR a D. BAGLI. Fetal exposure to polybrominated diphenyl ethers and the risk of hypospadias: focus on the congeners involved. *Journal of Pediatric Urology* [online]. 2019, 15(4), 405.e1-405.e6 [cit. 2022-02-16]. ISSN 14775131. Dostupné z: doi: 10.1016/j.jpurol.2019.05.023
333. KORRICK, Susan A., Mary M. LEE, Paige L. WILLIAMS, et al. Dioxin Exposure and Age of Pubertal Onset among Russian Boys. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2011, 119(9), 1339-1344 [cit. 2022-04-18]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.1003102
334. KORTENKAMP, Andreas. Low dose mixture effects of endocrine disrupters and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. 2014, 19, 105-111 [cit. 2022-07-28]. ISSN 14714892. Dostupné z: 10.1016/j.coph.2014.08.006
335. KOSKELA, A., J. KOPONEN, P. LEHENKARI, M. VILUKSELA, M. KORKALAINEN a J. TUUKKANEN. Perfluoroalkyl substances in human bone: concentrations in bones and effects on bone cell differentiation. *Scientific Reports* [online]. 2017, 7(1) [cit. 2022-08-12]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: https://www.nature.com/articles/s41598-017-07359-6
336. KOSKENNIEMI, Jaakko J., Helena E. VIRTANEN, Hannu KIVIRANTA, et al. Association between levels of persistent organic pollutants in adipose tissue and cryptorchidism in early childhood: a case–control study. *Environmental Health* [online]. 2015, 14(1) [cit. 2022-02-13]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi:10.1186/s12940-015-0065-0
337. KOU, Ziyue a Wei DAI. Aryl hydrocarbon receptor: Its roles in physiology. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2021, 185 [cit. 2022-02-08]. ISSN 00062952. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2021.114428
338. KOŽÍŠEK, František. *Padesát let od vydání „Tichého jara“* [online]. [cit. 2021-7-30]. Dostupné z: http://www.spolecnost-hygieny.cz/dokumenty/Silent_Spring.pdf;
339. KRISTENSEN, David M., Séverine MAZAUD-GUITTOT, Pierre GAUDRIAULT, Laurianne LESNÉ, Tania SERRANO, Katharina M. MAIN a Bernard JÉGOU. Analgesic use — prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nature Reviews Endocrinology* [online]. 2016, 12(7), 381-393 [cit. 2022-08-02]. ISSN 1759-5029. Dostupné z: doi:10.1038/nrendo.2016.55
340. KRISTENSEN, Petter, Lorentz M. IRGENS, Aage ANDERSEN, Anne Snellingen BYE a Leif SUNDHEIM. Birth Defects among Offspring of Norwegian Farmers, 1967-1991. *Epidemiology* [online]. 1997, 8(5) [cit. 2022-02-13]. ISSN 1044-3983. Dostupné z: doi:10.1097/00001648-199709000-00011

341. KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA, M., C. CHARLIER, M. CRAEN, M. DU CAJU, C. HEINRICHS, C. DE BEAUFORT, G. PLOMTEUX a J.P. BOURGUIGNON. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Human Reproduction* [online]. 2001, 16(5), 1020-1026 [cit. 2022-04-23]. ISSN 1460-2350. Dostupné z: doi: 10.1093/humrep/16.5.1020
342. KUBSAD, Deepika, Eric E. NILSSON, Stephanie E. KING, Ingrid SADLER-RIGGLEMAN, Daniel BECK a Michael K. SKINNER. Assessment of Glyphosate Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Pathologies and Sperm Epimutations: Generational Toxicology. *Scientific Reports* [online]. 2019, 9(1) [cit. 2022-08-13]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: https://www.nature.com/articles/s41598-019-42860-0
343. KUMAR, Manoj, Devojit Kumar SARMA, Swasti SHUBHAM, Manoj KUMAWAT, Vinod VERMA, Anil PRAKASH a Rajnarayan TIWARI. Environmental Endocrine-Disrupting Chemical Exposure: Role in Non-Communicable Diseases. *Frontiers in Public Health* [online]. 2020, 8 [cit. 2022-07-18]. ISSN 2296-2565. Dostupné z: https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.553850
344. KUNISUE, Tatsuya, Zhen CHEN, Germaine M. BUCK LOUIS, Rajeshwari SUNDARAM, Mary L. HEDIGER, Liping SUN a Kurunthachalam KANNAN. Urinary Concentrations of Benzophenone-type UV Filters in U.S. Women and Their Association with Endometriosis. *Environmental Science & Technology* [online]. 2012, 46(8), 4624-4632 [cit. 2022-08-06]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/es204415a
345. KURZER, Mindy S. a Xia XU. DIETARY PHYTOESTROGENS. *Annual Review of Nutrition* [online]. 1997, 17(1), 353-381 [cit. 2022-08-02]. ISSN 0199-9885. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.nutr.17.1.353
346. KWIATKOWSKI, Carol F., Ashley L. BOLDEN, Richard A. LIROFF, Johanna R. ROCHESTER a John G. VANDENBERGH. Twenty-Five Years of Endocrine Disruption Science: Remembering Theo Colborn. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2016, 124(9) [cit. 2021-7-29]. ISSN 0091-6765. Doi:10.1289/EHP746
347. LA MERRILL, Michele A., Nickilou Y. KRIGBAUM, Piera M. CIRILLO a Barbara A. COHN. Association between maternal exposure to the pesticide dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and risk of obesity in middle age. *International Journal of Obesity* [online]. 2020, 44(8), 1723-1732 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0307-0565. Dostupné z: doi: https://www.nature.com/articles/s41366-020-0586-7
348. LA MERRILL, Michele, Emma KAREY, Erin MOSHIER, Claudia LINDTNER, Michael R. LA FRANO, John W. NEWMAN, Christoph BUETTNER a Barbara T. ALEXANDER. Perinatal Exposure of Mice to the Pesticide DDT Impairs Energy Expenditure and Metabolism in Adult Female Offspring. *PLoS ONE* [online]. 2014, 9(7) [cit. 2022-08-13]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0103337
349. LA ROCCA, Cinzia, Sabrina TAIT, Cristiana GUERRANTI, et al. Exposure to Endocrine Disruptors and Nuclear Receptors Gene Expression in Infertile and Fertile Men from Italian Areas with Different Environmental Features. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2015, 12(10), 12426-12445 [cit. 2022-07-30]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph121012426

350. LACOUTURE, Aurélie, Camille LAFRONT, Cindy PEILLEX, Martin PELLETIER a Étienne AUDET-WALSH. Impacts of endocrine-disrupting chemicals on prostate function and cancer. *Environmental Research* [online]. 2022, 204 [cit. 2022-04-21]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envres.2021.112085
351. LACOUTURE, Aurélie, Camille LAFRONT, Cindy PEILLEX, Martin PELLETIER a Étienne AUDET-WALSH. Impacts of endocrine-disrupting chemicals on prostate function and cancer. *Environmental Research* [online]. 2022, 204 [cit. 2022-04-21]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envres.2021.112085
352. LACOUTURE, Aurélie, Camille LAFRONT, Cindy PEILLEX, Martin PELLETIER a Étienne AUDET-WALSH. Impacts of endocrine-disrupting chemicals on prostate function and cancer. *Environmental Research* [online]. 2022, 204 [cit. 2022-08-01]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2021.112085
353. LACOUTURE, Aurélie, Camille LAFRONT, Cindy PEILLEX, Martin PELLETIER a Étienne AUDET-WALSH. Impacts of endocrine-disrupting chemicals on prostate function and cancer. *Environmental Research* [online]. 2022, 204 [cit. 2022-08-02]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envres.2021.112085
354. LAM, James C.W., Jinling LYU, Karen Y. KWOK a Paul K.S. LAM. Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in Marine Mammals from the South China Sea and Their Temporal Changes 2002–2014: Concern for Alternatives of PFOS?. *Environmental Science & Technology* [online]. 2016, 50(13), 6728-6736 [cit. 2022-08-15]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/acs.est.5b06076
355. LAM, Thuy, Paige L. WILLIAMS, Mary M. LEE, et al. Prepubertal organochlorine pesticide concentrations and age of pubertal onset among Russian boys. *Environment International* [online]. 2014, 73, 135-142 [cit. 2022-04-18]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envint.2014.06.020
356. LAMBERT, Max R., Geoffrey S. J. GILLER, Larry B. BARBER, Kevin C. FITZGERALD a David K. SKELLY. Suburbanization, estrogen contamination, and sex ratio in wild amphibian populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2015, 112(38), 11881-11886 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1501065112
357. LASSEN, Tina Harmer, Hanne FREDERIKSEN, Henriette Boye KYHL, et al. Prenatal Triclosan Exposure and Anthropometric Measures Including Anogenital Distance in Danish Infants. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2016, 124(8), 1261-1268 [cit. 2022-02-16]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.1409637
358. LASSEN, Tina Harmer, Hanne FREDERIKSEN, Henriette Boye KYHL, et al. Prenatal Triclosan Exposure and Anthropometric Measures Including Anogenital Distance in Danish Infants. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2016, 124(8), 1261-1268 [cit. 2022-02-16]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.1409637
359. LAURETTA, Rosa, Andrea SANSONE, Massimiliano SANSONE, Francesco ROMANELLI a Marialuisa APPETECCHIA. Endocrine Disrupting Chemicals: Effects on Endocrine Glands. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2019, 10 [cit. 2022-08-01]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2019.00178
360. LAURITZEN, Hilde B., Tricia L. LAROSE, Torbjørn ØIEN, Torkjel M. SANDANGER, Jon Ø. ODLAND, Margot VAN DE BOR a Geir W.

JACOBSEN. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and child overweight/obesity at 5-year follow-up: a prospective cohort study. *Environmental Health* [online]. 2018, 17(1) [cit. 2022-08-13]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-017-0338-x

361. LAWS, Mary Jo, Alison M. NEFF, Emily BREHM, Genoa R. WARNER a Jodi A. FLAWS. Endocrine disrupting chemicals and reproductive disorders in women, men, and animal models. *Endocrine-Disrupting Chemicals* [online]. Elsevier, 2021, 2021, s. 151-190 [cit. 2022-04-24]. Advances in Pharmacology. ISBN 9780128234662. Dostupné z: doi:10.1016/bs.apha.2021.03.008
362. LE MAIRE, Albane, Marina GRIMALDI, Dominique ROECKLIN, Sonia DAGNINO, Valérie VIVAT-HANNAH, Patrick BALAGUER a William BOURGUET. Activation of RXR–PPAR heterodimers by organotin environmental endocrine disruptors. *EMBO reports* [online]. 2009, 10(4), 367-373 [cit. 2022-08-13]. ISSN 1469-221X. Dostupné z: doi:10.1038/embor.2009.8
363. LE, Hoa H., Emily M. CARLSON, Jason P. CHUA a Scott M. BELCHER. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicology Letters* [online]. 2008, 176(2), 149-156 [cit. 2022-07-30]. ISSN 03784274. Dostupné z: doi: 10.1016/j.toxlet.2007.11.001
364. LEBEUF, Michel, Lena MEASURES, Michelle NOËL, Meriem RAACH a Steve TROTTIER. A twenty-one year temporal trend of persistent organic pollutants in St. Lawrence Estuary beluga, Canada. *Science of The Total Environment* [online]. 2014, 485-486, 377-386 [cit. 2022-08-15]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2014.03.097
365. Ledvina, M., Stoklasová, A., Cerman, J. (2011) Biochemie pro studující medicíny 1. díl. 2. vydání. Praha: Karolinum, 274 s. ISBN 80-246-0849-9.
366. LEDVINA, M., STOKLASOVÁ, A., CERMAN, J.,*Biochemie pro studující medicíny*. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2011, s. 388-392. ISBN 978-80-246-1415-1.
367. LEE, Inae, Young Joo PARK, Min Joo KIM, et al. Associations of urinary concentrations of phthalate metabolites, bisphenol A, and parabens with obesity and diabetes mellitus in a Korean adult population: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015–2017. *Environment International* [online]. 2021, 146 [cit. 2022-08-13]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2020.106227
368. LEE, Inae, Young Joo PARK, Min Joo KIM, et al. Associations of urinary concentrations of phthalate metabolites, bisphenol A, and parabens with obesity and diabetes mellitus in a Korean adult population: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015–2017. *Environment International* [online]. 2021, 146 [cit. 2022-08-13]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2020.106227
369. LEE, Inhye a Kyunghee JI. Identification of combinations of endocrine disrupting chemicals in household chemical products that require mixture toxicity testing. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. 2022, 240 [cit. 2022-07-27]. ISSN 01476513. Dostupné z: doi:10.1016/j.ecoenv.2022.113677
370. LEE, Jangwoo, Yunsun JEONG, Sori MOK, et al. Associations of exposure to phthalates and environmental phenols with gynecological disorders. *Reproductive*

Toxicology [online]. 2020, 95, 19-28 [cit. 2022-04-25]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi:10.1016/j.reprotox.2020.04.076

371. LEEMANS, Michelle, Stephan COUDERQ, Barbara DEMENEIX a Jean-Baptiste FINI. Pesticides With Potential Thyroid Hormone-Disrupting Effects: A Review of Recent Data. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2019, 10 [cit. 2022-08-11]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2019.00743
372. LEIJS, Marike M., Janna G. KOPPE, Kees OLIE, Wim M.C. van AALDEREN, Pim de VOOGT, Tom VULSMA, Matthijs WESTRA a Gavin W. TEN TUSSCHER. Delayed initiation of breast development in girls with higher prenatal dioxin exposure; a longitudinal cohort study. *Chemosphere* [online]. 2008, 73(6), 999-1004 [cit. 2022-04-24]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2008.05.053
373. LENNON, Rosie J., Nick J. B. ISAAC, Richard F. SHORE, et al. Using long-term datasets to assess the impacts of dietary exposure to neonicotinoids on farmland bird populations in England. *PLOS ONE* [online]. 2019, 14(10) [cit. 2022-08-14]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0223093
374. LEPPERT, Beate, Sandra STRUNZ, Bettina SEIWERT, et al. Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development. *Nature Communications* [online]. 2020, 11(1) [cit. 2022-08-13]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: https://www.nature.com/articles/s41467-019-14202-1
375. LEŚKÓW, A, M NAWROCKA, M ŁĄTKOWSKA, M TARNOWSKA, N GALAS, A MATEJUK a I CAŁKOSIŃSKI. Can contamination of the environment by dioxins cause craniofacial defects?. *Human & Experimental Toxicology* [online]. 2019, 38(9), 1014-1023 [cit. 2022-08-12]. ISSN 0960-3271. Dostupné z: doi:10.1177/0960327119855121
376. LETCHER, Robert J., Jan Ove BUSTNES, Rune DIETZ, et al. Exposure and effects assessment of persistent organohalogen contaminants in arctic wildlife and fish. *Science of The Total Environment* [online]. 2010, 408(15), 2995-3043 [cit. 2022-08-15]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2009.10.038
377. LETCHER, Robert J., Zhe LU, Shane R. DE SOLLA, Courtney D. SANDAU a Kimberly J. FERNIE. Snapping Turtles (Chelydra serpentina) from Canadian Areas of Concern across the southern Laurentian Great Lakes: Chlorinated and brominated hydrocarbon contaminants and metabolites in relation to circulating concentrations of thyroxine and vitamin A. *Environmental Research* [online]. 2015, 143, 266-278 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envres.2015.10.015
378. LEUNG, Yuet-Kin, Jacek BIESIADA, Vinothini GOVINDARAJAH, Jun YING, Ady KENDLER, Mario MEDVEDOVIC a Shuk-Mei HO. Low-Dose Bisphenol A in a Rat Model of Endometrial Cancer: A CLARITY-BPA Study. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2020, 128(12) [cit. 2022-08-09]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/EHP6875
379. LEVIN, Ellis R. Plasma membrane estrogen receptors. *Trends in Endocrinology & Metabolism* [online]. 2009, 20(10), 477-482 [cit. 2021-7-28]. ISSN 10432760. Doi: 10.1016/j.tem.2009.06.009 PMID: 19783454
380. LEVINE, Hagai, Niels JØRGENSEN, Anderson MARTINO-ANDRADE, Jaime MENDIOLA, Dan WEKSLER-DERRI, Irina MINDLIS, Rachel PINOTTI a Shanna H SWAN. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human Reproduction Update* [online]. 2017, 23(6), 646-659 [cit. 2022-04-18]. ISSN 1355-4786. Dostupné z: doi: 10.1093/humupd/dmx022

