

**Rizika pesticidů s endokrinními účinky:
srovnání přístupů a řešení v České republice a Německu**

Vydalo Hnutí DUHA v lednu 2003
Textová část: Martin Sucharda a Vojtěch Kotecký



Zpracování a vydání této studie umožnila laskavá finanční podpora Česko-německého fondu budoucnosti. Příprava by nebyla možná bez spolupráce Pestizid Aktions Netzwerk e.V. (Pesticide Action Network Germany).



Hnutí DUHA
Bratislavská 31
602 00 Brno
tel. 545-214-431
fax 454-214-429
email centrum@hnutiduha.cz
www.hnutiduha.cz

Hnutí DUHA je přesvědčeno, že česká veřejnost může mít zdravější a čistější prostředí. Navrhuje proto řešení ekologických problémů, jež přinesou konkrétní prospěch pro kvalitu života každého z nás. Úspěšně prosazuje účinná a realistická opatření, která omezí znečištění vzduchu a řek i produkci odpadů, umožní zachovat pestrou krajinu, snížit kontaminaci potravin a vody toxickými látkami či předejít globálním změnám klimatu. Hledí i na ekonomickou a sociální stránku věci. Jeho práce zahrnuje výzkum, vzdělávání, právní kroky i spolupráci s obcemi. Působí na celostátní, místní i mezinárodní úrovni. Je zástupcem Friends of the Earth International, největšího světového sdružení ekologických organizací, v České republice.

Obsah

1. Shrnutí	5
2. Endokrinní disruptory	9
2.1. Endokrinní soustava	9
2.2. Mechanismy působení endokrinních disruptorů	10
2.3. Předpokládané účinky	11
3. Hlavní chemické látky	13
4. Projevy v organismu	17
4.1. Laboratorní výsledky	17
4.2. Pozorování v přírodě	18
4.3. Exponované skupiny	19
4.4. Populační trendy	20
5. Environmentální relevance	25
5.1. Efekt při expozici nízkým dávkám	26
5.2. Další faktory ovlivňující účinek	28
5.3. Relativní význam fytoestrogenů	30
6. Pesticidy v českém zemědělství	31
6.1. Kritéria a sledované parametry	31
6.2. Přehled pesticidů	32
7. Opatření	49
7.1. Adekvátní opatření	49
7.2. Česká legislativa a politická diskuse	49
7.3. Německá legislativa a politická diskuse	51
8. Doporučení	53
9. Literatura	57

1. Shrnutí

České zemědělství každoročně spotřebuje stovky tun několika typů pesticidů, které narušují fungování hormonů. Vědci se domnívají, že právě ony a některé další chemické látky s podobnými účinky mohou být příčinou řady varovných zdravotních trendů včetně rapidně se snižující kvality spermatu i rostoucího počtu případů určitých druhů rakoviny a vývojových vad. Znepokojení vyvolává především zjištění, že účinkují při daleko nižších koncentracích, než jaké se doposud považovaly za toxické.

Pesticidy s endokrinními účinky

Že řada pesticidů může vážně poškodit zdraví, není žádnou novinkou. Lékaři už dlouho znají rizika chemických postřiků, včetně akutních otrav při přímém zasažení, karcinogenity, poškození nervové soustavy či kůže. Často však působí až při větších dávkách, takže postihují hlavně zemědělské dělníky nebo lidi žijící v silně kontaminovaných venkovských regionech.

To ovšem platí pouze pro klasické toxické účinky pesticidů – nikoli pro účinky hormonální. Hormony v těle řídí mnoho důležitých procesů včetně rozmnožování, vylučování či krevního oběhu. Zároveň hrají klíčovou roli při vývoji lidského zárodku. Velmi malá, přesně dávkovaná, cílená, načasovaná a vzájemně koordinovaná množství těchto látek určují například správné formování mozku a pohlavních orgánů dítěte v těle matky.

V posledních několika letech zjistili, že některé pesticidy i další chemické látky (například dioxiny, polychlorované bifenylly, ftaláty, různé průmyslové chemikálie aj.) funkci hormonů různými způsoby narušují:

- imitují hormony v těle – DDT, endosulfan i další pesticidy napodobují estrogeny, ženské pohlavní hormony,
- blokují funkci hormonů – třeba vinclozolin, linuron a DDE (hlavní produkt rozkladu DDT) brání buňkám, aby přijímaly signály mužských pohlavních hormonů, androgenů,
- brání tvorbě hormonů nebo jejich přirozenému rozkladu – například atrazin v mozku narušuje tvorbu gonadoliberinu, hormonu nepřímo kontrolujícího vylučování pohlavních hormonů.

Množství endokrinních disruptorů v prostředí a potažmo v lidském těle není tak vysoké, aby účinně narušilo běžnou funkci hormonů při ovlivňování základních pochodů v těle dospělého člověka. Skutečné riziko ale představuje ovlivnění vývoje plodu a případně velmi malých dětí.

Klíčová role pohlavních hormonů a hormonů štítné žlázy při regulaci embryonálního vývoje způsobuje extrémní závislost na správném načasování přesných dávek hormonů, které tělo na určená místa vylučuje. Narušení této rovnováhy endokrinními disruptory může citlivé mechanismy poškodit a způsobit různé vývojové vady, ovlivňující dítě po celý život a často se projevující až v dospělosti. Předpokládá se, že může docházet především k poruchám vývoje nervové soustavy (a souvisejícím změnám chování), reprodukčních orgánů a imunitní soustavy.

Experimenty na laboratorních zvířatech ukázaly, že tyto pesticidy a další endokrinní disruptory způsobují snížení množství spermií a feminizaci samců, posunutí věku, ve kterém zvířata dosahují puberty, abnormální zvětšení prostaty, změny pohlaví želv i další zdravotní vady. Výzkum jim připisuje také některé poruchy pozorované v přírodě: deformace varlat i vaječníků či zmenšené penisy u floridských aligátorů, nízkou kvalitu spermatu a deformace varlat pum, poruchy rozmnožování u norků, homosexuální chování racků, maskulinizaci mořských měkkýšů aj.

Především jsou ovšem chemické látky narušující funkci hormonů podezřívány, že souvisí s některými znepokojujícími zdravotními trendy.

- Obavy vyvolává především snižující se kvalita spermatu. Série studií, které statisticky analyzovaly výsledky z 30.-90. let, naznačuje, že množství spermií se během pěti desetiletí snížilo asi o 40 %. Výzkum vyvolal rozsáhlé diskuse a výsledky se považují za kontroverzní. Příčinou může být narušení vývoje spermií v zárodku účinkem endokrinních disruptorů.
- Počet případů rakoviny varlat, nejčastějšího druhu zhoubného bujení u mladých mužů, se v průmyslových zemích ve věkové kategorii do 50 let zvyšuje o 2-4 % ročně. Přibývá také případů karcinomu prsu. Známé příčiny zřejmě způsobují pouze 30-50 % tohoto trendu. Za zbytek mohou nést odpovědnost právě pesticidy a další látky narušující účinek hormonů.
- Přibývá různých vývojových poruch pohlavních orgánů mužů i žen.

V žádném z těchto případů není zcela zřejmé, zda příčinou jsou právě endokrinní disruptory. Známé mechanismy působení, laboratorní experimenty a zkoumání divokých zvířat, ale také výsledky u různých skupin lidí však toto podezření řady autorů podporují.

- Průzkum mezi členy dánského sdružení ekologických zemědělců zjistil, že ve srovnání s různými skupinami dělníků mají v průměru podstatně více spermií. K podobným závěrům došli i výsledky testů, které tyto sedláky srovnávaly se vzorkem zaměstnanců letecké společnosti, reprezentujícím běžnou populaci (mechanici, úředníci, stewardi, počítačové technici). U farmářů, kteří minimálně čtvrtinu svého jídla vaří z biopotravin, byla naměřena o 43 % vyšší koncentrace spermatu.
- Dlouhodobé sledování potomků žen, které žijí na pobřeží jezera Michigan (USA/Kanada) a živí se místními rybami kontaminovanými PCB, ukázala, že trpí neurobehaviorálními poruchami. Nejvíce zasažené děti obtížněji udržují pozornost, mají slabší krátkodobou i dlouhodobou paměť, nízké hodnoty IQ jsou trojnásobně vyšší a zaostávání ve čtení oproti stejné věkové skupině o dva roky dvojnásobné než u průměrných vrstevníků. Zaznamenány byly rovněž motorické poruchy.
- Studie ve Španělsku zjistila, že počet případů chlapců trpících kryptorchismem, vývojovou poruchou, při které varlata během embryonálního vývoje zůstala v břišní dutině, stoupá v jednotlivých obcích s místní spotřebou pesticidů.
- Srovnání mexických matek ukázalo, že čím více mají DDE v mateřském mléce, tím kratší dobu mohou kojit.

Znepokojující je, že tyto chemické látky mohou hormony narušovat při nesrovnatelně nižších dávkách, než jaké se doposud považovaly za škodlivé.

Nejlépe je tento problém prozkoumán u bisfenolu A, plastu používaného v konzervách, jako součást zubních plomb či materiálu k výrobě umělohmotných dětských lahví. Laboratorní pokusy odhalily, že u potkanů vystavených účinku této látky docházelo k poškození zdraví (abnormálnímu růstu prostaty) už při dávce 25 000násobně nižší, než byla doposud považována za zcela bezpečnou. Tato koncentrace odpovídá množství, které se do lidského těla může běžně dostat z obyčejné zeleninové konzervy. Další studie při podobně nízkých koncentracích zjistily také další vady – sníženou hmotnost nadvarlete či nepřírozeně posunutý začátek puberty.

Zdravotní poškození při extrémně nízkých dávkách byla zaznamenána také u zvířat vystavených různým druhům pesticidů: vinclozolinu, atrazinu, endosulfanu, lindanu a DDT.

