

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Ftaláty jako endokrinní disruptory

Bakalářská práce

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Phthalates as Endocrine Disruptors

Bachelor Thesis

2025

Kateřina Iřolov

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2024/2025

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kateřina Ižolová**
Osobní číslo: **C22198**
Studijní program: **B0914P360019 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**
Téma práce: **Ftaláty jako endokrinní disruptory**
Téma práce anglicky: **Phthalates as Endocrine Disruptors**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši shrnující působení ftalátů na lidský endokrinní systém. Zaměřte se na roli ftalátů jako endokrinních disruptorů a definujte zdravotní rizika spojená s jejich působením v lidském organismu.
- 2) V hlavní části bakalářské práce nejprve definujte skupinu endokrinních disruptorů, zhodnoťte jejich výskyt a vyjmenujte nejvýznamnější zástupce. Zároveň se pokuste charakterizovat jejich působení na lidské zdraví. Dále se zaměřte již konkrétně na skupinu ftalátů, charakterizujte ji, zhodnoťte jejich výskyt, využití a popište mechanismy jejich negativních účinků na lidské zdraví. Zaměřte se především na rizika negativního působení ftalátů z pohledu reprodukčního zdraví. V závěru bakalářské práce shrňte, jaké jsou možnosti snížení rizik negativního působení ftalátů.
- 3) Jako primární zdroj informací pro zpracování kompilačního textu bakalářské práce využijte odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech. Jejich vyhledávání provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus* apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Jiří Handl, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Štěpánka Jelínková**
Katedra biologických a biochemických věd
Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2024**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2025

Prohlašuji:

Práci s názvem „Ftaláty jako endokrinní disruptory“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30. 6. 2025

Kateřina Ižolová v. r.

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucímu své bakalářské práce RNDr. Jiřímu Handlovi, PhD. a Mgr. Štěpánce Jelínkové za odborné vedení, cenné rady a ochotu během celého zpracování práce.

Velké díky vyjadřuji své rodině a blízkým za podporu, trpělivost a motivaci po celou dobu studia.

Anotace

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou ftalátů jako jedné z nejrozšířenějších skupin endokrinních disruptorů. Práce shrnuje aktuální poznatky o působení endokrinních disruptorů na lidský organismus se zaměřením na mechanismy jejich účinku a zdravotní důsledky expozice. Zvláštní pozornost je věnována ftalátům, jejich chemické povaze, zdrojům expozice, způsobu vstřebávání do organismu a jejich vlivu na hormonální rovnováhu. V práci jsou shrnuty zejména dopady na reprodukční zdraví žen a mužů, možné souvislosti s poruchami vývoje, metabolickými dysfunkcemi a obezitou.

Klíčová slova

endokrinní systém, endokrinní disruptory, ftaláty, reprodukční zdraví, hormonální rovnováha

Title

Phthalates as Endocrine Disruptors

Annotation

This bachelor's thesis addresses the issue of phthalates as one of the most widespread groups of endocrine disruptors. The thesis summarizes current knowledge on the effects of endocrine disruptors on the human body, focusing on their mechanisms of action and the health consequences of exposure. Special attention is given to phthalates, their chemical nature, sources of exposure, pathways of absorption into the body, and their impact on hormonal balance. The thesis particularly highlights the effects on reproductive health in both women and men, as well as potential links to developmental disorders, metabolic dysfunctions, and obesity.

Keywords

endocrine system, endocrine disruptors, phthalates, reproductive health, hormonal balance

Obsah

Úvod.....	12
1 Endokrinní systém a jeho disruptory	13
1.1 Definice endokrinních disruptorů	13
1.2 Výskyt endokrinních disruptorů.....	13
1.3 Klasifikace endokrinních disruptorů	14
1.3.1 Přirozeně se vyskytující endokrinní disruptory	14
1.3.2 Syntetické endokrinní disruptory	15
1.4 Mechanismus účinku endokrinních disruptorů	17
2 Vliv endokrinních disruptorů na lidský organismus.....	19
2.1 Poruchy reprodukčního systému.....	19
2.1.1 Ženské reprodukční zdraví.....	19
2.1.2 Mužské reprodukční zdraví.....	24
2.2 Obezita	27
2.2.1 Molekulární mechanismy účinku obezogenů	28
2.2.2 Chronický zánět a imunitní dysregulace	30
2.2.3 Metabolické poruchy.....	31
2.2.4 Narušení střevního mikrobiotu.....	32
3 Ftaláty	34
3.1 Definice ftalátů.....	34
3.2 Zdroje a využití ftalátů	34
3.3 Vstřebávání ftalátů v těle	35
3.4 Endokrinně disruptivní působení ftalátů	37
3.4.1 Negativní účinky ftalátů na reprodukční zdraví.....	37
3.4.2 Širší zdravotní rizika spojená s expozicí ftalátům	38
Závěr	41
Seznam použité literatury	42

Seznam zkratek

3-PBA	3-fenoxybenzoová kyselina
5-CX MEPP	mono-(2-ethyl-5-karboxypentyl)ftalát
5-OH MEHP	mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalát
5-oxo MEHP	mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)ftalát
ADHD	porucha pozornosti s hyperaktivitou
AF-2	aktivující funkce 2
AhR	aryl uhlovodíkový receptor
AMH	anti-Mülleriánský hormon
AMP	adenosinmonofosfát
AP-1	aktivátorový protein 1
ATP	adenosintrifosfát
BBP	benzylbutylftalát
BFRs	bromované retardéry hoření
BMI	index tělesné hmotnosti
BMP	kostní morfogenetický protein
BPA	bisfenol A
BPAF	bisfenol AF
C/EBP	CCAAT/ <i>enhancer-binding protein</i>
DBP	dibutylftalát
DDT	dichlordifenyltrichlorethan
DEHP	di(2-ethylhexyl)ftalát
DEP	diethylftalát
DES	diethylstilbestrol
DIBP	diisobutylftalát
DINP	diisononylftalát
DMP	dimethylftalát
EDCs	endokrinní disruptory
ER α/β	estrogenní receptor α/β
FMN	flavinmononukleotid
FSH	folikuly stimulující hormon
GH	růstový hormon

GnRH1	hormon uvolňující gonadotropiny 1
GPÉR1	estrogenní receptor sprážený s G proteinem
GPR54	G-proteinově spráženého receptoru 54
GPx	glutathionperoxidáza
GR	glukokortikoidové receptory
GSH	glutathion
HAHs	halogenové aromatické uhlovodíky
HBCD	hexabromocyklo-dodekan
HCB	hexachlorbenzen
HCH	hexachlorcyklohexan
IGF	inzulínový růstový faktor
IL-17A	interleukin-17A
IMPY	3-(2-isopropyl-4-methylpyrimidin-5-yl) pyrazol
Kiss-1	kisspeptin-1
LBD	ligand vazebná doména
MAPK	mitogenem aktivované protein kinázy
MBP	monobutylftalát
MBzP	mono-benzylftalát
MCOP	mono-karboxy-isooktylftalát
MDA	malondialdehyd
MECPP	mono-(2-ethyl-5-karboxypentyl)ftalát
MEHHP	mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalát
MEHP	mono-(2-ethylhexyl)ftalát
MEP	monoethylftalát
MMP	monomethylftalát
MnBP	mono-n-butylftalát
MSCs	mezenchymální kmenové buňky
NF-κB	nukleárního faktoru kappa B
NO	oxid dusnatý
O ₂ ^{-•}	superoxid
OCPs	organochlorové pesticidy
OCs	organochlorové sloučeniny
OH•	hydroxylové radikály
PAH	polychlorované aromatické uhlovodíky

PBDE	polybromované difenylethery
PCB	polychlorované bifenyly
PCDDs	polychlorované dibenzo-p-dioxiny
PCDF	polychlorované dibenzofurany
PCOS	syndrom polycystických ovarií
PE	fosfatidylethanolamin
PFAS	per- a polyfluoroalkylové látky
PI3K	fosfatidylinositol-3-kináza
PNP	p-nitrofenol
POPs	perzistentní organické znečišťující látky
PPAR α	peroxizomový proliferátorem aktivovaný receptor alfa
PPAR γ	peroxizomový proliferátorem aktivovaný receptor gama
PVC	polyvinylchlorid
ROS	reaktivní formy kyslíku
SCF	faktor kmenových buněk
SOD	superoxiddismutáza
Sp1	specifický protein 1
StAR	steroidogenní akutní regulační protein a
TCDD	2,3,7,8-tetrachlordibenzodioxin
TCPY	3,5,6-trichlor-2-pyridinol
TGF β	transformující růstový faktor β
TNF- α	tumor nekrotizující faktor α
UCP1	rozpojovací protein
UGT	uridin-5'-difosfát-glukuronosyltransferáz
WHO	Světová zdravotnická organizace
Wnt/ β -katenin	kanonická Wnt/ β -kateninová signální dráha

Úvod

Moderní průmyslová výroba a technologický pokrok neoddělitelně proměnily naše životní prostředí a to nejen fyzicky, ale i chemicky. Spolu s tím došlo k výraznému nárůstu přítomnosti syntetických látek, z nichž některé mají potenciál ovlivňovat zásadní biologické procesy v těle živých organismů. Jednou z nejproblematictějších skupin těchto látek jsou tzv. endokrinní disruptory. Jsou to exogenní chemikálie, které mohou narušovat hormonální rovnováhu, a tím negativně ovlivňovat vývoj, reprodukci, metabolismus a další klíčové fyziologické funkce.

Endokrinní systém člověka je složitá síť hormonálních žláz, receptorů a signálních drah, jejímž hlavním úkolem je udržovat homeostázu organismu. Hormonální signály ovlivňují téměř všechny aspekty lidského života od embryonálního vývoje až po plodnost či stárnutí. Endokrinní disruptory do tohoto systému vstupují tak, že napodobují, blokují nebo jinak modifikují přirozené hormonální signály. Tím mohou způsobovat širokou škálu nežádoucích účinků, často opožděných nebo přetrvávajících napříč generacemi.

Mezi látky s dobře prokázaným endokrinně disruptivním účinkem patří ftaláty, chemické estery kyseliny ftalové, které jsou hojně využívány jako změkčovadla plastů, ale také v kosmetice, potravinových obalech nebo zdravotnickém materiálu. Ftaláty se díky své všudypřítomnosti staly jedním z nejčastějších kontaminantů moderního prostředí. Do organismu se dostávají především dermální, orální a inhalační cestou, a vzhledem ke své lipofilní povaze mají schopnost kumulovat se v tukové tkáni. Odborné studie upozorňují na jejich možnou souvislost s poruchami reprodukčního systému, vývojem vrozených vad, změnami hormonálního profilu či zvýšeným rizikem některých typů nádorů.

Tato bakalářská práce se zaměřuje na shrnutí současných poznatků o vlivu endokrinních disruptorů na lidský organismus, na mechanismy jejich účinku a se zvláštním důrazem na specifickou roli ftalátů jako jedné z nejvíce rozšířených a studovaných skupin těchto látek. Cílem je přiblížit čtenáři nejen biologický a toxikologický kontext této problematiky, ale i důsledky, které může mít dlouhodobá a opakovaná expozice endokrinních disruptorů pro lidské zdraví.

1 Endokrinní systém a jeho disruptory

Endokrinní systém úzce spolupracuje s nervovou soustavou na činnosti celého organismu. Na rozdíl od nervové soustavy působí endokrinní systém pomalu a účinky má dlouhodobé. Tento systém se skládá ze žláz s vnitřní sekrecí, které produkují hormony do krevního řečiště. Prostřednictvím krve jsou hormony transportovány do vzdálených orgánů, kde plní svoji funkci. Důležitým úkolem endokrinní soustavy je regulace růstu a reprodukce jednotlivce, udržování homeostázy a řízení metabolismu. Orgány patřící mezi tyto žlázy jsou např. hypothalamus, hypofýza, štítná žláza a pohlavní žlázy (Trojan, 2003).

1.1 Definice endokrinních disruptorů

Endokrinní disruptory (EDCs; *endocrine disrupting chemicals*) jsou syntetické nebo přírodní látky, které narušují normální funkci endokrinního systému u lidí a zvířat. Tyto látky nepříznivě modifikují přirozenou endokrinní homeostázu (Combarous a Diep Nguyen, 2019). EDCs mohou být zodpovědné za vývojové, reprodukční a sexuální dysfunkce (Ahn a Jeung, 2023).

EDCs mohou významně zasahovat do metabolických pochodů, což souvisí s jejich možným podílem na vzniku obezity, metabolického syndromu, diabetu mellitu 2. typu či nealkoholového ztučnění jater. Obzvláště riziková je expozice těmito látkám v raných fázích vývoje, včetně prenatálního a novorozeneckého období, kdy může docházet k epigenetickým změnám na úrovni zárodečných buněk. Tyto změny, jako je metylace DNA nebo modifikace histonů, mohou mít dlouhodobý dopad na zdraví a mohou být předávány i dalším generacím (Vacca *et al.*, 2024).

1.2 Výskyt endokrinních disruptorů

Endokrinně disruptivní látky jsou přítomny napříč všemi složkami životního prostředí, vyskytují se ve vodě, půdě, ovzduší, sedimentech i v tělech živých organismů. Jejich rozšíření je důsledkem širokého spektra lidských činností, jako je intenzivní průmyslová výroba, aplikace pesticidů a hnojiv v zemědělství, spalování odpadů či běžné užívání plastů, kosmetiky a farmaceutik (Russo *et al.*, 2021).

Do prostředí se EDCs mohou dostávat jak cíleně například v podobě pesticidů, hormonálně aktivních léčiv nebo plastifikátorů, tak i jako vedlejší produkty při výrobních procesech či spalování organických materiálů. Mnohé z těchto látek jsou perzistentní, tedy

velmi stabilní a pomalu se rozkládající, což zvyšuje riziko jejich dlouhodobého setrvávání v prostředí a jejich hromadění v organismech, včetně člověka (Kumar *et al.*, 2020).

EDCs byly prokázány ve vzorcích dešťové vody, mořských a říčních sedimentech, stejně jako v tkáních volně žijících živočichů. Dokonce i biologické vzorky lidské populace, jako jsou moč, krev, pupečnicková krev nebo mateřské mléko, opakovaně vykazují přítomnost těchto látek. Zásadní je přitom fakt, že biologické účinky mohou nastávat již při velmi nízkých koncentracích, které jsou běžně přítomny v životním prostředí (Polak-Juszczak *et al.*, 2022).

EDCs vstupují do lidského těla různými cestami, například kontaminovanou vodou, potravinami v kontaktu s hormonálně aktivními materiály, kosmetikou, plastovými obaly či vzduchem. Zvláště riziková jsou raná vývojová stádia, kdy i nízké dávky mohou způsobit trvalé změny v reprodukčním, nervovém či imunitním systému. Tyto látky také překonávají placentu a dostávají se do mateřského mléka, ohrožují tak plod v děloze a novorozence (Flaws *et al.*, 2020).

1.3 Klasifikace endokrinních disruptorů

Endokrinní disruptory se dělí na přirozené a syntetické sloučeniny. Přirozeně se vyskytující EDCs zahrnují například fytoestrogeny, mykotoxiny nebo cyanotoxiny, zatímco syntetické EDCs pocházejí zejména z průmyslových chemikálií, pesticidů a plastů. Obě skupiny mohou ovlivňovat hormonální rovnováhu a narušovat citlivé vývojové fáze člověka (Autrup *et al.*, 2020; Virtuoso *et al.*, 2024).

1.3.1 Přirozeně se vyskytující endokrinní disruptory

Fytoestrogeny představují skupinu rostlinných sloučenin, které mají schopnost napodobovat účinky přirozených estrogenů v lidském těle. Díky své podobné chemické struktuře se mohou vázat na estrogenové receptory zejména ER- β . Přestože mohou působit jako endokrinní disruptory, výzkum ukazuje, že mohou mít jak pozitivní, tak negativní účinky, závislé na dávce, věku, pohlaví a fyziologickém stavu jedince (Khushboo *et al.*, 2023; Ngoda *et al.*, 2023).