381. LEWIS-MIKHAEL, Anne-Mary, Rocío OLMEDO-REQUENA, Virginia MARTÍNEZ-RUIZ, Aurora BUENO-CAVANILLAS a José Juan JIMÉNEZ-MOLEÓN. Organochlorine pesticides and prostate cancer, Is there an association? A meta-analysis of epidemiological evidence. *Cancer Causes & Control* [online]. 2015, 26(10), 1375-1392 [cit. 2022-04-21]. ISSN 0957-5243. Dostupné z: doi: 10.1007/s10552-015-0643-z
382. LI, Adela Jing, Jingchuan XUE, Shao LIN, Abdulrahman Labeed AL-MALKI, Maryam A. AL-GHAMDI, Taha A. KUMOSANI a Kurunthachalam KANNAN. Urinary concentrations of environmental phenols and their association with type 2 diabetes in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environmental Research* [online]. 2018, 166, 544-552 [cit. 2022-08-13]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2018.06.040
383. LI, Adela Jing, Sheldon M. FELDMAN, Richard K. MCNALLY a Kurunthachalam KANNAN. Distribution of Organohalogen and Synthetic Musk Compounds in Breast Adipose Tissue of Breast Cancer Patients in Ulster County, New York, USA. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* [online]. 2019, 77(1), 68-78 [cit. 2022-08-08]. ISSN 0090-4341. Dostupné z: doi:10.1007/s00244-019-00621-0
384. LI, De-Kun, Maohua MIAO, ZhiJun ZHOU, et al. Urine Bisphenol-A Level in Relation to Obesity and Overweight in School-Age Children. *PLoS ONE* [online]. 2013, 8(6) [cit. 2022-08-13]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0065399
385. LI, Chunming, Miaofeng CAO, Linjuan MA, et al. Pyrethroid Pesticide Exposure and Risk of Primary Ovarian Insufficiency in Chinese Women. *Environmental Science & Technology* [online]. 2018, 52(5), 3240-3248 [cit. 2022-04-24]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/acs.est.7b06689
386. LI, Yijia, Ruiqing MIAO a Madhu KHANNA. Neonicotinoids and decline in bird biodiversity in the United States. *Nature Sustainability* [online]. 2020, 3(12), 1027-1035 [cit. 2022-08-14]. ISSN 2398-9629. Dostupné z: doi:10.1038/s41893-020-0582-x
387. LI, Yuan-Yuan, Wei XU, Xiao-Ran CHEN, Qin-Qin LOU, Wu-Ji WEI a Zhan-Fen QIN. Low concentrations of 17β-trenbolone induce female-to-male reversal and mortality in the frog Pelophylax nigromaculatus. *Aquatic Toxicology* [online]. 2015, 158, 230-237 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0166445X. Dostupné z: doi:10.1016/j.aquatox.2014.11.017
388. LI, Zhi-Hua, Xiao-Yan LIU, Na WANG, et al. Effects of Decabrominated Diphenyl Ether (PBDE-209) in Regulation of Growth and Apoptosis of Breast, Ovarian, and Cervical Cancer Cells. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2012, 120(4), 541-546 [cit. 2022-08-08]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.1104051
389. LIEW, Zeyan a Pengfei GUO. Human health effects of chemical mixtures. *Science* [online]. 2022, 375(6582), 720-721 [cit. 2022-07-28]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi: 10.1126/science.abn9080
390. LIM, Jung-eun, BongKyoo CHOI a Sun Ha JEE. Urinary bisphenol A, phthalate metabolites, and obesity: do gender and menopausal status matter?. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. 2020, 27(27), 34300-34310 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0944-1344. Dostupné z: doi: https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-020-09570-x
391. LIM, Jung-eun, BongKyoo CHOI a Sun Ha JEE. Urinary bisphenol A, phthalate metabolites, and obesity: do gender and menopausal status

matter?. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. 2020, 27(27), 34300-34310 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0944-1344. Dostupné z: doi:10.1007/s11356-020-09570-x

392. LIN, Lian-Yu, Li-Li WEN, Ta-Chen SU, Pau-Chung CHEN a Chien-Yu LIN. Negative Association Between Serum Perfluorooctane Sulfate Concentration and Bone Mineral Density in US Premenopausal Women: NHANES, 2005–2008. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2014, 99(6), 2173-2180 [cit. 2022-08-12]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2013-3409
393. LIN, Shu-Ming, Fu-An CHEN, Ya-Fang HUANG, et al. Negative associations between PBDE levels and thyroid hormones in cord blood. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* [online]. 2011, 214(2), 115-120 [cit. 2022-08-11]. ISSN 14384639. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijheh.2010.10.002
394. LIN, Yi, Jie WEI, Yuanyuan LI, et al. Developmental exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate impairs endocrine pancreas and leads to long-term adverse effects on glucose homeostasis in the rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* [online]. 2011, 301(3), E527-E538 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0193-1849. Dostupné z: doi:10.1152/ajpendo.00233.2011
395. LIN, Yi, Jie WEI, Yuanyuan LI, et al. Developmental exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate impairs endocrine pancreas and leads to long-term adverse effects on glucose homeostasis in the rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* [online]. 2011, 301(3), E527-E538 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0193-1849. Dostupné z: doi:10.1152/ajpendo.00233.2011
396. LIND, Dorte Vesterholm, Katharina M. MAIN, Henriette Boye KYHL, et al. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: a cohort study of 1027 mother–child pairs. *Human Reproduction* [online]. 2017 [cit. 2022-02-15]. ISSN 0268-1161. Dostupné z: doi:10.1093/humrep/dew285
397. LIND, Dorte Vesterholm, Katharina M. MAIN, Henriette Boye KYHL, et al. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: a cohort study of 1027 mother–child pairs. *Human Reproduction* [online]. [cit. 2022-02-17]. ISSN 0268-1161. Dostupné z: doi: 10.3390/ijerph18126338
398. LIND, Dorte Vesterholm, Katharina M. MAIN, Henriette Boye KYHL, et al. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: a cohort study of 1027 mother–child pairs. *Human Reproduction* [online]. [cit. 2022-08-02]. ISSN 0268-1161. Dostupné z: doi: 10.1093/humrep/dew285
399. LIND, Dorte Vesterholm, Lærke PRISKORN, Tina Harmer LASSEN, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and anogenital distance at 3 months of age in a Danish mother-child cohort. *Reproductive Toxicology* [online]. 2017, 68, 200-206 [cit. 2022-02-17]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi: 10.1016/j.reprotox.2016.08.019
400. LIND, Lars, Björn ZETHELIUS, Samira SALIHOVIC, Bert VAN BAVEL a P. Monica LIND. Circulating levels of perfluoroalkyl substances and prevalent diabetes in the elderly. *Diabetologia* [online]. 2014, 57(3), 473-479 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0012-186X. Dostupné z: doi:10.1007/s00125-013-3126-3
401. LIND, P. Monica a Lars LIND. Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia* [online]. 2018, 61(7), 1495-1502 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0012-186X. Dostupné z:https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-018-4621-3

402. LIU, Xin, Lei ZHANG, Liangkai CHEN, et al. Structure-based investigation on the association between perfluoroalkyl acids exposure and both gestational diabetes mellitus and glucose homeostasis in pregnant women. *Environment International* [online]. 2019, 127, 85-93 [cit. 2022-08-14]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2019.03.035
403. LONG, Fanxin. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* [online]. 2012, 13(1), 27-38 [cit. 2022-08-12]. ISSN 1471-0072. Dostupné z: https://www.nature.com/articles/nrm3254
404. LONGNECKER, M. P., B. C. GLADEN, L. A. CUPUL-UICAB, S. P. ROMANO-RIQUER, J.-P. WEBER, R. E. CHAPIN a M. HERNANDEZ-AVILA. In Utero Exposure to the Antiandrogen 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) in Relation to Anogenital Distance in Male Newborns from Chiapas, Mexico. *American Journal of Epidemiology* [online]. 2007, 165(9), 1015-1022 [cit. 2022-02-17]. ISSN 0002-9262. Dostupné z: doi: 10.1093/aje/kwk109
405. LOUIS, Lydia M., Catherine C. LERRO, Melissa C. FRIESEN, et al. A prospective study of cancer risk among Agricultural Health Study farm spouses associated with personal use of organochlorine insecticides. *Environmental Health* [online]. 2017, 16(1) [cit. 2022-08-07]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi:10.1186/s12940-017-0298-1
406. LUNDIN, Jessica I., Bruce H. ALEXANDER, Geary W. OLSEN a Timothy R. CHURCH. Ammonium Perfluorooctanoate Production and Occupational Mortality. *Epidemiology* [online]. 2009, 20(6), 921-928 [cit. 2022-08-13]. ISSN 1044-3983. Dostupné z: doi:10.1097/EDE.0b013e3181b5f395
407. LYNGSØ, J., C.H. RAMLAU-HANSEN, B.B. HØYER, et al. Menstrual cycle characteristics in fertile women from Greenland, Poland and Ukraine exposed to perfluorinated chemicals: a cross-sectional study. *Human Reproduction* [online]. 2014, 29(2), 359-367 [cit. 2022-04-24]. ISSN 1460-2350. Dostupné z: doi:10.1093/humrep/det390
408. MA, Ya, Haohao LIU, Jinxia WU, et al. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environmental Research* [online]. 2019, 176 [cit. 2022-07-30]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envres.2019.108575
409. MACKENZIE, Constanze A., Michael BERRILL, Chris METCALFE a Bruce D. PAULI. GONADAL DIFFERENTIATION IN FROGS EXPOSED TO ESTROGENIC AND ANTIESTROGENIC COMPOUNDS. *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. 2003, 22(10), 02-173 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0730-7268. Dostupné z: doi:10.1897/02-173
410. MACKENZIE, Louise S. Thyroid Hormone Receptor Antagonists: From Environmental Pollution to Novel Small Molecules. Thyroid Hormone [online]. Elsevier, 2018, 2018, s. 147-162 [cit. 2022-02-04]. Vitamins and Hormones. ISBN 9780128141168. Dostupné z: doi:10.1016/bs.vh.2017.04.004)
411. MAEDA, Naoyuki, Kanako OKUMURA, Kousuke YAMAGUCHI, et al. Rapid prolactin induction in adult male rats after treatment with diethylstilbestrol. *Journal of Neuroendocrinology* [online]. 2019, 31(10) [cit. 2021-7-29]. ISSN 0953-8194. Dostupné z: doi:10.1111/jne.12769
412. MAGNUSSON, Ulf a Sara PERSSON. Endocrine Disruptors in Domestic Animal Reproduction: A Clinical Issue?. *Reproduction in Domestic Animals* [online].

2015, 50(S3), 15-19 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0936-6768. Dostupné z: doi:10.1111/rda.12563´

413. MAIN, Katharina Maria, Hannu KIVIRANTA, Helena Eeva VIRTANEN, et al. Flame Retardants in Placenta and Breast Milk and Cryptorchidism in Newborn Boys. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2007, 115(10), 1519-1526 [cit. 2022-02-13]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.9924

414. MAKOWSKA, Krystyna, Julia MARTÍN, Andrzej RYCHLIK, Irene APARICIO, Juan Luis SANTOS, Esteban ALONSO a Sławomir GONKOWSKI. Biomonitoring parabens in dogs using fur sample analysis – Preliminary studies. *Science of The Total Environment* [online]. 2022, 807 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2021.150757

415. MAMMADOV, Emil, Murat UNCU a Ceyhun DALKAN. High Prenatal Exposure to Bisphenol A Reduces Anogenital Distance in Healthy Male Newborns. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* [online]. 2018, 10(1), 25-29 [cit. 2022-02-16]. ISSN 13085727. Dostupné z: doi: 10.4274/jcrpe.4817

416. MANCINI, Francesca Romana, German CANO-SANCHO, Juliette GAMBARETTI, et al. Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort. *International Journal of Cancer* [online]. 2019, 146(4), 917-928 [cit. 2022-08-08]. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.32357

417. MANCINI, Francesca Romana, German CANO-SANCHO, Juliette GAMBARETTI, et al. Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort. *International Journal of Cancer* [online]. 2019, 146(4), 917-928 [cit. 2022-08-08]. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.32357

418. MANIKKAM, Mohan, M. Muksitul HAQUE, Carlos GUERRERO-BOSAGNA, Eric E. NILSSON, Michael K. SKINNER a W. Steven WARD. Pesticide Methoxychlor Promotes the Epigenetic Transgenerational Inheritance of Adult-Onset Disease through the Female Germline. *PLoS ONE* [online]. 2014, 9(7) [cit. 2022-08-13]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0102091

419. MANIKKAM, Mohan, Rebecca TRACEY, Carlos GUERRERO-BOSAGNA, Michael K. SKINNER a Toshi SHIODA. Plastics Derived Endocrine Disruptors (BPA, DEHP and DBP) Induce Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity, Reproductive Disease and Sperm Epimutations. *PLoS ONE* [online]. 2013, 8(1) [cit. 2022-08-06]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0055387

420. MANN, Uday, Benjamin SHIFF a Premal PATEL. Reasons for worldwide decline in male fertility. *Current Opinion in Urology* [online]. 2020, 30(3), 296-301 [cit. 2022-02-17]. ISSN 0963-0643. Dostupné z: doi:10.1097/MOU.0000000000000745

421. MANUWALD, Ulf, Marcial VELASCO GARRIDO, Jürgen BERGER, Alfred MANZ a Xaver BAUR. Mortality study of chemical workers exposed to dioxins: follow-up 23 years after chemical plant closure. *Occupational and Environmental Medicine* [online]. 2012, 69(9), 636-642 [cit. 2022-08-07]. ISSN 1351-0711. Dostupné z: doi:10.1136/oemed-2012-100682

422. MARGOLIS, Rachel a Karilyn E. SANT. Associations between Exposures to Perfluoroalkyl Substances and Diabetes, Hyperglycemia, or Insulin Resistance: A Scoping Review. *Journal of Xenobiotics* [online]. 2021, 11(3), 115-129 [cit. 2022-08-13]. ISSN 2039-4713. Dostupné z: doi:10.3390/jox11030008

423. MARLATT, V.L., S. BAYEN, D. CASTANEDA-CORTÈS, et al. Impacts of endocrine disrupting chemicals on reproduction in wildlife and humans. *Environmental Research* [online]. 2022, 208 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2021.112584
424. MARSAN, Eric S. a Craig A. BAYSE. Halogen Bonding Interactions of Polychlorinated Biphenyls and the Potential for Thyroid Disruption. *Chemistry – A European Journal* [online]. 2020, 26(23), 5200-5207 [cit. 2022-08-10]. ISSN 0947-6539. Dostupné z: doi:10.1002/chem.201903904
425. MARTIN, Olwenn V., Tassos SHIALIS, John N. LESTER, Mark D. SCRIMSHAW, Alan R. BOOBIS a Nikolaos VOULVOULIS. Testicular Dysgenesis Syndrome and the Estrogen Hypothesis: A Quantitative Meta-Analysis. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2008, 116(2), 149-157 [cit. 2022-02-13]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.10545
426. MARTIN, Olwenn V., Tassos SHIALIS, John N. LESTER, Mark D. SCRIMSHAW, Alan R. BOOBIS a Nikolaos VOULVOULIS. Testicular Dysgenesis Syndrome and the Estrogen Hypothesis: A Quantitative Meta-Analysis. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2008, 116(2), 149-157 [cit. 2022-04-20]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.10545
427. MARTÍNEZ-IGLESIAS, Olaia, Lidia RUIZ-LLORENTE, Constanza CONTRERAS JURADO a Ana ARANDA. Thyroid Hormone Receptors and their Role in Cell Proliferation and Cancer. *Cellular Endocrinology in Health and Disease* [online]. Elsevier, 2014, 2014, s. 1-17 [cit. 2022-02-04]. ISBN 9780124081345. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-408134-5.00001-9
428. MARTINO, Luisa, Michela NOVELLI, Matilde MASINI, Daniele CHIMENTI, Simona PIAGGI, Pellegrino MASIELLO a Vincenzo DE TATA. Dehydroascorbate protection against dioxin-induced toxicity in the β-cell line INS-1E. *Toxicology Letters* [online]. 2009, 189(1), 27-34 [cit. 2022-08-14]. ISSN 03784274. Dostupné z: doi:10.1016/j.toxlet.2009.04.025
429. MARTÍN-POZO, Laura, María del Carmen GÓMEZ-REGALADO, Inmaculada MOSCOSO-RUIZ a Alberto ZAFRA-GÓMEZ. Analytical methods for the determination of endocrine disrupting chemicals in cosmetics and personal care products: A review. *Talanta* [online]. 2021, 234 [cit. 2022-08-02]. ISSN 00399140. Dostupné z: doi:10.1016/j.talanta.2021.122642
430. MARTY, M. S., E. W. CARNEY a J. C. ROWLANDS. Endocrine Disruption: Historical Perspectives and Its Impact on the Future of Toxicology Testing. *Toxicological Sciences* [online]. 2011, 120(Supplement 1), S93-S108 [cit. 2021-7-30]. ISSN 1096-6080. Dostupné z: doi: https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq329
431. MASUNO, H. Effect of 4-Nonylphenol on Cell Proliferation and Adipocyte Formation in Cultures of Fully Differentiated 3T3-L1 Cells. *Toxicological Sciences* [online]. 2003, 75(2), 314-320 [cit. 2022-08-13]. ISSN 1096-0929. Dostupné z: doi:10.1093/toxsci/kfg203
432. MATTISKE, Deidre M. a Andrew J. PASK. Endocrine disrupting chemicals in the pathogenesis of hypospadias; developmental and toxicological perspectives. *Current Research in Toxicology* [online]. 2021, 2, 179-191 [cit. 2022-04-15]. ISSN 2666027X. Dostupné z: doi: 10.1016/j.crtox.2021.03.004
433. MATTISKE, Deidre M. a Andrew J. PASK. Endocrine disrupting chemicals in the pathogenesis of hypospadias; developmental and toxicological perspectives. *Current Research in Toxicology* [online]. 2021, 2, 179-191 [cit. 2022-08-02]. ISSN 2666027X. Dostupné z: doi:10.1016/j.crtox.2021.03.004