České zemědělství

V roce 2001 české zemědělství spotřebovalo více než 1 200 tun pesticidů s endokrinními účinky nebo z těchto efektů podezřelých. Mezi nejdůležitější patří

- acetochlor,
- alachlor,
- atrazin,
- linuron,
- thiram,
- vinclozolin,
- zineb.

Pozornost ale zaslouží rovněž další účinné látky, například endosulfan nebo carbendazim.

Opatření ke snížení rizika: srovnání českého a německého přístupu

Výzkum teprve postupně odkrývá složitou mozaiku problému, který působení některých pesticidů a dalších chemických látek na hormonální soustavu člověka i zvířat představuje. Přibývá údajů o molekulárních mechanismech účinku syntetických polutantů v endokrinní soustavě, vývojových projevech v lidském těle a paralelách, které podezření podporují: epidemiologických trendech a biologických účincích stejných látek v laboratorních i volně žijících zvířatech.

Nicméně mozaika zdaleka není úplná. Vzhledem ke komplikovaným podmínkám (působení řady různých látek s endokrinními účinky, synergie, působení dalších environmentálních i jiných faktorů, genetické rozdíly mezi jedinci, složité spolupůsobení různých dějů v organismu) je dokonce možné, že nikdy nepůjde plně prokázat kauzální souvislost mezi expozicí konkrétním látkám a konkrétními epidemiologickými trendy.

Komentátoři nicméně soudí, že přesto je nezbytné zavést opatření, která sníží rizika. Podle úvodníku British Medical Journal „*názor, že tyto trendy [zvyšující se frekvence vývojových poruch] jsou reálné a souvisí s environmentálním znečištěním, získává na mezinárodní důvěryhodnosti*“. Proto „[l]egislativu nelze ‚pozastavit‘ do doby, kdy budou shromážděny veškeré důkazy“, komentuje dilema Royal Society, britská akademie věd: „*Příprava opatření a zákonů musí jít ruku v ruce s pokračujícím výzkumem*“. Německý Spolkový úřad pro životní prostředí (Umweltbundesamt) shrnuje své doporučení do podobně formulované věty: „*tam, kde je podezření dostatečně podloženo, by měly být zavedeny nezbytné regulace – v případě potřeby dočasné -, dokonce i pokud některé otázky zůstávají otevřené*“.

Česká legislativa platná od října 2002 však omezuje kontrolu účinku pesticidů na endokrinní soustavu savců či jiných živočichů na vágní požadavek zařadit v žádosti o registraci přípravku „*doplňkové studie*“, mimo jiné „*zkoumání hormonální aktivity*“, ovšem pouze „*[j]estliže je to nezbytné pro správnou interpretaci účinku na reprodukci a pokud nejsou tyto informace doposud k dispozici*“. Zkoušky tedy nevyžaduje závazně a nestanoví ani konkrétní testy.

Navíc ekologická, zdravotní, agrární i pesticidová politika problém endokrinních disruptorů (pesticidů i jiných) zcela ignorují. Státní politika životního prostředí ani Akční plán zdraví a životního prostředí toto téma nezmiňuje ani nekomentují. Neexistuje také žádný strategický či třeba jen diskusní vládní dokument zaměřený specificky na látky (nebo konkrétně pesticidy) ovlivňující funkci hormonů.

Tato studie se zaměřila na srovnání přístupů mezi českým a německým regulačním rámcem. Německo bylo zvoleno s ohledem na podobné podmínky zemědělství, jeho poměrně progresivní postavení mezi zeměmi Evropské unie v kvalitě ekologické legislativy a blízkost i úzkou spoluprací mezi oběma státy, která z něj činí dobrý model i partnera pro spolupráci.

Německo se od České republiky podstatně liší v:

- požadavcích na testování,
- registraci konkrétních pesticidů,
- reflexi problému ve státní ekologické politice.

Spolková legislativa výslovně nejen vyžaduje testování, ale také stanoví „*nepřijatelné efekty na...hormonální soustavu člověka a zvířat*“ jako důvod pro odmítnutí autorizace pesticidů, které provádí Biologische Bundesanstalt.

V Německu není autorizováno dvanáct pesticidů narušujících funkci hormonů, které se v českém zemědělství běžně užívají. Jsou mezi nimi i některé z těch, které výzkum Evropské komise označil za látky vysoké důležitosti (tedy představující největší riziko) a přitom patří v České republice mezi nejpoužívanější pesticidy: mj. atrazin (česká spotřeba v roce 2001: 131 tun), alachlor (278 tun) či acetochlor (89 tun).

Navíc jsou tyto látky důležitým tématem německé diskuse o ekologické politice. Rezoluce výboru pro životní prostředí Spolkového sněmu ze srpna 1999 požaduje postupné, ale razantní snížení vypouštění prokázaných endokrinních disruptorů do prostředí. Státní instituce, především Spolkový úřad pro životní prostředí (Umweltbundesamt), je řadí mezi klíčové priority výzkumu a navrhuje konkrétní opatření k eliminaci rizik.

2. Endokrinní disruptory

Skutečnost, že řada syntetických chemických látek může narušovat funkci hormonů v těle různých živočichů, včetně člověka, patří mezi nejvíce frekventované environmentální problémy posledních let.

Znepokojující je rapidně rostoucí seznam látek, u kterých byla tato vlastnost objevena. Patří mezi ně řada pesticidů, látek užívaných při výrobě běžného průmyslového zboží, ale také polychlorovaných bifenylů či dioxinů. Zejména potom v kombinaci se skutečností, že některé tyto tzv. endokrinní disruptory jsou funkční i při extrémně nízkých dávkách – podstatně nižších, než u jakých byly doposud známy klasické toxické účinky.

2.1. Endokrinní soustava

Tělo mnohobuněčných živočichů, člověka a ostatní savce nevyjímaje, je řízeno dvěma systémy: nervovou soustavou a hormony.

Nervy, ve kterých jsou signály přenášeny elektrickým impulsem, nesou odpovědnost především za komplikované procesy (například paměť, emoce, smysly) a za orgány, jež vyžadují rychlou či přesně koordinovanou reakci (třeba svaly nebo plíce).

Naproti tomu endokrinní systém, pracující prostřednictvím hormonů, reguluje ty funkce různých orgánů, u kterých postačuje pomalejší reakce (krevní oběh, vylučování, metabolismus, rozmnožování). Hraje také klíčovou roli při vývoji organismu, zejména pak v růstu a tvarování embrya či při tvorbě pohlavních orgánů. Vývojové funkce jsou aktivačního (stimulace růstu buněk) i organizačního (diferenciace buněk podle funkce) rázu. Významně ovlivňuje správný a přesný vývoj mozku i dalších částí nervové soustavy, imunitního systému a rozmnožovacího ústrojí.

Například hormony štítné žlázy (tyroxin, trijódtyronin a kalcitonin) řídí energetický metabolismus organismu: třeba trijódtyronin zvyšuje spotřebu kyslíku a vývoj tepla v buňkách. Ovlivňují rovněž učení se, paměť, chování i sluch, zrání kostí a jsou velmi důležité pro vývoj mozku, protože při vývoji embrya regulují množení a diferenciaci nervových buněk.

Hormony jsou speciální chemické látky, určené výhradně k regulaci těchto funkcí. Patří mezi ně inzulin, adrenalin, steroidní hormony i řada dalších. Tělo je produkuje ve zvláštních žlázách (například štítná žláza, nadledvina nebo gonády – pohlavní žlázy), některých částech nervové soustavy (třeba hypofýza – tzv. podvěsek mozkový) a určitých specializovaných buňkách, které se nacházejí v jiné tkáni (například některé buňky ve slinivce břišní). Tyto orgány vylučují hormony do krevního oběhu.

Hormonální systém je mimořádně komplikovaný. Hladina některých hormonů řídí vylučování dalších, třeba uvolňování hormonů z adenohipofýzy je kontrolováno regulačními hormony z hypothalamu, hormony adenohipofýzy poté samy ovlivňují činnost dalších endokrinních žláz, například produkci sexuálních hormonů v pohlavních orgánech. Systém ovlivňuje složitá soustava negativních i pozitivních zpětných vazeb: například uvolňovací hormony hypothalamu stimulují vylučování specifických hormonů v adenohipofýze, které zase vyvolávají uvolňování endokrinních látek z dalších žláz, například kortizolu v kůře nadledvin – který zpětně tlumí produkci příslušného uvolňovacího hormonu hypothalamu, jehož snížená hladina způsobuje nižší výdej kortizolu.

Buňky, které jsou prostřednictvím hormonů regulovány, mají tzv. receptory – specializované proteiny, jež tyto látky v krvi rozpoznávají. Umožňuje to unikátní kompatibilita mezi hormonem a příslušným receptorem. Molekula hormonu se váže na receptor a spouští tak chemický mechanismus, který způsobuje příslušnou reakci buňky. Podle koncentrace hormonů tedy buňky, tkáně a orgány upravují své funkce.

Chemická struktura jednotlivých hormonů je u všech obratlovců téměř nebo zcela identická. Znamená to, že hormonální systém je značně konzervativní: vyvinul se v počátečních fázích evoluce a později už nedocházelo k výraznějším změnám.

Hladina hormonů v krvi je mimořádně malá a systém závisí na jejích minimálních změnách. Koordinovaný růst a vývoj těla proto závisí na přesné koncentraci, načasování i vzájemných interakcích mezi hormony.

2.2. Mechanismy působení endokrinních disruptorů

Už koncem třicátých let byla vyvinuta první syntetická látka, která imituje estrogen: diethylstilbestrol (DES) [1]. Šlo ovšem o záměr, DES měl sloužit k terapii hormonálních poruch v těhotenství. V 50. letech byla ovšem tatáž vlastnost objevena u DDT, tehdy široce rozšířeného insekticidu [1]. Na přelomu osmdesátých a devadesátých let výzkum začal objevovat, že mezi chemickými látkami jde o poměrně rozšířený fenomén.