Fytoestrogeny se dělí podle chemické struktury do několika hlavních tříd, přičemž nejvýznamnějšími a nejvíce studovanými skupinami jsou izoflavony, lignany a coumestany. Vyskytují se v široké škále rostlinných potravin, zejména v sóji a sójových výrobcích, luštěninách, obilovinách, semenech a některých druzích ovoce a zeleniny (Franke *et al.*, 1994; Lee *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2024)

Zajímavým aspektem je vliv střevního mikrobiomu, který dokáže přeměnit rostlinné lignany na více bioaktivní formy tzv. enterolignany, jako například enterolakton a enterodiol. Tyto látky se efektivně vstřebávají do krevního oběhu a vykazují zdravotní benefity, včetně ovlivnění estrogenní signalizace, mikrobiomu a dokonce i cirkadiálních rytmů.

Dlouhodobá a nadlimitní expozice fytoestrogenů u zvířecích modelů je spojena s řadou nepříznivých biologických efektů, které naznačují široký systémový dopad těchto exogenních sloučenin na homeostázu organismu. Mezi prokázané negativní účinky patří změny v genové expresi. Tyto modifikace mohou přispívat k redukci reprodukční výkonnosti, která se projevuje narušením říje a ovariálních funkcí, doprovázeným morfologickými a funkčními změnami reprodukčních orgánů.

Fytoestrogeny ovlivňují hormonální systém, což vede k hormonální nerovnováze a problémům s vývojem mozku. Kromě reprodukčních a hormonálních potíží způsobují imetabolické a celkové fyziologické poruchy. Jejich metabolity, jako je enterolakton, navíc ovlivňují estrogenní signalizaci, střevní mikrobiom a cirkadiální rytmy, což naznačuje jejich komplexní působení.

Navzdory výše zmíněným negativním dopadům, PE, například genistein, u krys paradoxně vykazaly i ochranné účinky proti zánětu jater a rakovině. Tento kontrast podtrhuje složitost a kontextovou závislost účinků fytoestrogenů v živém organismu.

Na druhé straně, fytoestrogeny mají terapeutický potenciál zejména u žen v menopauze, kde mohou působit jako přirozená alternativa hormonální terapie. Byla prokázána jejich účinnost na zmírnění klimakterických symptomů, zlepšení lipidového profilu, kognitivních funkcí a snížení oxidačního stresu. Navíc kombinace fytoestrogenů a přirozeného estrogenu 17 β -estradiolu může mít aditivní estrogenní účinek, což naznačuje jejich reálný přínos v estrogenní signalizaci (Ngoda *et.al.*,2023).

1.3.2 Syntetické endokrinní disruptory

Mezi synteticky vytvořené disruptory patří například organochlorové sloučeniny (OCs; *organochlorines*), které byly vyvinuty pro široké spektrum aplikací v průmyslovém, zemědělském, farmaceutickém a spotřebním sektoru. Existuje široká škála těchto sloučenin, přičemž mezi nejčastěji používanými patří organochlorové pesticidy (OCPs; *organochlorine pesticides*), které slouží k hubení škůdců. Dále do této skupiny látek patří dichlordifenyiltrichlorethan (DDT) a jeho metabolity, hexachlorcyklohexan (HCH) a hexachlorbenzen (HCB). Organochlorové sloučeniny se vyskytují téměř ve všech složkách životního prostředí ve vzduchu, vodě i v půdě. Do těla se dostávají konzumací kontaminované

potravy. Vzhledem k jejich škodlivým účinkům jsou v mnoha zemích zakázány (Metcalfé *et al.*, 2022; Nuro, 2018).

Další velkou skupinou EDCs jsou halogenové aromatické uhlovodíky (HAHs; *halogenated aromatic hydrocarbons*). Konkrétně polychlorované bifenyly (PCB) se vyznačují vysokou perzistencí v životním prostředí a schopností bioakumulace v tukových tkáních živočichů i lidí. Tyto látky jsou toxické a negativně ovlivňují endokrinní systém, kde mohou narušit hormonální rovnováhu, zvláště pak funkci štítné žlázy. Jejich akumulace v organismu je nebezpečná i proto, že mohou pronikat placentou a toxicky působit na placentární tkáň a vývoj plodu. Mechanismus působení těchto látek zahrnuje aktivaci arylového hydrokarbonového receptoru (AhR), který následně spouští kaskádu buněčných odpovědí vedoucích k oxidačnímu stresu, zánětu a apoptóze. Navíc dochází k potlačení produkce růstového hormonu (GH; *growth hormone*) a inzulinových růstových faktorů (IGF; *insulin-like growth factor*), což dále přispívá k narušení vývoje (Ahmed, 2017). Podobnými mechanismy působí i další zástupci HAH, konkrétně polychlorované dibenzodioxiny (PCDDs; *polychlorinated dibenzo-p-dioxins*) a polychlorované dibenzofurany (PCDFs; *polychlorinated dibenzofurans*). Tyto látky nejsou cíleně vyráběny, ale vznikají jako nežádoucí vedlejší produkty během průmyslové výroby nebo spalování organických látek obsahujících chlor. Nejznámějším a zároveň nejtoxičtějším zástupcem této skupiny látek je 2,3,7,8-tetrachlordibenzodioxin (TCDD), který je považován za referenční sloučeninu pro hodnocení toxicity ostatních dioxinů. Stejně jako PCB, i tyto látky silně perzistují v prostředí, hromadí se v tukových tkáních a bioakumulují v potravních řetězcích, čímž představují závažné riziko pro zdraví volně žijících živočichů i lidí (Metcalfé *et al.*, 2022; Ahmed, 2017).

Tepelně velmi stálou a chemicky netečnou skupinou jsou per- a polyfluoroalkylové látky (PFAS; *per- and polyfluoroalkyl substances*) (Wang *et al.*, 2021). PFAS jsou obsáhlá skupina více než 4700 chemických látek s různými vlastnostmi, které spojuje extrémně pevná a obtížně rozložitelná vazba uhlík-fluor. Tyto perzistentní "věčné chemikálie" se hromadí v životním prostředí i v lidském těle a mohou negativně ovlivnit zdraví, například poškodit játra a štítnou žlázu nebo přispět k obezitě. Díky své odolnosti vůči vnějším vlivům nacházejí PFAS uplatnění v mnoha průmyslových odvětvích a produktech, například při výrobě elektroniky, hasicích pěn, v protiprachových a hydraulických kapalinách, impregnacích textilií, obalech na potraviny, čisticích prostředcích i v kosmetice (Dewapriya *et al.*, 2023). Vzhledem k těmto obavám byla řada PFAS zařazena na seznamy látek, které by měly být postupně eliminovány, například v rámci Stockholmské úmluvy, která se zaměřuje na vysoce

perzistentní organické znečišťující látky (POPs; *persistent organic pollutants*). Nicméně, vzhledem k širokému rozšíření těchto chemikálií ve výrobních procesech a jejich přítomnosti v různých komerčních produktech, bude odstranění těchto látek z výroby a životního prostředí výzvou, která bude vyžadovat mezinárodní spolupráci a nová regulační opatření (Topolovec *et al.*, 2024).

Další významnou skupinou endokrinních disruptorů jsou bromované retardéry hoření (BFRs; *brominated flame retardants*), které jsou široce používány k zpomalení hoření v různých materiálech, včetně textilií, elektroniky, nábytku a stavebních materiálů. BFRs jsou chemické látky obsahující brom, které se přidávají do výrobků za účelem snížení rizika vzniku požáru. Mezi nejběžněji používané BFRs patří polybromované difenylethery (PBDE), hexabromocyklo-dodekan (HBCD) a bromované bisfenoly. Tyto látky byly zpočátku považovány za efektivní a relativně bezpečné, avšak postupně se ukázalo, že mají negativní účinky na lidské zdraví i životní prostředí (Topolovec *et al.*, 2024; Sousa *et al.*, 2022).

1.4 Mechanismus účinku endokrinních disruptorů

Velká část endokrinních disruptorů dokáže napodobit ženský hormon estrogen, a tím pádem mohou interferovat s jeho fyziologickou signalizací v těle. Tato signalizace je zprostředkována třemi hlavními receptory, kterými jsou estrogenní receptory ER α , ER β a GPER1. Receptor sprážený s G proteinem (GPER1; *protein-coupled estrogen receptor 1*) se od klasických estrogenních receptorů liší svou strukturou. Oproti ER α a ER β se vyznačuje nižší afinitou k estrogenům. ER α se převážně exprimuje v reprodukčních tkáních, jako jsou vaječníky, dále v kostní tkáni, tukové tkáni, ledvinách, játrech a mléčné žláze. Na rozdíl od něj je ER β přítomen zejména v mužském reprodukčním systému, centrálním nervovém systému, kardiovaskulárním systému, plicích, imunitním systému, tlustém střevě a ledvinách. GPER1 má širší distribuci v organismu a jeho exprese zahrnuje například skeletální svalstvo, neurony, vaskulární endotel a různé typy imunitních buněk.

Endokrinní disruptory, které se vážou na estrogenní receptory (ER), mohou změnit jejich genomickou i negenomickou aktivitu. Genomická signalizace začíná vazbou estrogenu na receptory ER α a ER β uvnitř buňky, čímž vzniká dimerní komplex, který následně proniká do buněčného jádra, kde interaguje s estrogen-responzivními prvky nebo s transkripčními faktory, jako je aktivátorový protein-1 (AP-1), transkripční faktor specifity protein-1 (Sp1) nebo aryl uhlovodíkový receptor. Výsledné genové produkty ovlivňují klíčové buněčné procesy, včetně přežití, proliferace, apoptózy, autofagie a vazodilatace. Aktivace ER α a ER β

probíhá relativně pomalu, obvykle v řádu hodin, což je typické pro genomický účinek estrogenů. Negenomické signalizace spočívá ve vazbě estrogeneru na membránové receptory ER α , ER β a GPER1, což vede k okamžitému spuštění intracelulárních kaskád. Tento mechanismus ovlivňuje otevření iontových kanálů nebo aktivaci enzymů, jako je mobilizace Ca²⁺, aktivace fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3K; *phosphatidylinositol 3-kinases*) a mitogenem aktivované protein kinázy (MAPK) (Xie *et al.*, 2022).

Endokrinní disruptory mohou působit dvojím způsobem, a to buď jako agonisté receptoru, kdy aktivují hormonální odpověď podobně jako přirozený hormon, nebo jako antagonisté, kdy receptor zablokují a znemožní tak přirozené hormonální působení. Mnohé z těchto látek mají podobnou chemickou strukturu jako samotné hormony, což jim umožňuje vázat se na hormonální receptory s různou afinitou. Kromě přímé interakce s receptory mohou některé EDCs ovlivňovat také enzymy, které se podílejí na syntéze nebo odbourávání hormonů. Jiné působí prostřednictvím dalších regulačních drah, kam patří například osy stresu, štítné žlázy, metabolismu nebo nervového systému.

Zvlášť závažné je, že některé z těchto látek ovlivňují vývoj organismu prostřednictvím epigenetických mechanismů, kdy mění expresi genů bez zásahu do samotné DNA. Takové změny mohou mít buď okamžité, nebo častěji opožděné, dlouhodobé dopady na zdraví, zejména pokud k expozici dochází v citlivých fázích vývoje, jako je prenatální období nebo rané dětství (Bertram *et al.*, 2022).

2 Vliv endokrinních disruptorů na lidský organismus

Globálně se odhaduje, že více než 24 % lidských onemocnění a zdravotních poruch je způsobeno faktory prostředí, které také hrají klíčovou roli v přibližně 80 % nejzávažnějších onemocnění, jako jsou nádorová, kardiovaskulární či respirační onemocnění. Studie poukazují na to, že EDCs mohou být příčinou vzniku těchto poruch (Lorigo & Cairrao, 2022; Siroux, 2020). Doložení jednoznačných důkazů o prokazatelném vlivu EDCs je však poměrně složité. Data z buněčných studií, experimentů na zvířatech a dalších modelových systémů však během posledních desetiletí poskytla značné množství důkazů podporujících přímou vazbu mezi EDCs a zmíněnými chorobami. Z etických důvodů tyto metody nemohou být prováděny na lidech, neboť by to vyžadovalo záměrné vystavení skupiny lidí dané látce, a to i za vědomí, že může být pro lidský organismus nebezpečná a toxická. Závěry o zdravotních rizicích spojených s endokrinními disruptory jsou tedy odvozovány z epidemiologických dat a z experimentálních dat získaných z testování na zvířatech a buněčných modelech. Další komplikací je fakt, že lidé jsou v průběhu života vystaveni různorodému spektru chemických látek, proto je složité určit, zda zdravotní důsledky vyplývají z expozice jednotlivých látek či jejich kombinací (Gore *et al.*, 2014; Prüss-Üstün *et al.*, 2016).

2.1 Poruchy reprodukčního systému

V posledních letech se alarmujícím tempem zvyšuje výskyt reprodukčních problémů u mužů i žen. Tento znepokojivý trend je částečně připisován rostoucí expozici EDCs v našem životním prostředí. Tyto látky negativně ovlivňují reprodukční systém obou pohlaví, především narušením klíčových hormonálních procesů. Vzhledem k etickým omezením přímého testování na lidech však naše znalosti o přesných mechanismech tohoto narušení zůstávají omezené.

Vstup EDCs do reprodukčního systému má za následek řadu nežádoucích účinků včetně neplodnosti, snížení kvality spermatu a zvýšeného rizika vzniku rakoviny. Dávka, frekvence a způsob expozice endokrinním disruptorů, stejně jako genetické faktory, významně ovlivňují jejich škodlivé účinky na reprodukční systém a buněčné procesy u obou pohlaví (Sifakis *et al.*, 2017).

2.1.1 Ženské reprodukční zdraví

Ženský reprodukční systém je vysoce citlivý na hormonální nerovnováhu, a expozice endokrinně narušujícím chemikáliím může během různých fází života vést k závažným poruchám. Mezi nejčastější důsledky patří menstruační nepravidelnosti, snížená plodnost,

syndrom polycystických vaječnicků (PCOS; *polycystic ovary syndrome*) a endometrióza. Tyto stavy výrazně ovlivňují kvalitu života a reprodukční schopnosti žen (Kawa *et al.*, 2021).

2.1.1.1 Vliv endokrinních disruptorů na plodnost a ovariální funkci

Vystavení organismu endokrinním disruptorům představuje závažné riziko pro ženskou plodnost, s potenciálním dopadem i na budoucí generace. Ačkoli je vliv ftalátů na ženský reprodukční systém stále nedostatečně prozkoumán, epidemiologické důkazy naznačují, že expozice u žen může být vyšší než u mužů, pravděpodobně v důsledku častějšího používání produktů osobní péče obsahujících tyto látky. Experimentální studie na buněčných kulturách a hlodavcích odhalily potenciální toxicitu ftalátů pro ovariální funkci, přičemž tyto látky mohou interferovat s folikulogenezí, vyvolávat oxidační stres a vést k folikulární smrti (Panagiotou *et al.*, 2021).

Zvláště výrazné riziko přitom představuje di-(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP; *di-(2-ethylhexyl) phthalate*), který se ve studiích na myších ukázal jako jeden z nejvýznamnějších reprodukčních toxikantů mezi ftaláty. DEHP se váže nekovalentně v polymerech, což umožňuje jeho uvolňování z plastových materiálů do okolního prostředí. V lidském těle dochází k jeho přeměně střevními lipázami a jaterními esterázami na mono-(2-ethylhexyl)ftalát (MEHP; *mono(2-ethylhexyl) phthalate*), metabolit s až desetinásobně vyšší toxicitou než původní látka. Díky schopnosti MEHP procházet placentou představuje DEHP vážné riziko nejen pro ženskou plodnost, ale i pro správný vývoj plodu v děloze.