434. MCANINCH, Elizabeth A. a Antonio C. BIANCO. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2014, 1311(1), 77-87 [cit. 2022-08-12]. ISSN 0077-8923. Dostupné z: doi:10.1111/nyas.12374
435. MCCRACKEN, John A. Reflections on the 50th Anniversary of the Birth Control Pill. *Biology of Reproduction* [online]. 2010, 83(4), 684-686 [cit. 2021-7-30]. ISSN 0006-3363. Dostupné z: doi: 10.1093/toxsci/kfr242
436. MCGLYNN, Katherine A., Sabah M. QURAISHI, Barry I. GRAUBARD, Jean-Philippe WEBER, Mark V. RUBERTONE a Ralph L. ERICKSON. Persistent Organochlorine Pesticides and Risk of Testicular Germ Cell Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2008, 100(9), 663-671 [cit. 2022-04-20]. ISSN 1460-2105. Dostupné z: doi: 10.1093/jnci/djn101
437. MCGLYNN, Katherine A., Sabah M. QURAISHI, Barry I. GRAUBARD, Jean-Philippe WEBER, Mark V. RUBERTONE a Ralph L. ERICKSON. Polychlorinated Biphenyls and Risk of Testicular Germ Cell Tumors. *Cancer Research* [online]. 2009, 69(5), 1901-1909 [cit. 2022-04-20]. ISSN 0008-5472. Dostupné z: doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3935
438. MCLACHLAN, John A., Erica SIMPSON a Melvenia MARTIN. Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2006, 20(1), 63-75 [cit. 2022-04-23]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi: 10.1016/j.beem.2005.09.009
439. MCLACHLAN, John A., Erica SIMPSON a Melvenia MARTIN. Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2006, 20(1), 63-75 [cit. 2022-04-25]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2005.09.009
440. MEDDA, Emanuela, Ferruccio SANTINI, Simona DE ANGELIS, et al. Iodine nutritional status and thyroid effects of exposure to ethylenebisdithiocarbamates. *Environmental Research* [online]. 2017, 154, 152-159 [cit. 2022-08-11]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2016.12.019
441. MEEKER, John D. a Kelly K. FERGUSON. Relationship between Urinary Phthalate and Bisphenol A Concentrations and Serum Thyroid Measures in U.S. Adults and Adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2011, 119(10), 1396-1402 [cit. 2022-08-11]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.1103582
442. MEIJER, Gerwin A. L., J. BREE, J. A. WAGENAAR a S. F. SPOELSTRA. Sewerage Overflows Put Production and Fertility of Dairy Cows at Risk. *Journal of Environmental Quality* [online]. 1999, 28(4), 1381-1383 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0047-2425. Dostupné z: doi:10.2134/jeq1999.00472425002800040046x
443. MÉRIDA-ORTEGA, Ángel, César HERNÁNDEZ-ALCARAZ, Raúl U. HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, et al. Phthalate exposure, flavonoid consumption and breast cancer risk among Mexican women. *Environment International* [online]. 2016, 96, 167-172 [cit. 2022-08-08]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2016.08.023
444. MESSINA, Mark a Geoffrey REDMOND. Effects of Soy Protein and Soybean Isoflavones on Thyroid Function in Healthy Adults and Hypothyroid Patients: A Review of the Relevant Literature. *Thyroid* [online]. 2006, 16(3), 249-258 [cit. 2022-08-02]. ISSN 1050-7256. Dostupné z: doi:10.1089/thy.2006.16.249

445. METZDORFF, S. B., M. DALGAARD, S. CHRISTIANSEN, et al. Dysgenesis and Histological Changes of Genitals and Perturbations of Gene Expression in Male Rats after In Utero Exposure to Antiandrogen Mixtures. *Toxicological Sciences* [online]. 2007, 98(1), 87-98 [cit. 2022-04-15]. ISSN 1096-6080. Dostupné z: doi: 10.1093/toxsci/kfm079
446. MIAO, Maohua, Wei YUAN, Yonghua HE, Zhijun ZHOU, Jintao WANG, Ersheng GAO, Guohong LI a De-Kun LI. In utero exposure to bisphenol-A and anogenital distance of male offspring. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* [online]. 2011, 91(10), 867-872 [cit. 2022-02-16]. ISSN 15420752. Dostupné z: doi: 10.1002/bdra.22845
447. MOCARELLI, Paolo, Pier Mario GERTHOUX, Donald G. PATTERSON, et al. Dioxin Exposure, from Infancy through Puberty, Produces Endocrine Disruption and Affects Human Semen Quality. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2008, 116(1), 70-77 [cit. 2022-02-18]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.10399
448. MODESTO, Thiago, Henning TIEMEIER, Robin P. PEETERS, Vincent W. V. JADDOE, Albert HOFMAN, Frank C. VERHULST a Akhgar GHASSABIAN. Maternal Mild Thyroid Hormone Insufficiency in Early Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children. *JAMA Pediatrics* [online]. 2015, 169(9) [cit. 2022-08-10]. ISSN 2168-6203. Dostupné z: https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2344550
449. MONTES-GRAJALES, Diana a Jesus OLIVERO-VERBEL. EDCs DataBank: 3D-Structure database of endocrine disrupting chemicals. *Toxicology* [online]. 2015, 327, 87-94 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0300483X. Dostupné z: doi:10.1016/j.tox.2014.11.006
450. MOODY, Sarah, Hoey GOH, Amanda BIELANOWICZ, Paul RIPPON, Kate L. LOVELAND a Catherine ITMAN. Prepubertal Mouse Testis Growth and Maturation and Androgen Production Are Acutely Sensitive to Di-n-butyl Phthalate. *Endocrinology* [online]. 2013, 154(9), 3460-3475 [cit. 2022-08-02]. ISSN 0013-7227. Dostupné z: doi:10.1210/en.2012-2227
451. MOORE, R W, T A RUDY, T M LIN, K KO a R E PETERSON. Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer Di(2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2001, 109(3), 229-237 [cit. 2022-08-15]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.01109229
452. MOREIRA FERNANDEZ, Miriany Avelino, Zenilda Lourdes CARDEAL, Márcia Mendonça CARNEIRO a Leiliane Coelho ANDRÉ. Study of possible association between endometriosis and phthalate and bisphenol A by biomarkers analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2019, 172, 238-242 [cit. 2022-08-06]. ISSN 07317085. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpba.2019.04.048
453. MOREMAN, John, Okhyun LEE, Maciej TRZNADEL, Arthur DAVID, Tetsuhiro KUDOH a Charles R. TYLER. Acute Toxicity, Teratogenic, and Estrogenic Effects of Bisphenol A and Its Alternative Replacements Bisphenol S, Bisphenol F, and Bisphenol AF in Zebrafish Embryo-Larvae. *Environmental Science & Technology* [online]. 2017, 51(21), 12796-12805 [cit. 2022-08-01]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/acs.est.7b03283
454. MORGAN, Marisa, Alok DEORAJ, Quentin FELTY a Deodutta ROY. Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast

cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 2017, 457, 89-102 [cit. 2022-08-08]. ISSN 03037207. Dostupné z: doi:10.1016/j.mce.2016.10.003

455. MORGAN, Marisa, Alok DEORAJ, Quentin FELTY a Deodutta ROY. Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 2017, 457, 89-102 [cit. 2022-08-08]. ISSN 03037207. Dostupné z: doi:10.1016/j.mce.2016.10.003
456. MORIYAMA, Kenji, Tetsuya TAGAMI, Takashi AKAMIZU, et al. Thyroid Hormone Action Is Disrupted by Bisphenol A as an Antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2002, 87(11), 5185-5190 [cit. 2022-08-11]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2002-020209
457. MOURITSEN, A., H. FREDERIKSEN, K. SØRENSEN, et al. Urinary Phthalates From 168 Girls and Boys Measured Twice a Year During a 5-Year Period: Associations With Adrenal Androgen Levels and Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2013, 98(9), 3755-3764 [cit. 2022-04-24]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi: 10.1210/jc.2013-1284
458. MOURITSEN, A., L. AKSGLAEDE, K. SØRENSEN, et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *International Journal of Andrology* [online]. 2010, 33(2), 346-359 [cit. 2022-04-23]. ISSN 01056263. Dostupné z: doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01051.x
459. MUKHERJEE, Arpan, An SU a Krishna RAJAN. Deep Learning Model for Identifying Critical Structural Motifs in Potential Endocrine Disruptors. *Journal of Chemical Information and Modeling* [online]. 2021, 61(5), 2187-2197 [cit. 2022-08-01]. ISSN 1549-9596. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jcim.0c01409
460. MURPHY, Sinéad, Jonathan L BARBER, Jennifer A. LEARMONTH, et al. Reproductive Failure in UK Harbour Porpoises Phocoena phocoena: Legacy of Pollutant Exposure?. *PLOS ONE* [online]. 2015, 10(7) [cit. 2022-08-15]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0131085
461. NANKONGNAB, Noppanun, Pornpimol KONGTIP, Nichcha KALLAYANATHAM, Ritthirong PUNDEE, Jutharak YIMSABAI a Susan WOSKIE. Longitudinal Study of Thyroid Hormones between Conventional and Organic Farmers in Thailand. *Toxics* [online]. 2020, 8(4) [cit. 2022-08-11]. ISSN 2305-6304. Dostupné z: doi:10.3390/toxics8040082
462. NASSAN, Feiby L., Lidia MÍNGUEZ-ALARCÓN, Paige L. WILLIAMS, Ramace DADD, John C. PETROZZA, Jennifer B. FORD, Antonia M. CALAFAT a Russ HAUSER. Urinary triclosan concentrations and semen quality among men from a fertility clinic. *Environmental Research* [online]. 2019, 177 [cit. 2022-04-18]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envres.2019.108633
463. NASSAR, N., P. ABEYWARDANA, A. BARKER a C. BOWER. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants. *Occupational and Environmental Medicine* [online]. 2010, 67(9), 585-589 [cit. 2022-02-16]. ISSN 1351-0711. Dostupné z: doi: 10.1136/oem.2009.048272
464. NAVARRO-LAFUENTE, Fuensanta, Julián ARENSE-GONZALO, Evdochia ADOAMNEI, et al. Is Maternal Use of Paracetamol during Pregnancy Associated with Anogenital Distance in Male Newborns? The Results from the NELA Birth Cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2021, 18(12) [cit. 2022-02-17]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi: 10.3390/ijerph18126338

465. NEALE, Donna M., Alice Chung COOTAUCO a Gerard BURROW. Thyroid Disease in Pregnancy. *Clinics in Perinatology* [online]. 2007, 34(4), 543-557 [cit. 2022-08-09]. ISSN 00955108. Dostupné z: doi:10.1016/j.clp.2007.10.003
466. NEEL, Brian A. a Robert M. SARGIS. The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic. *Diabetes* [online]. 2011, 60(7), 1838-1848 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0012-1797. Dostupné z: doi:10.2337/db11-0153
467. NEFF, Alison M., Mary J. LAWS, Genoa R. WARNER a Jodi A. FLAWS. The Effects of Environmental Contaminant Exposure on Reproductive Aging and the Menopause Transition. *Current Environmental Health Reports* [online]. 2022, 9(1), 53-79 [cit. 2022-04-24]. ISSN 2196-5412. Dostupné z: doi:10.1007/s40572-022-00334-y
468. NEMESHÁZI, Edina, Zoltán GÁL, Nikolett UJHEGYI, et al. Novel genetic sex markers reveal high frequency of sex reversal in wild populations of the agile frog (Rana dalmatina) associated with anthropogenic land use. *Molecular Ecology* [online]. 2020, 29(19), 3607-3621 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0962-1083. Dostupné z: doi:10.1111/mec.15596
469. Neumannova, Katerina & Patocka, Jiri. (2005). DDT: Pohnutá historie jednoho jedu [DDT: An eventful history of a poison]. Kontakt. 7. 344-348.
470. NEUMANNOVÁ, Kateřina a Jiří PATOČKA. DDT: Eventful history of a poison. *Kontakt* [online]. 2005, 7(3-4), 344-348 [cit. 2021-7-30]. ISSN 12124117. Dostupné z: doi: 10.32725/kont.2005.066
471. NEVEN, Adriana, Joop LAVEN, Helena TEEDE a Jacqueline BOYLE. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Seminars in Reproductive Medicine* [online]. 2018, 36(01), 005-012 [cit. 2022-08-06]. ISSN 1526-8004. Dostupné z: doi: 10.1055/s-0038-1668085
472. NILSSON, Eric, Stephanie E. KING, Margaux MCBIRNEY, et al. Vinclozolin induced epigenetic transgenerational inheritance of pathologies and sperm epimutation biomarkers for specific diseases. *PLOS ONE* [online]. 2018, 13(8) [cit. 2022-02-16]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi: 10.1371/journal.pone.0202662
473. NOVELLI, Michela, Simona PIAGGI a Vincenzo De TATA. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced impairment of glucose-stimulated insulin secretion in isolated rat pancreatic islets. *Toxicology Letters* [online]. 2005, 156(2), 307-314 [cit. 2022-08-14]. ISSN 03784274. Dostupné z: doi:10.1016/j.toxlet.2004.12.004
474. NOWAK, Karolina, Wioletta RATAJCZAK–WRONA, Maria GÓRSKA a Ewa JABŁOŃSKA. Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 2018, 474, 238-251 [cit. 2022-08-02]. ISSN 03037207. Dostupné z: doi:10.1016/j.mce.2018.03.014
475. O'REILLY, Michael W., Philip J. HOUSE a Jeremy W. TOMLINSON. Understanding androgen action in adipose tissue. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [online]. 2014, 143, 277-284 [cit. 2022-08-12]. ISSN 09600760. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsbmb.2014.04.008
476. O'DONNELL L, STANTON P, de KRETSER DM. Endocrinology of the Male Reproductive System and Spermatogenesis. [Updated 2017 Jan 11]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth

(MA): MDText.com, Inc.; 2000-. [cit. 2022-04-12]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279031/

477. OKAZAKI, Hiroyuki, Shuso TAKEDA, Kazuhiro KAKIZOE, et al. Bisphenol AF as an Inducer of Estrogen Receptor β (ERβ): Evidence for Anti-estrogenic Effects at Higher Concentrations in Human Breast Cancer Cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* [online]. 2017, 40(11), 1909-1916 [cit. 2022-07-30]. ISSN 0918-6158. Dostupné z: doi:10.1248/bpb.b17-00427

478. ONG, Hooi-Theng, Hayati SAMSUDIN a Herlinda SOTO-VALDEZ. Migration of endocrine-disrupting chemicals into food from plastic packaging materials: an overview of chemical risk assessment, techniques to monitor migration, and international regulations. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* [online]. 2020, 62(4), 957-979 [cit. 2022-07-30]. ISSN 1040-8398. Dostupné z: doi: 10.1080/10408398.2020.1830747

479. ORMOND, Gillian, Mark J. NIEUWENHUIJSEN, Paul NELSON, Mireille B. TOLEDANO, Nina ISZATT, Sara GENELETTI a Paul ELLIOTT. Endocrine Disruptors in the Workplace, Hair Spray, Folate Supplementation, and Risk of Hypospadias: Case–Control Study. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2009, 117(2), 303-307 [cit. 2022-02-15]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.11933

480. OTTINGER, MARY ANN, EMMA T. LAVOIE, MAHMOUD ABDELNABI, MICHAEL J. QUINN, ALLEGRA MARCELL a KAREN DEAN. An Overview of Dioxin-Like Compounds, PCB, and Pesticide Exposures Associated with Sexual Differentiation of Neuroendocrine Systems, Fluctuating Asymmetry, and Behavioral Effects in Birds. *Journal of Environmental Science and Health, Part C* [online]. 2009, 27(4), 286-300 [cit. 2022-08-14]. ISSN 1059-0501. Dostupné z: doi:10.1080/10590500903310229

481. ÖZEL, Şule, Aytekin TOKMAK, Osman AYKUT, Ayla AKTULAY, Necati HANÇERLIOĞULLARI a Yaprak ENGIN USTUN. Serum levels of phthalates and bisphenol-A in patients with primary ovarian insufficiency. *Gynecological Endocrinology* [online]. 2019, 35(4), 364-367 [cit. 2022-04-24]. ISSN 0951-3590. Dostupné z: doi:10.1080/09513590.2018.1534951

482. OZEN, Samim, Sukran DARCAN, Petek BAYINDIR, Ercument KARASULU, Damla Goksen SIMSEK a Tahir GURLER. Effects of pesticides used in agriculture on the development of precocious puberty. *Environmental Monitoring and Assessment* [online]. 2012, 184(7), 4223-4232 [cit. 2022-04-23]. ISSN 0167-6369. Dostupné z: doi:10.1007/s10661-011-2257-6

483. PAN, Wuye, Xiaoqing YE, Shanshan YIN, Xiaochen MA, Chunming LI, Jianhong ZHOU, Weiping LIU a Jing LIU. Selected persistent organic pollutants associated with the risk of primary ovarian insufficiency in women. *Environment International* [online]. 2019, 129, 51-58 [cit. 2022-04-24]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2019.05.023

484. PAN, Yitao, Qianqian CUI, Jinghua WANG, Nan SHENG, Jun JING, Bing YAO a Jiayin DAI. Profiles of Emerging and Legacy Per-/Polyfluoroalkyl Substances in Matched Serum and Semen Samples: New Implications for Human Semen Quality. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2019, 127(12) [cit. 2022-04-18]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/EHP4431

485. PANG, Qihua, Yanru LI, Lingxue MENG, Guanyong LI, Zhiwei LUO a Ruifang FAN. Neurotoxicity of BPA, BPS, and BPB for the hippocampal cell line (HT-22): An implication for the replacement of BPA in

plastics. *Chemosphere* [online]. 2019, 226, 545-552 [cit. 2022-07-31]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.03.177