Podle EPA, americké federální Agentury pro ochranu životního prostředí,

„environmentální endokrinní či hormonální disruptor může být definován jako exogenní látka, jež interferuje se syntézou, sekrecí, transportem, vazbou, účinkem nebo rozkladem přirozených hormonů, které jsou v těle odpovědné za homeostázi, reprodukci, vývoj nebo chování“ [2].

Endokrinní disruptory účinkují různými mechanismy a narušují funkci různých hormonů. Závažné jsou především účinky na pohlavní hormony (řízení reprodukce, důležitá role ve vývoji reprodukčních orgánů) a hormony štítné žlázy (v embryu významně ovlivňují vývoj nervové soustavy včetně mozku). Postupně se ukazuje, že vůbec nemusí jít o látky s podobnou chemickou strukturou.

Vinou podobnosti hormonů u různých taxonů lze očekávat, že se účinky téže sloučeniny u druhů poměrně velkých taxonomických skupin (například obratlovců) nebudou příliš lišit [3]. Příčinou je už diskutované evoluční stáří a z něj vyplývající konzervativnost hormonální soustavy (málo se mění v průběhu evoluce a je tedy u různých živočišných skupin relativně podobná).

Imitování hormonů

Klasickým a nejlépe prozkoumaným případem endokrinní disrupce je imitování hormonů některými syntetickými látkami. Vážou se na specifické hormonální receptory, které aktivují a spouštějí tak příslušný chemický mechanismus v buňce.

Typickým příkladem tohoto jevu jsou environmentální estrogény, xenoestrogény. Přirozené estrogény (nejúčinnější z nich je estradiol) vznikají ve vaječníku, případně také v placentě, a nesou odpovědnost za vývoj samičích pohlavních znaků u obratlovců. Vedle regulace rozmnožovací soustavy se rovněž podílejí na řízení růstu, vývoje kostí a metabolismu. Environmentální estrogény se vážou na příslušné receptory, a vyvolávají tak reakci odpovídající zvýšené koncentraci estradiolu či jiných hormonů.

Mezi environmentální estrogény patří už zakázané DDT a jeho metabolity, aldrin, ale i běžně užívané látky: pesticidy endosulfan [4] či atrazin [5], plast bisfenol-A [6], některé ftaláty [7] či dokonce kadmium [8]. Estrogenní účinky mají rovněž některé látky obsažené v rostlinách, fytoestrogény, které se do lidského těla dostávají s potravou [9].

Imitování hormonů se ale neomezuje na estrogen. Například hydroxylované PCB se vážou na transthyretin, protein, který v krvi transportuje hormony štítné žlázy, a slaběji rovněž na jejich receptor [10].

Blokování funkce hormonů

Další látky naopak účinek endokrinní signalizace blokují: vazbou na receptor brání jeho interakci s přirozeným hormonem.

Některé pesticidy tímto mechanismem inhibují funkci samčích pohlavních hormonů, androgenů (především testosteron a dihydrotestosteron). Mezi antiandrogeny patří DDE, hlavní a nejvíce perzistentní metabolit (produkt rozkladu) DDT [11], jehož významné koncentrace se v prostředí nadále nacházejí, přestože použití původního insekticidu bylo již ve většině zemí zakázáno. Podobné účinky má rovněž fungicid vinclozolin [12], herbicid linuron [13], některé ftaláty [14] a další látky.

Androgeny regulují vývoj samčích pohlavních orgánů, pohlavních buněk i sekundárních sexuálních znaků a stimulují růst kostí.

Některé látky se vážou rovněž na Ah-receptor (AhR), jehož funkce v buňce doposud není známa: nebyla zatím nalezena látka, kterou tento receptor v lidském těle rozpoznává [15]. Původně byl objeven kvůli své silné vazbě s dioxinem 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) [15]. TCDD, jiné dioxiny i některé PCB vazbou na Ah-receptor blokují v buňce funkci receptorů estrogenů a tak brání v účinku ženských pohlavních hormonů, zřejmě také ovlivňují hladinu hormonů štítné žlázy v krvi [16]. Pokusy ukázaly, že kmen laboratorních myší, kterým vinou genetické změny chybí Ah-receptor, při vystavení TCDD vůbec nevykazuje obvyklé příznaky toxických účinků tohoto dioxinu [17].

Chemické látky nemusí s endokrinní soustavou nezbytně interferovat pouze prostřednictvím hormonálních receptorů cílových buněk. Řada sloučenin narušuje syntézu, skladování, sekreci, transport a rozklad hormonů [18].

Biocid tributyltin, používaný především na nátěrech lodí, blokuje u měkkýšů konverzi testosteronu v estrogenu [19]. Ketoconazol interferuje se syntézou testosteronu, atrazin inhibuje tvorbu gonadoliberinu v hypothalamu a potažmo rovněž folitropinu a lutropinu [20]. Polychlorované bifenylly různými mechanismy interferují s hormony štítné žlázy – zvyšují metabolismus thyroxinu, brání jeho transportu do cílových buněk i konverzi na trijódtyronin [21].

Některé tyto mechanismy jsou nepřímé, funkci hormonů brání třeba narušování transportních proteinů v krevní plazmě [21] [10] či redukce aktivity enzymů – acetylcholinesterázy, která přenáší nervové impulsy a zajišťuje tak syntézu hormonů hypothalamu [22], či 5-alfa-reduktázy, jež modifikuje hormony [18].

2.3. Předpokládané účinky

Množství endokrinních disruptorů v prostředí a potažmo v lidském těle není tak vysoké, aby účinně narušilo běžnou funkci hormonů při ovlivňování základních pochodů v těle dospělého člověka. Nelze tedy třeba očekávat, že by se pod vlivem environmentálních estrogenů začaly u mužů vyvíjet ženské znaky. Skutečné riziko ale představuje ovlivnění vývoje plodu a případně velmi malých dětí.

Klíčová role pohlavních hormonů a hormonů štítné žlázy při regulaci embryonálního vývoje způsobuje extrémní závislost na správném načasování přesných dávek hormonů, které tělo na určená místa vylučuje. Narušení této rovnováhy endokrinními disruptory může citlivé mechanismy poškodit a způsobit různé vývojové vady, ovlivňující dítě po celý život a často se projevující až v dospělosti. Riziko se přitom v některých případech omezuje pouze na velmi krátké, kritické období vývoje, například okamžik formování varlat. Colbornová, vom Saal a Sotová shrnují, že uvážíme-li

„dnešní znalosti o chemikáliích, které narušují endokrinní systém, účinky 1) se ve srovnání s důsledky expozice dospělého člověka mohou projevovat naprosto odlišným způsobem u časného embrya, vyvinutého plodu či novorozence, ovšem s trvalými následky; 2) mohou měnit průběh vývoje a ovlivňovat potomky, přičemž výsledek závisí na konkrétní fázi vývoje, ve které k expozici dochází; a 3) jsou často zpožděné a proto se mohou plně nebo viditelně projevit až po dosažení potomkovy dospělosti nebo dokonce středního věku, dokonce ačkoli kritické vystavení kontaminaci proběhlo během časné fáze vývoje embrya, v plodu nebo u novorozence“ [23].

Dětský organismus zpracovává chemické látky rychleji než dospělý člověk, ale detoxikace postupuje pomaleji a tělo je vystaveno relativně větším dávkám, protože v přepočtu na kilogram své váhy má poměrně vyšší příjem potravy [24].

Příčina není známa u zhruba 70 % vývojových vad a soudí se, že některé z nich může způsobovat kontaminace syntetickými chemikáliemi sama o sobě nebo v kombinaci s nutričními faktory [25].

Nervová soustava a chování

Pohlavní hormony a hormony štítné žlázy hrají u plodu i malého dítěte důležitou roli při vývoji nervové soustavy, především její zdaleka nejvíce komplikované části – mozku. Ovlivnění jejich funkce může způsobovat trvalá poškození, mimo jiné snížení IQ, paměti nebo pozornosti, mentální retardaci, defekty psychomotorických funkcí, psychózy, epilepsii, narušení pohlavní diferenciaci mozku a potažmo sexuálního chování aj.

Například kongenitální hypotyreóza, deficit hormonů štítné žlázy během pozdně prenatálního vývoje a krátce po narození, způsobuje trvalou mentální retardaci a přestože nejvýznamnější důsledky lze odstranit terapií, nevyléčitelné zůstávají psychomotorické problémy, snížená paměť a mírně snížené IQ [16]. Endokrinní disruptory by mohly poškodit rovněž funkci nervové soustavy v hormonální signalizaci: některé části mozku, například hypothalamus, hrají důležitou roli v produkci a přenosu hormonů.

Pozornost zasluží především PCB, které narušují funkci hormonů štítné žlázy. Studie, podrobněji diskutované v kapitole 4., skutečně naznačují souvislost mezi expozicí PCB a poruchami nervové soustavy u lidí i zvířat. V podezření z podobných účinků jsou i další látky, včetně některých pesticidů [18]. Specifický výzkum se však zatím omezoval prakticky výhradně na PCB [26].

Reprodukční orgány

Endokrinní disruptory by teoreticky byly schopny ovlivnit sexuální funkce dospělých jedinců, podmínkou však jsou mimořádně vysoké dávky a v okamžiku, kdy přestanou působit, efekt víceméně zmizí [27]. V reálném prostředí se však lidé a zvířata setkávají s nesrovnatelně nižší hladinou koncentrace.

Ale pohlavní orgány jsou, podobně jako nervová soustava, mimořádně citlivé na zásahy během kritických fází vývoje. Za zranitelná se považují především varlata. Expozice estrogenu, ženskému pohlavnímu hormonu, v rané fázi embryonálního vývoje snižuje množství důležitých Sertolliho buněk [28]. Na těchto buňkách se vyvíjí spermie, plodnost dospělého muže tedy závisí na jejich počtu. Proliferace a funkce Sertolliho buněk je kontrolována folitropinem (FSH), jedním z hormonů adenohypofýzy, který podléhá negativní zpětnovazební regulaci estrogenem [29].