Významné důsledky pro zdraví žen, včetně snížení plodnosti může mít dřívější nástup menopauzy. Přítomnost zvýšených koncentrací bifenylů, pesticidů a ftalátů v séru nebo moči byla spojena s dřívějším nástupem menopauzy o 1,9 až 3,8 roku ve srovnání s ženami s nižší expozicí. U žen vystavených vyšším dávkám endokrinních disruptorů bylo riziko menopauzy mezi 45. a 55. rokem až šestkrát vyšší. Bylo zjištěno, že přes 90 % použitých EDCs vykazovalo v alespoň jednom z testů závislost odezvy na dávce, což naznačuje, že zvyšující se hladiny environmentální expozice těmito chemikáliím mohou modulovat funkci vaječnicků (Grindler *et al.*, 2015).

Výsledky studie, která se zaměřila na vztah mezi urinárními hladinami metabolitů DEHP a počtem antrálních folikulů (AFC; *antral follicle count*) u žen s poruchami plodnosti, ukazují, že vyšší koncentrace ftalátů v moči souvisí s jejich nižším počtem. Tyto folikuly jsou zásadní nejen pro samotný reprodukční proces, ale také pro tvorbu hormonů, zejména estradiolu (Laws *et al.*, 2021). Dále studie došla k závěru, že ženy mladší 37 let mohou být náchylnější k negativním dopadům expozice ftalátům než ženy staršího věku (Messerlian *et al.*, 2016).

Výsledky studie naznačují, že vyšší expozice DEHP a monobutylftalátu (MBP; *monobutyl phthalate*) představuje významný rizikový faktor pro spontánní potrat u zdravých žen, a to s prokázaným dávkově závislým vztahem, kdy míra rizika přímo úměrně roste s mírou expozice (Ji *et al.*, 2024).

Vedle hormonálních změn indukovaných endokrinními disruptory představuje hladina anti-Mülleriánského hormonu (AMH) další významný parametr, jehož hodnoty mohou být těmito látkami ovlivněny. AMH je klíčovým indikátorem ovariální rezervy a jeho snížení koreluje s poklesem počtu vajíček a celkovou reprodukční funkcí, což může naznačovat, že endometrióza negativně ovlivňuje ovariální rezervu (Feferkorn *et al.*, 2023). Vzhledem k významu AMH pro fertilitu představuje tento hormon důležitý biomarker pro hodnocení reprodukčního zdraví u žen s endometriózou (Collodel *et al.*, 2023). Podle výsledků výzkumu se ukázalo, že u žen s endometriózou III. a IV. stupně dochází k výraznějšímu snížení hladiny AMH než u zdravých žen a pacientek s méně závažnou formou tohoto onemocnění (Yi *et al.*, 2023). Studie zabývající se primárně mono-n-butylftalátem (MnBP; *mono-n-butyl phthalate*) zjistila, že tento endokrinní disruptor způsobuje jak snížení hladiny AMH, tak inhibinu B (Chou *et al.*, 2020). Inhibin B je glykoprotein patřící do rodiny transformujících růstových faktorů β (TGF- β ; *transforming growth factor β*) a hraje významnou roli v menstruačním cyklu. Je syntetizován granulózovými buňkami vaječných folikulů vlivem gonadotropinů, především folikuly stimulujícího hormonu (FSH). Nejvyšší koncentrace dosahuje během folikulární fáze a následně v luteální fázi jeho hladina výrazně klesá (Jiang *et al.*, 2023). Dále již zmíněné studie naznačují, že expozice MnBP může vést ke změnám v mitochondriálním membránovém potenciálu a ke snížení produkce důležitých proteinů a enzymů pro steroidogenezi v lidských granulózových buňkách, včetně steroidogenního akutního regulačního proteinu (StAR; *steroidogenic acute regulatory protein*) a cytochromu P450 cholesterolového štěpícího enzymu (Chou *et al.*, 2020). Obě tyto molekuly představují klíčové faktory v biosyntetické dráze steroidních hormonů (Prucha *et al.*, 2020).

2.1.1.2 Endokrinní disruptory a hormonálně závislá gynekologická onemocnění

Dále jsou EDCs spojovány s rozvojem endometriózy (Zhang *et al.*, 2021), která je charakterizována růstem endometriálních tkání mimo dělohu. Tyto chemikálie narušují hormonální rovnováhu, což vede k zánětům a imunitním reakcím. Mezi nejčastěji zkoumané EDCs spjaté s tímto onemocněním patří bisfenol A (BPA; *bisphenol A*), ftaláty a dioxiny. Metabolity ftalátů byly nalezeny v moči žen s endometriózou, což naznačuje jejich souvislosti se vznikem nemoci. Klinická data ukazují, že nárůst koncentrace dimethylftalátu

(DMP; *dimethyl phthalate*), monomethylftalátu (MMP; *monomethyl phthalate*), diethylftalátu (DEP; *diethyl phthalate*), monoethylftalát (MEP; *monoethyl phthalate*), dibutylftalátu (DBP; *dibutyl phthalate*), MBP nebo DEHP v moči zvyšuje riziko endometriózy 1,3–8,5krát. EDCs napodobují estrogen nebo blokují hormonální receptory, čímž narušují menstruační cyklus a podporují růst ektopické tkáně (Tomassetti *et al.*, 2021; Yi *et al.*, 2023). U žen trpících endometriózou bylo v krevních vzorcích zjištěno signifikantně vyšší množství EDCs, konkrétně DBP, DEHP, MEHP a MnBP. Tento nálezn upozorňuje na další potenciální rizika spojená s expozicí těmto látkám (Chou *et al.*, 2020). Mechanismus, kterým EDCs přispívají k rozvoji endometriózy, zahrnuje nejen hormonální narušení, ale i změny v genové expresi a apoptóze. Studie na myších modelech ukazují, že expozice BPA v environmentálně relevantních dávkách zvyšuje expresi receptoru ER β a zároveň snižuje expresi ER α v eutopickém endometriu, čímž dochází k narušení estrogenní rovnováhy. Tyto změny vedou ke zvýšené proliferaci endometriálních ložisek, jak dokazuje zvýšená exprese Ki-67, markeru buněčného dělení (Xue *et al.*, 2020).

Pesticidy jsou vedle BPA a ftalátů, rovněž zkoumány pro svůj možný vliv na rozvoj endometriózy. Studie zaměřená na tzv. „univerzální pesticidy“ zjistila, že celkové koncentrace těchto látek v moči se významně nelišily mezi ženami s endometriózou a zdravými ženami. Přesto však byly zaznamenány vyšší koncentrace některých specifických pesticidů, jako jsou p-nitrofenol (PNP; *p-nitrophenol*) a 3,5,6-trichlor-2-pyridinol (TCPY), u žen s endometriózou, tak bez ní, v operační kohortě ve srovnání s populační kohortou. Zajímavé bylo i to, že ženám bez endometriózy bylo naměřeno v moči více 3-fenoxybenzoové kyseliny (3-PBA; *3-phenoxybenzoic acid*), ale méně 3-(2-isopropyl-4-methylpyrimidin-5-yl) pyrazolu (IMPY), přičemž obě látky jsou metabolity pesticidů.. Tato studie jako první zkoumala koncentrace těchto pesticidů v moči ve vztahu k endometrióze, a tím naznačila nové směry pro další zkoumání vlivu pesticidů na reprodukční zdraví žen (Li *et al.*, 2020).

Kromě endometriózy jsou endokrinně disruptivní látky spojovány také s výskytem uterinních fibroidů, benigních nádorů děložní svaloviny, které patří mezi nejčastější gynekologická onemocnění. Až 80 % žen má do 50 let určitou formu fibroidů, z nichž přibližně třetina vykazuje klinicky významné symptomy, jako je silné menstruační krvácení, chronická pánevní bolest, neplodnost nebo komplikace v těhotenství (Ikhena a Bulun, 2018; Zimmermann *et al.*, 2012). Výsledky *in vitro* studií potvrzují, že BPA stimuluje proliferaci lidských leiomyomových buněk, a to prostřednictvím urychlení buněčného cyklu a zvýšené aktivity estrogenních receptorů (Li *et al.*, 2019).

V souvislosti s narušením steroidogeneze a hormonální rovnováhy se v posledních letech stále více diskutuje o možném vlivu EDCs na vznik a rozvoj syndromu polycystických ovarii. Tento syndrom představuje jedno z nejčastějších endokrinních onemocnění žen v reprodukčním věku a vyznačuje se mimo jiné hyperandrogenemií, poruchami ovulace a přítomností cysticky změněných ovarii, které jsou často spojeny s neplodností (Teede *et al.*, 2018). Řada studií naznačuje, že expozice některým EDCs, zejména ftalátům a bisfenolu A, může být spojena se zvýšeným rizikem rozvoje tohoto onemocnění prostřednictvím ovlivnění hormonální signalizace, inzulinové rezistence a zánětlivých procesů (Park *et al.*, 2021; Czubacka *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2017). Například BPA, který patří mezi nejrozšířenější endokrinní disruptory, může přispívat k rozvoji PCOS prostřednictvím několika biologických mechanismů. BPA se váže na estrogenové receptory (ER α a ER β), čímž narušuje přirozenou hormonální rovnováhu. Kromě toho ovlivňuje aktivitu aromatázy a uvolňování gonadotropinů, což může vést ke zvýšené produkci endogenních estrogenů a androgenů. Výzkumy na zvířatech a buněčných modelech naznačují, že BPA může negativně ovlivňovat vývoj ovariálních folikulů, indukovat inzulinovou rezistenci a narušovat funkci hypotalamo-hypofyzárně-ovariální osy, což jsou všechno důležité aspekty v patogenezi PCOS (Czubacka *et al.*, 2021).

Navazující výzkumy na lidské populaci potvrzují, že ženy s PCOS vystavené BPA vykazují zhoršené metabolické i reprodukční parametry ve srovnání s ženami, které BPA exponovány nebyly. Studie ukazují, že expozice BPA je u těchto žen spojena se zvýšeným rizikem obezity, zejména viscerální, která dále zhoršuje inzulinovou rezistenci a hormonální dysbalanci typickou pro PCOS. Vyšší hodnoty tělesné hmotnosti (BMI; *body mass index*), obvodu pasu a poměru pas/výška byly pozorovány právě u BPA exponovaných žen s PCOS, což odráží přítomnost centrální obezity a s ní souvisejících kardiometabolických rizik. Dále bylo prokázáno, že ženy s PCOS vystavené BPA mají výrazně vyšší hladiny inzulinu, vyšší index inzulinové rezistence a současně snížené hladiny HDL cholesterolu. Tyto změny nejen zhoršují průběh syndromu, ale také zvyšují riziko rozvoje diabetu 2. typu a dalších kardiovaskulárních onemocnění (Milanović *et al.*, 2020).

2.1.1.3 Narušení hypotalamo-hypofyzárně gonadální osy

Nebezpečnou vlastností EDCs je schopnost narušení hypotalamus-hypofýza-gonadální osy a to tím, že napodobují nebo blokují účinek hormonů, případně ovlivňují biochemické procesy zodpovědné za jejich produkci a regulaci (Tadokoro *et al.*, 2022). Například BPA působí jako estrogenový agonista, což znamená, že se váže na estrogenové receptory a aktivuje

je. Tímto mechanismem narušuje biosyntézu a metabolismus steroidních hormonů a ovlivňuje sekreci gonadotropinů, jako je luteinizační hormon (LH) a folikuly stimulující hormon (FSH), které jsou klíčové pro stimulaci gonád. Konkrétně BPA ovlivňuje expresi cytochromu P450 a steroidogenního akutního regulačního proteinu. Na zvířecích modelech bylo při expozici vyšším dávkám BPA tedy nad 12 mg/kg/den pozorováno zvýšení exprese genů pro hormon uvolňující gonadotropiny 1 (GnRH1; *gonadotropin-releasing hormon 1*), genu kisspeptinu-1 (Kiss1) a FSH.

Tyto geny mají nezastoupitelnou roli ve fyziologické fungování reprodukčního zdraví. Studie testující samice potkanů pro zjištění negativních vlastností EDCs se shodují, že ftaláty a jejich metabolity ovlivňují expresi mRNA Kiss1 a G-proteinově spřaženého receptoru 54 (GPR54; *G protein-coupled receptor 54*) v hypotalamu (Neubert da Silva *et al.*, 2019; Graceli *et al.*, 2020).

2.1.2 Mužské reprodukční zdraví

Vědecké poznatky naznačují, že mužské reprodukční zdraví je mnohem citlivější na znečištěné životní prostředí než reprodukční zdraví žen, přičemž klíčovým mechanismem je narušení spermatogeneze (Al-Saleh *et al.*, 2019).

2.1.2.1 Hormonální dysregulace

Stejně jako u žen i u mužů dokáží EDCs narušit hypotalamus-hypofýza-gonadální osu. Narušení této dráhy může mít za následek poruchu produkce klíčových hormonů, jako je testosteron. Konečným důsledkem kontaktu s reprodukčními toxiny může být porucha hormonální regulace, která vede k hypogonadismu nebo neplodnosti (Tadokoro *et al.*, 2022; Hauser *et al.*, 2008).

Prenatální expozice DEHP u samčích potomků potkanů způsobila výrazný pokles aldosteronu a testosteronu v séru. Autoři z toho vyvozují, že DEHP specificky ovlivňuje tvorbu aldosteronu v nadledvinách, což podporuje fakt, že DEHP změnil hladiny aldosteronu a testosteronu, ale ne kortizolu. Tento účinek DEHP je spojen se sníženou tvorbou receptorů pro angiotensin II, které jsou nezbytné pro stimulaci syntézy aldosteronu a poklesem exprese genu *Cyp11b2*, který přímo řídí produkci aldosteronu. Změny v expresi genů naznačují, že DEHP způsobuje abnormální funkci nadledvin, což může narušit hormonální rovnováhu a vést k poruchám hormonální regulace (Graceli *et al.*, 2020).

2.1.2.2 Vývojové a morfologické změny varlat a reprodukčních struktur

U hlodavců, kterým byla podávána stejná dávka DEPH jako je denní příjem člověka, tedy 2,4–3 µg/kg tělesné hmotnosti, došlo ke zkrácení anogenitální vzdálenosti (AGD; *anogenital distance*) a snížení hmotnosti semenných váčků (Dostalova *et al.*, 2020). Anogenitální vzdálenost, definovaná jako vzdálenost mezi análním otvorem a genitáliemi, je u hlodavců považována za spolehlivý indikátor časně androgenní aktivity (Madvig *et al.*, 2022). Vzhledem k závislosti zkrácení AGD a snížení hmotnosti semenných váčků na androgenech, pozorované výsledky poukazují na poruchu androgenního signálního systému. Tato porucha je s největší pravděpodobností vyvolána změnami v expresi genů spojených se syntézou androgenů (*Star*, *Cyp11a1*, *Cyp17a1*, *Hsd17b12*, *Hsd3b1* a *Hsd3b6*), které byly u studovaných myší identifikovány. Studie rozdělila zvířata na skupinu ošetřovanou prenatálně a skupinu s postnatálním podáváním DEPH během puberty. Silnější a trvalejší účinky DEPH na expresi genů byly pozorovány u myší exponovaných v pubertě (Dostalova *et al.*, 2020).

Negativní vliv ftalátů byl pozorován rovněž u genů specificky exprimovaných v zárodečných a Sertoliho buňkách. Konkrétně byla zaznamenána snížená exprese genu *c-Kit*, který kóduje receptorovou tyrosinkinázu regulující vývoj zárodečných buněk, zejména spermatogonií. Tento protein se podílí na prevenci apoptózy prostřednictvím regulace mitochondriální funkce a redoxního stavu buněk, přičemž inhibice apoptózy je zprostředkována vazbou na faktor kmenových buněk (SCF; *stem cell factor*) na membráně spermatogoniálních kmenových buněk (Dostalova *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020). Snížená exprese tohoto genu může vést k poškození varlat a narušení spermatogeneze (Awny *et al.*, 2021).