486. PANZICA, G.C., C. VIGLIETTI-PANZICA, E. MURA, M.J. QUINN, E. LAVOIE, P. PALANZA a M.A. OTTINGER. Effects of xenoestrogens on the differentiation of behaviorally-relevant neural circuits. *Frontiers in Neuroendocrinology* [online]. 2007, 28(4), 179-200 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00913022. Dostupné z: doi:10.1016/j.yfrne.2007.07.001
487. PARADA, Humberto, Marilie D. GAMMON, Jia CHEN, Antonia M. CALAFAT, Alfred I. NEUGUT, Regina M. SANTELLA, Mary S. WOLFF a Susan L. TEITELBAUM. Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Breast Cancer Incidence and Survival following Breast Cancer: The Long Island Breast Cancer Study Project. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2018, 126(4) [cit. 2022-08-08]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/EHP2083
488. PARADA, Humberto, Mary S. WOLFF, Lawrence S. ENGEL, et al. Organochlorine insecticides DDT and chlordane in relation to survival following breast cancer. *International Journal of Cancer* [online]. 2016, 138(3), 565-575 [cit. 2022-08-07]. ISSN 00207136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.29806
489. PARADA, Humberto, Xuezheng SUN, Chiu-Kit TSE, Lawrence S. ENGEL, Andrew F. OLSHAN a Melissa A. TROESTER. Plasma levels of dichlorodiphenyldichloroethene (DDE) and dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and survival following breast cancer in the Carolina Breast Cancer Study. *Environment International* [online]. 2019, 125, 161-171 [cit. 2022-08-07]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2019.01.032
490. PARK, Choonghee, Wookhee CHOI, Moonyoung HWANG, et al. Associations between urinary phthalate metabolites and bisphenol A levels, and serum thyroid hormones among the Korean adult population - Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012–2014. *Science of The Total Environment* [online]. 2017, 584-585, 950-957 [cit. 2022-08-11]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2017.01.144
491. PARK, S-Y, L R WILKENS, A A FRANKE, et al. Urinary phytoestrogen excretion and prostate cancer risk: a nested case–control study in the Multiethnic Cohort. *British Journal of Cancer* [online]. 2009, 101(1), 185-191 [cit. 2022-04-22]. ISSN 0007-0920. Dostupné z: doi: 10.1038/sj.bjc.6605137
492. PASK, Andrew. The Reproductive System. WILHELM, Dagmar a Pascal BERNARD, ed. *Non-coding RNA and the Reproductive System* [online]. Dordrecht: Springer Netherlands, 2016, 2016-12-12, s. 1-12 [cit. 2022-04-22]. Advances in Experimental Medicine and Biology. ISBN 978-94-017-7415-4. Dostupné z: doi: 10.1007/978-94-017-7417-8_1
493. PATERNI, Ilaria, Carlotta GRANCHI, John A. KATZENELLENBOGEN a Filippo MINUTOLO. Estrogen receptors alpha (ERα) and beta (ERβ): Subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids* [online]. 2014, 90, 13-29 [cit. 2021-7-30]. ISSN 0039128X. Dostupné z: doi: 10.1016/j.steroids.2014.06.012
494. PATISAUL, Heather B. a Wendy JEFFERSON. The pros and cons of phytoestrogens. *Frontiers in Neuroendocrinology* [online]. 2010, 31(4), 400-419 [cit. 2022-08-02]. ISSN 00913022. Dostupné z: doi:10.1016/j.yfrne.2010.03.003
495. PATISAUL, Heather B. Endocrine disruption by dietary phyto-oestrogens: impact on dimorphic sexual systems and behaviours. *Proceedings of the Nutrition Society* [online]. 2017, 76(2), 130-144 [cit. 2022-08-02]. ISSN 0029-6651. Dostupné z: doi:10.1017/S0029665116000677

496. PATRICIO, Barriga-Pooley a Brantes-Glavic SERGIO. Normal Menstrual Cycle. IVANIVNA LUTSENKO, Olena, ed. *Menstrual Cycle* [online]. IntechOpen, 2019, 2019-6-12 [cit. 2022-04-23]. ISBN 978-1-78923-934-8. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.79876
497. Pávek P., Červený L., Mičuda S., Štaud F., Čečková-Novotná M, Fendrich Z: Nukleární receptory: xenosenzory zprostředkující odpověď organismu na xenobiotika a příčina některých lékových interakcí [online]. Remedia, 2005 [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Farmako-genetika/Nuklearni-receptory-xenosenzory-zprostredkujici-odpoved-organismu-na-xenobiotika-a-pricina-nekterych-lekovych-interakci/8-Z-b0.magarticle.aspx).
498. PAWLAK, Michal, Philippe LEFEBVRE a Bart STAELS. General Molecular Biology and Architecture of Nuclear Receptors. *Current Topics in Medicinal Chemistry* [online]. 2012, 12(6), 486-504 [cit. 2021-7-26]. ISSN 15680266. Doi: 10.2174/156802612799436641
499. PEINADO, F.M., O. OCÓN-HERNÁNDEZ, L.M. IRIBARNE-DURÁN, et al. Cosmetic and personal care product use, urinary levels of parabens and benzophenones, and risk of endometriosis: results from the EndEA study. *Environmental Research* [online]. 2021, 196 [cit. 2022-08-06]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2020.110342
500. PEINADO, Francisco M., Inmaculada LENDÍNEZ, Rafael SOTELO, et al. Association of Urinary Levels of Bisphenols A, F, and S with Endometriosis Risk: Preliminary Results of the EndEA Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2020, 17(4) [cit. 2022-08-06]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph17041194
501. PERALTA-VIDEA, Jose R., Martha Laura LOPEZ, Mahesh NARAYAN, Geoffrey SAUPE a Jorge GARDEA-TORRESDEY. The biochemistry of environmental heavy metal uptake by plants: Implications for the food chain. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* [online]. 2009, 41(8-9), 1665-1677 [cit. 2022-08-09]. ISSN 13572725. Dostupné z: doi:10.1016/j.biocel.2009.03.005
502. PERDANA, Noor Riza, Chaidir A MOCHTAR, Rainy UMBAS a Agus RIZAL. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones*. 2016, 48(3), 228-238 [cit. 2022-04-21]. PMID: 27840359. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840359/
503. PEREIRA DE JÉSUS-TRAN, Karine, Pierre-Luc CÔTÉ, Line CANTIN, Jonathan BLANCHET, Fernand LABRIE a Rock BRETON. Comparison of crystal structures of human androgen receptor ligand-binding domain complexed with various agonists reveals molecular determinants responsible for binding affinity. *Protein Science* [online]. 2006, 15(5), 987-999 [cit. 2022-02-02]. ISSN 09618368. Dostupné z: doi:10.1110/ps.051905906
504. PEREIRA-FERNANDES, Anna, Eveline DIRINCK, Alin C. DIRTU, et al. Expression of Obesity Markers and Persistent Organic Pollutants Levels in Adipose Tissue of Obese Patients: Reinforcing the Obesogen Hypothesis?. *PLoS ONE* [online]. 2014, 9(1) [cit. 2022-08-13]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0084816
505. PEREIRA-FERNANDES, Anna, Heidi DEMAEGDT, Karine VANDERMEIREN, Tine L. M. HECTORS, Philippe G. JORENS, Ronny BLUST, Caroline VANPARYS a Jean-Marc A LOBACCARO. Evaluation of a Screening System for Obesogenic Compounds: Screening of Endocrine

Disrupting Compounds and Evaluation of the PPAR Dependency of the Effect. *PLoS ONE* [online]. 2013, 8(10) [cit. 2022-08-12]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0077481

506. PÉREZ-BERMEJO, Marcelino, Irene MAS-PÉREZ a Maria Teresa MURILLO-LLORENTE. The Role of the Bisphenol A in Diabetes and Obesity. *Biomedicines* [online]. 2021, 9(6) [cit. 2022-08-13]. ISSN 2227-9059. Dostupné z: doi:10.3390/biomedicines9060666
507. PERREAULT, Leigh, Carrie MCCURDY, Anna A. KEREGE, Julie HOUCK, Kristine FÆRCH, Bryan C. BERGMAN a Angel NADAL. Bisphenol A Impairs Hepatic Glucose Sensing in C57BL/6 Male Mice. *PLoS ONE* [online]. 2013, 8(7) [cit. 2022-08-13]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0069991
508. PESSAH, Isaac N., Pamela J. LEIN, Richard F. SEEGAL a Sharon K. SAGIV. Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls and related organohalogens. *Acta Neuropathologica* [online]. 2019, 138(3), 363-387 [cit. 2022-08-02]. ISSN 0001-6322. Dostupné z: doi:10.1007/s00401-019-01978-1
509. PETRO, Evi M.L., Adrian COVACI, Jo L.M.R. LEROY, Alin C. DIRTU, Wim DE COEN a Peter E.J. BOLS. Occurrence of endocrine disrupting compounds in tissues and body fluids of Belgian dairy cows and its implications for the use of the cow as a model to study endocrine disruption. *Science of The Total Environment* [online]. 2010, 408(22), 5423-5428 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.07.051
510. POHJANVIRTA, Raimo. AHR in energy balance regulation. *Current Opinion in Toxicology* [online]. 2017, 2, 8-14 [cit. 2022-02-07]. ISSN 24682020. Dostupné z: doi:10.1016/j.cotox.2017.01.002
511. POLLARD, Sarah Hatch, Kyley J. COX, Brenna E. BLACKBURN, Diana G. WILKINS, Douglas T. CARRELL, Joseph B. STANFORD a Christina A. PORUCZNIK. Male exposure to bisphenol A (BPA) and semen quality in the Home Observation of Periconceptional Exposures (HOPE) cohort. *Reproductive Toxicology* [online]. 2019, 90, 82-87 [cit. 2022-02-18]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi: 10.1016/j.reprotox.2019.08.014
512. PRINS, Gail S., Wen-Yang HU, Lishi XIE, Guang-Bin SHI, Dan-Ping HU, Lynn BIRCH a Maarten C. BOSLAND. Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA Consortium Study. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2018, 126(11) [cit. 2022-04-21]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/EHP3953
513. PUCHINSKAYA, M. Estrogen receptor alpha (ERα) expression in prostate cancer (PCa) epithelium and stroma. *European Urology Open Science* [online]. 2021, 33 [cit. 2022-04-21]. ISSN 26661683. Dostupné z: doi: 10.1016/S2666-1683(21)03110-4
514. QIU, Wenhui, Shuai LIU, Honghong CHEN, et al. The comparative toxicities of BPA, BPB, BPS, BPF, and BPAF on the reproductive neuroendocrine system of zebrafish embryos and its mechanisms. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2021, 406 [cit. 2022-08-01]. ISSN 03043894. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2020.124303
515. QU, Liang G., Hady WARDAN, Ian D. DAVIS, Carmel PEZARO a Pavel SLUKA. Effects of estrogen receptor signaling on prostate cancer carcinogenesis. *Translational Research* [online]. 2020, 222, 56-66 [cit. 2022-04-21]. ISSN 19315244. Dostupné z: doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.003

516. RADKE, Elizabeth G., Joseph M. BRAUN, John D. MEEKER a Glinda S. COOPER. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environment International* [online]. 2018, 121, 764-793 [cit. 2022-02-18]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envint.2018.07.029
517. RADWAN, Michał, Bartosz WIELGOMAS, Emila DZIEWIRSKA, Paweł RADWAN, Paweł KAŁUŻNY, Anna KLIMOWSKA, Wojciech HANKE a Joanna JUREWICZ. Urinary Bisphenol A Levels and Male Fertility. *American Journal of Men's Health* [online]. 2018, 12(6), 2144-2151 [cit. 2022-02-18]. ISSN 1557-9883. Dostupné z: doi: 10.1177/1557988318799163
518. RAHBAN, Rita a Serge NEF. Regional difference in semen quality of young men: a review on the implication of environmental and lifestyle factors during fetal life and adulthood. *Basic and Clinical Andrology* [online]. 2020, 30(1) [cit. 2022-02-18]. ISSN 2051-4190. Dostupné z: doi:10.1186/s12610-020-00114-4
519. RAHMAN, Mohammad L., Cuilin ZHANG, Melissa M. SMARR, Sunmi LEE, Masato HONDA, Kurunthachalam KANNAN, Fasil TEKOLA-AYELE a Germaine M. BUCK LOUIS. Persistent organic pollutants and gestational diabetes: A multi-center prospective cohort study of healthy US women. *Environment International* [online]. 2019, 124, 249-258 [cit. 2022-08-14]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2019.01.027
520. RAMSEY J. Tyler, SHROPSHIRE B. Carrie, NAGY Tibor R., CHAMBERS Kevin D., LI Yin, KORACH Kenneth S. Essential Oils and Health. *Yale J Biol Med*. [online]. 2020, 93(2), 291-305. [cit. 2022-02-18]. Dostupné z: PMID: 32607090
521. RANCIÈRE, Fanny, Jérémie BOTTON, Rémy SLAMA, et al. Exposure to Bisphenol A and Bisphenol S and Incident Type 2 Diabetes: A Case–Cohort Study in the French Cohort D.E.S.I.R. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2019, 127(10) [cit. 2022-08-13]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/EHP5159
522. RANTAKOKKO, P., K. M. MAIN, C. WOHLFART-VEJE, et al. Association of placenta organotin concentrations with congenital cryptorchidism and reproductive hormone levels in 280 newborn boys from Denmark and Finland. *Human Reproduction* [online]. 2013, 28(6), 1647-1660 [cit. 2022-02-13]. ISSN 0268-1161. Dostupné z: doi: 10.1093/humrep/det040
523. RASHIDI, BatoolHossein, Massoud AMANLOU, TahereBehrouzi LAK, Mahya GHAZIZADEH a Bita ESLAMI. A case–control study of bisphenol A and endometrioma among subgroup of Iranian women. *Journal of Research in Medical Sciences* [online]. 2017, 22(1) [cit. 2022-08-06]. ISSN 1735-1995. Dostupné z: doi:10.4103/1735-1995.199086
524. RÉAU, Manon, Nathalie LAGARDE, Jean-François ZAGURY a Matthieu MONTES. Nuclear Receptors Database Including Negative Data (NR-DBIND): A Database Dedicated to Nuclear Receptors Binding Data Including Negative Data and Pharmacological Profile. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2019, 62(6), 2894-2904 [cit. 2022-02-02]. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jmedchem.8b01105
525. REGER, Michael K., Terrell W. ZOLLINGER, Ziyue LIU, Josette F. JONES a Jianjun ZHANG. Dietary intake of isoflavones and coumestrol and the risk of prostate cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *International Journal of Cancer* [online]. 2018, 142(4), 719-728 [cit. 2022-04-21]. ISSN 00207136. Dostupné z: doi: 10.1002/ijc.31095

526. REPEŠ, Kamil a Petr VÁLEK. *Dichlordifenyltrichloretan (DDT)* [online]. 2010, 1. 03. 2018 [cit. 2021-7-30]. Dostupné z: https://arnika.org/dichlordifenyltrichloretan-ddt;
527. RESTREPO, M, N MUNOZ, N DAY, J E PARRA, C HERNANDEZ, M BLETTNER a A GIRALDO. Birth defects among children born to a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* [online]. 1990, 16(4), 239-246 [cit. 2022-02-13]. ISSN 0355-3140. Dostupné z: doi:10.5271/sjweh.1789
528. RICKARD, Brittany P., Imran RIZVI a Suzanne E. FENTON. Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) and female reproductive outcomes: PFAS elimination, endocrine-mediated effects, and disease. *Toxicology* [online]. 2022, 465 [cit. 2022-04-24]. ISSN 0300483X. Dostupné z: doi:10.1016/j.tox.2021.153031
529. RIJK, Ingrid, Majorie VAN DUURSEN a Martin VAN DEN BERG. *Health cost that may be associated with Endocrine Disrupting Chemicals: An inventory, evaluation and way forward to assess the potential socio-economic impact of EDC-associated health effects in the EU* [online]. 11. 4. 2016, 86 [cit. 2022-08-15]. Dostupné z: https://www.uu.nl/sites/default/files/rijk_et_al_2016_-_report_iras_-_health_cost_associated_with_edcs_3.pdf
530. ROBITAILLE, Julie, Nancy D. DENSLOW, Beate I. ESCHER, et al. Towards regulation of Endocrine Disrupting chemicals (EDCs) in water resources using bioassays – A guide to developing a testing strategy. *Environmental Research* [online]. 2022, 205 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2021.112483
531. ROBITAILLE, Julie, Nancy D. DENSLOW, Beate I. ESCHER, et al. Towards regulation of Endocrine Disrupting chemicals (EDCs) in water resources using bioassays – A guide to developing a testing strategy. *Environmental Research* [online]. 2022, 205 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2021.112483
532. RODGERS, Kathryn M., Julia O. UDESKY, Ruthann A. RUDEL a Julia Green BRODY. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environmental Research* [online]. 2018, 160, 152-182 [cit. 2022-08-07]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2017.08.045
533. RODPRASERT, Wiwat, Helena E. VIRTANEN, Juho-Antti MÄKELÄ a Jorma TOPPARI. Hypogonadism and Cryptorchidism. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2020, 10 [cit. 2022-02-12]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi: 10.3389/fendo.2019.00906
534. RODPRASERT, Wiwat, Jorma TOPPARI a Helena E. VIRTANEN. Endocrine Disrupting Chemicals and Reproductive Health in Boys and Men. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2021, 12 [cit. 2022-04-19]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi: 10.3389/fendo.2021.706532
535. RODRIGUEZ, Adriana C., Zannel BLANCHARD, Kathryn A. MAURER a Jason GERTZ. Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions. *Hormones and Cancer* [online]. 2019, 10(2-3), 51-63 [cit. 2022-08-09]. ISSN 1868-8497. Dostupné z: doi:10.1007/s12672-019-0358-9
536. RONIS, Martin J., James WATT, Casey F. PULLIAM, Ashlee E. WILLIAMS, Alexander W. ALUND, Ezazul HAQUE, Gopi S. GADUPUDI a Larry W. ROBERTSON. Skeletal toxicity resulting from exposure of growing male rats to

coplanar PCB 126 is associated with disruption of calcium homeostasis and the GH-IGF-1 axis and direct effects on bone formation. *Archives of Toxicology* [online]. 2020, 94(2), 389-399 [cit. 2022-08-12]. ISSN 0340-5761. Dostupné z: https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-019-02645-w