Sertolliho buňky rovněž produkují antimüllerovský hormon (AMH), který u mužů během embryonálního vývoje zajišťuje zánik Müllerovy trubice, embryonální struktury, z níž vznikají ženské pohlavní orgány. Mají tedy důležitou roli v pohlavní diferenciaci embrya.

Estrogen zároveň blokuje replikaci Leydigových buněk, které produkují testosteron [28]. Chemické látky, které estrogen imitují, tedy mohou snižovat sekreci tohoto mužského pohlavního hormonu.

Diskutuje se proto o možné souvislosti mezi účinkem endokrinních disruptorů a některými vadami reprodukční soustavy, které vznikají v pre- nebo raně postnatálním vývoji, především možnou snižující se koncentrací spermií, rakovinou varlat nebo některými strukturálními defekty pohlavních orgánů. Možná je také odpovědnost těchto chemických látek za část případů rakoviny prsu a další. Hladina pohlavních hormonů u obou rodičů by rovněž mohla ovlivňovat, zda se vyvíjí embryo mužského či ženského pohlaví, a kontaminace endokrinně aktivními sloučeninami v takovém případě může ovlivnit poměr pohlaví v populaci.

Složitý systém hormonální regulace a řada pozitivních i negativních zpětných vazeb účinky endokrinních disruptorů dále komplikuje. Například estrogeny paradoxně také řídí proces, který zajišťuje zrání spermatu, a jsou tedy v určitém množství nezbytnou podmínkou mužské fertility [30].

Více toto téma diskutujeme v kapitole 4.4.

Imunitní systém

Imunitní systém, složený z komplikované soustavy vzájemně spolupracujících buněk, které cirkulují v krevním oběhu, zajišťuje ochranu organismu před infekcemi a dalšími cizorodými elementy. Endokrinní a imunitní systém spolu významně komunikují [18].

Podezření na souvislost mezi kontaminací endokrinními disruptory a poruchami imunitního systému se opírají především o výzkum masových úmrtí některých mořských savců (delfíni, běluhy, tuleni) v silně znečištěných oblastech Severního, Baltského a Středozemního moře i na východním pobřeží Severní Ameriky [16] [18] [31]. Zkoumaná těla často vykazují značnou kontaminaci PCB, organochlorovými pesticidy či dioxiny. Důležitým faktorem, který podnítil výzkum v této oblasti, byl imunitní deficit některých obětí dietylstilbestrolu (viz kapitola 4.3.), roli hrají rovněž některé studie exponovaných skupin z USA a Kanady [16].

3. Hlavní chemické látky

Spektrum látek, které působí jako endokrinní disruptory, je mimořádně široké. Seznam se navíc s postupujícím výzkumem rapidně rozšiřuje. Prozatím ale byl testován pouze zlomek synteticky produkováných chemikálií.

Absence údajů o endokrinně disruptivních účincích představuje extrémní případ širšího problému nedostatečných znalostí o toxicitě chemických látek běžně užívaných v zemědělství, průmyslu či spotřebním zboží. Evropská unie v Šestém akčním programu pro životní prostředí konstatuje, že

„zhruba 30 000 uměle vyrobených chemikálií je nyní vyráběno v množství vyšším než tuna, avšak u velké většiny z nich však máme pouze omezené znalosti – pokud je vůbec máme – o rizicích, která tyto látky představují pro lidské zdraví a životní prostředí. Případná rizika jsou četná a mohou být velice vážná, jako např. rakovina, vrozené vady, porucha hormonálního systému, poškození životně důležitých orgánů, kožní projevy, alergie, astma atd.“ [32]

Pro 86 % chemikálií, kterých se v zemích EU spotřebuje nebo vyrobí více než 1 000 tun ročně (High Production Volume Chemicals), není veřejně k dispozici kompletní základní sada údajů o bezpečnosti – pro 21 % z nich nejsou data vůbec žádná [33].

Narušování funkce hormonů je fenomén zkoumaný poměrně krátkou dobu, a proto se znalosti omezují na víceméně anekdotické výsledky dílčích studií jednotlivých látek. Kontrola této vlastnosti se prozatím nestala ani standardní součástí legislativy, která reguluje bezpečnost chemikálií. Navíc hlavní prioritou testování doposud byly estrogenní účinky sloučenin [24]. Znalosti o interferenci s ostatními hormony, zejména jinými než pohlavními, jsou ještě menší.

Různé vládní instituce (německý Umweltbundesamt, Evropská komise, britská Environmental Agency, sekretariát konvence OSPAR aj.) i nezávislé ekologické organizace (WWF) vytvořily přehledy látek, u kterých je ovlivňování funkce hormonů prokázáno nebo jsou z něj vážně podezřelé. Výčet se ale často liší [34]. Autoři se liší použitou primární literaturou i kritérii zvolenými k její analýze. Roli pochopitelně hraje i doba zpracování, byť by se lišila třeba o jeden nebo dva roky: výzkum endokrinních disruptorů je velmi dynamický a rychle postupuje, znalostí tedy rapidně přibývá a upřesňují se.

Zatím nejvíce ambiciózní pokus o takový přehled představuje studie zpracovaná nizozemskou konzultační společností BKH Consulting Engineers pro Evropskou komisi [35]. Podle hlavního koncepčního dokumentu Komise má sloužit především jako podklad pro legislativní opatření i výběr prioritních látek k dalšímu testování [36]. Poměrně podrobně a s použitím celkem sofistikovaných selekčních kritérií zpracovala existující primární literaturu. Vylučovací metodou tak vznikl seznam rizikových látek v několika kategoriích. Byl však kritizován pro významné nedostatky v analýze i závěrech. Vědecký výbor Evropské komise pro toxicitu, ekotoxicitu a životní prostředí (Scientific Committee for Toxicity, Ecotoxicity and the Environment) soudí, že studie může podceňovat význam některých látek: vůbec nebere v úvahu potenci, tj. sílu endokrinní aktivity různých sloučenin; chemikálie, u kterých není dostatek dat, ze seznamu podezřelých a priori vyřadila; kritéria pro hodnocení (stanovené spodní hranice objemu výroby v zemích EU a perzistence v prostředí) jsou nadměrně přísná atd. [37].

Nicméně u řady sloučenin či prvků není o endokrinně disruptivních účincích pochyb. Jde o různé, strukturálně i funkčně navzájem zcela odlišné látky. Patří mezi ně některé:

- pesticidy a biocidy,
- průmyslové chemikálie různých účelů i vlastností,
- odpadní produkty spalovacích procesů,
- toxické kovy.

Zvláštní pozornost přitom zaslouží především ty látky, které jsou:

- bioakumulativní (ukládají se v lidském těle, takže koncentrace postupně stoupá),
- perzistentní (obtížně rozložitelné, takže dlouhodobě cirkulují v prostředí),
- vyráběny ve velkých objemech nebo užívány mimo kontrolu uzavřených výrobních procesů (pesticidy užívané ve volné krajině k ošetřování potravinových plodin, řada chemikálií používaných ve spotřebním zboží, znečišťující látky vypouštěné do prostředí aj.).

Tato studie věnuje zvláštní pozornost pesticidům. Prakticky všechny patří do poslední skupiny, protože jsou rozšiřovány ve volné krajině. Používají se navíc k ošetřování plodin, ze kterých se produkují potraviny, což riziko kontaminace lidského těla přirozeně zvyšuje. Řada z nich je navíc perzistentní a / nebo bioakumulativní, ovšem tyto mimořádně rizikové látky jsou postupně zakazovány.

Pesticidy a biocidy

Pesticidy tvoří největší skupinu endokrinně disruptivních sloučenin – prokázaných i potenciálních.

Ostatně některé pesticidy byly přímo vyvinuty se záměrem narušovat funkci hormonální soustavy plevelů (2,4-D) nebo škodlivého hmyzu (diflurbenzuron), a tak je hubit [24]. Počet těch, které mezi endokrinní disruptory patří, je ovšem podstatně větší.

Podobně jako to platí pro endokrinní disruptory obecně, rovněž v případě pesticidů se seznamy látek narušujících hormonální soustavu liší. V Tabulce 1 uvádíme přehled aktivních látek považovaných za endokrinní disruptory sestavený kompilací výsledků publikovaných několika různými institucemi a organizacemi.

V každém případě lze mezi endokrinní disruptory bezpochyby řadit několik desítek pesticidů. Reprezentují prakticky celé široké spektrum účelů. Patří sem mimo jiné

- insekticidy, například DDT, atrazin a endosulfan,
- fungicidy, jako vinclozolin, benomyl a carbendazim, jeho metabolit,
- herbicidy, mimo jiné atrazin a nitrofen.

Vedle pesticidů se můžeme zařadit také biocidy, kde mezi endokrinní disruptory patří především tributylcín (TBT).

Rovněž chemickou strukturou představují endokrinně disruptivní pesticidy široké spektrum látek. Nejdůležitější jsou ovšem organochlorové pesticidy, jako již zakázané DDT či methoxychlor, ale i dodnes užívaný endosulfan nebo atrazin.

Paradoxně mají endokrinně disruptivní vlastnosti také některé „inertní“ sloučeniny, používané v pesticidech jako aditivum aktivních látek [38].

Průmyslové chemikálie

Zatímco pesticidy tvoří alespoň funkčně ucelenou skupinu, průmyslové chemikálie s endokrinně disruptivními účinky nespojuje prakticky nic: účel, chemická struktura ani původ.

Řada těchto látek nějakým způsobem souvisí s plasty. Endokrinními disruptory jsou některé ftaláty používané jako změkčovače v PVC a dalších plastech, při výrobě inkoustů, jako rozpouštědla i pro jiné účely; bromované retardéry hoření doplňované jako aditiva do plastů. Klasickou látkou imitující estradiol je bisfenol-A, látka používaná především na vnitřním povrchu některých cínových konzerv na potraviny, v polykarbonátových dětských lahvích a do zubních plomb.