2.1.2.3 Buněčné a molekulární mechanismy poškození

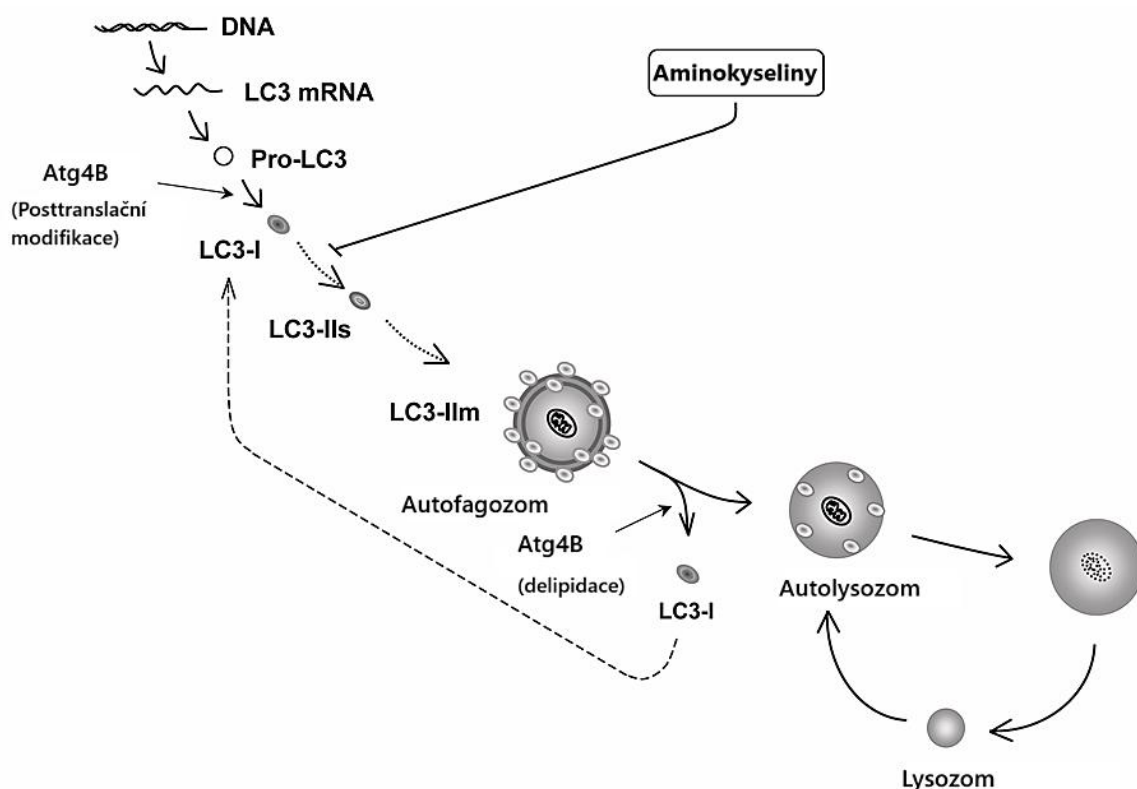
Vystavení endokrinním disruptorům během fetálního a pubertálního vývoje, klíčových období pro hormonální rovnováhu, může mít za následek snížení koncentrace spermií v dospělosti a významné zhoršení jejich morfologie, jako je narušení integrity akrozomu a zvýšení apoptózy. Experimentální studie prokázaly, že DEHP indukuje apoptózu v testikulárních buňkách. Tento proces je charakterizován zvýšením proapoptotických proteinů (aktivovaná kaspáza-8, aktivovaná kaspáza-3, proapoptotický protein BAX) a snížením proteinu Bcl-2, který patří do podskupiny antiapoptických proteinů. Tyto proteiny mají za úkol zabraňovat apoptóze. Principem je navázání se na dva klíčové proteiny, které mají opačnou funkci, a tedy vyvolávají buněčnou smrt. Zablokování těchto efektorů znemožňuje permeabilizaci vnější mitochondriální membrány, která je klíčová pro uvolnění cytochromu c a následnou aktivaci kaspáz, spouštějících destrukci buňky (Sun *et al.*, 2018; Roberts, 2020).

Poruchy v regulaci BAX mohou vyústit v abnormální buněčnou smrt a může vést až k atrofii, degeneraci a azoospermii (Liu, *et al.*, 2016; Awany *et al.*, 2021).

Vystavení DEHP vede k oxidačnímu stresu v buňkách varlat, což je doloženo zvýšením koncentrace malondialdehydu (MDA) a snížením glutathionu (GSH) a funkčnosti glutathionperoxidázy (GPx) a superoxidodismutázy (SOD). Tyto enzymy za normálních podmínek pomáhají udržovat redoxní homeostázu.

Oxidační stres byl identifikován jako klíčový faktor v DEHP-indukované apoptóze (Dostalova *et al.*, 2020). Tento narušený redoxní stav přispívá k poškození Leydigových a Sertoliho buněk, čímž dochází k narušení spermatogeneze a syntézy steroidních hormonů. Nadměrná produkce reaktivních forem kyslíku (ROS; *reactive oxygen species*) současně indukuje poškození nukleových kyselin, lipidů a proteinů, což spouští apoptotické mechanismy včetně mitochondriálního úniku cytochromu c a následné aktivace kaspázové kaskády. Mezi ROS patří například superoxid ($O_2^{\bullet-}$), oxid dusnatý (NO), peroxidy a hydroxylové radikály (OH \bullet). Kromě oxidačního stresu se na DEHP-indukovaném poškození podílí i zánětlivá odpověď. Zvýšená exprese nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B) a produkce prozánětlivého cytokinu tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) byly pozorovány ve varlatech potkanů po expozici DEHP, což dále přispívá k apoptóze a inhibici steroidogeneze (Awany *et al.*, 2021).

Testování metodou western blot lehký řetězec proteinu 1 (LC3; *light chain 3*), který je standardně užíván pro monitorování autofagie, potvrdilo, že DEHP způsobuje autofagii v buňkách varlat. Tento biologický proces hraje důležitou roli v degradaci a regulaci buněčného obsahu (Zhou *et al.*, 2021). Toto zjištění je podpořeno výrazným nárůstem hladiny LC3-II, což je lipidační forma vznikající kovalentní vazbou LC3-I na fosfatidylethanolamin (PE; *phosphatidylethanolamine*) po jeho štěpení enzymem Atg4 (Obr.1). Zvýšené hodnoty byly také u poměru LC3-II/LC3-I a hladin proteinů Beclin1 a Atg5, které jsou klíčové pro tvorbu autofagozomů. Pozorované modifikace svědčí o tom, že DEHP vyvolává autofagii ve varlatech, přičemž koncentrace LC3-II odráží rozsah této aktivity (Sun *et al.*, 2018).



Obrázek 1: **Schéma cyklu LC3 v procesu autofagie.** Schéma procesu lipidace a delipidace proteinu LC3 během autofagie, kdy je z prekursoru Pro-LC3 po posttranslační úpravě enzymem Atg4B vytvořen cytosolický LC3-I, který je následně konvertován na lipidovanou formu LC3-II, jež se váže na membránu autofagozomu; po fúzi autofagozomu s lysozomem vzniká autolyzozom, přičemž LC3 je recyklován zpět do formy LC3-I díky delipidačnímu působení Atg4B (Upraveno dle: Karim *et al.*, 2007).

2.2 Obezita

Obezita představuje závažný celosvětový zdravotní problém, jehož prevalence v posledních desetiletích dramaticky vzrostla. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO; *World Health Organization*) z roku 2022 bylo 43 % dospělých osob s nadváhou a 6 % trpělo obezitou. Celkově bylo více než 2,5 miliardy dospělých s nadváhou, z nichž 890 milionů mělo obezitu. Tento trend je alarmující, neboť obezita je spojena s řadou chronických onemocnění, včetně diabetu 2. typu, kardiovaskulárních chorob a některých typů rakoviny (WHO, 2022). V posledních letech se kromě nezdravému životnímu stylu stále častěji věnuje více pozornosti roli environmentálních chemikálií, zejména tedy endokrinním disruptorům, v rozvoji obezity. Chemické látky, které mohou způsobit přírůstek hmotnosti a vést k obezitě, byly dokonce v roce 2006 pojmenovány jako "obezogeny" (Cohen *et al.*, 2021).

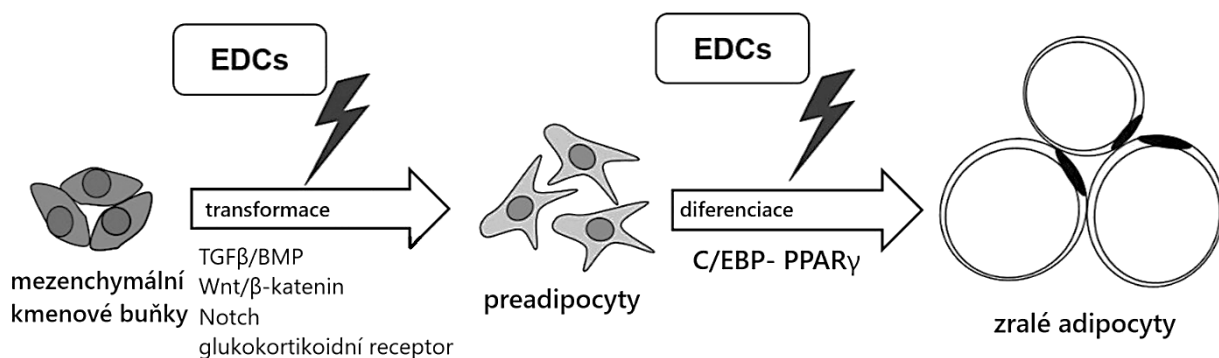
Narůstá rovněž zájem o to, jak tyto faktory mohou ovlivnit nejen jedince samotné, ale i jejich potomky. Riziko rozvoje obezity může být přenášeno napříč generacemi nezávisle na energetickém příjmu. Ilustrativním příkladem výzkumu v této oblasti je studie, která

analyzovala rozsáhlou vícegenerační kohortu. Tato práce se konkrétně zaměřila na to, jak expozice pesticidu dichlordifenyiltrichlorethanu (DDT), zejména jeho složce o,p'-dichlordifenyiltrichlorethan (o,p'-DDT; 1,1,1-trichlor-2-(4-chlorfenyl)-2-(2-chlorfenyl)ethan) u babiček během jejich těhotenství v 60. letech 20. století, kdy bylo DDT běžně užíváno, ovlivnila zdravotní stav jejich vnuček. Autoři studie prokázali, že vyšší hladiny o,p'-DDT naměřené v séru babiček během těhotenství byly spojeny s podstatně vyšší pravděpodobností výskytu obezity u jejich vnuček (Cirillo *et al.*, 2021).

2.2.1 Molekulární mechanismy účinku obezogenů

Adipogeneze je složitý proces, při kterém se mezenchymální kmenové buňky (MSCs; *mesenchymal stem cells*) mění na zralé tukové buňky. Tento proces probíhá ve dvou fázích, nejprve se MSCs transformují na preadipocyty a poté z nich dozrávají zralé adipocyty. Klíčovou roli v regulaci první fáze hrají signální dráhy transformujícího růstového faktoru β (TGF β ; *transforming growth factor beta*) a kostního morfogenetického proteinu (BMP; *bone morphogenetic protein*), dále kanonická Wnt/ β -kateninová signální dráha (Wnt/ β -katenin; *wingless-related integration site/ β -katenin*), Notch a glukokortikoidní receptor signalizace. Ve druhé fázi diferenciaci přebírají řízení transkripční faktory a to zejména proteiny CCAAT/*enhancer-binding protein* (C/EBP), které iniciují proces vedoucí k aktivaci receptoru aktivovaného proliferátory peroxizomů γ (PPAR γ ; *peroxisome proliferator-activated receptor γ*), považovaného za hlavního regulátora adipogenní diferenciaci. Tento jaderný receptor následně řídí geny zodpovědné za syntézu a ukládání tuku (Micić *et al.*, 2021).

Právě receptor PPAR γ hraje stěžejní roli i v jedné z hlavních hypotéz vysvětlujících účinky obezogenů, látek narušujících hormonální regulaci metabolismu. Obezogeny mohou aktivovat PPAR γ a 9-cis retinový receptor, přičemž jejich vzájemná vazba vede ke vzniku heterodimeru, který moduluje expresi genů spojených s ukládáním, transportem a metabolismem lipidů. Tím dochází k podpoře adipogeneze a narušení lipidové homeostázy (Micić *et al.*, 2021). Endokrinní disruptory tedy mohou ovlivňovat vývoj tukových buněk právě prostřednictvím těchto hormonálních receptorů, buď napodobováním přirozených hormonů, nebo blokováním jejich účinku. Typickým příkladem jsou ftaláty, konkrétně DEHP a jeho metabolit MEHP, které působí jako agonisté PPAR α a PPAR γ , čímž podporují přeměnu preadipocytů na adipocyty a zvyšují ukládání lipidů v tukové tkáni (Klötting *et al.*, 2015; Biemann *et al.*, 2021; Useini *et al.*, 2023).



Obrázek 2: **Schéma regulace adipogeneze a potenciálního vlivu endokrinních disruptorů (EDCs).** Transformace mezenchymálních kmenových buněk na preadipocyty. Tato fáze je regulována komplexní interakcí signálních drah, mezi které patří signální dráhy transformujícího růstového faktoru β (TGF β), kostního morfogenetického proteinu (BMP), kanonická Wnt/ β -kateninová signální dráha (Wnt/ β -katenin), Notch signalizace a glukokortikoidní receptor signalizace. Následně dozrávání preadipocytů do zralých adipocytů. Tato fáze je primárně řízena vzájemným působením klíčových transkripčních faktorů, zejména rodiny CCAAT/*enhancer-binding protein* (C/EBP) a nukleárního receptoru aktivovaného proliferátory peroxizomů γ (PPAR γ) (Upraveno dle: Biemann *et al.*, 2021).

Zatímco u myších modelů byla prokázána vysoká citlivost PPAR α na MEHP, přičemž nízké koncentrace stimulují adipogenezi a vysoké ji naopak mohou potlačovat a zhoršovat inzulínovou senzitivitu, u lidských buněčných modelů byly pozorovány podobné mechanismy působení, přestože mezi druhy existují významné rozdíly (Klötting *et al.*, 2015; Biemann *et al.*, 2021; Useini *et al.*, 2023). U lidských preadipocytů byla adipogenní odpověď na DEHP méně výrazná, což může být ovlivněno podmínkami *in vitro* studií, jako je souběžná expozice jiným látkám. Přesto i zde došlo k aktivaci PPAR γ drah a zvýšenému ukládání triglyceridů, což potvrzuje, že ftaláty mohou zasahovat do lipidového metabolismu i u lidí, a to prostřednictvím právě těch receptorů, které hrají klíčovou roli v účinku obezogenů (Schaedlich *et al.*, 2018; Biemann *et al.*, 2021).

Strukturální studie poskytují další důkazy o tom, jak MEHP aktivuje PPAR γ . Rentgenová krystalografie a simulace molekulové dynamiky ukázaly, že MEHP se váže do ligandem vázající domény (LBD; *ligand-binding domain*) PPAR γ , konkrétně do místa aktivující funkce 2 (AF-2). V tomto místě interagují klíčové karboxylové skupiny těchto metabolitů s aminokyselinami, jako jsou tyrosin 473 a histidiny 323 a 449, čímž stabilizují aktivní konformaci helixu H12. Tato konformace následně usnadňuje vazbu koaktivátorových proteinů a spuštění transkripce genů pod kontrolou PPAR γ , které se účastní adipogeneze a lipidového metabolismu. Vzhledem k tomu, že adipogenní účinek ftalátových metabolitů je do značné míry podmíněn jejich strukturálními vlastnostmi, konkrétně přítomností polární karboxylové hlavy a hydrofobního řetězce, je možné předpokládat, že změkčovadla, která

netvoří takto specificky stavěné metabolity, nebudou vykazovat schopnost aktivovat PPAR γ a tím podporovat adipogenezi (Useini *et al.*, 2023).

