

# Endokrinní disruptory: Nově objevované toxické působení xenobiotik

Podle podkladů zpracovali: Martina Siglová, Jiřina Macháčková, Petr Beneš, Karel Waska, Miroslav Minařík, EPS, s.r.o., eps@epsro.cz

Endokrinní disruptory (ED) jsou agens, která narušují činnost hormonálního systému lidských a zvířecích organismů. Hlavní mechanismy působení jsou následující: (a) obsadí receptor pro přirozený hormon, (b) jsou natolik podobné přirozenému hormonu, že dojde k jejich funkční záměně, (c) ovlivní enzymy řídící syntézu, transport či rozklad přirozeného hormonu. V důsledku tohoto působení rozvracejí hormonální systém organismů.

**K** účinkům připisovaným jejich působení patří zvýšený výskyt obezity, diabetes mellitus 2. typu, nádory spojené s endokrinním systémem, jako jsou karcinomy prsu, endometria, ovaríí, prostaty, varlat i štítné žlázy, některé psychické poruchy (ADHD, autismus), naopak klesá kvalita spermií a celková plodnost mužů i žen. Pojem endokrinní disruptor se poprvé objevil v roce 1991 na vědecké konferenci v USA, kde zaznělo, že „mnoho látek uvedených do prostředí lidskou činností je schopných narušovat endokrinní systém zvířat, včetně ryb, volně žijících živočichů a člověka“. Od té doby se začala řešit problematika těchto látek a jejich potenciální nepříznivé účinky na člověka a životní prostředí.

Endokrinní disruptory svými účinky vykazují některé zajímavé charakteristiky. Paradoxně působí nepříznivěji v extrémně nízkých koncentracích než ve větších dávkách. V tomto se podobají endogenním hormonům, které napodobují a které také působí v nanomolárních koncentracích. Zásadní v případě disruptorů je věk v době expozice. Mohou sice působit v průběhu celého života, ale vystavení se endokrinnímu

---

**Tým kvalitních vědců EPS, s.r.o. neustále zlepšuje a zefektivňuje cesty k nápravě závadného stavu ŽP. <<**

---

distruptoru v dospělosti může mít zcela odlišné důsledky než expozice během prenatálního vývoje a v dětství, zejména v prvních letech života a období puberty. Důvody pro vysokou citlivost k disruptorům ve fetálním, raně postnatálním období a období dospívání jsou funkční a strukturální změny, které v tu dobu v organismu probíhají. Dalším specifickým je různá citlivost jedinců k působení látek typu ED, závislá na její genetické výbavě – jedná se zejména o detoxifikační schopnosti organismu a schopnost organismu regulovat rakovinové bujení. Např. u žen, které jsou nositelkami genu brca1 a brca2, je vysoká pravděpodobnost onemocnění karcinomem prsu (65 % resp. 45%), která pramení z nižší geneticky podmíněné schopnosti jejich organismu produkovat látky potlačující

rakovinové bujení. Pro nositelky těchto genů představují ED výrazně vyšší riziko, než pro ostatní populaci.

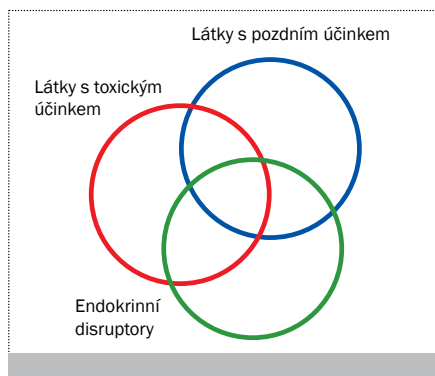
Zkoumat působení endokrinních disruptorů představuje vědeckou výzvu i v dalších oblastech, než jsou mechanismy působení. Hormony obecně jsou látky, které působí ve své přirozené podobě ve velmi nízkých koncentracích. Obdobně pak i k ovlivnění činnosti hormonálního systému postačuje mnohdy extrémně nízká koncentrace ED. Tato skutečnost je na jedné straně zásadně odlišuje od působení zkoumaného v rámci toxikologie do nedávné doby, na druhé straně přináší velkou výzvu pro nástroje analytické chemie ve věci stanovení obsahů těchto látek v různých maticích.

Toxikologie, za jejíhož zakladatele je považován Paracelsus, začala nejprve ve stře-

dověku zkoumat látky z hlediska akutní toxicity na principu vztahu dávka-účinek. Z tohoto pohledu určitá expozice dané látky přinese okamžitou negativní zdravotní odezvu. Do zkoumání později přistoupila chronická toxicita, tj. dlouhodobá expozice dávám, které nepřinesou akutní odezvu, ale po delší době opakované expozice jsou zaznamenány negativní účinky. Na prahu průmyslové revoluce byla objevena karcinogenita. První vědecky zkoumanou studií rakovinotvorného působení látek je studie Sira Percivala Potta z roku 1775 o rakovině šourku u kominíků, kterou nazval kominickou nemocí. Až v první polovině dvacátého století však byly v sazech identifikovány chemické látky zodpovědné za karcinogenitu – polyaromatické uhlovodíky. Od první poloviny dvacátého století se pak datují výzkumy mutagenity chemických látek a dalších agens (zejména radioaktivního záření), kdy mutagenní látky jsou považovány za látky s potenciální karcinogenní aktivitou. Byla vytvořena zvláštní kategorie látek – látky s tzv. pozdním účinkem, mezi které je řazena teratogenita, mutagenita a karcinogenita. Pro tyto látky je předpokládáno bezprahové působení, tj. že již jedna expozice agens může vyvolat odezvu.