Narušování hormonů bylo prokázáno také pro část alkylfenolů, jež vznikají rozkladem rozpouštědel, užívají se v barvách, textiliích či mazadlech a plastech. Působí tak rovněž t-butyl-hydroxyanisol, potravinový antioxidant, i některé parabeny – prezervativa v kosmetice a součást některých antibakteriálních zubních past.

Mezi klíčové endokrinní disruptory patří rovněž některé polychlorované bifenylly (PCB). Ačkoli již zakázané, dodnes jsou obsažené v některých aplikacích či materiálech a vinou vysoké perzistence zůstávají ve značných koncentracích rovněž v prostředí.

Odpadní látky

Dioxiny vznikají jako vedlejší produkty procesů výroby, užívání a spalování chloru a chlorovaných sloučenin. Hlavními zdroji jsou v českých podmínkách spalovny odpadu, metalurgický průmysl (hute, železárny, ocelár-

ny), tepelná energetika, lokální topeniště na tuhá paliva (kamna, kotelny), spalování použitých oleju či odpadu z krakování ropy v rafinériích a doprava [39]. Endokrinními disruptory jsou rovněž furany, další produkt hoření.

Kovy

Arzen mění normální funkci buněčného receptoru, na který se váže glukokortikoid, a blokuje tak účinek tohoto hormonu [40]. Někteří autoři řadí mezi endokrinní disruptory rovněž rtuť a olovo. Groshart a Okkerman při své analýze ale nenašli žádné literární údaje, které by k tomu opravňovaly [35].

Léky a přirozené hormony

Některé produkty farmaceutického průmyslu jsou se záměrem vytvořit látku, která bude hormonálně působit, už připravovány a vyráběny. Patří sem nejen antikoncepční pilulky, ale rovněž některé léky, jejichž schopnosti zasahovat do endokrinního systému se záměrně využívají k terapeutickým účelům.

Také lidské hormony vylučované spolu s močí mohou ovlivňovat chemické složení řek pod výpustí kanalizace, respektive čističek odpadních vod. Především právě ony pravděpodobně způsobily změny pohlaví ryb v některých britských řekách, z čehož byly původně podezřívány syntetické látky, především nonylfenol vznikající v odpadních vodách rozpadem některých detergentů [41].

Fytoestrogeny

Endokrinně působí některé látky rostlinného původu – fytoestrogeny -, které se do lidského těla dostávají s potravou. Fytoestrogeny jsou široká skupina biologicky aktivních látek s chemickou strukturou podobnou estrogenům obsažených v řadě běžných plodin. Patří sem genistein, koumestrol či daidzen nebo v některých houbách se vyskytující specifické mykoestrogeny, například zearalenon. Zdaleka nejbohatším zdrojem fytoestrogenů je sója, značné koncentrace obsahuje také pšenice, žito, zelí, kapusta a špenát [7]. Ukazuje se ovšem, že vedle imitování rovněž některé látky účinek estrogenů naopak blokují [42].

4. Projevy v organismu

Není pochyb o potenci řady běžně užívaných syntetických látek k chemickým reakcím, které mohou narušit funkci hormonů. Pokusy s několika pesticidy ukázaly, že expozice carbofuranu zvyšuje koncentraci tyroxinu v krvi ovcí, zatímco chlorpyrifos, lindan, pentachlorfenol, dimethoat, triallate a 2,4-D ji snižují [43]. Podobně rozdílné účinky kontaminace těchto zvířat různými pesticidy byly pozorovány také u dalších hormonů: inzulínu, kortizolu, estradiolu a lutropinu. Podle některých výsledků polychlorované bifenyly ovlivňují účinek hormonů štítné žlázy, které hrají důležitou roli v embryonálním vývoji nervové soustavy, včetně mozku [44] [45] [21] [26] [27].

Otázkou ale je, zda se skutečně projevují změnami v biologických funkcích člověka i dalších živočichů – tedy zda tyto chemické vlastnosti skutečně mohou znamenat reálné riziko pro lidské zdraví.

Tato kapitola proto přináší několik příkladů laboratorních výsledků, které ukazují, že se tyto trendy u živočichů projevují konkrétními morfologickými i behaviorálními změnami. Popisuje prozkoumané případy biologických změn u volně žijících organismů, které byly endokrinní disrupcí způsobeny, a srovnává je se zaznamenanými dopady na exponované skupiny lidí. Konečně závěrem popisuje diskusi o hypotézách, podle kterých poškozením endokrinní soustavy mohou být způsobeny určité epidemiologické trendy, především nárůsty frekvence některých poškození lidského reprodukčního traktu.

4.1. Laboratorní výsledky

Projevuje se interference s účinkem hormonů, tedy chemický jev, vůbec konkrétními biologickými efekty? Ale znamená to skutečně nepříznivé důsledky pro zdraví? Ano: desítky laboratorních studií ukázaly takové projevy, které jsou prokazatelně nebo pravděpodobně způsobeny endokrinní disrupcí. Zkoumaly morfologické nebo fyziologické změny způsobené působením různých endokrinně aktivních látek.

PCB se mohou vázat na estrogenní receptor [46] a ovlivňují sexuální diferenciaci u želv nádherných (*Trachemys scripta*). Expozice samic některým PCB způsobuje částečnou až úplnou reverzi pohlaví u nakladených vajec [46].

Pesticid vinclozolin a p,p-DDE, jeden z izomerů nejvýznamnějšího metabolitu DDT, blokují funkci androgenů, samčích pohlavních hormonů. Pokusy na laboratorních potkanech ukázaly, že vinclozolin způsobuje demaskulinizaci (úbytek samčích znaků) a odklad začátku puberty [47]. Dochází rovněž k vývojovým deformacím pohlavních orgánů [48]. U ryb potom kontaminace vinclozolinem a DDE vede ke snížení kvantity spermatu, redukci samčích sekundárních pohlavních znaků, sexuálního chování i velikosti varlat [49]. Podobně expozice pesticidu linuronu způsobuje odklad začátku puberty u samců potkanů a řadu negativních změn reprodukčních orgánů, včetně snížené hmotnosti varlat a kvantity spermií [50]. Linuron také patří mezi antiandrogeny, má ostatně podobnou chemickou strukturu jako farmaceutický antiandrogen flutamid [22]. Procymidon, další pesticid, působí u samců laboratorních potkanů množstvím malformací reprodukčního traktu i abnormální snížení hmotnosti řady tkání v pohlavních orgánech [51].

Samci laboratorních potkanů vystavení v přepočtu na kilogram živé hmotnosti 0,2 mg carbofuranu denně, pět dní týdně po šedesát dnů, vykazují sníženou hmotnost epididymu, prostaty a dalších orgánů v reprodukčním traktu [52]. Postižení byli také sníženou pohyblivostí a koncentrací spermií a abnormální četností morfologických deformací pohlavních buněk.

Spalovnami odpadu emitovaný 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) vazbou na Ah-receptor v buňce blokuje funkci estrogenů [35]. Expozice laboratorních potkanů způsobuje malformace samičího reprodukčního ústrojí, redukuje kvantitu spermií a způsobuje feminizaci mozku u samců [20].

Bisfenol-A, sloučenina užívaná v potravinářských obalech, stomatologii a jako aditivum plastů, vykazuje estrogenní aktivitu [6]. Expozice samčích embryí u laboratorních myší způsobuje abnormálně velkou prostatu v dospělosti [53]. Při expozici samic laboratorních potkanů 1,5 mg/kg/den mizí u jejich potomstva rozdíly mezi pohlavími v některých aspektech chování, které vykazuje kontrolní skupina zvířat. Látka tedy narušila sexuální diferenciaci mozku [54]. Kontaminace březích laboratorních myší DDT a methoxychlorem už při dávce 1 mikrogram/den vede k častějšímu teritoriálnímu chování potomků, které indikuje zvýšenou agresivitu mezi samci [55].

4.2. Pozorování v přírodě

Evidence negativních důsledků endokrinních disruptorů se neomezuje na laboratorní výsledky. Popsána byla také řada případů biologických změn u volně žijících živočichů, jež jsou přisuzovány narušení funkce hormonů syntetickými polutanty.

Klasický případ představuje kontaminace tributylcínem (TBT), biocidem používaným především v ochranných nátěrech lodí. Na trh byl uveden v polovině 60. let [41]. V letech 1970-71 byly u britského a východoamerického pobřeží poprvé popsány hermafroditní exempláře mořských měkkýšů: samice, kterým na těle vyrůstal malý penis [56]. Ačkoli deformace nepoškozuje jejich vlastní sexuální orgány, účinně brání rozmnožování, takže se samice stávají fakticky sterilními. Další případy byly postupně objeveny také v USA, Japonsku, jihovýchodní Asii a na Novém Zélandě.

Testy potvrdily, že tuto deformaci způsobuje TBT, který u měkkýšů blokuje biotransformaci testosteronu v estrogener [19]. Kontaminace je široká. Nejvyšších hodnot dosahuje v moři okolo doků, kde došlo k lokálnímu vymírání měkkýšů, kteří se nemohli rozmnožovat. Ale hermafroditi byli zaznamenáni dokonce i podél lodních tras uprostřed Severního moře [41] a jinde na otevřeném moři [56].

První limity použití TBT byly zavedeny evropskými státy v osmdesátých letech. Mezinárodní námořní organizace (IMO) v roce 2001 schválila dohodu o zákazu jeho používání od roku 2003 a postupném vyloučení do roku 2008.