Dalším předpokládaným způsobem, jak obezogeny ovlivňují tělo, je narušení hormonální rovnováhy. Ačkoli zatím plně nerozumíme všem mechanismům, víme, že některé obezogeny působí jako antiandrogeny nebo antiestrogeny a mohou také zasahovat do fungování hormonů klíčových pro metabolismus a energetickou rovnováhu, jako jsou leptin, adiponektin nebo hormony štítné žlázy (Micić *et al.*, 2021). Podrobnější výzkum v této oblasti se teprve očekává. V této souvislosti se ukazuje, že kromě vazby na PPAR receptory mohou například ftaláty ovlivňovat i jiné hormonální signální dráhy, jako jsou glukokortikoidové receptory (GR), čímž dále podporují diferenciaci tukových buněk. Zároveň mohou narušit funkci štítné žlázy a ovlivnit estrogenové receptory v rámci centrální endokrinní osy. Tyto mnohostranné účinky ftalátů tak podporují hypotézu, že jejich expozice může významně přispívat k rozvoji obezity a metabolických poruch prostřednictvím komplexní hormonální dysregulace (Biemann *et al.*, 2021).

Hormony steroidní povahy, především pak estrogeny, mají významný vliv na regulaci metabolismu lipidů a distribuci tukové tkáně, což se projevuje v jejím vývoji a remodelaci. U postmenopauzálních žen byla pozorována schopnost hormonální substituční terapie na bázi estrogenů zmírnit nežádoucí změny v rozložení tukových zásob. Obdobný ochranný efekt byl zaznamenán i u fytoestrogenů izolovaných ze sóji, konkrétně genisteinu a daidzeinu (Kim *et al.*, 2010; Kositanurit *et al.*, 2024). Tyto látky, působící prostřednictvím estrogenových receptorů, mohou přispívat k redukci akumulace viscerálního tuku.

Na druhé straně, prenatální nebo postnatální expozice estrogenům může mít odlišné důsledky. Experimentální studie na hlodavcích ukazují, že kontakt s fytoestrogeny během těhotenství nebo kojení může vést k rozvoji obezity v období puberty, zejména u samců. Rovněž bylo zjištěno, že novorozenecká expozice syntetickému estrogeneru diethylstilbestrolu (DES) vede u samic myši k počátečnímu poklesu hmotnosti, následovanému jejím výrazným zvýšením v dospělosti, zatímco samci tento efekt nevykazují. To naznačuje pohlavně specifické účinky estrogenů na rozvoj tukové tkáně (Darbre, 2017).

2.2.2 Chronický zánět a imunitní dysregulace

Obezogeny mohou přispívat k rozvoji obezity tím, že narušují imunitní rovnováhu v tukové tkáni. Výzkumy naznačují, že tyto látky z prostředí stimulují imunitní systém k vyšší aktivitě, což se projevuje zvýšeným množstvím zánětlivých buněk ve tkáních. Vzhledem k tomu, že chronický zánět představuje klíčový faktor spojovaný s obezitou, může být právě

zánětlivá odpověď jedním z důležitých článků ve způsobu, jakým obezogeny ovlivňují metabolismus. Výzkumy rovněž poukazují na souvislost mezi aktivitou genů PPAR a přítomností zánětu. Při zánětlivých stavech dochází k jejich zvýšené expresi, což naznačuje jejich podíl na regulaci imunitní odpovědi. Tyto poznatky naznačují, že obezogeny mohou přispívat k rozvoji obezity mimo jiné prostřednictvím ovlivnění zánětlivých procesů v tukové tkáni, pravděpodobně skrze modulaci drah řízených receptory PPAR (Micić *et al.*, 2021).

Tento zánětlivý mechanismus dále podporují studie zaměřené na specifické endokrinní disruptory, jako je bisfenol A. BPA nejenže působí jako environmentální obezogen, ale zároveň zhoršuje zánětlivé procesy v tukové tkáni. Expozice BPA je spojena se zvýšením hladiny interleukinu-17A (IL-17A) a polarizací makrofágů směrem k prozánětlivému podtypu M1. IL-17A hraje významnou roli v rozvoji zánětu a inzulínové rezistence. Studie na myších ukázaly, že snížení hladiny IL-17A zmírnilo inzulínovou rezistenci vyvolanou BPA, a že blokáce jeho signalizace v tukových buňkách vedla k potlačení dietou navozené obezity a souvisejících metabolických poruch (Hong *et al.*, 2023).

2.2.3 Metabolické poruchy

Na buněčné a molekulární úrovni BPA ovlivňuje adipogenezi a podporuje hromadění tuku, přičemž adipózní tkáň, složená z adipocytů, progenitorových a kmenových buněk, představuje citlivý cíl pro působení EDCs. BPA zvyšuje diferenciaci preadipocytů a expresi genů spojených s adipogenezí, jak ukazují studie na krysích a lidských kmenových buňkách, kde byla pozorována zvýšená tvorba lipidů, zhoršené metabolické funkce a zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů. Nízké dávky BPA (0,1 μ M), odpovídající reálné environmentální expozici, významně zvýšily adipogenezi a akumulaci lipidů o 20 % oproti kontrolním buňkám. Podobné účinky byly pozorovány také u jeho alternativy, bisfenolu AF (BPAF; 4-[1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-hydroxyphenyl)propan-2yl]phenol), který narušuje metabolismus lipidů a sacharidů v adipocytech a aktivuje zánětlivé signální dráhy vedoucí k degradaci metabolických funkcí. Výsledky těchto studií poukazují na významný vliv BPA a jeho alternativ na rozvoj tukové tkáně *in vivo* a podporují hypotézu, že široká přítomnost těchto látek v životním prostředí přispívá k rozvoji obezity u lidí (Cohen *et al.*, 2021).

Na podobném principu jako bisfenoly ovlivňují metabolické procesy také ftalátové estery. Výsledky *in vitro* studií naznačují, že některé metabolity ftalátů, například DEHP, podporují syntézu glycerolu a reesterifikaci mastných kyselin v lidských adipocytech, čímž přispívají k hromadění lipidů (Zhang *et al.*, 2023). Dále bylo zjištěno, že expozice určitým metabolitům DEHP, jako jsou mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalát (MEHHP; *mono*-(2-ethyl-

5-hydroxyhexyl) phthalate), mono-(2-ethyl-5-karboxypentyl)ftalát (MECPP; *mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate*) a mono-(2-ethyl-5-karboxypentyl)ftalát (MCOP; *mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate*), souvisí se zvýšeným rizikem obezity, přičemž tento vztah byl potvrzen u dospělých a nově i u dětské populace (Ribeiro *et al.*, 2019). Zvláštní pozornost si zasluhuje metabolit MCOP, který byl v některých zemích nejčastěji detekovaným ftalátem v potravinách a jehož zvýšená koncentrace v moči byla opakovaně spojena s vyšším indexem tělesné hmotnosti. Tyto poznatky dále podporují předpoklad, že chronická nízkodávková expozice ftalátům může přispívat k rozvoji obezity prostřednictvím narušení funkcí tukové tkáně a zánětlivých signálních drah (Wu *et al.*, 2023).

Mechanismy, jimiž ftaláty ovlivňují energetický metabolismus, jsou komplexní a zahrnují jak přímé účinky na diferenciaci adipocytů, tak nepřímé ovlivnění mitochondriální funkce a termogeneze. Studie na zvířecích modelech ukazují, že chronická expozice nízkými dávkami DEHP vede k významnému nárůstu tělesné hmotnosti a viscerální tukové hmoty, zejména při současném podávání vysokotučné diety. Zajímavé je, že i při běžné dietě může DEHP selektivně zvyšovat množství viscerálního tuku bez výrazného ovlivnění celkové hmotnosti, což naznačuje jeho specifický vliv na distribuci tukové tkáně. Zásadní roli v tomto procesu hraje hnědá tuková tkáň, která díky rozpojovacímu proteinu 1 (UCP1; *uncoupling protein 1*) přeměňuje energii na teplo (Jagtap a Paul, 2023). Bylo prokázáno, že DEHP i vysokotučná dieta, samostatně i v kombinaci, snižují expresi UCP1 a narušují funkci mitochondriálního respiračního řetězce v hnědé tukové tkáni, což vede ke sníženému energetickému výdeji a podpoře ukládání tuku (Zhang *et al.*, 2023).

2.2.4 Narušení střevního mikrobiotu

Expozice endokrinním disruptorům, jako jsou ftaláty zejména DEHP a bisfenol A, představuje významné riziko pro metabolické zdraví, přičemž klíčovou roli hraje střevní mikrobiota. Tyto látky mohou ovlivňovat složení mikrobiomu již v prenatálním období a jejich působení pokračuje i po narození, primárně prostřednictvím mateřského mléka. Mateřské mléko je pro kojence hlavní cestou expozice EDCs, které se v těle matky kumulují a následně přecházejí do mléčných žláz prostřednictvím enteromamární cirkulace (Vacca *et al.*, 2024). Enteromamární cirkulace představuje aktivní cestu, kterou se živé bakterie dostávají z trávicího traktu matky do mléčné žlázy (Bawaneh *et al.*, 2022). BPA byl ve sledované studii pozitivně korelován s vyšším zastoupením bakterií rodu *Bacteroides*, konkrétně *Bacteroides vulgatus*, který se v této souvislosti jevil jako nejvýznamnější. Zajímavostí je, že jak BPA, tak zástupci tohoto rodu byli již dříve nezávisle spojováni s „obesogenním“ efektem (Singh *et al.*, 2024).

Tato souvislost podporuje hypotézu, že expozice BPA může prostřednictvím střevní mikrobioty ovlivnit metabolickou rovnováhu hostitele.

Kromě taxonomického složení mikrobioty byly sledovány i její funkční charakteristiky prostřednictvím predikce metabolických drah. Byly zjištěny významné rozdíly mezi kojenci s vysokou a nízkou expozicí BPA. U dětí s vyšší expozicí došlo k poklesu metabolické dráhy degradace 3-fenylpropanoátu, látky podílející se na energetickém metabolismu. Tento pokles může indikovat sníženou schopnost střevní mikrobioty participovat na efektivním získávání a regulaci energie, což může následně predisponovat ke zvýšenému ukládání tuků. (Vacca *et al.*, 2024).

Přímé působení EDCs na novorozenecký organismus v období, kdy je střevní mikrobiota teprve ve fázi vývoje, může vést k narušení její rovnováhy. Změny ve složení střevní mikrobioty, například zvýšený poměr bakterií kmene *Firmicutes* vůči *Bacteroidetes*, což je často spojováno s obezitou, mohou přispívat ke zvýšené energetické efektivitě a ukládání tuků v organismu (Liang *et al.*, 2018; Fan *et al.*, 2020). Dlouhodobá expozice EDCs v raném věku může tak ovlivnit energetický metabolismus, náchylnost k zánětlivým stavům a celkový metabolický profil dítěte (Vacca *et al.*, 2024).

Mimo přímého vlivu na střevní mikrobiotu bylo prokázáno, že DEHP negativně ovlivňuje jaterní metabolismus thiaminu. Thiamin je nezbytný pro správnou funkci enzymů klíčových v energetickém metabolismu, jako jsou pyruvát dehydrogenáza a α -ketoglutarát dehydrogenáza. Nedostatek thiaminu v játrech může vést k narušení energetické homeostázy a dysregulaci glukózového metabolismu, což následně podporuje inzulinovou rezistenci a zvýšenou akumulaci tukové hmoty (Fan *et al.*, 2020).

3 Ftaláty

3.1 Definice ftalátů

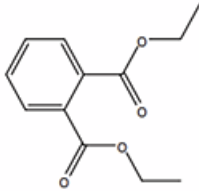
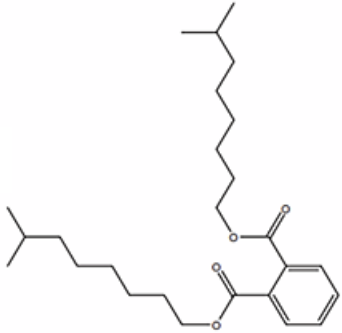
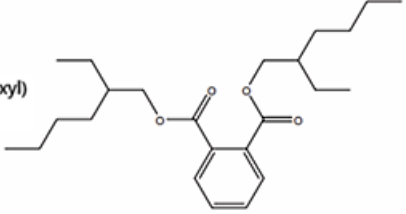
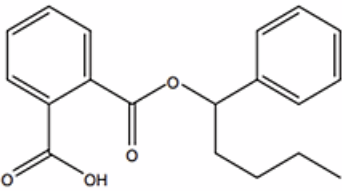
Ftaláty představují různorodou skupinu syntetických esterů kyseliny ftalátové. Jsou to chemické látky rozpustné v tucích, které se často využívají jako příměsi při výrobě plastů. Jejich hlavní úlohou je zvýšit pružnost, poddajnost a mechanickou odolnost materiálů, zejména těch na bázi polymerů. Díky řadě výhod, jako je dobrá elektrická izolace, mechanická pevnost, chemická stabilita, nízká cena a jednoduchý výrobní proces se staly nedílnou součástí celé řady běžně používaných výrobků (Huang *et al.*, 2021). Jejich využití se odvíjí od délky řetězce alkylových postranních řetězců. „Dlouho řetězcové“ ftaláty se používají jako změkčovadla polyvinylchloridových plastů a „krátkořetězcové“ zase jako rozpouštědla. (Muscogiuri a Colao, 2017).

3.2 Zdroje a využití ftalátů

Ftaláty se běžně vyskytují v celé řadě spotřebních produktů. Jsou součástí výrobků pro osobní hygienu, jako jsou pleťové vody, make-up nebo šampony. Nejčastěji se využívají jako změkčovadla v polyvinylchloridu (PVC) (Engel *et al.*, 2021), ze kterého se následně vyrábí trubičky a katetry v lékařství. Slouží také jako inaktivní složky v některých lécích. Uplatnění nacházejí rovněž v potravinářských obalech či dětských hračkách. Ve zdravotnickém prostředí představují ftaláty riziko především proto, že jsou na různé environmentální matrice vázány pouze slabými nekovalentními silami, což usnadňuje jejich uvolňování do okolního prostředí (Muscogiuri a Colao, 2017). Mohou se tak uvolňovat i z jednorázových zdravotnických pomůcek, jako jsou infuzní sety, transfuzní vaky či dialyzační přístroje. Tímto způsobem dochází k přímému přenosu ftalátů do těla pacientů, což může vést k jejich vysoké expozici, obzvláště u citlivých skupin, jako jsou novorozenci, pacienti na dialýze a dárce krve. (Wang a Kannan, 2023). Ftaláty nesou vinu za kardiovaskulární poruchy, vznik rakoviny, problémy s plodností a dysfunkci štítné žlázy (Muscogiuri a Colao, 2017).

Mezi nejběžnější zástupce patří di(2-ethylhexyl)ftalát, diisononylftalát, dibutylftalát, dimethylftalát, diethylftalát a benzylbutylftalát (BBP; *benzyl buthyl phthalate*) (Panagiotou *et al.*, 2021). Ftalátové estery byly detekovány v širokém spektru environmentálních matric v průmyslově vyspělých zemích, čímž se staly významným globálním kontaminantem. Jejich ubikvitární výskyt představuje závažné riziko pro ekosystémy a lidské zdraví, a to i přes jejich nezastupitelnou roli v průmyslové výrobě (Chaudhary *et al.*, 2023).

Tabulka I: **Chemické struktury nejčastějších ftalátů** (Giuliani *et al.*, 2020).

Chemický název	Struktura	Chemický název	Struktura
Diethylftalát (DEP)		Di-izononylftalát (DINP)	
Di-(2-ethylhexyl) ftalát (DEHP)		Butyl-benzyl- ftalát (BBP)	

3.3 Vstřebávání ftalátů v těle

Příjem a následné vstřebávání látek narušujících endokrinní systém se liší v závislosti na způsobu, jakým se do těla dostávají. Vedle dominantních cest expozice, jako je inhalace a požití, je možné, aby tyto látky pronikly do organismu také skrze kůži (Hopf *et al.*, 2024). Způsob expozice ftalátům významně ovlivňuje jejich distribuci a akumulaci v organismu. Ftaláty, které se do organismu dostanou požitím, procházejí nejprve trávicím traktem a játry, kde podléhají částečné metabolické přeměně, než vstoupí do krevního oběhu. Naopak vdechované ftaláty pronikají do organismu přes plíce. Při kožní expozici jsou ftaláty absorbovány přímo přes kůži do krevního oběhu, tento proces probíhá pomaleji a s menší metabolickou přeměnou (Zhao *et al.*, 2022). Z těchto rozdílů vyplývá, že jednotlivé cesty expozice mohou vést k odlišným zdravotním rizikům v závislosti na zatížení specifických orgánů (Li *et al.*, 2022).