537. ROOS, Anna M., Britt-Marie V.M. BÄCKLIN, Björn O. HELANDER, Frank F. RIGÉT a Ulla C. ERIKSSON. Improved reproductive success in otters (Lutra lutra), grey seals (Halichoerus grypus) and sea eagles (Haliaeetus albicilla) from Sweden in relation to concentrations of organochlorine contaminants. *Environmental Pollution* [online]. 2012, 170, 268-275 [cit. 2022-08-15]. ISSN 02697491. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2012.07.017
538. ROSENBERG, Kenneth V., Adriaan M. DOKTER, Peter J. BLANCHER, et al. Decline of the North American avifauna. *Science* [online]. 2019, 366(6461), 120-124 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.aaw1313
539. ROZENBLUT-KOŚCISTY, Beata, Maria OGIELSKA, Juliane HAHN, et al. Impacts of the synthetic androgen Trenbolone on gonad differentiation and development – comparisons between three deeply diverged anuran families. *Scientific Reports* [online]. 2019, 9(1) [cit. 2022-08-14]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-45985-4
540. RUDNICKA, Ewa, Jagoda KRUSZEWSKA, Klaudia KLICKA, Joanna KOWALCZYK, Monika GRYMOWICZ, Jolanta SKÓRSKA, Wojciech PIĘTA a Roman SMOLARCZYK. Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Menopausal Review* [online]. 2018, 17(3), 105-108 [cit. 2022-04-24]. ISSN 1643-8876. Dostupné z: doi:10.5114/pm.2018.78550
541. RUF, Jean a Pierre CARAYON. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics* [online]. 2006, 445(2), 269-277 [cit. 2022-08-11]. ISSN 00039861. Dostupné z: doi:10.1016/j.abb.2005.06.023
542. RUSIECKI, J.A., H. DENIC-ROBERTS, C. BYRNE, et al. Serum concentrations of DDE, PCBs, and other persistent organic pollutants and mammographic breast density in Triana, Alabama, a highly exposed population. *Environmental Research* [online]. 2020, 182 [cit. 2022-08-07]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2019.109068
543. RUSIECKI, J.A., H. DENIC-ROBERTS, C. BYRNE, et al. Serum concentrations of DDE, PCBs, and other persistent organic pollutants and mammographic breast density in Triana, Alabama, a highly exposed population. *Environmental Research* [online]. 2020, 182 [cit. 2022-08-08]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2019.109068
544. RUSSO, Giorgio I., Marina DI MAURO, Federica REGIS, et al. Association between dietary phytoestrogens intakes and prostate cancer risk in Sicily. *The Aging Male* [online]. 2018, 21(1), 48-54 [cit. 2022-04-22]. ISSN 1368-5538. Dostupné z: doi:10.1080/13685538.2017.1365834
545. SAAL, Frederick S. vom, Barry G. TIMMS, Monica M. MONTANO, et al. Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 1997, 94(5), 2056-2061 [cit. 2022-08-01]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.94.5.2056
546. SABBIETI, Maria Giovanna, Dimitrios AGAS, Francesco PALERMO, Gilberto MOSCONI, Giorgio SANTONI, Consuelo AMANTINI, Valerio

FARFARIELLO a Luigi MARCHETTI. 4-Nonylphenol triggers apoptosis and affects 17-β-Estradiol receptors in calvarial osteoblasts. *Toxicology* [online]. 2011, 290(2-3), 334-341 [cit. 2022-08-12]. ISSN 0300483X. Dostupné z: doi:10.1016/j.tox.2011.10.014

547. SALAMANCA-FERNÁNDEZ, Elena, Miguel RODRÍGUEZ-BARRANCO, Pilar AMIANO, et al. Bisphenol-A exposure and risk of breast and prostate cancer in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Environmental Health* [online]. 2021, 20(1) [cit. 2022-04-21]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi: 10.1186/s12940-021-00779-y

548. SANTOS, Ramison, Camila PICCOLI, Cleber CREMONESE a Carmen FREIRE. Thyroid and reproductive hormones in relation to pesticide use in an agricultural population in Southern Brazil. *Environmental Research* [online]. 2019, 173, 221-231 [cit. 2022-08-11]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2019.03.050

549. SARGIS, Robert M. a Rebecca A. SIMMONS. Environmental neglect: endocrine disruptors as underappreciated but potentially modifiable diabetes risk factors. *Diabetologia* [online]. 2019, 62(10), 1811-1822 [cit. 2022-07-19]. ISSN 0012-186X. Dostupné z: doi:10.1007/s00125-019-4940-z

550. SCARANO, Wellerson R, Amina BEDRAT, Luiz G ALONSO-COSTA, et al. Exposure to an Environmentally Relevant Phthalate Mixture During Prostate Development Induces MicroRNA Upregulation and Transcriptome Modulation in Rats. *Toxicological Sciences* [online]. 2019, 171(1), 84-97 [cit. 2022-04-22]. ISSN 1096-6080. Dostupné z: doi: 10.1093/toxsci/kfz141

551. Selected item from the FDA drug bulletin-november 1971: diethylstilbestrol contraindicated in pregnancy. *California medicine* [online]. 1972, 116(2), 85-86 [cit. 2021-7-30]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1518220/

552. SÉVÈRE, Sabine, Philippe MARCHAND, Ingrid GUIFFARD, et al. Pollutants in pet dogs: a model for environmental links to breast cancer. *SpringerPlus* [online]. 2015, 4(1) [cit. 2022-08-14]. ISSN 2193-1801. Dostupné z: doi:10.1186/s40064-015-0790-4

553. SHAPIRO, G.D., L. DODDS, T.E. ARBUCKLE, et al. Exposure to phthalates, bisphenol A and metals in pregnancy and the association with impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: The MIREC study. *Environment International* [online]. 2015, 83, 63-71 [cit. 2022-08-14]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2015.05.016

554. SHARPE, Richard M. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2006, 20(1), 91-110 [cit. 2022-02-10]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2005.09.005

555. SHIM, Young Suk, Hae Sang LEE a Jin Soon HWANG. Genetic factors in precocious puberty. *Clinical and Experimental Pediatrics* [online]. 2022, 65(4), 172-181 [cit. 2022-04-24]. ISSN 2713-4148. Dostupné z: doi:10.3345/cep.2021.00521

556. SCHAAFSMA, Arthur, Victor LIMAY-RIOS, Tracey BAUTE, Jocelyn SMITH, Yingen XUE a Pieter SPANOGHE. Neonicotinoid Insecticide Residues in Surface Water and Soil Associated with Commercial Maize (Corn) Fields in Southwestern Ontario. *PLOS ONE* [online]. 2015, 10(2) [cit. 2022-08-14]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0118139

557. SCHECTER, A.J., J.A. COLACINO a L.S. BIRNBAUM. Dioxins: Health Effects. In: *Encyclopedia of Environmental Health* [online]. Elsevier, 2019, 2019, s. 135-142 [cit. 2022-08-02]. ISBN 9780444639523. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-409548-9.11755-5
558. SCHECTER, Arnold, Linda BIRNBAUM, John J. RYAN a John D. CONSTABLE. Dioxins: An overview. *Environmental Research* [online]. 2006, 101(3), 419-428 [cit. 2022-08-02]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2005.12.003
559. SCHREIBER, G., B. R. SOUTHWELL a S. J. RICHARDSON. Hormone delivery systems to the brain - transthyretin. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* [online]. 2009, 103(02), 75-80 [cit. 2022-08-10]. ISSN 0947-7349. Dostupné z: doi:10.1055/s-0029-1211332
560. SCHUG, Thaddeus T., Anne F. JOHNSON, Linda S. BIRNBAUM, et al. Minireview: Endocrine Disruptors. *Molecular Endocrinology* [online]. 2016, 30(8), 833-847 [cit. 2021-7-29]. ISSN 0888-8809. Dostupné z: doi: 10.1210/me.2016-1096
561. SCHUG, Thaddeus T., Anne F. JOHNSON, Linda S. BIRNBAUM, et al. Minireview: Endocrine Disruptors. *Molecular Endocrinology* [online]. 2016, 30(8), 833-847 [cit. 2021-7-29]. ISSN 0888-8809. Doi:: 10.1210/me.2016-1096
562. SCHUG, Thaddeus T., Anne F. JOHNSON, Linda S. BIRNBAUM, et al. Minireview: Endocrine Disruptors. *Molecular Endocrinology* [online]. 2016, 30(8), 833-847 [cit. 2022-08-01]. ISSN 0888-8809. Dostupné z: doi:10.1210/me.2016-1096
563. SCHWARTZ, Camilla Lindgren, Sofie CHRISTIANSEN, Anne Marie VINGGAARD, Marta AXELSTAD, Ulla HASS a Terje SVINGEN. Anogenital distance as a toxicological or clinical marker for fetal androgen action and risk for reproductive disorders. *Archives of Toxicology* [online]. 2019, 93(2), 253-272 [cit. 2022-02-17]. ISSN 0340-5761. Dostupné z: doi: 10.1007/s00204-018-2350-5
564. SILVA, João F.S., Inês E. MATTOS, Laércio L. LUZ, Cleber N. CARMO a Ricardo D. AYDOS. Exposure to pesticides and prostate cancer: systematic review of the literature. *Reviews on Environmental Health* [online]. 2016, 31(3) [cit. 2022-04-21]. ISSN 2191-0308. Dostupné z: doi: 10.1515/reveh-2016-0001
565. SIMONELLI, Angela, Rossella GUADAGNI, Pasquale DE FRANCISCIS, et al. Environmental and occupational exposure to bisphenol A and endometriosis: urinary and peritoneal fluid concentration levels. *International Archives of Occupational and Environmental Health* [online]. 2017, 90(1), 49-61 [cit. 2022-08-06]. ISSN 0340-0131. Dostupné z: doi:10.1007/s00420-016-1171-1
566. SKAKKEBÆK, N.E., E. RAJPERT-DE MEYTS a K.M. MAIN. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction* [online]. 2001, 16(5), 972-978 [cit. 2022-02-15]. ISSN 1460-2350. Dostupné z: doi: 10.1093/humrep/16.5.972
567. SKINNER, Michael K, Mohan MANIKKAM, Rebecca TRACEY, Carlos GUERRERO-BOSAGNA, Muksitul HAQUE a Eric E NILSSON. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC Medicine* [online]. 2013, 11(1) [cit. 2022-08-13]. ISSN 1741-7015. Dostupné z: https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-228

568. SKINNER, Michael K., Eric NILSSON, Ingrid SADLER-RIGGLEMAN, Daniel BECK, Millissia BEN MAAMAR a John R. MCCARREY. Transgenerational sperm DNA methylation epimutation developmental origins following ancestral vinclozolin exposure. *Epigenetics* [online]. 2019, 14(7), 721-739 [cit. 2022-02-16]. ISSN 1559-2294. Dostupné z: doi: 10.1080/15592294.2019.1614417
569. SMARR, Melissa M., Kurunthachalam KANNAN a Germaine M. BUCK LOUIS. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertility and Sterility* [online]. 2016, 106(4), 959-966 [cit. 2022-08-06]. ISSN 00150282. Dostupné z: doi:
570. SMITH-BINDMAN, Rebecca. Environmental Causes of Breast Cancer and Radiation From Medical Imaging. *Archives of Internal Medicine* [online]. 2012, 172(13) [cit. 2022-08-08]. ISSN 0003-9926. Dostupné z: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1182553
571. SNEDEKER, S M. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2001, 109(suppl 1), 35-47 [cit. 2022-08-07]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: 10.1289/ehp.01109s135
572. SOECHITRAM, Shalini D., Sietske A. BERGHUIS, Theo J. VISSER a Pieter J.J. SAUER. Polychlorinated biphenyl exposure and deiodinase activity in young infants. *Science of The Total Environment* [online]. 2017, 574, 1117-1124 [cit. 2022-08-10]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2016.09.098
573. SONODA, Junichiro, Liming PEI a Ronald M. EVANS. Nuclear receptors: Decoding metabolic disease. *FEBS Letters* [online]. 2008, 582(1), 2-9 [cit. 2022-02-02]. ISSN 00145793. Dostupné z: doi: 10.1016/j.febslet.2007.11.016
574. SORIANO, Sergi, Paloma ALONSO-MAGDALENA, Marta GARCÍA-ARÉVALO, et al. Rapid Insulinotropic Action of Low Doses of Bisphenol-A on Mouse and Human Islets of Langerhans: Role of Estrogen Receptor β. *PLoS ONE* [online]. 2012, 7(2) [cit. 2022-08-13]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0031109
575. SOTOCA COVALEDA, Ana Maria, Hans VAN DEN BERG, Jacques VERVOORT, Paul VAN DER SAAG, Anders STRÖM, Jan-Åke GUSTAFSSON, Ivonne RIETJENS a Albertinka J. MURK. Influence of Cellular ERα/ERβ Ratio on the ERα-Agonist Induced Proliferation of Human T47D Breast Cancer Cells. *Toxicological Sciences* [online]. 2008, 105(2), 303-311 [cit. 2021-7-29]. ISSN 1096-6080. Doi: 10.1093/toxsci/kfn141
576. SOUTER, Irene, Kristen W. SMITH, Irene DIMITRIADIS, Shelley EHRLICH, Paige L. WILLIAMS, Antonia M. CALAFAT a Russ HAUSER. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reproductive Toxicology* [online]. 2013, 42, 224-231 [cit. 2022-04-24]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi:10.1016/j.reprotox.2013.09.008
577. SPECHT, Ina Olmer, Karin S. HOUGAARD, Marcello SPANÒ, et al. Sperm DNA integrity in relation to exposure to environmental perfluoroalkyl substances – A study of spouses of pregnant women in three geographical regions. *Reproductive Toxicology* [online]. 2012, 33(4), 577-583 [cit. 2022-04-18]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi: 10.1016/j.reprotox.2012.02.008
578. SRILANCHAKON, Khomsak, Thawiphark THADSRI, Chutima JANTARAT, Suriyan THENGYAI, Wichit NOSOOGNOEN a Vichit SUPORNSILCHAI. Higher phthalate concentrations are associated with precocious puberty in normal weight Thai girls. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [online]. 2017, 30(12) [cit. 2022-04-24]. ISSN 2191-0251. Dostupné z: doi:10.1515/jpem-2017-0281

579. SRIPHRAPRADANG, Chutintorn, La-or CHAILURKIT, Wichai AEKPLAKORN a Boonsong ONGPHIPHADHANAKUL. Association between bisphenol A and abnormal free thyroxine level in men. *Endocrine* [online]. 2013, 44(2), 441-447 [cit. 2022-08-11]. ISSN 1355-008X. Dostupné z: doi:10.1007/s12020-013-9889-y
580. STAHLHUT, Richard W, John Peterson MYERS, Julia A TAYLOR, Angel NADAL, Jonathan A DYER a Frederick S VOM SAAL. Experimental BPA Exposure and Glucose-Stimulated Insulin Response in Adult Men and Women. *Journal of the Endocrine Society* [online]. 2018, 2(10), 1173-1187 [cit. 2022-08-13]. ISSN 2472-1972. Dostupné z: doi:10.1210/js.2018-00151
581. STILES, Joan a Terry L. JERNIGAN. The Basics of Brain Development. *Neuropsychology Review* [online]. 2010, 20(4), 327-348 [cit. 2022-07-28]. ISSN 1040-7308. Dostupné z: doi:10.1007/s11065-010-9148-4
582. STILLWATER, Barbara J., Ashleigh C. BULL, Donato F. ROMAGNOLO, Leigh A. NEUMAYER, Micah G. DONOVAN a Ornella I. SELMIN. Bisphenols and Risk of Breast Cancer: A Narrative Review of the Impact of Diet and Bioactive Food Components. *Frontiers in Nutrition* [online]. 2020, 7 [cit. 2022-07-31]. ISSN 2296-861X. Dostupné z: doi:10.3389/fnut.2020.581388
583. STOJIĆ, Nataša, Slavica ERIĆ a Igor KUZMANOVSKI. Prediction of toxicity and data exploratory analysis of estrogen-active endocrine disruptors using counter-propagation artificial neural networks. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* [online]. 2010, 29(3), 450-460 [cit. 2022-08-14]. ISSN 10933263. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmgm.2010.09.001
584. STREET, Maria, Sabrina ANGELINI, Sergio BERNASCONI, et al. Current Knowledge on Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) from Animal Biology to Humans, from Pregnancy to Adulthood: Highlights from a National Italian Meeting. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2018, 19(6) [cit. 2022-08-12]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms19061647
585. STROHSNITTER, W. C., K. L. NOLLER, R. N. HOOVER, et al. Cancer Risk in Men Exposed In Utero to Diethylstilbestrol. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2001, 93(7), 545-551 [cit. 2022-04-20]. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi: 10.1093/jnci/93.7.545
586. STUKENBORG, Jan-Bernd, Rod T. MITCHELL a Olle SÖDER. Endocrine disruptors and the male reproductive system. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2021, 35(5) [cit. 2022-02-10]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi: 10.1016/j.beem.2021.101567
587. STUKENBORG, Jan-Bernd, Rod T. MITCHELL a Olle SÖDER. Endocrine disruptors and the male reproductive system. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2021, 35(5) [cit. 2022-08-02]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2021.101567
588. SULTANA, Tamanna, Craig MURRAY, Sonya KLEYWEGT a Chris D. METCALFE. Neonicotinoid pesticides in drinking water in agricultural regions of southern Ontario, Canada. *Chemosphere* [online]. 2018, 202, 506-513 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2018.02.108
589. SUN, Qi, Geng ZONG, Damaskini VALVI, Flemming NIELSEN, Brent COULL a Philippe GRANDJEAN. Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Investigation among U.S. Women. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2018, 126(3) [cit. 2022-08-13]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/EHP2619