Začátkem osmdesátých let prudce poklesla populace aligátorů amerických (*Alligator mississippiensis*) ve floridském jezeře Apopka, zatímco v ostatních mokřadech na jihovýchodě USA byla stabilní nebo rostla [7]. Podrobnější průzkum ukázal v populaci vysokou frekvenci hormonálních i morfologických abnormalit. Mladí samci mají feminizované některé sexuální znaky. Vykazují mimořádně malé penisy, deformace varlat a změněné profily pohlavních hormonů: příliš mnoho estrogeneru a čtvrtinu testosteronu oproti kontrolní skupině. Rovněž u dospívajících samic naměřili abnormálně vysokou hladinu estrogeneru v krvi a malformace ovaríí. Mortalita vajec byla zhruba dvojnásobná, mladých aligátorů více než čtyřicetnásobná oproti populaci z nekontaminovaného jezera Woodruff. [57]

Příčinou se ukázala být kontaminace jezera vinou masivního úniku různých látek, zejména pesticidů dicofolu a DDT, z místní chemické továrny do jezera, ke kterému došlo v roce 1980. Vedle akutních otrav znečištění způsobilo rovněž hormonální změny, které se projevují abnormalitami reprodukčního traktu v této populaci. Aligátory vejce obsahují měřitelné koncentrace DDE, DDD (metabolity DDT), trans- a cis-nonachloru, polychlorovaných bifenylů, dieldrinu, toxafenu a chlordanu [58].

Reprodukční, endokrinní a imunitní abnormality vykazuje také většina zbývajících populace floridského poddruhu pumy (*Felis concolor coryi*). Patří mezi ně nízká kvalita spermatu, deformace spermií a exponenciální nárůst případů výskytu kryptorchismu – vývojové vady varlat, kterou trpí více než 90 % samců narozených po roce 1985. Testy ukázaly, že příčinou není inbreeding (genetické změny způsobené příbuzenským křížením v příliš malé populaci ohroženého taxonu), ale kontaminace potravy, kterou tvoří hlavně mývali. V těle testovaných pum byly naměřeny vysoké koncentrace PCB, DDT, oxychlordanu a trans-nonachloru. [59]

Potrava se ukázala jako zdroj kontaminace endokrinními disruptory hlavně u rybožravých skupin – ať již kunovitých šelem, kytovců, ploutvonožců nebo ptáků. Norci američtí (*Lutrea vison*) z oblasti kanadských Velkých jezer nejsou schopni reprodukce [18]. V populaci vydry severoamerické (*Lutra canadensis*) na řece Columbia (státy Oregon a Washington, USA) je častý výskyt malformací reprodukčního traktu samců, zejména nedokonalého vývoje penisové kosti (bacula) a varlat. Silně přitom koreluje s kontaminací syntetickými látkami, především některými PCB, dioxiny a pesticidy [60]. Zvířata s nejvyšší koncentrací kontaminantů neměla varlata vůbec.

V sedmdesátých letech začali ornitologové v USA nacházet v některých hnízdech racků a rybáků snůšky pěti až šesti vajec namísto obvyklých dvou nebo tří. Příčinou, jak se posléze zjistilo, bylo, že se samice párovaly navzájem, namísto aby vytvářely páry se samci. V populaci byl totiž nedostatek samců schopných reprodukce. Laboratorní výzkum ukázal, že expozice DDT vede k feminizaci samců. Frekvence „homosexuálních“ párů samic je častější v místech významně kontaminovaných DDT. Podobné párování samic rybáků bylo nověji objeveno rovněž v lokalitách s vysokou mírou znečištění PCB. [61] Soudí se, že mechanismus, kterým tento jev pozorovaný na Velkých kanadských jezerech, v Kalifornii a kolem Seattle vzniká, je endokrinní disrupce při kontaminaci těla rodičů, která se projevuje u potomstva [62].

V některých případech je ale interpretace kauzálních souvislostí obtížná a trendy, které se zdají být důsledkem působení syntetických endokrinních disruptorů, mohou mít odlišnou příčinu. V 70. letech byly v lagunách dvou britských čističek odpadních vod nalezeny hermafroditní exempláře ryb. Podobně je vysoký podíl hermafroditních jedinců mezi plazivkami (*Harpacticoida*), koryši příbuznými buchankám, u výпустů odpadních vod ve Skotsku [63]. Tento objev vyvolal značné obavy o populace ryb v řekách, protože na některých úsecích voda vytékající z čističek tvoří často polovinu a někdy v suchých obdobích až 90 % i více průtoku. Výzkum potvrdil, že voda v řekách pod čističkami má u ryb estrogenní účinky: u samců způsobuje produkci vitellogeninu a abnormálně malou velikost gonád. Rovněž histologická analýza varlat u volně žijících populací plotice obecné (*Rutilus rutilus*) ukázala vysokou frekvenci výskytu hermafroditních jedinců ve znečištěných úsecích toků. [64] Odpadní vody ovšem obsahují množství různých chemických látek, které by za tento jev mohly nést odpovědnost. Původní hypotéza předpokládala, že endokrinním disruptorem jsou nonylfenol a další alkylfenoly. Ale podrobnější rozbor ukázal, že je mylná. Rozhodující roli pravděpodobně hrají přirozené lidské estrogeny a rezidua antikoncepčních pilulek pocházející z lidské moči, která do čističek přitéká kanalizací: jejich koncentrace v odpadu je dostatečná na to, aby zaznamenané biologické efekty vyvolala [65]. Ale v některých místech, kde významný podíl na čištěných odpadních vodách mají průmyslové zdroje, by se alkylfenoly mohly na reprodukčních abnormalitách rovněž podílet [64].

4.3. Exponované skupiny

Podobně jako u volně žijících živočichů, existují výsledky popisující biologické změny připisované účinku syntetických látek na endokrinní soustavu rovněž u postižených skupin lidí.

Klíčovou roli v diskusi o mechanismu působení endokrinních disruptorů sehrála historie už zmiňovaného diethylstilbestrolu (DES), farmaceutika vynalezeného koncem třicátých let a od poloviny čtyřicátých let předepisovaného především jako prevence spontánních potratů. Odhaduje se, že jen ve Spojených státech jej použilo 4,8 milionu žen, v Československu asi 63 000. V roce 1971 se v USA ukázalo, že mezi dcerami žen, které v těhotenství tento přípravek užívaly, se objevuje extrémně vysoká frekvence jinak mimořádně vzácného druhu rakoviny vagíny. Pozdější srovnání ukázalo, že existuje pozoruhodná korelace mezi počtem prodaných pilulek v jednotlivých letech a frekvencí případů o dvacet let později. [66] Další studie zjistily, že dcery jsou v nezvyklé míře postiženy řadou dalších vývojových abnormalit reprodukčního traktu. Podstatně méně výzkumů bylo provedeno na synech žen užívajících DES, ovšem rovněž u nich se objevuje neobvyklá četnost defektů pohlavních orgánů. [66] Podobné jsou výsledky u samců laboratorních myší a způsob, kterým poškození vzniká, odpovídá mechanismu předpokládanému u endokrinních disruptorů [174].

Podobnost účinku DES a environmentálních kontaminantů, které působí jako endokrinní disruptory, patřila mezi hlavní motivy úvah o souvislosti mezi vývojovými poruchami reprodukčních orgánů a znečištěním [1]. Zkušenost s tímto farmaceutikem například demonstrovala, že se nepříznivé dopady mohou projevit až u potomků a desítky let po aplikaci [66].

Další práce začaly ukazovat podobná postižení u skupin postižených přímo kontaminací syntetickými látkami z prostředí.

Studie ve Španělsku ukázala, že frekvence výskytu kryptorchismu podle obcí koreluje s lokální spotřebou pesticidů [67]. Autoři srovnávali archivní data o počtu dětí či adolescentů postižených touto vadou, kteří byli z jednotlivých municipalit přijati k chirurgickému zákroku v granadské oblastní nemocnici v letech 1980-1991, a obce zároveň rozdělili do kategorií podle spotřeby pesticidů. Výjimkou z korelace je samotná aglomerace Granady s prakticky nulovým ošetřením pesticidy, ale nejvyšší incidencí zákroků: tento jev autoři vysvětlují geografickou blízkostí nemocnice, která uměle zvyšuje zájem o přijetí právě zde, a případně vlivem jiných, podobně působících chemických látek, specifických spíše pro urbánní prostředí.

Součástí pravidelné stravy populace na pobřeží jezera Michigan (USA, Kanada) jsou ryby z místních úlovků kontaminované PCB. Jacobsonovi dlouhodobě sledují děti matek, které patří k této kohortě. Výsledky ve věku 11 let ukazují, že nejvíce zasažené děti trpí neurobehaviorálními poruchami: obtížněji udržují pozornost, mají slabší krátkodobou i dlouhodobou paměť, nízké hodnoty IQ jsou troj- a zaostávání ve čtení oproti stejné věkové skupině o dva roky dvojnásobné než u průměrných vrstevníků [68]. Zaznamenány byly rovněž motorické poruchy [27]. Data korespondují s vlivem PCB na účinek hormonů štítné žlázy, které během embryonálního vývoje hrají významnou roli při organizaci mozku. Lze proto oprávněně spekulovat, že zde existuje kauzální souvislost s touto endokrinní disrupcí zaznamenanou na molekulární úrovni.

V Nizozemsku srovnání dvou vzorků kojených dětí s novorozenci krmenými z lahve ukázalo, že kojení samo o sobě mělo pozitivní účinek na psychomotorické funkce. Ovšem pokud byl do statistického srovnání zařazen další faktor, expozice dioxinům a PCB v mateřském mléce, příznivý efekt kojení se snižoval, ačkoli nikoli ještě zcela stíral. [69]

Expozice DDE významně redukuje dobu laktace (schopnosti tvořit mateřské mléko) u kojících matek. Medián se u matek ze zkoumaného vzorku 229 žen v severním Mexiku snížil ze 7,5 na 3,0 měsíce v závislosti na nárůstu kontaminace mléka pesticidem z 0-2,5 ppm na 12,5 ppm [70]. Statistický trend se projevuje i po odečtení dalších faktorů, jako je počet dětí, která ta která matka už v minulosti odkojila.

Frekvence celkového výskytu rakoviny u dětí norských zemědělců odpovídá průměru běžné venkovské populace. Tento výsledek ale neplatí pro dva specifické případy: mozkové nádory a rakovinu varlat. Zde v některých regionech a u některých skupin potomci farmářů vykazují abnormálně vysoký výskyt, což by mohlo naznačovat souvislost se zvláštním rizikovým faktorem, možná expozicí pesticidům u rodičů [71].