Absorpce látek kůží závisí mimo jiné na jejich fyzikálně-chemických vlastnostech, především schopnosti překonávat biologické membrány. I sloučeniny s vyšší molekulovou hmotností (až kolem 1 000 Da) mohou být biologicky dostupné, přičemž většina EDCs se v prostředí vyskytuje v rozmezí 200–600 Da, což usnadňuje jejich průnik přes kůži. Tradičně jsou lipofilní látky, jako ftaláty, považovány za špatně prostupující kožní bariéru, nicméně kůže sama disponuje schopností ftaláty metabolizovat, čímž může být jejich absorpce paradoxně zvýšena.

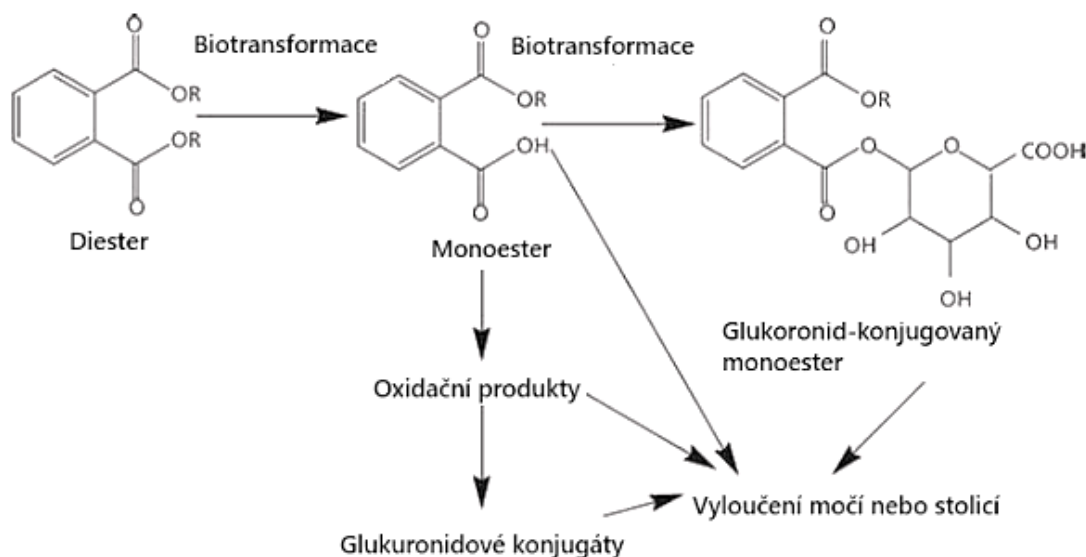
Jakmile se látka dostane do krevního oběhu, její koncentrace v místě absorpce se označuje jako vnitřní dávka. Tato dávka může být lokálně zvýšená v důsledku specifické afinity některých EDCs nebo jejich metabolitů k určitým receptorům či transportním proteinům. Kromě pasivní difuze může být absorpce podpořena i aktivními transportními mechanismy, které hrají roli například u polárních nebo větších molekul.

Významným aspektem pro přenos EDCs mezi tkáněmi v organismu je schopnost těchto látek překonat hematoencefalickou bariéru nebo placentu, což má zásadní význam zejména pro expozici plodu. Některé ftaláty se hromadí nejen v tukové tkáni, ale také v játrech, plicích a nadledvinách, což ovlivňuje délku jejich setrvání v těle a potenciální účinky (Lucas *et al.*, 2022; Hopf *et al.*, 2024; Damstra *et al.*, 2002.).

Výsledky studie naznačují, že schopnost ftalátů pronikat kůží je nepřímo úměrná jejich molekulové hmotnosti. Nejvyšší dermální absorpce byla zaznamenána u DEP, následovaného DBP, zatímco DEHP vykazoval nejnižší prostupnost. Z laboratorních testů rovněž vyplynulo, že ftaláty rozptýlené ve vodní emulzi pronikaly kůží výrazně účinněji než jejich čisté formy. (Hopf *et al.*, 2024).

Krátkořetězcové ftaláty mohou být z těla vylučovány buď v původní formě, nebo jako monoestery, zatímco ftaláty s delším uhlíkovým řetězcem se přeměňují na látky rozpustné ve vodě. Po vstupu do organismu dochází nejprve k jejich hydrolyze na mono-alkylftalátové estery, k čemuž dochází zejména v tenkém střevě, ale také v kůži a plicích (Hopf *et al.*, 2024). V dalších fázích metabolismu probíhá rozsáhlá hydrolyza a oxidace v dalších tělesných tkáních, čímž vzniká množství monoesterových metabolitů. Například DEHP se v první fázi přeměňuje na MEHP účinkem nesespecifických lipáz, a následně podléhá štěpení postranního řetězce a oxidativním přeměnám zprostředkovaným enzymy cytochromu P450, přičemž se tvoří biologicky aktivní sekundární, jako jsou mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)ftalát (5-oxo MEHP), mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalát (5-OH MEHP) a mono-(2-ethyl-5-karboxypentyl)ftalát (5-CX MEPP). Dominantní metabolickou a eliminační dráhu pro řadu xenobiotik představuje glukuronidace. Tento konjugační proces zásadně zvyšuje rozpustnost těchto sloučenin ve vodě, čímž výrazně usnadňuje jejich exkreci z organismu. Jádrem glukuronidace je enzymatický přenos molekuly kyseliny glukuronové na ftalátový metabolit. Tuto reakci katalyzují enzymy z rodiny uridin-5'-difosfát-glukuronosyltransferáz (UGT). Ačkoli je DEHP široce metabolizován na MEHP a další oxidované metabolity, finální eliminační krok pro většinu těchto sloučenin spočívá ve tvorbě glukuronidových konjugátů (Stein *et al.*, 2023).

Průběh metabolismu může být ovlivněn množstvím vstřebené látky a různými fyziologickými faktory jako je věk, váha či stádium těhotenství. Ftaláty podléhají bioakumulaci a jsou vylučovány z organismu primárně močí, stolicí i mateřským mlékem (Panagiotou *et al.*, 2021).



Obrázek 3: Schéma metabolismu a degradace ftalátů (upraveno dle: Haijing, 2014).

3.4 Endokrinně disruptivní působení ftalátů

Kombinace epidemiologických a toxikologických studií opakovaně poukazuje na závažné zdravotní konsekvence spojené s expozicí ftalátům z vnitřního prostředí. Tyto sloučeniny jsou primárně asociovány s karcinogenezí, narušením hormonálních a reprodukčních systému a širokým spektrem dalších patologických stavů.

3.4.1 Negativní účinky ftalátů na reprodukční zdraví

Studie na potkanech ukazují, že ftaláty poškozují Leydigovy a Sertoliho buňky ve varlatech, které jsou klíčové pro produkci testosteronu a správný vývoj mužských pohlavních orgánů. Toto poškození vede k tzv. „ftalátovému syndromu“, který zahrnuje zkrácení anogenitální vzdálenosti, nedostatečný vývoj androgen-dependentních orgánů, kryptorchismus (nesestouplá varlata), hypospadii (porucha vývoje močové trubice) a sníženou tvorbu spermií. Tento syndrom u potkanů se významně podobá lidskému „syndromu dysgeneze varlat“, jehož příčinou jsou rovněž vývojové abnormality Sertoliho a Leydigových buněk. Negativní dopady ftalátů byly pozorovány také na ženském reprodukčním systému, kde

epidemiologické a experimentální studie zaznamenaly změny ve funkci vaječníků a dělohy, včetně předčasného stárnutí vaječníků a dalších poruch (Curi *et al.*, 2024).

Reálné podmínky expozice však zahrnují současný kontakt s více druhy ftalátů a dalšími chemickými látkami, což může výrazně ovlivnit závažnost negativních účinků. Tyto kombinace mohou mít kumulativní, nebo dokonce synergické efekty, kdy společný dopad je silnější než součet účinků jednotlivých látek. Například kombinovaná expozice několika ftalátů vedla u zvířat k výraznějším snížení hladiny testosteronu a závažnějším poruchám reprodukčního systému než expozice jednotlivým látkám samostatně.

Studie na hlodavcích také ukázaly, že i jednotlivé ftaláty mohou významně ovlivnit expresi genů nezbytných pro vývoj mužských pohlavních orgánů, například *Sry*, *Sox9* a dalších regulačních faktorů zodpovědných za diferenciaci Sertolihových a Leydigových buněk. Tyto buňky pak produkují hormony, které podporují správný vývoj varlat. Expozice ftalátům v prenatálním období tak narušuje složitou regulační síť a vede ke strukturálnímu i funkčnímu poškození varlat (Repouskou *et al.*, 2021).

3.4.2 Širší zdravotní rizika spojená s expozicí ftalátům

Mimo přímý vliv na hormonální a reprodukční osy, expozice ftalátům je rovněž spojována s rozvojem alergických onemocnění a astmatu (Li *et al.*, 2022). Některé metabolity ftalátů, zejména mono-benzylftalátu (MBzP; *mono-benzyl phthalate*) a mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalátu (MEHHP; *mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate*), vykazují prozánětlivé účinky, které mohou přispět k rozvoji astmatu, zejména u dětí. Studie ukazují, že tyto látky mohou narušovat imunitní rovnováhu, zvyšovat oxidativní stres a stimulovat produkci zánětlivých cytokinů. Rizikové jsou zejména prenatální expozice, kdy ftaláty překonávají placentární bariéru a mohou ovlivnit vývoj dýchacího ústrojí plodu, přičemž epigenetické změny jako např. methylace DNA se ukazují jako jeden z klíčových mechanismů tohoto působení (Wu *et al.*, 2020).

V posledních letech se pozornost výzkumníků začíná stále více zaměřovat také na méně zjevné, avšak neméně závažné metabolické a mitochondriální účinky ftalátů, především DEHP. Experimentální studie na zvířecích modelech ukazují, že chronická expozice DEHP neovlivňuje pouze hormonální signalizaci, ale zasahuje hluboko do buněčného metabolismu, zejména v jaterní tkáni. Zde DEHP významně narušuje oxidativní fosforylaci a fungování mitochondriálního elektronového transportního řetězce, což vede k poklesu produkce adenosintrifosfátu (ATP; *adenosine triphosphate*) a ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku.

Konkrétně bylo pozorováno snížení hladin klíčových metabolitů, jako je kreatin a flavinmononukleotid (FMN), jejichž role je zásadní pro energetický metabolismus a přenos elektronů v mitochondriích. Současně se zvyšuje hladina adenosinmonofosfátu (AMP; *adenosine monophosphate*) a dochází k dramatickému narušení riboflavinové metabolické dráhy, která je úzce propojena s udržením redoxní homeostázy.

Celkově lze konstatovat, že DEHP má na organismus široké spektrum účinků, které zahrnují hormonální dysregulaci, oxidativní stres a závažné narušení energetického metabolismu. Tyto změny nejenže přispívají k akutní hepatotoxicitě, ale představují také významný rizikový faktor pro rozvoj metabolického syndromu, diabetu 2 typu a dalších chronických onemocnění spojených s mitochondriální dysfunkcí (Li *et al.*, 2021).

Výzkumy zaměřené na expozici ftalátům a to především během prenatálního a raného postnatálního vývoje, opakovaně poukazují na jejich schopnost narušovat hormonální regulaci, vývoj nervové soustavy a imunitní funkce, a to i při dávkách pod referenčními limity.

Bylo zjištěno, že expozice DEHP, DBP, BBP a diisobutylftalát (DIBP; *diisobutyl phthalate*) během těhotenství negativně ovlivňuje vývoj centrální nervové soustavy plodu, což se později projevuje sníženou psychomotorickou a mentální výkonností, oslabením paměťových funkcí, změnami chování a zvýšeným výskytem neurovývojových poruch, jako je porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD; *attention deficit hyperactivity disorder*). Tyto dopady se přitom objevují i při odhadovaných dávkách výrazně nižších, než jsou limity stanovené pro bezpečný příjem. Ftaláty tak představují latentní riziko, které se může plně projevit až s odstupem času.

Závažnost dopadů ftalátů na neurovývoj je podtržena i schopností narušovat klíčové neurotransmiterové dráhy, zejména dopaminergní systém, který hraje zásadní roli ve vzniku a průběhu ADHD. Experimentální studie prokázaly, že expozice DEHP a dalších ftalátů v časných vývojových stádiích může vést ke strukturálním i funkčním změnám v mozku, konkrétně ve striatu a středním mozku. Byla pozorována například snížená aktivita enzymu tyrosin hydroxylázy nebo ztenčení kůry v oblastech mozku spojených s pozorností a impulzivitou. Tyto změny mohou vysvětlovat projevy, jako je hyperaktivita, impulzivita a zhoršená koncentrace, typické pro děti s ADHD.

Současně je třeba zdůraznit, že riziko spojené s působením ftalátů nespočívá pouze v jednotlivých látkách, ale i v jejich kombinovaném účinku. Děti jsou běžně vystaveny směsi různých ftalátů, parabenů, pesticidů a dalších sloučenin s endokrinně disruptivními účinky. Výzkumy naznačují, že právě tyto chemické koktejly mohou mít výraznější dopad než jednotlivé složky, a to i při nízké expozici. U dětí s poruchami autistického spektra, kde jsou

behaviorální projevy výraznější a biologická zranitelnost vyšší, byly tyto asociace obzvláště silné (Oh *et al.*, 2024).

Vedle neurovývojových efektů byly prokázány i metabolické poruchy spojené s dysfunkcí štítné žlázy, inzulinovou rezistencí a změnami v tukové tkáni. Například expozice DEHP byla spojena s poklesem hladin volného tyroxinu i trijodtyroninu, přičemž změny byly pozorovány i u velmi malých dětí. Tyto hormony přitom hrají klíčovou roli nejen v energetickém metabolismu, ale také ve vývoji mozku a celkovém růstu. Rovněž byla pozorována souvislost mezi expozicí některým ftalátům a zvýšeným rizikem obezity, inzulinové rezistence a dalších parametrů metabolického syndromu, a to jak u dětí, tak u dospělých jedinců (Maffini *et al.*, 2021; Neier *et al.*, 2020).

Závěr

Ftaláty představují významnou skupinu syntetických látek s dobře prokázaným endokrinně disruptivním účinkem, které jsou přítomné ve většině aspektů moderního života. Tato bakalářská práce shrnuje aktuální poznatky o mechanismech jejich působení a negativních dopadech na lidské zdraví, zejména v oblasti reprodukčních funkcí a metabolické rovnováhy.

Bylo prokázáno, že ftaláty zasahují do hormonální signalizace prostřednictvím vazby na estrogenní a androgenní receptory, ovlivňují expresi genů klíčových pro steroidogenezi a narušují funkci hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osy. Expozice těmto látkám může vést ke snížení plodnosti, zhoršené kvalitě oocytů i spermií, endometrióze, syndromu polycystických ovaríí a poruchám hormonální rovnováhy u mužů. Vedle reprodukčních účinků se ftaláty podílejí také na rozvoji obezity a metabolických poruch, a to i napříč generacemi díky epigenetickým změnám.

Závažnost problému spočívá nejen v toxikologickém potenciálu ftalátů, ale i v jejich masivním rozšíření, perzistenci v prostředí a obtížném vyloučení z každodenního života. Výzkumy opakovaně potvrzují, že nejzranitelnější jsou organismy v kritických fázích vývoje, jako je fetální období, puberta nebo raná dospělost.

Přestože vědecké poznatky o škodlivých účincích ftalátů neustále přibývají, stále existují značné mezery v porozumění jejich dlouhodobým a kumulativním účinkům, zejména v kontextu smíšené expozice více disruptorům současně. Vzhledem k rozsahu zdravotních rizik, které ftaláty představují, je nezbytné pokračovat ve výzkumu jejich působení, zlepšovat detekční metody, posilovat legislativní omezení a směřovat k většímu využívání bezpečnějších alternativ.