590. SUN, Xiaowei, Dekun LI, Hong LIANG, Maohua MIAO, Xiuxia SONG, Ziliang WANG, Zhijun ZHOU a Wei YUAN. Maternal exposure to bisphenol A and anogenital distance throughout infancy: A longitudinal study from Shanghai, China. *Environment International* [online]. 2018, 121, 269-275 [cit. 2022-02-17]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envint.2018.08.055
591. SUPORNSILCHAI, Vichit, Chutima JANTARAT, Wichit NOSOOGNOEN, Sopon PORNKUNWILAI, Suttipong WACHARASINDHU a Olle SODER. Increased levels of bisphenol A (BPA) in Thai girls with precocious puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [online]. 2016 [cit. 2022-04-24]. ISSN 2191-0251. Dostupné z: doi:10.1515/jpem-2015-0326
592. SWAN, S. H., S. SATHYANARAYANA, E. S. BARRETT, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Human Reproduction* [online]. 2015, 30(4), 963-972 [cit. 2022-02-16]. ISSN 0268-1161. Dostupné z: doi: 10.1093/humrep/deu363
593. SWAN, Shanna H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environmental Research* [online]. 2008, 108(2), 177-184 [cit. 2022-02-13]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: 10.1093/humrep/det040
594. SWEENEY, M. F., N. HASAN, A. M. SOTO a C. SONNENSCHEIN. Environmental endocrine disruptors: Effects on the human male reproductive system. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* [online]. 2015, 16(4), 341-357 [cit. 2022-02-10]. ISSN 1389-9155. Dostupné z: doi: 10.1007/s11154-016-9337-4
595. TAMSCHICK, Stephanie, Beata ROZENBLUT-KOŚCISTY, Maria OGIELSKA, et al. Sex reversal assessments reveal different vulnerability to endocrine disruption between deeply diverged anuran lineages. *Scientific Reports* [online]. 2016, 6(1) [cit. 2022-08-14]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep23825
596. TAN, B.L.L. a A.M. MUSTAFA. Leaching of Bisphenol A from New and Old Babies' Bottles, and New Babies' Feeding Teats. *Asia Pacific Journal of Public Health* [online]. 2003, 15(2), 118-123 [cit. 2022-07-30]. ISSN 1010-5395. Dostupné z: doi: 10.1177/101053950301500208
597. TANG, Mengling, Meirong ZHAO, Zhou SHANSHAN, Kun CHEN, Chunlong ZHANG a Weiping LIU. Assessing the underlying breast cancer risk of Chinese females contributed by dietary intake of residual DDT from agricultural soils. *Environment International* [online]. 2014, 73, 208-215 [cit. 2022-08-07]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2014.08.001
598. TEITELBAUM, Susan L., Nancy MERVISH, Erin L. MOSHIER, et al. Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. *Environmental Research* [online]. 2012, 112, 186-193 [cit. 2022-08-13]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:/doi.org/10.1016/j.envres.2011.12.006
599. TETREAULT, Gerald R., Charles J. BENNETT, K. SHIRES, B. KNIGHT, Mark R. SERVOS a Mark E. MCMASTER. Intersex and reproductive impairment of wild fish exposed to multiple municipal wastewater discharges. *Aquatic Toxicology* [online]. 2011, 104(3-4), 278-290 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0166445X. Dostupné z: doi:10.1016/j.aquatox.2011.05.008
600. THANKAMONY, A., V. PASTERSKI, K. K. ONG, C. L. ACERINI a I. A. HUGHES. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in

humans. *Andrology* [online]. 2016, 4(4), 616-625 [cit. 2022-02-16]. ISSN 20472919. Dostupné z: doi: 10.1111/andr.12156

601. THE LANCET DIABETES & ENDOCRINOLOGY. EDCs: regulation still lagging behind evidence. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [online]. 2019, 7(5) [cit. 2022-08-15]. ISSN 22138587. Dostupné z: doi:10.1016/S2213-8587(19)30114-https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30114-7
602. THIBODEAUX, J. R., R. G. HANSON, J. M. ROGERS, et al. Exposure to Perfluorooctane Sulfonate during Pregnancy in Rat and Mouse. I: Maternal and Prenatal Evaluations. *Toxicological Sciences* [online]. 2003, 74(2), 369-381 [cit. 2022-08-10]. ISSN 1096-6080. Dostupné z: doi:10.1093/toxsci/kfg121
603. TIAN, Youping, Hong LIANG, Maohua MIAO, et al. Maternal plasma concentrations of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances during pregnancy and anogenital distance in male infants. *Human Reproduction* [online]. 2019, 34(7), 1356-1368 [cit. 2022-02-17]. ISSN 0268-1161. Dostupné z: doi: doi.org/10.1093/humrep/dez058
604. TITUS, Linda, Elizabeth E. HATCH, Keith M. DRAKE, et al. Reproductive and hormone-related outcomes in women whose mothers were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES): A report from the US National Cancer Institute DES Third Generation Study. *Reproductive Toxicology* [online]. 2019, 84, 32-38 [cit. 2021-7-29]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi:10.1016/j.reprotox.2018.12.008
605. TONTONOZ, Peter a Bruce M. SPIEGELMAN. Fat and Beyond: The Diverse Biology of PPARγ. *Annual Review of Biochemistry* [online]. 2008, 77(1), 289-312 [cit. 2022-08-12]. ISSN 0066-4154. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829
606. Toporova L, Balaguer P. Nuclear receptors are the major targets of endocrine disrupting chemicals. Mol Cell Endocrinol. 2020 Feb 15;502:110665. doi: 10.1016/j.mce.2019.110665
607. TORRES-SANCHEZ, Luisa, Monica ZEPEDA, Mariano E. CEBRIÁN, Jaime BELKIND-GERSON, Rosa M. GARCIA-HERNANDEZ, Uri BELKIND-VALDOVINOS a Lizbeth LÓPEZ-CARRILLO. Dichlorodiphenyldichloroethylene Exposure during the First Trimester of Pregnancy Alters the Anal Position in Male Infants. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2008, 1140(1), 155-162 [cit. 2022-02-16]. ISSN 00778923. Dostupné z: doi: 10.1196/annals.1454.004
608. TRABERT, Britton, Roni T. FALK, Jonine D. FIGUEROA, et al. Urinary bisphenol A-glucuronide and postmenopausal breast cancer in Poland. *Cancer Causes & Control* [online]. 2014, 25(12), 1587-1593 [cit. 2022-08-08]. ISSN 0957-5243. Dostupné z: doi:10.1007/s10552-014-0461-8
609. Trojan, S., *Lékařská fyziologie*. 4. vyd., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003, s. 475-480. ISBN 80-247-0512-5.
610. TROJAN, S., SCHREIBER, M., *Knižní atlas biologie člověka: + 430 modelových otázek k přijímacím zkouškám na medicínu + 100 obrazových podkladů k opakování a procvičování*. 2., upr. vyd. Praha: Scientia, 2007, s. 74. ISBN 80-86960-11-0.
611. TRUDEAU, Vance L, Paisley THOMSON, Wo Su ZHANG, Stéphane REYNAUD, Laia NAVARRO-MARTIN a Valérie S. LANGLOIS. Agrochemicals disrupt multiple endocrine axes in amphibians. *Molecular and*

Cellular Endocrinology [online]. 2020, 513 [cit. 2022-08-14]. ISSN 03037207. Dostupné z: doi:10.1016/j.mce.2020.110861

612. TSE, Lap Ah., Priscilla Ming Yi LEE, Wing Ming HO, et al. Bisphenol A and other environmental risk factors for prostate cancer in Hong Kong. *Environment International* [online]. 2017, 107, 1-7 [cit. 2022-04-21]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envint.2017.06.012
613. TSENG, Wei-Ju a Shih-Wei TSAI. Assessment of dermal exposures for synthetic musks from personal care products in Taiwan. *Science of The Total Environment* [online]. 2019, 669, 160-167 [cit. 2022-08-02]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2019.03.046
614. TURAN, Serap. Endocrine disrupting chemicals and bone. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2021, 35(5) [cit. 2022-08-11]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2021.101495
615. UPSON, Kristen, Quaker E. HARMON a Donna D. BAIRD. Soy-Based Infant Formula Feeding and Ultrasound-Detected Uterine Fibroids among Young African-American Women with No Prior Clinical Diagnosis of Fibroids. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2016, 124(6), 769-775 [cit. 2022-08-09]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.1510082
616. UPSON, Kristen, Sheela SATHYANARAYANA, Anneclaire J. DE ROOS, Holger M. KOCH, Delia SCHOLES a Victoria L. HOLT. A population-based case–control study of urinary bisphenol A concentrations and risk of endometriosis. *Human Reproduction* [online]. 2014, 29(11), 2457-2464 [cit. 2022-08-06]. ISSN 1460-2350. Dostupné z: doi:
617. USAL, Marie, Sylvie VEYRENC, Marie DARRACQ--GHITALLA-CIOCK, et al. Transgenerational metabolic disorders and reproduction defects induced by benzo[a]pyrene in Xenopus tropicalis. *Environmental Pollution* [online]. 2021, 269 [cit. 2022-08-14]. ISSN 02697491. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2020.116109
618. VAFEIADI, Marina, Silvia AGRAMUNT, Eleni PAPADOPOULOU, et al. In Utero Exposure to Dioxins and Dioxin-like Compounds and Anogenital Distance in Newborns and Infants. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2013, 121(1), 125-130 [cit. 2022-02-16]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi: 10.1289/ehp.1205221
619. VAGI, Sara J, Eduardo AZZIZ-BAUMGARTNER, Andreas SJÖDIN, et al. Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol a in polycystic ovary syndrome: a case–control study. *BMC Endocrine Disorders* [online]. 2014, 14(1) [cit. 2022-08-06]. ISSN 1472-6823. Dostupné z: doi:10.1186/1472-6823-14-86
620. VALVI, Damaskini, Michelle A. MENDEZ, David MARTINEZ, Joan O. GRIMALT, Maties TORRENT, Jordi SUNYER a Martine VRIJHEID. Prenatal Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, DDE, and DDT and Overweight in Children: A Prospective Birth Cohort Study. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2012, 120(3), 451-457 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:ttps://doi.org/10.1289/ehp.1103862
621. VALVI, Damaskini, Michelle A. MENDEZ, David MARTINEZ, Joan O. GRIMALT, Maties TORRENT, Jordi SUNYER a Martine VRIJHEID. Prenatal Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, DDE, and DDT and Overweight in Children: A Prospective Birth Cohort Study. *Environmental Health*

Perspectives [online]. 2012, 120(3), 451-457 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.1103862

622. VALVI, Damaskini, Youssef OULHOTE, Pal WEIHE, Christine DALGÅRD, Kristian S. BJERVE, Ulrike STEUERWALD a Philippe GRANDJEAN. Gestational diabetes and offspring birth size at elevated environmental pollutant exposures. *Environment International* [online]. 2017, 107, 205-215 [cit. 2022-08-13]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2017.07.016
623. VAN DER FELS-KLERX, H.J., S. KLEMSDAL, V. HIETANIEMI, M. LINDBLAD, E. IOANNOU-KAKOURI a E.D. VAN ASSELT. Mycotoxin contamination of cereal grain commodities in relation to climate in North West Europe. *Food Additives & Contaminants: Part A* [online]. 2012, 29(10), 1581-1592 [cit. 2022-08-14]. ISSN 1944-0049. Dostupné z: doi:10.1080/19440049.2012.689996
624. VAN ZWOL - JANSSENS, Charissa, Leonardo TRASANDE, Alexandros G. ASIMAKOPOULOS, et al. Fetal exposure to bisphenols and phthalates and childhood bone mass: a population-based prospective cohort study. *Environmental Research* [online]. 2020, 186 [cit. 2022-08-12]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2020.109602
625. VANDENBERG, Laura N. Low-Dose Effects of Hormones and Endocrine Disruptors. In: *Endocrine Disrupters* [online]. Elsevier, 2014, 2014, s. 129-165 [cit. 2022-08-01]. Vitamins & Hormones. ISBN 9780128000953. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-800095-3.00005-5
626. VANDENBERG, Laura N., Theo COLBORN, Tyrone B. HAYES, et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocrine Reviews* [online]. 2012, 33(3), 378-455 [cit. 2022-08-01]. ISSN 0163-769X. Dostupné z: doi: 10.1210/er.2011-1050
627. VARNELL, Rebecca R., Taylor J. ARNOLD, Sara A. QUANDT, et al. Menstrual Cycle Patterns and Irregularities in Hired Latinx Child Farmworkers. *Journal of Occupational & Environmental Medicine* [online]. 2021, 63(1), 38-43 [cit. 2022-04-24]. ISSN 1076-2752. Dostupné z: doi:10.1097/JOM.0000000000002065
628. VENIER, Marta a Ronald A. HITES. Flame Retardants in the Serum of Pet Dogs and in Their Food. *Environmental Science & Technology* [online]. 2011, 45(10), 4602-4608 [cit. 2022-08-14]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/es1043529
629. VESTED, Anne, Cecilia Høst RAMLAU-HANSEN, Sjurdur Frodi OLSEN, et al. Associations of in Utero Exposure to Perfluorinated Alkyl Acids with Human Semen Quality and Reproductive Hormones in Adult Men. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2013, 121(4), 453-458 [cit. 2022-04-18]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: 10.1289/ehp.1205118
630. VILELA, Marcelo L.B., Emily WILLINGHAM, Jill BUCKLEY, Ben Chun LIU, Koray AGRAS, Yoshiyuki SHIROYANAGI a Laurence S. BASKIN. Endocrine Disruptors and Hypospadias: Role of Genistein and the Fungicide Vinclozolin. *Urology* [online]. 2007, 70(3), 618-621 [cit. 2022-02-16]. ISSN 00904295. Dostupné z: doi: 10.1016/j.urology.2007.05.004
631. VIRTANEN, Helena E. a Annika ADAMSSON. Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 2012, 355(2), 208-220 [cit. 2022-02-12]. ISSN 03037207. Dostupné z: doi: 10.1016/j.mce.2011.11.015
632. VIRTANEN, Helena E., Katharina M. MAIN a Jorma TOPPARI. Association of Endocrine Disrupting Chemicals With Male Reproductive Health. *Encyclopedia*

of Endocrine Diseases [online]. Elsevier, 2019, 2019, s. 802-811 [cit. 2022-02-13]. ISBN 9780128122006. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.64345-3

633. VOŇKA, Petr a Roman HRSTKA. Overview of Current Findings about the Role of Oestrogen Receptor α in Cancer Cell Signalling Pathways. *Klinicka Onkologie* [online]. 2019, 32(Suppl 3), 34-38 [cit. 2021-7-29]. ISSN 0862495X. Dostupné z: https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/461/5607.pdf
634. VOPHAM, Trang, Kimberly A. BERTRAND, Rena R. JONES, et al. Dioxin exposure and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Environmental Research* [online]. 2020, 186 [cit. 2022-08-07]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2020.109516
635. VUONG, Ann M., Glenys M. WEBSTER, Megan E. ROMANO, et al. Maternal Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposure and Thyroid Hormones in Maternal and Cord Sera: The HOME Study, Cincinnati, USA. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2015, 123(10), 1079-1085 [cit. 2022-08-11]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.1408996
636. WAGNER-MAHLER, K., J.-Y. KURZENNE, I. DELATTRE, et al. Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *International Journal of Andrology* [online]. 2011, 34(5pt2), e499-e510 [cit. 2022-02-14]. ISSN 01056263. Dostupné z: doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01211.x
637. WANG, Cai-Feng a Ying TIAN. Reproductive endocrine-disrupting effects of triclosan: Population exposure, present evidence and potential mechanisms. *Environmental Pollution* [online]. 2015, 206, 195-201 [cit. 2022-08-02]. ISSN 02697491. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2015.07.001
638. WANG, Hexing, Jiaqi YANG, Hongyi DU, et al. Perfluoroalkyl substances, glucose homeostasis, and gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women: A repeat measurement-based prospective study. *Environment International* [online]. 2018, 114, 12-20 [cit. 2022-08-14]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2018.01.027
639. WANG, Jiaying, Liumeng PAN, Shenggan WU, Liping LU, Yiwen XU, Yanye ZHU, Ming GUO a Shulin ZHUANG. Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2016, 13(8) [cit. 2022-08-02]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph13080782
640. WANG, Ningjian, Yuying WANG, Haojie ZHANG, et al. Association of bone mineral density with nine urinary personal care and consumer product chemicals and metabolites: A national-representative, population-based study. *Environment International* [online]. 2020, 142 [cit. 2022-08-12]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envint.2020.105865
641. WANG, Pingping, Jian GAO, Shihua ZHAO, Yong GUO, Zengfang WANG a Feng QI. Maternal Thyroxine Levels During Pregnancy and Outcomes of Cognitive Development in Children. *Molecular Neurobiology* [online]. 2016, 53(4), 2241-2248 [cit. 2022-08-10]. ISSN 0893-7648. Dostupné z: doi: 10.1007/s12035-015-9189-z
642. WANG, Shao-Chuan, Nai-Wen CHANG, Wen-Jung CHEN, Min-Hsin YANG, Sung-Lang CHEN a Wen-Wei SUNG. Trends of Testicular Cancer Mortality-to-Incidence Ratios in Relation to Health Expenditure: An Ecological Study of 54 Countries. *International Journal of Environmental Research and Public*

Health [online]. 2021, 18(4) [cit. 2022-04-20]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi: 10.3390/ijerph18041546