4.4. Populační trendy

Není to ale biologický efekt v laboratorních podmínkách ani izolované projevy v několika exponovaných skupinách člověka i dalších živočichů, co činí schopnost některých chemických látek narušovat funkci hormonů závažným environmentálním fenoménem. Značnou pozornost získala zejména v souvislosti se spekulacemi, podle kterých s ní mohou souviset některé významné zdravotní trendy posledních desetiletí.

Dostupné údaje ukazují na rapidní růst frekvence některých poruch reprodukční soustavy v poválečném období. Už samotné tyto trendy jsou ale předmětem diskusí: data jsou často nedostatečná, nekonzistentní nebo přímo rozporná. Podle hypotéz předložených některými autory by jejich potenciální příčinou mohly být endokrinní disrupory.

V této části sumarizujeme údaje o jednotlivých trendech, které mohou s vlivem chemických látek na endokrinní soustavu souviset.

Klesající kvalita spermatu

Potenciálně zdaleka nejzávažnější z diskutovaných trendů je podezření na klesající kvalitu spermatu u mužů v průmyslových zemích.

Začátkem 90. let Carlsen et al. publikovali metaanalýzu dat o kvalitě spermatu téměř 15 000 mužů z více než 60 studií publikovaných od roku 1938 [72]. Výsledky ukazovaly na signifikantní trend postupně se snižující hustoty spermií: z průměrné hodnoty 113 miliónů/ml (rok 1940) na 66 miliónů (1990), tedy asi o 40 procent. Zároveň se zvýšila frekvence případů velmi nízké hustoty (20-40 miliónů/ml), zatímco případů s hustotou vysokou (přes 100 miliónů/ml) zřetelně ubylo.

Práce vyvolala značné kontroverze. Několik kritiků poukázalo na nevyhnutelná rizika podobné metaanalýzy i některé metodické nedostatky této konkrétní studie: variabilitu dat i jejich zpracování, použitou statistickou metodu aj. [26]. Dílčí lokální studie v některých případech dlouhodobý pokles kvality spermatu potvrdily ve Skotsku [73], Paříži [74] a na dalších místech, jinde neukázaly žádný trend [75] [76], nebo dokonce zaznamenaly mírný nárůst [77]. Debatě předcházely také další studie ze 70. a 80. let, rovněž ukazující poklesy, ale metodicky problematické [7]. Výsledky jsou tedy přinejmenším konfliktní. Mohly by ukazovat na geografické rozdíly [16], možná způsobené environmentálními faktory [75] včetně rozdílu mezi urbánními a rurálním prostředím [7].

S cílem vyřešit většinu sporných problémů zadal americký National Research Council studii, která původní práci ověřila a kontrolovala přitom vliv různých statistických metod, sběru dat a dalších populačních i jiných faktorů [78]. Výsledky potvrdily signifikantní snížení kvality spermatu v Evropě a USA s tím, že evidentně existují značné geografické rozdíly v hustotě i trendech. Při kontrolní analýze pro další faktory, které by podle kritiků mohly pokles vysvětlovat, byl trend ještě zřetelnější.

Stejná skupina autorů tento výsledek ověřila v další analýze, publikované v roce 2000 [79]. Z původního vzorku, zpracovaného Carlsenem et al., vyloučili několik problematických studií a naopak doplnili 47 dalších

prací, které v literatuře našli. Poté opět provedli řadu statistických analýz, které měly ověřit správnost výsledků a odstranit případný vliv jiných faktorů, než jsou změny v čase. Závěry se velmi podobají předchozím a potvrzují je:

„Průměrný pokles počtu spermií se oproti tomu, o kterém původně referovali Carlsen et al., prakticky nezměnil. Také sklony křivek byly u třech geografických skupin [do kterých analyzované studie rozdělili] podobné těm, jež jsme popsali dříve...Z nové analýzy lze usuzovat, že původně popsané trendy [poklesu kvantity spermií] pokračovaly přinejmenším do roku 1996.“

Celková evidence tedy ukazuje na zřetelný pokles kvantity spermií u mužů v některých průmyslových zemích během posledních pěti desetiletí s tím, že existují podstatné geografické rozdíly. Kontrolní analýzy nepotvrdily, že by výsledky byly způsobeny vlivem jiného faktoru na statistické zpracování, a naopak podporují původní závěry. Je tedy adekvátní s tímto trendem pracovat jako s reálnou, poměrně pravděpodobnou možností.

Kvantitativní úbytek spermií ovšem nemusí nutně znamenat sníženou fertilitu, protože se projevuje až při výrazněji menším množství. Faktory pro plodnost podstatně důležitějšími jsou motilita (pohyblivost) spermií a další kvalitativní vlastnosti [57]. Případnou souvislost prozatím zkoumala jen jediná studie, která určitou korespondenci mezi oběma jevy potvrdila [26]. Koncentrace spermií u finských mužů je podstatně vyšší než v britské populaci – a stejně tak ve Finsku zaznamenali signifikantně méně případů neplodnosti než ve Velké Británii [80].

Pokud se ale trend nezmění, může koncentrace v dohledné časové perspektivě u významné části populace dosáhnout kritické hladiny. Hranice, od které se kvalita spermatu začíná projevovat sníženou plodností, činí podle různých studií asi 40 nebo 48 miliónů spermií/ml [81].

Další poruchy reprodukčního traktu u mužů

Klesající kvantita spermií je patrně nejvýznamnější, ale nikoli jediný závažný trend. Globálnímu hodnocení většinou brání nedostatek údajů, ale data z některých zemí naznačují pravděpodobně rostoucí výskyt některých dalších poruch mužského reprodukčního traktu.

Rakovina varlat: Kavlock et al. označují zvyšující se počet případů rakoviny varlat v západních zemích za „nejpřesvědčivější doklad všeobecného zhoršování mužského reprodukčního zdraví“ [18]. Toto onemocnění je nejčastějším druhem rakoviny u mladých mužů v průmyslovém světě [82]. V Dánsku postihuje 1 % populace [7].

Za poslední čtyři dekády se frekvence tohoto onemocnění evidentně zvyšuje v řadě evropských zemí, severní Americe i jinde [7]. Počet případů u mužů mladších 50 let roste o 2-4 % [7]. Ve státech kolem Baltského moře se v druhé polovině dvacátého století zvyšoval o 2,3-3,4 % (nordické země) až 5 % (Polsko a Německo) ročně [83], v USA o 2,3 % [21]. V Anglii a Walesu se v letech 1979-91 zvýšil o 55 % [84]. Za poslední čtyři dekády celková četnost vzrostla asi o 60-70 % [26]. Jsou přitom zřetelné geografické i rasové rozdíly. Protože jde o nemoc vyskytující se převážně u mladých mužů, není příčinou statistických změn prodlužující se délka života [41]. Ve většině zemí, včetně České republiky, ovšem i přes rostoucí četnost díky lepší lékařské péči klesá úmrtnost na toto onemocnění [85].

Kryptorchismus: dílčí data naznačují postupný nárůst počtu případů mužů s kryptorchismem, vývojovou poruchou sestupu varlat, která u postižených zůstává v břišní dutině, kde během embryonálního vývoje vznikají. V současnosti činí asi 3 % populace [86].

Klasicky je citováno srovnání tří podrobných studií, které ukazuje, že oproti Londýnu v polovině 50. let byla četnost této poruchy v Oxfordu druhé poloviny 80. let téměř dvojnásobná, zatímco v New Yorku přibližně stejná [26] [57]. Vypovídací schopnost prací z různých lokalit je ovšem velmi pochybná. Ale další dílčí data potvrzují nárůsty m.j. v Anglii, Walesu a Skotsku [7] [67] [72]. V USA činí 1,6 % ročně, v Kanadě dokonce 3,5 % [87]; ve Velké Británii se mezi roky 1970 a 1987 počet případů zvětšil na dvojnásobek [23]. V některých případech je ale rovněž zde sporná validita dat, neboť například není jasné, zda mění se počet registrovaných operací vypovídá skutečně o přibývajících četnostech samotné poruchy, nebo pouze zákroků. Navíc výsledky z dalších zemí nejsou podobně jednoznačné [87].

Hypospadie: několik studií ukazuje podstatný nárůst případů hypospadie, další malformace, která se projevuje abnormálně umístěným vývodem močové trubice. V USA činila frekvence začátkem 90. let asi 1 případ

na 125 novorozených chlapců [88]. Ovšem v literaturou udávané četnosti jsou poměrně dramatické rozdíly – až o dva řády –, způsobené diagnostickými kritérii (rozdíly v definici poruchy), místními podmínkami i etnickým původem [57].

Počet případů ve Spojených státech se v letech 1968-1993 zvýšil zhruba na dvojnásobek [89]. Zvyšující se četnost byla zaznamenána také v Anglii a Walesu, Maďarsku, Švédsku, Norsku a Dánsku, chyběla ve Finsku, Španělsku, na Novém Zélandě, v Austrálii a Československu [7].

Rakovina prostaty: zvyšuje se rovněž počet případů rakoviny prostaty [90]. V Kanadě v letech 1970-1990 roste o 3 % za rok [91], ve Spojených státech o více než 5 procent [21]. Colbornová et al. ve svém klasickém článku považují také tento trend za potenciálně související s výskytem hormonálně aktivních látek v prostředí [23].

Souvislost vývojových poruch s kontaminací

V průběhu posledního zhruba jednoho desetiletí řada autorů spekovala o souvislosti mezi těmito vývojovými poruchami a kontaminací chemickými látkami. Rapidní růst početnosti – o desítky až stovky procent během několika dekád – různých poruch v řadě zemí zároveň naznačuje, že příčinou nejsou genetické vlivy; vysvětlení trendů musíme proto hledat mezi environmentálními faktory nebo změnami životního stylu [29]. Důvodem není ani vyšší kvalita sběru dat [21].