Seznam použité literatury

AHMED, Ragab G., 2017. Endocrine disruptors; possible mechanisms for inducing developmental disorders. *International Journal of Basic Science in Medicine*, roč. 2, č. 4, s. 157–160. DOI: 10.15171/ijbsm.2017.29.

AHN, Changhwan a JEUNG, Eui-Bae, 2023. Endocrine-Disrupting Chemicals and Disease Endpoints. *International Journal of Molecular Sciences*, roč. 24, č. 6, s. 5342. DOI: 10.3390/ijms24065342.

AL-SALEH, Iman, COSKUN, Serdar, AL-DOUSH, Inaam, ABDULJABBAR, Mai, *et.al.*, 2019. Couples exposure to phthalates and its influence on in vitro fertilization outcomes. *Chemosphere*, roč. 226, s. 597–606.: DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.03.146.

AUTRUP, Herman, BARILE, Frank A., BERRY, Colin, BOLT, Herrmann, *et.al.*, 2020 Human exposure to synthetic endocrine disrupting chemicals (S-EDCs) is generally negligible as compared to natural compounds with higher or comparable endocrine activity: how to evaluate the risk of the S-EDCs? *Archives of Toxicology*, roč. 94, s. 2549–2557. DOI: 10.1007/s00204-020-02800-81.

AWNY, Magdy M., AL-MOKADDEM, Asmaa K., ALI, Bassam M., 2021. Mangiferin mitigates di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced testicular injury in rats by modulating oxidative stress-mediated signals, inflammatory cascades, apoptotic pathways, and steroidogenesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, roč. 708. DOI: 10.1016/j.abb.2021.108982.

BAWANEH, Alaa, SHIVELY, Carol A., TOOZE, Janet A., COOK, Katherine L., 2022. Impact of gut permeability on the breast microbiome using a non-human primate model. *Gut Microbiome*, roč. 3, s. 1–13. DOI: 10.1017/gmb.2022.9.

BERTRAM, Michael G., GORE, Andrea C., TYLER, Charles R., BRODIN, Tomas, 2022. What are endocrine-disrupting chemicals? *Current Biology*, roč. 32, č. 13, s. R721–R735. DOI: 10.1016/j.cub.2022.05.016.

BIEMANN, Ronald, BLÜHER, Matthias, ISERMANN, Berend, 2021. Exposure to endocrine-disrupting compounds such as phthalates and bisphenol A is associated with an increased risk for obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, roč. 35, č. 3, s. 101552. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101552.

CIRILLO, Piera M., LA MERRILL, Michele A., KRIGBAUM, Nickilou Y., COHN, Barbara A., 2021. Grandmaternal perinatal serum DDT in relation to granddaughter early menarche and adult obesity: Three generations in the Child Health and Development Studies cohort. *Environmental Health Perspectives*, roč. 129, č. 8, s. 87001. DOI: 10.1289/EHP8901.

COHEN, Isabel C., COHENOUR, Emry R., HARNETT, Kristen G., SCHUH, Sonya M., 2021. BPA, BPAF and TMBPF alter adipogenesis and fat accumulation in human mesenchymal stem cells, with implications for obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, roč. 22, č. 11, s. 5363. DOI: 10.3390/ijms22105363.

COLLODEL, Giulia, GAMBERA, Laura, STENDARDI, Anita, NERUCCI, Fabiola, *et.al.*, 2023. Follicular Fluid Components in Reduced Ovarian Reserve, Endometriosis, and Idiopathic Infertility. *International Journal of Molecular Sciences*, roč. 24, č. 2589. DOI: 10.3390/ijms24032589.

COMBARNOUS, Yves, NGUYEN, Thi M. D., 2019. Comparative Overview of the Mechanisms of Action of Hormones and Endocrine Disruptor Compounds. *Toxics*, roč. 7, č. 1, s. 5. DOI: 10.3390/toxics7010005.

CURI, Tatiana Z., PASSONI, Marcella T., TOLOUEI, Sara E. L., RAMOS, Anderson T. de A., *et.al.* 2024. Reproductive toxicity following in utero and lactational exposure to a human-relevant phthalate mixture in rats. *Toxicological Sciences*, roč. 197, č. 1, s. 1–15. DOI: 10.1093/toxsci/kfad1021.

CZUBACKA, Ewelina, WIELGOMAS, Bartosz, KLIMOWSKA, Anna, RADWAN, Michał, *et.al.*, 2021. Urinary Bisphenol A Concentrations and Parameters of Ovarian Reserve among Women from a Fertility Clinic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, roč. 18, č. 8041. DOI: 10.3390/ijerph18158041.

DAMSTRA, Terri, BARLOW, Susan, BERGMAN, Ake, KAVLOCK, Robert, *et.al.* *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors*. Online. Geneva: World Health Organization, 2002. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/244477341_Global_Assessment_of_the_State-of-Science_of_Endocrine_Disruptors. [cit. 2025-06-26].

DARBRE, Philippa D., 2017. Endocrine disruptors and obesity. *Current Obesity Reports*, roč. 6, č. 1, s. 18–27. DOI: 10.1007/s13679-017-0240-4.

DEWAPRIYA, Pradeep, CHADWICK, Lachlan, GHORBANI GORJI, Sara, SCHULZE, Bastian, *et.al.*, 2023. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in consumer products: Current knowledge and research gaps. *Journal of Hazardous Materials Letters*, roč. 4, č. 100086. DOI: 10.1016/j.hazl.2023.1000861.

DOSTALOVA, Pavla, ZATECKA, Eva, DED, Lukas, ELZEINOVA, Fatima, *et.al.*, 2020. Gestational and pubertal exposure to low dose of di-(2-ethylhexyl) phthalate impairs sperm quality in adult mice. *Reproductive Toxicology*, roč. 96, s. 175–184. DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.06.014.

ENGEL, Stephanie M., PATISAUL, Heather B., BRODY, Charlotte, HAUSER, Russ, *et.al.*, 2021. Neurotoxicity of ortho-phthalates: recommendations for critical policy reforms to protect brain development in children. *American Journal of Public Health*, roč. 111, č. 4, s. 687–695. DOI: 10.2105/AJPH.2020.306014.

FAN, Yun, QIN, Yufeng, CHEN, Minjian, LI, Xiuzhu, *et.al.*, 2020. Prenatal low-dose DEHP exposure induces metabolic adaptation and obesity: Role of hepatic thiamine metabolism. *Journal of Hazardous Materials*, roč. 388, s. 121534. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2019.121534.

FEFERKORN, Ido, SUARTHANA, Eva, KIGLOO, Hormoz N., ABOW-MOHAMED, Ikram, *et.al.*, 2023. Combined effects of age and endometriosis on ovarian reserve in women with infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, roč. 161, s. 129–136. DOI: 10.1002/ijgo.14519.

FLAWS, Jodi, DAMDIMOPOULOU, Pauliina, PATISAUL, Heather B., GORE, Andrea, *et.al.* *Plasty, endokrinní disruptory a zdraví: Průvodce problematikou endokrinních disruptorů a plastů pro zainteresované organizace a tvůrce politik*. Online. Praha: Arnika, 2022. Dostupné z: https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/attachments/56846389/e887d020-7213-48c7-839e-76f0c55c0261/edc_guide_2020_cz-2.pdf. [cit. 2025-06-26].

FRANKE, Adrian A., CUSTER, Laurie J., CERNA, Carmencita M., NARALA, Kavitha K., 1994. Quantitation of phytoestrogens in legumes by HPLC. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, roč. 42, č. 9, s. 1905–1913. DOI: 10.1021/jf00045a0151.

GORE, Andrea C., CREWS, David, DOAN, Loretta L., LA MERRILL, Michele, *et.al.* *Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals*. Online. Washington (DC): Endocrine Society, 2014. Dostupné z: <https://www.endocrine.org/-/media/endosociety/files/advocacy-and-outreach/important-documents/introduction-to-endocrine-disrupting-chemicals.pdf>. [cit. 2025-06-26].

GRACELI, Jones B., DETTOGNI, Raquel S., MERLO, Eduardo, NIÑO, Oscar, *et.al.*, 2020. The impact of endocrine-disrupting chemical exposure in the mammalian hypothalamic-pituitary axis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, roč. 202, č. 105719. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.1057191.

GRINDLER, Natalia M., ALLSWORTH, Jenifer E., MACONES, George A., KANNAN, Kurunthachalam, *et.al.*, 2015. Persistent Organic Pollutants and Early Menopause in U.S. Women. *PLoS ONE*, roč. 10, č. 1, s. e0116057. DOI: 10.1371/journal.pone.0116057.

HAUSER, Russ, SOKOL, Rebecca, 2008. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult male. *Fertility and Sterility*, roč. 89, s. e59–e65. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.033.

HONG, Xu, YI, Zhou, ZHIYUAN, Zhu, YUTING, Li, *et.al.*, 2023. Environmental endocrine disruptor Bisphenol A induces metabolic derailment and obesity via upregulating IL-17A in adipocytes. *Environment International*, roč. 172, s. 107759. DOI: 10.1016/j.envint.2023.107759.

HOPF, Nancy B., DE LUCA, Hélène P., BORGATTA, Myriam, KOCH, Holger M., *et.al.*, 2024. Human skin absorption of three phthalates. *Toxicology Letters*, roč. 398, s. 38–48. DOI: 10.1016/j.toxlet.2024.05.016.

HUANG, Ling, ZHU, Xunzhi, ZHOU, Shixing, CHENG, Zhenrui, *et.al.*, 2021. Phthalic Acid Esters: Natural Sources and Biological Activities. *Toxins*, roč. 13, č. 7, s. 495. DOI: 10.3390/toxins13070495.

- CHAUDHARY, Gauri, JASROTIA, Akanksha, RAJ, Pushap, KAUR, Rajanbir, *et.al.*, 2023. Contamination of Water and Sediments of Harike Wetland with Phthalate Esters and Associated Risk Assessment. *Water*, roč. 15, č. 6, s. 1009. DOI: 10.3390/w150610091.
- CHOU, Ya-Ching, CHEN, Yu-Chun, CHEN, Ming-Jer, CHANG, Ching-Wen, *et.al.*, 2020. Exposure to Mono-n-Butyl Phthalate in Women with Endometriosis and Its Association with the Biological Effects on Human Granulosa Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, roč. 21, č. 1794. DOI: 10.3390/ijms21051794.
- IKHENA, Deborah E., BULUN, Serdar E., 2017. Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function. *Reproductive Sciences*, roč. 24, č. 12, s. 1857–1867. DOI: 10.1177/1933719117725827.
- JAGTAP, Utkarsh, PAUL, Atish, 2023. UCP1 activation: Hottest target in the thermogenesis pathway to treat obesity using molecules of synthetic and natural origin. *Drug Discovery Today*, roč. 28, č. 9, s. 103717. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103717.
- JI, Honglei, WU, Zhiping, CHEN, Da, MIAO, Maohua, *et.al.*, 2024. Individual and joint effects of phthalates exposure on the risk of early miscarriage. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, roč. 34, č. 4, s. 620–628. DOI: 10.1038/s41370-023-00533-1.
- JIANG, Mei, GAO, Ying, QU, Tiange, JI, Yuechen, *et.al.*, 2023. Dose inhibin B or anti-Müllerian hormone relate to precocious puberty in girls? Result of a systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*, roč. 49, č. 1302. DOI: 10.1186/s13052-023-01302-2.
- KARIM, Md. Razaul, KANAZAWA, Takumi, DAIGAKU, Yasuhiro, FUJIMURA, Shinobu, *et.al.*, 2007. Cytosolic LC3 ratio as a sensitive index of macroautophagy in isolated rat hepatocytes and H4-II-E cells. *Autophagy*, roč. 3, č. 6, s. 553–560. DOI: 10.4161/auto.4615.
- KAWA, Iram A., MASOOD, Akbar, FATIMA, Qudsia, MIR, Shahnaz A. *et.al.*, 2021. Endocrine disrupting chemical Bisphenol A and its potential effects on female health. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, roč. 15, s. 803–811. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.03.031.
- KHUSHBOO, Maurya, SANJEEV, Sanasam, MURTHY, Meesala K., SUNITADEVI, Maibam, *et.al.*, 2023. Dietary phytoestrogen diosgenin interrupts metabolism, physiology, and reproduction of Swiss albino mice: Possible mode of action as an emerging environmental contaminant, endocrine disruptor and reproductive toxicant. *Food and Chemical Toxicology*, roč. 176, č. 113798. DOI: 10.1016/j.fct.2023.1137981.
- KIM, Mi-Hyun, PARK, Ji-Sun, SEO, Mi-Sun, JUNG, Ji-Won, *et.al.*, 2010. Genistein and daidzein repress adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells via Wnt/ β -catenin signalling or lipolysis. *Cell Proliferation*, roč. 43, č. 6, s. 594–606. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2010.00729.x.
- KIM, Yoonjeong, KIM, Heon-Woong; SUNG, Jeehye, KIM, Younghwa, 2024. Optimal extraction conditions and quantification of lignan phytoestrogens in cereal grains using targeted LC-MS/MS. *Frontiers in Nutrition*, roč. 11, č. 1409309. DOI: 10.3389/fnut.2024.14093092.

- KLÖTING, Nora, HESSELBARTH, Nico, GERICKE, Martin, KUNATH, Anne, *et al.*, 2015. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (dehp) causes impaired adipocyte function and alters serum metabolites. *PLoS ONE*, roč. 10, č. 12. DOI: 10.1371/journal.pone.0143190.
- KOSITANURIT, Weerapat, SIRITAWEECHAI, Natakorn, VARACHOTISATE, Pachara, BURANA, Chuti, *et al.*, 2024. Genistein mitigates diet-induced obesity and metabolic dysfunctions in gonadectomized mice with some sex-differential effects. *Frontiers in Endocrinology*, roč. 15, č. 1392866. DOI: 10.3389/fendo.2024.1392866.
- KUMAR, Manoj, SARMA, Devojit K., SHUBHAM, Swasti, KUMAWAT, Manoj, *et al.*, 2020. Environmental Endocrine-Disrupting Chemical Exposure: Role in Non-Communicable Diseases. *Frontiers in Public Health*, roč. 8, č. 553850. DOI: 10.3389/fpubh.2020.5538501.
- LAWS, Mary J., NEFF, Alison M., BREHM, Emily, WARNER, Genoa R., *et al.*, 2021. Endocrine disrupting chemicals and reproductive disorders in women, men, and animal models. *Advances in Pharmacology*, roč. 92, s. 151–190. DOI: 10.1016/bs.apha.2021.03.008.
- LEE, Alexandre, BEAUBERNARD, Laetitia, LAMOTHE, Valérie, BENNETAU-PELISSERO, Catherine, 2019. New evaluation of isoflavone exposure in the French population. *Nutrients*, roč. 11, č. 10, s. 2308. DOI: 10.3390/nu111023083.
- LI, Adela J., CHEN, Zhen, LIN, Tzu-Chun, BUCK LOUIS, Germaine M., *et al.*, 2021. Association of urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid insecticides, and phenoxy herbicides with endometriosis. *Environmental International*, roč. 146, č. 106300. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105456.
- LI, Ao, KANG, Lingyi, LI, Runjie, WU, Sijing, *et al.*, 2022. Modeling di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and its metabolism in a body's organs and tissues through different intake pathways into human body. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, roč. 19, č. 9, s. 5742. DOI: 10.3390/ijerph19095742.
- LI, Gang, ZHAO, Chen-Yang, WU, Qian, GUAN, Si-yuan, *et al.*, 2021. Integrated metabolomics and transcriptomics reveal di(2-ethylhexyl) phthalate-induced mitochondrial dysfunction and glucose metabolism disorder through oxidative stress in rat liver. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, roč. 226, s. 112988. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112988.
- LI, Xiao, DONG, Lei, WANG, Jingshang, SUN, Song, *et al.*, 2020. Effects of Zuogui Wan on testis structure and expression of c-Kit and Oct4 in rats with impaired spermatogenesis. *Pharmaceutical Biology*, roč. 58, č. 1, s. 44–50. DOI: 10.1080/13880209.2019.1693603.
- LI, Zemin, LU, Qing, DING, Bo, XU, Jingyun, *et al.*, 2019. Bisphenol A promotes the proliferation of leiomyoma cells by GPR30-EGFR signaling pathway. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, roč. 45, č. 7, s. 1330–1339. DOI: 10.1111/jog.13994.
- LIANG, Xiaomin, YEE, Sook W., CHIEN, Huan-Chieh, CHEN, Eugene C., *et al.*, 2018. Organic cation transporter 1 (OCT1) modulates multiple cardiometabolic traits through effects on hepatic thiamine content. *PLOS Biology*, roč. 16, č. 4. DOI: 10.1371/journal.pbio.2002907.