Mezi odborníky nepanuje úplná akceptace vyčlenění ED jako samostatné kategorie toxikologického působení a existuje v tomto ohledu polemika. Skutečností je, že endokrinní disruptory se mechanismem svého působení vymykají oběma pojetím používaným v toxikologii – nedá se říci, že by se jednalo o akutní či chronickou toxicitu nebo bezprahové působení. Jedná se o specifickou interakci s endokrinním systémem, a zejména o interakci v minimálních, mikro a nano molárních koncentracích. Z tohoto pohledu si zaslouží zvláštní místo v systému toxického působení látek, pro které lze použít schéma dané na obr. 1. Zejména proto, že pro hodnocení potenciálního toxického působení je nutno výzkum možných interakcí s hormonálním systémem zahrnout do testů chemických látek, což se posledních dvacet let děje.

Od roku 1997 vychází každých 5 let celosvětová zpráva shrnující, co se v oboru endokrinních disruptorů událo. Většinou se jedná o souhrnná data nadnárodních organizací, jakými jsou např. Světová zdravotnická organizace (WHO), Agentury životního prostředí (např. US EPA, EEA) apod. Z dostupných dat je vytvořen kompilát relevantních vědeckých výsledků, ke kterým se



za poslední sledované období dospělo a tyto výsledky jsou posléze zpracovány do formy rozsáhlé, volně přístupné souhrnné zprávy. Posledním počinem v této oblasti bylo vydání stěžejního dokumentu s názvem „Endocrine Disrupting Chemicals“ (2012). Tento dokument uvádí, že zhruba u 800 chemických látek je nyní prokázána schopnost interferovat s receptory hormonů, ovlivňovat jejich syntézu, transport, regulaci nebo přeměnu. Dosud však neexistuje jednotně přijímaný seznam endokrinních disruptorů, na němž by panovala shoda napříč spektrem zainteresovaných odborníků.

V průběhu let totiž mnoho organizací zveřejnilo seznamy látek „podezřelých“ z narušování hormonálního systému, ale často nebyla uvedena jasná kritéria, na základě kterých byl takový seznam sestaven. Např. EU zadala řadu studií s cílem vytvořit ucelený přístup k vytvoření seznamu prioritních látek k dalšímu zhodnocení jejich role v procesu endokrinní disrupce. Na tomto seznamu se objevilo 564 látek. Do kategorie 1, na základě kritérií přijatých v předmětné studii postoupilo 66 látek, na něž by měla být zaměřena prioritní pozornost. Lidské poznání se však vyvíjí a i u karcinogenity, kde existuje časově mnohem delší výzkum, zastřešený IARC se kategorizace mění. Ani stávající pohled na ED nelze považovat za konečný a neměnný.

Navíc existuje obava, že vidíme pouze špičku ledovce, neboť stovky látek, jež jsou podezřelé z interferencí s hormonálním systémem obratlovců, mohou být jen nepatrnou částí z celého spektra v současnosti používaných chemikálií. Naprostá většina chemických látek totiž nebyla před vlastním průmyslovým použitím dostatečně testována.

Od poloviny 20. století se v četných vědeckých studiích objevují důkazy poklesu reprodukčního zdraví u mužů i žen, přičemž za nejohroženější skupinu jsou považováni chlapci v prenatálním a postnatálním období vývoje. Během posledních desetiletí, epidemiologické studie hlásí významný nárůst výskytu samčí neplodnosti, doprovázené snížením kvality spermií, přičemž tato pozorování jsou dávana do souvislosti s výskytem zvýšené hladiny některých endokrinních disruptorů (např. esterů ftalové kyseliny, PCB, polybromovaných látek, bisfenolu A, pesticidů, zbytků hormonálních léčiv a antikoncepčních preparátů, zbytků detergentů). V roce 1992 byla publikována rozsáhlá metaanalýza, kde bylo prezentováno postupné snižování počtu spermií u mužů z různých částí světa v průběhu uplynulých padesáti let. Existují zde sice geografické odlišnosti, ale je jisté, že např. 20–40% mladých mužů v Dánsku, Finsku, Německu, Norsku či Švédsku mají počty spermií v subfertilních mezích.

V posledních desetiletích dále dochází v mužské populaci i ke zvýšené incidenci narušení správného vývoje a funkce varlat, k různým genitálním malformacím, ke snižování hladiny testosteronu apod. Nepřiměřená estrogenní expozice mužů (samců) může narušit křehkou androgen-estrogenní rovnováhu, což vede k řadě dalších nežádoucích důsledků. Muži (nebo samci) jsou ohroženi zejména estrogenně působícími látkami, kdy mezi ně patří syntetické ženské hormony, používané zejména jako antikoncepce, jež se vyskytují v životním prostředí např. vlivem nedostatečně neúčinných čistírenských procesů aplikovaných konvenčními ČOV na odpadní vody. Výzkumy prováděné ve Velké Británii potvrdily, že u rybích populací a populací vodních organismů dochází k jevu, popisovanému jako feminizace samců. Právě čistíreny odpadních vod jsou považovány za velký zdroj hormonálně aktivních látek.

Dnes jsou nově syntetizované i starší látky zkoumány z hlediska teratogenity i biodegradability. Existuje sofistikovaný systém, kterým se hodnotí, zda látky, které používáme, nejsou karcinogenní. Tento systém je poměrně dobře propracovaný a akceptovaný. Působení endokrinních disruptorů zkoumá lidstvo posledních pár desetiletí. Časem by tedy mohl vzniknout respektovaný hodnotící přístup pro látky narušujících endokrinní systém, jako existuje dnes pro karcinogeny. Klade si to za cíl směrnice REACH. □