643. WANG, Shu-Li, Pen-Hua SU, Shiang-Bin JONG, Yueliang L. GUO, Wei-Ling CHOU a Olaf PÄPKE. In Utero Exposure to Dioxins and Polychlorinated Biphenyls and Its Relations to Thyroid Function and Growth Hormone in Newborns. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2005, 113(11), 1645-1650 [cit. 2022-08-10]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.7994
644. WANG, Tiange, Jieli LU, Min XU, et al. Urinary Bisphenol A Concentration and Thyroid Function in Chinese Adults. *Epidemiology* [online]. 2013, 24(2), 295-302 [cit. 2022-08-11]. ISSN 1044-3983. Dostupné z: https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2013/03000/Urinary_Bisphenol_A_Concentration_and_Thyroid.18.aspx
645. WANG, Yi-Xin, Ling YOU, Qiang ZENG, et al. Phthalate exposure and human semen quality: Results from an infertility clinic in China. *Environmental Research* [online]. 2015, 142, 1-9 [cit. 2022-02-18]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envres.2015.06.010
646. WANG, Yi-Xin, Qiang ZENG, Yang SUN, et al. Semen phthalate metabolites, semen quality parameters and serum reproductive hormones: A cross-sectional study in China. *Environmental Pollution* [online]. 2016, 211, 173-182 [cit. 2022-04-18]. ISSN 02697491. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envpol.2015.12.052
647. WANG, Zhe, Huiyu LIU a Sijin LIU. Low-Dose Bisphenol A Exposure: A Seemingly Instigating Carcinogenic Effect on Breast Cancer. *Advanced Science* [online]. 2017, 4(2) [cit. 2022-08-07]. ISSN 21983844. Dostupné z: doi:10.1002/advs.201600248
648. WARD, R.D. a N.L. WEIGEL. Steroid/Thyroid Hormone Receptors. *Encyclopedia of Biological Chemistry* [online]. 2nd edition. Elsevier, 2013, s. 308-313 [cit. 2021-4-26]. ISBN 9780123786319. Doi: 10.1016/B978-0-12-378630-2.00392-3
649. WARNER, Marcella, Morgan YE, Kim HARLEY, Katherine KOGUT, Asa BRADMAN a Brenda ESKENAZI. Prenatal DDT exposure and child adiposity at age 12: The CHAMACOS study. *Environmental Research* [online]. 2017, 159, 606-612 [cit. 2022-08-13]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2017.08.050
650. WARNER, Marcella, Paolo MOCARELLI, Steven SAMUELS, Larry NEEDHAM, Paolo BRAMBILLA a Brenda ESKENAZI. Dioxin Exposure and Cancer Risk in the Seveso Women's Health Study. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2011, 119(12), 1700-1705 [cit. 2022-08-07]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.1103720
651. WÄRNMARK, Anette, Eckardt TREUTER, Anthony P. H. WRIGHT a Jan-Åke GUSTAFSSON. Activation Functions 1 and 2 of Nuclear Receptors: Molecular Strategies for Transcriptional Activation. *Molecular Endocrinology* [online]. 2003, 17(10), 1901-1909 [cit. 2021-7-26]. ISSN 0888-8809. Doi:10.1210/me.2002-0384
652. Web. Cosmeticsdesign: *EC poised to publish endocrine disruptor „Fitness Check" findings.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://www.cosmeticsdesign-europe.com/Article/2020/07/21/European-Commission-to-soon-publish-endocrine-disruptors-EU-Fitness-Check-findings
653. Web: cb.imsc.res: *DEDuCT* [online]. [cit. 2022-06-15].Dostupné z: https://cb.imsc.res.in/deduct/home

654. Web: cims, [cit. 2021-07-24].Dostupné z: http://www.cims-ops.cz/cz/pro-odborniky/207/metabolicky-syndrom-diagnostika-a-lecba/
Web: edcs unicartagena [online]. [cit. 2022-06-15].Dostupné z: http://edcs.unicartagena.edu.co/
655. Web: echa – a: *Fact sheet international cooperation.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://echa.europa.eu/documents/10162/13558/factsheet_international_cooperation_cs.pdf/b36f5d18-98fc-49af-82d2-742c664a62c5
656. Web: echa – b: *Porozumět nařízení REACH* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://echa.europa.eu/cs/regulations/reach/understanding-reach
657. Web: echa – c: *Seznam látek vzbuzujících mimořádné obavy podléhajících povolení.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://echa.europa.eu/cs/candidate-list-table?p_p_id=disslists_WAR_disslistsportlet&p_p_lifecycle=1&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=2&p_p_col_count=3&_disslists_WAR_disslistsportlet_javax.portlet.action=searchDissLists
658. Web: echa – d: *Postup povolování.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://echa.europa.eu/cs/authorisation-process
659. Web: echa – e: *Seznam látek podléhajících povolení.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://echa.europa.eu/cs/authorisation-list
660. Web: endocrinedisruption: *TEDX List* [online]. [cit. 2022-06-15].Dostupné z: https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list
661. Web: env-health: *Under the Label: The story behind chemicals in cosmetics.* [online]. [cit. 2022-06-15]. Dostupné z: https://www.env-health.org/under-the-label-the-story-behind-chemicals-in-cosmetics/
662. Web: envigroup: *Povinnosti vyplývající ze zařazení látek vzbuzujících mimořádné obavy (SVHC).* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://www.envigroup.cz/povinnosti-vyplyvajici-ze-zarazeni-latek-vzbuzujicich-mimoradne-obavy-svhc.html
663. Web: enviromentandsociety: *Seveso chemical disaster* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: http://www.environmentandsociety.org/tools/keywords/seveso-chemical-disaster
664. Web: epa: *Rachel Carson* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://archive.epa.gov/epa/aboutepa/rachel-carson.html
665. Web: euobserver: *EU's REACH chemicals law begins life in Helsinki.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://euobserver.com/green-economy/24169
666. Web: eur-lex.europa – a: *NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) 2019/1021 ze dne 20. Června 2019 o perzistentních organických znečišťujících látkách* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX%3A32019R1021&from=CS&fbclid=IwAR2lYh8eJOls45Bm_8sgcVi_WvRyPgeD8Jtg2viOWGncnmo5L6UZV1WC9Lw
667. Web: eur-lex.europa – b: *ROZHODNUTÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY č. 1386/2013/EU ze dne 20. listopadu 2013 o všeobecném akčním programu Unie pro životní prostředí na období do roku 2020 „Spokojený život v mezích naší planety“* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013D1386&from=EN

668. Web: eur-lex.europa – c: *SDĚLENÍ KOMISE EVROPSKÉMU PARLAMENTU, RADĚ, EVROPSKÉMU HOSPODÁŘSKÉMU A SOCIÁLNÍMU VÝBORU A VÝBORU REGIONŮ Vytváření uceleného rámce Evropské unie pro endokrinní disruptory*[online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:52018DC0734&from=CS
669. Web: eur-lex.europa – d: *NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (ES) č. 1107/2009 ze dne 21. října 2009 o uvádění přípravků na ochranu rostlin na trh a o zrušení směrnic Rady 79/117/EHS a 91/414/EHS.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:309:0001:0050:CS:PDF
670. Web: eur-lex.europa – e: *NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) č. 528/2012 ze dne 22. května 2012 o dodávání biocidních přípravků na trh a jejich používání.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0528&from=CS
671. Web: eur-lex.europa – f: *NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2018/605 ze dne 19. dubna 2018, kterým se mění příloha II nařízení (ES) č. 1107/2009 a stanoví se vědecká kritéria pro určení vlastností vyvolávajících narušení činnosti endokrinního systému.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0605&from=CS
672. Web: eur-lex.europa – g: *NAŘÍZENÍ KOMISE V PŘENESENÉ PRAVOMOCI (EU) 2017/2100 ze dne 4. září 2017, kterým se stanoví vědecká kritéria pro určení vlastností vyvolávajících narušení činnosti endokrinního systému podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 528/2012.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R2100&from=CS
673. Web: eur-lex.europa – h: *NAŘÍZENÍ KOMISE V PŘENESENÉ PRAVOMOCI (EU) 2021/525 ze dne 19. října 2020, kterým se mění přílohy II a III nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 528/2012 o dodávání biocidních přípravků na trh a jejich používání.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0525&from=CS
674. Web: eur-lex.europa – i: *NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (ES) č. 1907/2006 ze dne 18. prosince 2006 o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek, o zřízení Evropské agentury pro chemické látky, o změně směrnice 1999/45/ES a o zrušení nařízení Rady (EHS) č. 793/93, nařízení Komise (ES) č. 1488/94, směrnice Rady 76/769/EHS a směrnic Komise 91/155/EHS, 93/67/EHS, 93/105/ES a 2000/21/ES.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1907-20140410&from=CS
675. Web: eur-lex.europa – j: *SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) 2020/2184 ze dne 16. prosince 2020 o jakosti vody určené k lidské spotřebě.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020L2184&from=EN
676. Web: eur-lex.europa – k: *SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2013/39/EU ze dne 12. srpna 2013, kterou se mění směrnice 2000/60/ES a 2008/105/ES, pokud jde o prioritní látky v oblasti vodní politiky.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0039&from=CS

677. Web: eur-lex.europa – l: *PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE (EU) 2018/840 ze dne 5. června 2018, kterým se stanoví seznam sledovaných látek pro monitorování v rámci celé Unie v oblasti vodní politiky podle směrnice Evropského parlamentu a Rady 2008/105/ES a zrušuje prováděcí rozhodnutí Komise (EU) 2015/495.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0840&from=SL
678. Web: eur-lex.europa – m*: SMĚRNICE RADY 98/83/ES ze dne 3. listopadu 1998 o jakosti vody určené k lidské spotřebě.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0083&from=CS
679. Web: eur-lex.europa – n: *SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) 2020/2184 ze dne 16. prosince 2020 o jakosti vody určené k lidské spotřebě (přepracované znění).* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020L2184&from=EN
680. Web: eur-lex.europa – o: *NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) 2017/745 ze dne 5. dubna 2017 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=CS
681. Web: eur-lex.europa – p: *SMĚRNICE KOMISE (EU) 2017/898 ze dne 24. května 2017, kterou se za účelem přijetí zvláštních limitních hodnot pro chemické látky použité v hračkách mění dodatek C přílohy II směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/48/ES o bezpečnosti hraček, pokud jde o bisfenol A.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L0898&from=CS
682. Web: eur-lex.europa – q: *NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (ES) č. 1223/2009 ze dne 30. listopadu 2009 o kosmetických přípravcích (přepracované znění).* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=CS
683. Web: eur-lex.europa – q: *SMĚRNICE KOMISE (EU) 2017/164 ze dne 31. ledna 2017, kterou se stanoví čtvrtý seznam směrných limitních hodnot expozice na pracovišti podle směrnice Rady 98/24/ES a kterou se mění směrnice Komise 91/322/EHS, 2000/39/ES a 2009/161/EU.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L0164&from=IT
684. Web: eur-lex.europa – s: *NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2018/2005 ze dne 17. prosince 2018, kterým se mění příloha XVII nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek, pokud jde o bis(2-ethylhexyl)- ftalát (DEHP), dibutyl-ftalát (DBP), benzyl-butyl-ftalát (BBP) a diisobutyl-ftalát (DIBP).* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R2005&from=CS
685. Web: eur-lex.europa – t: *ZPRÁVA KOMISE EVROPSKÉMU PARLAMENTU A RADĚ Přezkum nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1223/2009 o kosmetických přípravcích, pokud jde o látky s vlastnostmi, které narušují činnost žláz s vnitřní sekrecí.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:52018DC0739&from=EN

686. Web: eur-lex.europa – u: *NAŘÍZENÍ NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (ES) č. 1272/2008 ze dne 16. prosince 2008 o klasifikaci, označování a balení látek a směsí, o změně a zrušení směrnic 67/548/EHS a 1999/45/ES a o změně nařízení (ES) č. 1907/2006.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272&from=CS
687. Web: euroactiv: *89 scientists join call for EU action on hormone-disrupting chemicals.* [online]. [cit. 2021-05-30]. Dostupné z: https://www.euractiv.com/section/science-policymaking/news/89-scientists-join-call-for-eu-action-on-hormone-disrupting-chemicals/
688. Web: europarlament.europa: *Pitná voda v EU má být kvalitnější i dostupnější (infografika).* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://www.europarl.europa.eu/news/cs/headlines/priorities/socialni-zaclenovani/20181011STO15887/pitna-voda-v-eu-ma-byt-kvalitnejsi-i-dostupnejsi-infografika
689. Web: europarlament: *Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU(2019)608866_EN.pdf
690. Web: european commission – a [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances_en.htm
691. Web: european commission – b: *Workshop reports*[online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/reports_en.htm
692. Web: european commission – c: *COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE COUNCIL AND THE EUROPEAN PARLIAMENT, Community Strategy for Endocrine Disrupters*. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/environment/archives/docum/99706sm.htm
693. Web: european commission – d: *SDĚLENÍ KOMISE EVROPSKÉMU PARLAMENTU, RADĚ, EVROPSKÉMU HOSPODÁŘSKÉMU A SOCIÁLNÍMU VÝBORU A VÝBORU REGIONŮ Vytváření uceleného rámce Evropské unie pro endokrinní disruptory* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=COM(2018)734&lang=cs
694. Web: european commission – e: *Komise předkládá vědecká kritéria pro identifikaci endokrinních disruptorů v oblasti pesticidů a biocidů.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/cs/IP_16_2152
695. Web: europena commission: *Consumers: Commission improves safety of cosmetics.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_14_1051
696. Web: genetika-biologie: *Pohlavní hormony* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: http://www.genetika-biologie.cz/pohlavni-hormony
697. Web: health ec: *Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks SCHEER GUIDELINES on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) or have endocrine-*

disrupting (ED) properties. [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-10/scheer_o_015_0.pdf
698. Web: chemicalsinourlife: *Bisfenol A.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://chemicalsinourlife.echa.europa.eu/cs/bisphenol-a
699. Web: chm pops – a, [cit. 2021-05-30]. Dostupné z: http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/The12InitialPOPs/tabid/296/Default.aspx
700. Web: chm pops – b, [cit. 2021-05-30]. Dostupné z: http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/AllPOPs/tabid/2509/Default.aspx
701. Web: chm pops – c, [cit. 2021-05-30]. Dostupné z: http://chm.pops.int/Countries/StatusofRatifications/PartiesandSignatoires/tabid/4500/Default.aspx
702. Web: chm pops: *DDT (Dichloro-diphenyl-trichloroethane)* [online]. [cit. 2021-7-30]. . Dostupné z:: http://chm.pops.int/Implementation/PesticidePOPs/DDT/Overview/tabid/378/Default.aspx
703. Web: ipcp:*The 2013 Berlaymont Declaration on Endocrine Disrupters.* [online]. [cit. 2021-05-30]. Dostupné z: https://www.ipcp.ch/wp-content/uploads/2014/04/Berlaymont_October_22.pdf
704. Web: Lecturio, [cit. 2021-07-18].Dostupné z: https://www.lecturio.com/magazine/steroid-hormone-receptors/
705. Web: ministerstvo životního prostředí: *Stockholmská úmluva.* [online]. [cit. 2021-05-30]. Dostupné z: https://www.mzp.cz/cz/stockholmska_umluva_polutanty
706. Web: mpo – a: *Nová vědecká kritéria pro endokrinní disruptory v oblasti pesticidů a biocidů.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://www.mpo.cz/cz/prumysl/chemicke-latky-a-smesi/reach-registrace-latek/nova-vedecka-kriteria-pro-endokrinni-disruptory-v-oblasti-pesticidu-a-biocidu--177112/
707. Web: mpo – b*: Lhůty pro zasílání žádostí o povolení používání chemické látky, zahrnuté do přílohy XIV nařízení REACH do agentury ECHA na léta 2019 – 2021.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://www.mpo.cz/cz/prumysl/chemicke-latky-a-smesi/latky-svhc-povoleni-omezeni/lhuty-pro-zasilani-zadosti-o-povoleni-pouzivani-chemicke-latky--zahrnute-do-prilohy-xiv-narizeni-reach-do-agentury-echa-na-leta-2019---2021--244321/
708. Web: mpo – c: *Skupinové hodnocení bisfenolů směřuje k potřebě omezení.* [online]. [cit. 2022-05-30]. Dostupné z:https://www.mpo.cz/cz/prumysl/chemicke-latky-a-smesi/latky-svhc-povoleni-omezeni/skupinove-hodnoceni-bisfenolu-smeruje-k-potrebe-omezeni--266919/
709. Web: rachelcarson: *Silent Spring* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: http://www.rachelcarson.org/SilentSpring.aspx
710. Web: single-market-economy:*Endocrine disruptors.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://single-market-economy.ec.europa.eu/sectors/cosmetics/cosmetic-products-specific-topics/endocrine-disruptors_en
711. Web: unep: *Overview Report III: Existing national, regional, and global regulatory frameworks addressing Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) 2017.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z:

https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/25636/edc_report3.pdf?sequence=1&isAllowed=y
712. Web: WHO – a: *World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity*. [online]. [cit. 2022-06-15]. Dostupné z: https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity
713. Web: WHO – b: *Diabetes* [online]. [cit. 2022-06-15]. Dostupné z: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
714. Web:eur-lex.europa – v: *Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1223/2009 ze dne 30. listopadu 2009 o kosmetických přípravcích (Text s významem pro EHP).* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=EN
715. Web:eur-lex.europa – w*: NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) č. 1004/2014 ze dne 18. září 2014, kterým se mění příloha V nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1223/2009 o kosmetických přípravcích.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R1004&from=CS
716. Web:eur-lex.europa – x: *NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) č. 358/2014 ze dne 9. dubna 2014, kterým se mění přílohy II a V nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1223/2009 o kosmetických přípravcích.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0358&from=CS
717. Web:eur-lex.europa – y: *PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE (EU) 2016/110 ze dne 27. ledna 2016 o neschválení triklosanu jako stávající účinné látky pro použití v biocidních přípravcích určených pro typ přípravku 1*[online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016D0110&from=EN
718. Web:eur-lex.europa – z: *NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2015/1298 ze dne 28. července 2015, kterým se mění přílohy II a VI nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1223/2009 o kosmetických přípravcích.* [online]. [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015R1298&from=CS
719. WEI, Juntong, Xiaona LI, Li XIANG, Yuanyuan SONG, Yuanchen LIU, Yuyang JIANG a Zongwei CAI. Metabolomics and lipidomics study unveils the impact of polybrominated diphenyl ether-47 on breast cancer mice. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2020, 390 [cit. 2022-08-08]. ISSN 03043894. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2019.121451
720. WEIDNER, I S, H MØLLER, T K JENSEN a N E SKAKKEBAEK. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environmental Health Perspectives* [online]. 1998, 106(12), 793-796 [cit. 2022-02-13]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:10.1289/ehp.98106793
721. WEISS, Jana M., Patrik L. ANDERSSON, Marja H. LAMOREE, Pim E. G. LEONARDS, Stefan P. J. VAN LEEUWEN a Timo HAMERS. Competitive Binding of Poly- and Perfluorinated Compounds to the Thyroid Hormone Transport Protein Transthyretin. *Toxicological Sciences* [online]. 2009, 109(2), 206-216 [cit. 2022-08-10]. ISSN 1096-6080. Dostupné z: doi:10.1093/toxsci/kfp055
722. WELFINGER-SMITH, Gretchen, Judith L. MINHOLZ, Sam BYRNE, et al. Organochlorine and Metal Contaminants in Traditional Foods from St. Lawrence Island, Alaska. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* [online].