LIU, Zhiqing, DING, Ye, YE, Na, WILD, Christopher, *et.al.*, 2015. Direct Activation of Bax Protein for Cancer Therapy. *Med. Res. Rev.*, č. 36, s. 313-341. DOI: 10.1002/med.21379.

LORIGO, Margarida, CAIRRAO, Elisa, 2022. Fetoplacental vasculature as a model to study human cardiovascular endocrine disruption. *Molecular Aspects of Medicine*, roč. 87, č. 101054. DOI: 10.1016/j.mam.2021.1010541.

LUCAS, Andrew, HERRMANN, Susan, LUCAS, Michaela, 2022. The role of endocrine-disrupting phthalates and bisphenols in cardiometabolic disease: the evidence is mounting. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, roč. 29, č. 2, s. 87–94. DOI: 10.1097/MED.0000000000000712.

MADVIG, Fie, PEDERSEN Marc K., URHOJ, Stine K., BRÄUNER, Elvira V., *et.al.*, 2022. Anogenital distance, male factor infertility and time to pregnancy. *Andrology*, roč. 10, s. 686–693. DOI: <https://doi.org/10.1111/andr.13161>.

MAFFINI, Maricel V., GEUEKE, Birgit, GROH, Ksenia, CARNEY ALMROTH, Bethanie, *et.al.*, 2021. Role of epidemiology in risk assessment: a case study of five ortho-phthalates. *Environmental Health*, roč. 20, č. 114. DOI: 10.1186/s12940-021-00799-8.

MESSERLIAN, Carmen, SOUTER, Irene, GASKINS, Audrey J., WILLIAMS, Paige L., *et.al.*, 2016. Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Human Reproduction*, roč. 31, č. 1, s. 75–83. DOI: 10.1093/humrep/dev292.

METCALFE, Chris D., BAYEN, Stéphane, DESROSIERS, Mélanie, MUÑOZ, Guillermo, *et.al.*, 2022. An introduction to the sources, fate, occurrence and effects of endocrine disrupting chemicals released into the environment. *Environmental Research*, roč. 207, č. 112658. DOI: 10.1016/j.envres.2021.112658.

MICIC, Dragan, POLOVINA, Snezana, MICIC, Danijela, MACUT, Dusan, 2021. Endocrine disrupting chemicals and obesity: The evolving story of obesogens. *Acta Endocrinologica (Bucarest)*, roč. 17, č. 4, s. 503–508. DOI: 10.4183/aeb.2021.503.

MILANOVIĆ, Maja, MILOŠEVIĆ, Nataša, SUDJI, Jan, STOJANOSKI, Stefan, *et.al.*, 2020. Can environmental pollutant bisphenol A increase metabolic risk in polycystic ovary syndrome? *Clinica Chimica Acta*, roč. 507, s. 257–263. DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.009.

MUSCOGIURI, Giovanna, COLAO, Annamaria, 2017. Phthalates: new cardiovascular health disruptors? *Archives of Toxicology*, roč. 91, s. 1513–1517. DOI: 10.1007/s00204-016-1780-1.

NEIER, Kari, MONTROSE, Luke, CHEN, Kathleen, MALLOY, Maureen A., *et.al.*, 2020. Short- and long-term effects of perinatal phthalate exposures on metabolic pathways in the mouse liver. *Environmental Epigenetics*, roč. 6, č. 1, s. 1–17. DOI: 10.1093/eep/dvaa017.

NEUBERT DA SILVA, Gabriela, ZAUER CURI, Tatiana, LIMA TOLOUEI, Sara E., TAPIAS PASSONI, Marcella, *et.al.*, 2019. Effects of diisopentyl phthalate exposure during gestation and lactation on hormone-dependent behaviours and hormone receptor expression in rats. *Journal of Neuroendocrinology*, roč. 31, č. e12816. DOI: 10.1111/jne.128161.

- NGODA, Peninah N., ELLIOT, Christopher, NKESIGA, Jackson, CONNOLLY, Lisa, 2023. Effect of phytoestrogens as endocrine-disrupting substances in soybean-based gruels using in vitro MMV-Luc cell line. *Global Journal of Food Science and Nutrition*, č. 1, s. 1–20. DOI: 10.39127/2475-2368/GJFSN:1000130.
- Nuro, Aurel, 2018. Introductory Chapter: Organochlorine. Organochlorine. InTech. DOI: 10.5772/intechopen.81271.
- OH, Jiwon, KIM, Kyoungmi, KANNAN, Kurunthachalam, PARSONS, Patrick J., *et.al.*, 2024. Early childhood exposure to environmental phenols and parabens, phthalates, organophosphate pesticides, and trace elements in association with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in the CHARGE study. *Environmental Health*, roč. 23, č. 1, s. 65. DOI: 10.1186/s12940-024-01065-3.
- PANAGIOTOU, Eleftheria M., OJASALO, Venla, DAMDIMOPOULOU, Pauliina, 2021. Phthalates, ovarian function and fertility in adulthood. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, roč. 35, č. 101552. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101552.
- PARK, So Y., JEON, Ji H., JEONG, Kyungah, CHUNG, Hye W., *et.al.*, 2021. The Association of Ovarian Reserve with Exposure to Bisphenol A and Phthalate in Reproductive-aged Women. *Journal of Korean Medical Science*, roč. 36. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e1.
- POLAK-JUSZCZAK, Lucyna, WASZAK, Ilona, SZLINDER-RICHERT, Joanna, WÓJCIK, Ireneusz, 2022. Levels, time trends, and distribution of dioxins and polychlorinated biphenyls in fishes from the Baltic Sea. *Chemosphere*, roč. 306, č. 135614. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.135614123.
- PRUCHA, Melinda S., MARTYNIUK, Christopher J., DOPERALSKI, Nicholas J., KROLL, Kevin J., *et.al.*, 2020. Steroidogenic acute regulatory protein transcription is regulated by estrogen receptor signaling in largemouth bass ovary. *General and Comparative Endocrinology*, roč. 286. DOI: 10.1016/j.ygcen.2019.113300.
- REPOSKOU, Anastasia, STAMATAKIS, Antonios, KITRAKI, Efthymia, 2021. In utero exposure to phthalates and reproductive toxicity in rodents. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, roč. 35, č. 101512. DOI: 10.1016/j.beem.2021.1015121.
- RIBEIRO, Cláudia, MENDES, Vânia, PELETEIRO, Bárbara, DELGADO, Inês, *et.al.*, 2020. Association between the exposure to phthalates and adiposity: A meta-analysis in children and adults. *Environmental Research*, roč. 182, s. 108780. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108780.
- ROBERTS, Andrew W., 2020. Therapeutic development and current uses of BCL-2 inhibition. *Hematology: The American Society of Hematology Education Program*, č. 1, s. 115–122. DOI: 10.1182/hematology.2020000154.
- RUSSO, Giacomo, LANERI, Sonia, DI LORENZO, Ritamaria, FERRARA, Luciano, *et.al.*, 2021. The occurrence of selected endocrine-disrupting chemicals in water and sediments from an urban lagoon in Southern Italy. *Water Environment Research*, roč. 93, s. 1944–1958. DOI: 10.1002/wer.1566123.

- SCHÄEDLICH, Kristina, GEBAUER, Scarlett, HUNGER, Luise, BEIER, Laura-Sophie, *et.al.*, 2018. DEHP deregulates adipokine levels and impairs fatty acid storage in human SGBS-adipocytes. *Scientific Reports*, roč. 8, č. 3447. DOI: 10.1038/s41598-018-21800-4.
- SIFAKIS, Stavros, ANDROUTSOPOULOS, Vasilis P., TSATSAKIS, Aristeidis M., SPANDIDOS, Demetrios A., 2017. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, roč. 51, s. 56–70. DOI: 10.1016/j.etap.2017.02.024.
- SINGH, Misha, CROSTHWAIT, Jennifer, SORISKY, Alexander, ATLAS, Ella, 2024. Tetra methyl bisphenol F: another potential obesogen. *International Journal of Obesity*, roč. 48, s. 923–933. DOI: 10.1038/s41366-024-01496-5.
- SIROUX, Valérie, 2020. Early exposure to endocrine disruptors and respiratory health. *Revue française d'allergologie*, roč. 60, s. 178–179. DOI: 10.1016/j.reval.2020.02.0281.
- SOUSA, Sara, MAIA, Maria L., PESTANA, Diogo, TEIXEIRA, Diana, *et.al.*, 2022. Brominated flame retardants effect in MCF-7 cells: Impact on vitamin D pathway. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, roč. 221, č. 106079. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2022.1060791.
- STEIN, T. Peter, SCHLUTER, Margaret D., STEER, Robert A., MING, Xue, 2023. Bisphenol-A and phthalate metabolism in children with neurodevelopmental disorders. *PLOS ONE*, 2023, roč. 18, č. 9, e0289841. DOI:10.1371/journal.pone.0289841.
- SUN, Yingyin, SHEN, Jingcao, ZENG, Lin, YANG, Dan, *et.al.*, 2018. Role of autophagy in di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)-induced apoptosis in mouse Leydig cells. *Environmental Pollution*, roč. 243, s. 563–572. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.08.089.
- TADOKORO, Yoshiaki TAKEDA, Daisuke, MURAKAMI, Aki, YATAGAI, Nanae, *et.al.*, 2022. Factors Associated with Treatment Outcomes and Pathological Features in Patients with Osteoradionecrosis: A Retrospective Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, roč. 19, č. 11, 6565. DOI: 10.3390/ijerph19116565.
- TOMASSETTI, Carla, JOHNSON, Neil P., PETROZZA, John, ABRAO, Mauricio S., *et.al.*, 2021. An international terminology for endometriosis. *Human Reproduction Open*, roč. 4. DOI: 10.1093/hropen/hoab029.
- TOPOLOVEC, Barbara, JOVANOVIĆ, Olivera, PUAC, Nevena, SKORO, Nikola, *et.al.*, 2024. Plasma water treatment for PFAS: Study of degradation of perfluorinated substances and their byproducts by using cold atmospheric pressure plasma jet. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, roč. 12, č. 112979. DOI: 10.1016/j.jece.2024.1129791.
- TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada Publishing, 2003. ISBN 80-247-0512-5.
- USEINI, Abibe, ENGELBERGER, Felipe, KÜNZE, Georg, STRÄTER, Norbert, 2023. Structural basis of the activation of PPAR γ by the plasticizer metabolites MEHP and MINCH. *Environment International*, roč. 173, s. 107822. DOI: 10.1016/j.envint.2023.107822.

- VACCA, Mirco, CALABRESE, Francesco Maria, LOPERFIDO, Federica, MACCARINI, Beatrice, *et.al.*, 2024. Maternal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals: Analysis of Their Impact on Infant Gut Microbiota Composition. *Biomedicines*, roč. 12, č. 1, s. 234. DOI: 10.3390/biomedicines12010234.
- VIRTUOSO, Sara, RAGGI, Carla, MAUGLIANI, Antonella, BALDI, Francesca, *et.al.*, 2024. Toxicological Effects of Naturally Occurring Endocrine Disruptors on Various Human Health Targets: A Rapid Review. *Toxics*, roč. 12, č. 256. DOI: 10.3390/toxics120402562.
- WANG, Wei , KURUNTHACHALAM Kannan, 2023. Leaching of phthalates from medical supplies and their implications for exposure. *Environmental Science & Technology*, roč. 57, č. 20, s. 7675–7683. DOI: 10.1021/acs.est.2c09182.
- WANG, Zhanyun, BUSER, Andreas M., COUSINS, Ian T., DEMATTIO, Silvia, *et.al.*, 2021. A New OECD Definition for Per- and Polyfluoroalkyl Substances. *Environmental Science & Technology*, roč. 55, č. 23, s. 15575–15578. DOI: 10.1021/acs.est.1c068961.
- WOLF, Jennyfer, PRÜSS-ÜSTÜN, Annette, IVANOV, Ivan, MUDGAL, Shailendra. *Preventing disease through a healthier and safer workplace*. Online. Geneva: World Health Organization, 2018. Dostupné z: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/272980/9789241513777-eng.pdf>. [cit. 2025-06-26].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Obesity and overweight*. Online. In. World health organization. Geneva: World Health Organization, 2025. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [cit. 2025-06-26].
- WU, Qian, LI, Gang, ZHAO, Chen-Yang, NA, Xiao-Lin, *et.al.*, 2023. Association between phthalate exposure and obesity risk: A meta-analysis of observational studies. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, roč. 104, s. 104240. DOI: 10.1016/j.etap.2023.104240.
- WU, Weixiang, WU, Chuangyan, JIA, Cunwei, DIAO, Fuqiang, *et.al.*, 2020. Association between phthalate exposure and asthma risk: A meta-analysis of observational studies. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, roč. 228, s. 113539. DOI: 10.1016/j.ijheh.2020.113539.
- XIE, Qinying, KANG, Yafei, ZHANG, Chenlu, XIE, Ye, *et.al.*, 2022. The Role of Kisspeptin in the Control of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis and Reproduction. *Frontiers in Endocrinology*, roč. 13, č. 925206. DOI: 10.3389/fendo.2022.925206.
- XUE, Wen, YAO, Xiong, TING, Geng, LING, Jin, *et.al.*, 2020. BPA modulates the WDR5/TET2 complex to regulate ER β expression in eutopic endometrium and drives the development of endometriosis. *Environmental Pollution*, roč. 266, č. 115748. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.1157481.
- YI, Huan, WU, Huamin, ZHU, Wenbin, LIN, Qi, *et.al.*, 2023. Phthalate exposure and risk of ovarian dysfunction in endometriosis: human and animal data. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, roč. 11, č. 1154923. DOI: 10.3389/fcell.2023.1154923.

ZHANG, Yifan, FENG, Heping, TIAN, Ao, ZHANG, Cuili, *et.al.*, 2023. Long-term exposure to low-dose Di(2-ethylhexyl) phthalate aggravated high fat diet-induced obesity in female mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, roč. 253, s. 114679. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.114679.

ZHANG, Yuqing, LU, Yingying, MA, Huiyuan, XU, Qing, *et.al.*, 2021. Combined Exposure to Multiple Endocrine Disruptors and Uterine Leiomyomata and Endometriosis in US Women. *Frontiers in]. Endocrinology*, roč. 12, č. 726876. DOI: 10.3389/fendo.2021.726876.

ZHAO, Anqi, WANG, Lixin, PANG, Xueying, LIU, Fang, 2022. Phthalates in skin wipes: Distribution, sources, and exposure via dermal absorption. *Environmental Research*, roč. 204, č. 112041. DOI: 10.1016/j.envres.2021.112041.

ZHOU, Guo-Xiang, ZHU, Hua-Long, SHI, Xue-Ting, NAN, Yuan, *et.al.*, 2021. Autophagy in Sertoli cell protects against environmental cadmium-induced germ cell apoptosis in mouse testes. *Environmental Pollution*, roč. 270, č. 116241. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.116241.

ZHOU, Wei, FANG, Fang, ZHU, Wenting, CHEN, Zi-Jiang, *et.al.*, 2017. Bisphenol A and Ovarian Reserve among Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, roč. 14, č. 18. DOI: 10.3390/ijerph14010018.

ZIMMERMANN, Anne, BERNUIT, David, GERLINGER, Christoph, SCHAEFERS, Matthias, *et.al.*, 2012. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Women's Health*, roč. 12, č. 6. DOI: 10.1186/1472-6874-12-6.