2011, 74(18), 1195-1214 [cit. 2022-08-02]. ISSN 1528-7394. Dostupné z: doi:10.1080/15287394.2011.590099

723. WEN, Hui-Ju, Ting-Chang CHANG, Wang-Hsien DING, Shih-Fen TSAI, Chao A. HSIUNG a Shu-Li WANG. Exposure to endocrine disruptor alkylphenols and the occurrence of endometrial cancer. *Environmental Pollution* [online]. 2020, 267 [cit. 2022-08-02]. ISSN 02697491. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115475

724. WEN, Hui-Ju, Ting-Chang CHANG, Wang-Hsien DING, Shih-Fen TSAI, Chao A. HSIUNG a Shu-Li WANG. Exposure to endocrine disruptor alkylphenols and the occurrence of endometrial cancer. *Environmental Pollution* [online]. 2020, 267 [cit. 2022-08-09]. ISSN 02697491. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2020.115475

725. WETHERILL, Yelena B., Benson T. AKINGBEMI, Jun KANNO, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive Toxicology* [online]. 2007, 24(2), 178-198 [cit. 2022-07-30]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi:10.1016/j.reprotox.2007.05.010

726. WIECZOREK, Katarzyna, Dorota SZCZĘSNA a Joanna JUREWICZ. Environmental Exposure to Non-Persistent Endocrine Disrupting Chemicals and Endometriosis: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2022, 19(9) [cit. 2022-08-06]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph19095608

727. WIELSØE, Maria, Peder KERN a Eva Cecilie BONEFELD-JØRGENSEN. Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study. *Environmental Health* [online]. 2017, 16(1) [cit. 2022-08-08]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi:10.1186/s12940-017-0269-6

728. WILLIAMS, Rosie S., David J. CURNICK, Andrew BROWNLOW, et al. Polychlorinated biphenyls are associated with reduced testes weights in harbour porpoises (Phocoena phocoena). *Environment International* [online]. 2021, 150 [cit. 2022-08-15]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2020.106303

729. WOHLFAHRT-VEJE, C., H. R. ANDERSEN, I. M. SCHMIDT, et al. Early breast development in girls after prenatal exposure to non-persistent pesticides. *International Journal of Andrology* [online]. 2012, 35(3), 273-282 [cit. 2022-04-23]. ISSN 01056263. Dostupné z: doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01244.x

730. WOLFF, Mary S., Ashley PAJAK, Susan M. PINNEY, et al. Associations of urinary phthalate and phenol biomarkers with menarche in a multiethnic cohort of young girls. *Reproductive Toxicology* [online]. 2017, 67, 56-64 [cit. 2022-04-24]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi:10.1016/j.reprotox.2016.11.009

731. WOOTEN, Kimberly J. a Philip N. SMITH. Canine toys and training devices as sources of exposure to phthalates and bisphenol A: Quantitation of chemicals in leachate and in vitro screening for endocrine activity. *Chemosphere* [online]. 2013, 93(10), 2245-2253 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2013.07.075

732. XIA, Yankai, Minjian CHEN, Pengfei ZHU, et al. Urinary phytoestrogen levels related to idiopathic male infertility in Chinese men. *Environment International* [online]. 2013, 59, 161-167 [cit. 2022-08-02]. ISSN 01604120. Dostupné z: doi:10.1016/j.envint.2013.06.009

733. XU, Joella, Guannan HUANG a Tai GUO. Developmental Bisphenol A Exposure Modulates Immune-Related Diseases. *Toxics* [online]. 2016, 4(4) [cit. 2022-07-31]. ISSN 2305-6304. Dostupné z: doi:10.3390/toxics4040023
734. XU, Shen, Shan YU, Daming DONG a Leo Tsz On LEE. G Protein-Coupled Estrogen Receptor: A Potential Therapeutic Target in Cancer. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2019, 10 [cit. 2021-7-28]. ISSN 1664-2392. Doi: 10.3389/fendo.2019.00725
735. XUE, Jingchuan, Qian WU, Sivasubramanian SAKTHIVEL, Praveen V. PAVITHRAN, Jayakumar R. VASUKUTTY a Kurunthachalam KANNAN. Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children. *Environmental Research* [online]. 2015, 137, 120-128 [cit. 2022-08-13]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2014.12.007
736. YAGUCHI, Takahiro. The endocrine disruptor bisphenol A promotes nuclear ERRγ translocation, facilitating cell proliferation of Grade I endometrial cancer cells via EGF-dependent and EGF-independent pathways. *Molecular and Cellular Biochemistry* [online]. 2019, 452(1-2), 41-50 [cit. 2022-08-09]. ISSN 0300-8177. Dostupné z: doi:10.1007/s11010-018-3410-0
737. YAN, Dandan, Yang JIAO, Honglin YAN, Tian LIU, Hong YAN a Jingping YUAN. Endocrine-disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health* [online]. 2022, 21(1) [cit. 2022-08-14]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi:10.1186/s12940-022-00858-8
738. YAN, Lin a Edward L SPITZNAGEL. Soy consumption and prostate cancer risk in men: a revisit of a meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2009, 89(4), 1155-1163 [cit. 2022-04-22]. ISSN 0002-9165. Dostupné z: doi: 10.3945/ajcn.2008.27029
739. YANG, Chunxue, Alice Pik Shan KONG, Zongwei CAI a Arthur C.K. CHUNG. Persistent Organic Pollutants as Risk Factors for Obesity and Diabetes. *Current Diabetes Reports* [online]. 2017, 17(12) [cit. 2022-08-13]. ISSN 1534-4827. Dostupné z: doi:10.1007/s11892-017-0966-0
740. YANG, Oneyeol, Hye Lim KIM, Jong-Il 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 [cit. 2022-08-01]. ISSN 2288-3649. Dostupné z: doi:10.15430/JCP.2015.20.1.12
741. YANG, Qiaoyun, Yue ZHAO, Xinghua QIU, Chunmei ZHANG, Rong LI a Jie QIAO. Association of serum levels of typical organic pollutants with polycystic ovary syndrome (PCOS): a case–control study. *Human Reproduction* [online]. 2015, 30(8), 1964-1973 [cit. 2022-08-06]. ISSN 0268-1161. Dostupné z: doi:10.1093/humrep/dev123
742. YANG, Yoon Jung, Yun-Chul HONG, Se-Young OH, Min-Seon PARK, Ho KIM, Jong-Han LEEM a Eun-Hee HA. Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environmental Research* [online]. 2009, 109(6), 797-801 [cit. 2022-04-24]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2009.04.014
743. YE, Hanfeng, Mei HA, Min YANG, Ping YUE, Zhengyuan XIE a Changjiang LIU. Di2-ethylhexyl phthalate disrupts thyroid hormone homeostasis through activating the Ras/Akt/TRHr pathway and inducing hepatic enzymes. *Scientific Reports* [online]. 2017, 7(1) [cit. 2022-08-11]. ISSN 2045-2322. Dostupné z:https://www.nature.com/articles/srep40153

744. YE, Shinhee, Hye Won CHUNG, Kyungah JEONG, Yeon-Ah SUNG, Hyejin LEE, So Yun PARK, Hyunjoo KIM a Eun-Hee HA. Blood cadmium and volume of uterine fibroids in premenopausal women. *Annals of Occupational and Environmental Medicine* [online]. 2017, 29(1) [cit. 2022-04-25]. ISSN 2052-4374. Dostupné z: doi:10.1186/s40557-017-0178-8
745. YILMAZ, Bayram, Hakan TEREKECI, Suleyman SANDAL a Fahrettin KELESTIMUR. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* [online]. 2020, 21(1), 127-147 [cit. 2022-08-02]. ISSN 1389-9155. Dostupné z: doi:10.1007/s11154-019-09521-z
746. YIN, Lei, Kevin Shengyang YU, Kun LU a Xiaozhong YU. Benzyl butyl phthalate promotes adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes: A High Content Cellomics and metabolomic analysis. *Toxicology in Vitro* [online]. 2016, 32, 297-309 [cit. 2022-08-12]. ISSN 08872333. Dostupné z: doi:10.1016/j.tiv.2016.01.010
747. YOU, Hyekyoung Hannah a Gwonhwa SONG. Review of endocrine disruptors on male and female reproductive systems. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* [online]. 2021, 244 [cit. 2022-02-10]. ISSN 15320456. Dostupné z: doi:10.1016/j.cbpc.2021.109002
748. YOU, Chan-Ping, Man-Hong LEUNG, Wai-Chung TSANG, Ui-Soon KHOO a Ho TSOI. Androgen Receptor as an Emerging Feasible Biomarker for Breast Cancer. *Biomolecules* [online]. 2022, 12(1) [cit. 2022-02-03]. ISSN 2218-273X. Dostupné z: doi: 10.3390/biom12010072
749. YU, Haiming, Jinru YANG, Yujing ZHANG, Hu FU, Zhengli YAN a Yongfei ZHU. Vinclozolin-induced mouse penile malformation and “small testis” via miR132, miR195a together with the Hippo signaling pathway. *Toxicology* [online]. 2021, 460 [cit. 2022-02-16]. ISSN 0300483X. Dostupné z: doi:110.1016/j.tox.2021.152842
750. YU, Wen-Guang, Wei LIU a Yi-He JIN. EFFECTS OF PERFLUOROOCTANE SULFONATE ON RAT THYROID HORMONE BIOSYNTHESIS AND METABOLISM. *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. 2009, 28(5), 08-345 [cit. 2022-08-10]. ISSN 0730-7268. Dostupné z: doi:10.1897/08-345.1
751. YU, Wen-Guang, Wei LIU, Yi-He JIN, Xiao-Hui LIU, Fa-Qi WANG, Li LIU a Shoji F. NAKAYAMA. Prenatal and Postnatal Impact of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) on Rat Development: A Cross-Foster Study on Chemical Burden and Thyroid Hormone System. *Environmental Science & Technology* [online]. 2009, 43(21), 8416-8422 [cit. 2022-08-10]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/es901602d
752. YU, Xiao, Natasha NASSAR, Pierpaolo MASTROIACOVO, et al. Hypospadias Prevalence and Trends in International Birth Defect Surveillance Systems, 1980–2010. *European Urology* [online]. 2019, 76(4), 482-490 [cit. 2022-04-15]. ISSN 03022838. Dostupné z: doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.027
753. YUAN, Guanxiang, Yue MA, Yuxing ZENG, et al. Associations between low-dose triclosan exposure and semen quality in a Chinese population. *Environmental Pollution* [online]. 2022, 299 [cit. 2022-04-18]. ISSN 02697491. Dostupné z: doi: 10.1016/j.envpol.2022.118926
754. ZEKRI, Yanis, Laure Dall AGNOL, Frédéric FLAMANT a Romain GUYOT. In vitro assessment of pesticides capacity to act as agonists/antagonists of the

thyroid hormone nuclear receptors. *IScience* [online]. 2021, 24(9) [cit. 2022-08-09]. ISSN 25890042. Dostupné z: doi:

755. ZHANG, Fan, Lin PENG, Yiteng HUANG, Xueqiong LIN, Li ZHOU a Jiongyu CHEN. Chronic BDE-47 Exposure Aggravates Malignant Phenotypes and Chemoresistance by Activating ERK Through ERα and GPR30 in Endometrial Carcinoma. *Frontiers in Oncology* [online]. 2019, 9 [cit. 2022-08-09]. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi: 10.3389/fonc.2019.01079
756. ZHANG, Hong, Yujie BEN, Yonghe HAN, Yong ZHANG, Yu LI a Xinwang CHEN. Phthalate exposure and risk of diabetes mellitus: Implications from a systematic review and meta-analysis. *Environmental Research* [online]. 2022, 204 [cit. 2022-08-14]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2021.112109
757. ZHANG, M., K. WANG, L. CHEN, B. YIN a Y. SONG. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology* [online]. 2016, 4(4), 745-756 [cit. 2022-04-21]. ISSN 20472919. Dostupné z: doi: doi.org/10.1111/andr.12196
758. ZHANG, Qiang, Hongliang FENG, Bakare QLUWAKEMI, et al. Phytoestrogens and risk of prostate cancer: an updated meta-analysis of epidemiologic studies. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* [online]. 2017, 68(1), 28-42 [cit. 2022-04-22]. ISSN 0963-7486. Dostupné z: doi:10.1080/09637486.2016.1216525
759. ZHANG, Wenxin, Wei XIA, Wenyu LIU, et al. Exposure to Bisphenol a Substitutes and Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study in China. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2019, 10 [cit. 2022-08-14]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2019.00262
760. ZHANG, Yan, Lin JI, Yi HU, et al. Exposure to Organophosphate Pesticides and Menstrual Cycle Characteristics in Chinese Preconceptional Women. *American Journal of Epidemiology* [online]. 2020, 189(5), 375-383 [cit. 2022-04-24]. ISSN 0002-9262. Dostupné z: doi:10.1093/aje/kwz242
761. ZHANG, Yuqing, Yingying LU, Huiyuan MA, Qing XU a Xiaoli WU. Combined Exposure to Multiple Endocrine Disruptors and Uterine Leiomyomata and Endometriosis in US Women. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2021, 12 [cit. 2022-04-25]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2021.726876
762. ZHAO, Linjie, Shengtao ZHOU a Jan-Åke GUSTAFSSON. Nuclear receptors: Recent drug discovery for cancer therapies. *Endocrine Reviews* [online]. 2019, 14 March 2019, 40(5), 1207-1249 [cit. 2021-7-26]. ISSN 0163-769X. Dostupné z: doi:10.1210/er.2018-00222
763. ZHOU, Changqing, Liying GAO a Jodi A. FLAWS. Exposure to an Environmentally Relevant Phthalate Mixture Causes Transgenerational Effects on Female Reproduction in Mice. *Endocrinology* [online]. 2017, 158(6), 1739-1754 [cit. 2022-08-06]. ISSN 0013-7227. Dostupné z: doi:10.1210/en.2017-00100
764. ZHOU, Wei, Lulu ZHANG, Chuanliang TONG, Fang FANG, Shasha ZHAO, Ying TIAN, Yexuan TAO a Jun ZHANG. Plasma Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances Concentration and Menstrual Cycle Characteristics in Preconception Women. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2017, 125(6) [cit. 2022-04-24]. ISSN 0091-6765. Dostupné z: doi:doi.org/10.1289/EHP1203

765. ZHU, Wenting, Wei ZHOU, Xiaona HUO, et al. Triclosan and Female Reproductive Health. *Epidemiology* [online]. 2019, 30, S24-S31 [cit. 2022-04-24]. ISSN 1044-3983. Dostupné z: doi:10.1097/EDE.0000000000001011
766. ZINEDINE, Abdellah, Jose Miguel SORIANO, Juan Carlos MOLTÓ a Jordi MAÑES. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: An oestrogenic mycotoxin. *Food and Chemical Toxicology* [online]. 2007, 45(1), 1-18 [cit. 2022-08-14]. ISSN 02786915. Dostupné z: doi:10.1016/j.fct.2006.07.030
767. ZNAOR, Ariana, Niels E. SKAKKEBÆK, Ewa RAJPERT-DE MEYTS, et al. Testicular cancer incidence predictions in Europe 2010–2035: A rising burden despite population ageing. *International Journal of Cancer* [online]. 2020, 147(3), 820-828 [cit. 2022-04-19]. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.32810
768. ZOTA, Ami R., Ruth J. GELLER, Antonia M. CALAFAT, Cherie Q. MARFORI, Andrea A. BACCARELLI a Gaby N. MOAWAD. Phthalates exposure and uterine fibroid burden among women undergoing surgical treatment for fibroids: a preliminary study. *Fertility and Sterility* [online]. 2019, 111(1), 112-121 [cit. 2022-04-25]. ISSN 00150282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2018.09.009
769. ZUO, Zhenghong, Shuzhen CHEN, Tian WU, Jiliang ZHANG, Ying SU, Yixin CHEN a Chonggang WANG. Tributyltin causes obesity and hepatic steatosis in male mice. *Environmental Toxicology* [online]. 2011, 26(1), 79-85 [cit. 2022-08-13]. ISSN 15204081. Dostupné z: doi:10.1002/tox.20531
770. ZUO, Zhenghong, Tian WU, Moudan LIN, Shiqi ZHANG, Feihuan YAN, Zhibin YANG, Yuanchuan WANG a Chonggang WANG. Chronic Exposure to Tributyltin Chloride Induces Pancreatic Islet Cell Apoptosis and Disrupts Glucose Homeostasis in Male Mice. *Environmental Science & Technology* [online]. 2014, 48(9), 5179-5186 [cit. 2022-08-13]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/es404729p