S hypotézou o souvislosti mezi environmentální kontaminací endokrinními disruptory a poruchami reprodukčního traktu u mužů přišli Sharpe a Skakkebaek v roce 1993 [92]. Události klíčové pro normální vývoj samčího reprodukčního traktu probíhají v raných fázích embryogeneze a důležitou roli při nich hrají Sertolliho a Leydigovy buňky ve varlatech (viz kapitola 2.3.). Přímé i nepřímé narušení jejich funkce a počtu změnou hladinou hormonů může způsobit vývojové poruchy, rakovinu i úbytek spermií. Vysvětlení poruch tímto mechanismem je nyní běžně považováno za nejen plausibilní, ale rovněž věrohodné. Podle úvodníku *British Medical Journal* „*názor, že tyto trendy [zvyšující se frekvence poruch] jsou reálné a souvisí s environmentálním znečištěním, získává na mezinárodní důvěryhodnosti*“ [93].

Hypotézu navíc podporují laboratorní data a údaje ze skupin vystavených chemickým látkám s endokrinně disruptivními účinky. Neúplné doklady naznačují, že embrya v děloze nadměrným dávkám estrogenu zvyšuje riziko rakoviny varlat [82]. Aplikace DES během těhotenství ženy zvyšuje pravděpodobnost této choroby u syna [92] i malformací genitálií u mužů [16]. Inhibice funkce androgenního receptoru během embryonálního vývoje často vede ke vzniku kryptorchidismu a hypospadie [94]. Statisticky nejednoznačné výsledky naznačují možnou souvislost mezi koncentrací DDE v krvi matky a rizikem výskytu hypospadie i kryptorchidismu u syna [95]. Hypospadie je u laboratorních zvířat způsobována expozicí několika pesticidů – DDE, linuronu, vinclozolinu, procymidone – a průmyslových chemikálií, které všechny spojují antiandrogenní vlastnosti [88]. Expozice laboratorních potkanů butylbenzenftalátu a oktylfenolu snižuje velikost varlat i denní produkci spermií [96]. Koncentrace PCB a dalších organochlorových sloučenin (a podle některých studií rovněž užívání DES matkou během těhotenství, ačkoli zde jsou výsledky konfliktní) negativně koreluje s koncentrací spermií [81]. Další podobné výsledky citujeme v kapitole 4.3. Na druhou stranu nebyla nalezena regionální korelace mezi velikostí předpokládané historické kontaminace PCB či dioxiny a výskytem rakoviny varlat [27].

Společnou příčinu vývojových poruch a rakovin reprodukčního traktu u mužů indikuje rovněž jejich vzájemná asociace. Nižší kvantita spermií je rizikovým faktorem pro rakovinu varlat, tedy se vyskytuje abnormálně často u lidí s touto chorobou [97], stejně tak hypospadie i neplodnost [29]. Pravděpodobnost, že budou trpět kryptorchismem, je u pacientů s rakovinou varlat čtyřnásobná oproti průměru [26].

Někteří autoři soudí, že nízká kvalita spermatu i častý výskyt rakoviny varlat, kryptorchismu a hypospadie jsou symptomy společné poruchy označované testicular dysgenesis syndrome (TDS) [98]

Studie členů dánského sdružení ekologických zemědělců, kteří nepracují s pesticidy a pravděpodobně také často konzumují své produkty, zjistila, že ve srovnání se třemi kontrolními skupinami dělníků (tiskaři, elektrikáři a dělníci v metalurgii) mají signifikantně vyšší kvantitu spermií [99]. K podobným závěrům došli i výsledky testů, které tyto sedláky srovnávaly se vzorkem zaměstnanců letecké společnosti, reprezentujícím běžnou populaci (mechanici, úředníci, stewardi, počítačové technici). Farmářům, kteří minimálně čtvrtinu svého jídla vaří z biopotravin, byla naměřena o 43 % vyšší koncentrace spermatu [100]. Synové žen, které pracují

v zahradnictví (tedy povolání spojeném s častou aplikací pesticidů), jsou abnormálně často postiženi kryptorchismem [101]. Výzkum, podle kterého výskyt stejné poruchy ve Španělsku koresponduje s místní spotřebou pesticidů [67], podrobněji diskutujeme v kapitole 4.3.

Nicméně ačkoli je vysvětlení rozšiřujících se poruch reprodukčního traktu u mužů působením endokrinních disruptorů běžně respektováno, stále se ještě omezuje na propracovanou hypotézu, kterou pouze podporuje – avšak nedokazuje – dílčí evidence. Chemický průmysl i někteří další autoři ji zpochybňují nebo poukazují na nedostatky či nejasnosti v dokladech [102] [65]. Jako s takovou je třeba s ní zacházet.

Poruchy a onemocnění reprodukčních orgánů u žen

Poruchy reprodukčního traktu u mužů jsou nejvíce zkoumaným a diskutovaným, nikoli však jediným předpokládaným důsledkem expozice endokrinním disruptorům na lidské zdraví.

Rakovina prsu: Karcinom prsu je zejména v průmyslových zemích jedna z nejčastějších forem rakoviny u žen [41], v USA vůbec nejvýznamnější [18]. V zemích Evropské unie výskyt této choroby dlouhodobě roste [103]. Podobný trend existuje také v Asii, je ale podstatně slabší než v Evropě či Severní Americe [82].

Nárůst přitom není způsoben pouze lepší diagnostikou [18]. Doposud známé rizikové faktory mohou nést odpovědnost jen za 30-50 % růstového trendu [27]. Někteří autoři navrhli hypotézu o vlivu endokrinních disruptorů [104] [82] [105]. Podporuje ji navíc skutečnost, že mnohé z nich, například DDT, PCB i další látky, jsou silně lipofilní (váží se na molekuly tuku, na které je prsní tkáň bohatá) a bioakumulativní, což přispívá ke karcinogenním účinkům [27].

Výsledky studií, které se zabývaly souvislostí mezi kontaminací PCB či DDT a rakovinou prsu, jsou rozporné: některé ukazují na korelaci, stejně jako v případě pesticidu lindanu, jiné však nikoli [82]. Většinou ale pracují s koncentrací těchto látek v krvi, která ovšem může být 250-1000 násobně nižší než v tkáni prsu [106], při posouzení této lokální tkáně jsou výsledky, alespoň v případě DDE, přesvědčivější [82]. DDT a PCB také nepatří optimální modely pro ověřování souvislosti mezi rakovinou prsu a narušováním funkce hormonů kontaminanty [18]. Dioxiny a fytoestrogeny mohou díky své antiandrogenní aktivitě působit preventivně [27].

Za zmínku v této souvislosti stojí, že dílčí data naznačují mírný nárůst četnosti případů (velmi vzácné) rakoviny prsu u mužů v Dánsku během posledních několika dekád – ve Švédsku, Norsku a Finsku ale žádný podobný trend nebyl zaznamenán [7] [57].

Rakovina vaječníku: četnost rakoviny dalšího orgánu silně ovlivňovaného hormony, vaječníku, se v USA mezi začátkem 70. a 90. let mírně – o několik procent – zvýšila [18]. Není ovšem jasné, nakolik tento nepříliš dramatický rozdíl ovlivnila kvalitnější diagnostika.

Endometrióza: porucha, při které se tkáň, jež za normálních okolností pokrývá povrch dělohy, během vývoje přesunuje na jiné místo těla – například do vaječníku, vejcovodů, močového měchýře nebo střeva. Defekt způsobuje bolest, silné krvácení, neplodnost a další problémy. V USA jí trpí 10 % žen v reprodukčním věku [107].

Není jasné, co tuto doposud málo prozkoumanou chorobu způsobuje. Ovlivňování děložní tkáně hormony naznačuje, že by příčinou endometriózy mohly být chemické látky narušující jejich funkci. Při pokusech s opicemi makaky rhesusy (*Macaca mulatta*) byla objevena možná asociace mezi kontaminací dioxiny a endometriózou [107]. Podobně je známa souvislost s hladinou PCB [2].

Studie univerzity v Albany, publikovaná v roce 2001, zkoumala případy endometriózy v místech s významnou kontaminací některými endokrinními disruptory v americkém státě New York [108]. Zjistila jejich signifikantní nárůst při srovnání s populací ve zbytku státu.

Snižující se začátek puberty: studie naznačují, že se snižuje věk, ve kterém ženy dospívají. Potvrzují to mimo jiné data ze Spojených států [109]. Ve středoevropských zemích se věk dospívání žen snižuje o tři měsíce každou dekádu [110]. Rovněž zde někteří autoři spekulují o možné souvislosti s kontaminací endokrinními disruptory. Expozice bisfenolu-A snižuje věk, ve kterém dosahují dospělosti samice laboratorní myši [111]. Stejný efekt mají i další syntetické chemikálie, například vinclozolin a některé další pesticidy (viz kapitola 4.1.).

Změny poměru pohlaví

V posledních desetiletích dochází v průmyslových zemích k mírné, přesto však pozorovatelné změně poměru mezi počtem narozených chlapců a dívek. Za normálních okolností se rodí o něco přes jedno promile více mužů než žen. Studie z různých zemí ukazují, že tato převaha mužů mezi novorozeňaty se snižuje.

V Dánsku se od šedesátých let podíl snížil z 0,516 na 0,513 [112], stejně tak v Nizozemsku [113]. Podobné poklesy lze od padesátých let sledovat rovněž v USA a Kanadě [114]. Studie 29 států z několika kontinentů ukázala zřetelnou převahu zemí, ve kterých je tento trend viditelný [26].

Rovněž tento fenomén někteří autoři přičítají endokrinním disruptorům. Možným mechanismem by mohly být změny hladiny gonadotropinu v době ovulace [26]. Rodičům zasaženým dioxiny při těžké chemické havárii v italském Sevesu v roce 1976 se v pozdějších letech narodilo 346 dcer a 328 synů, takže mezi dětmi je nepřírodně mnoho dívek [115]. Navíc i mezi příslušníky této exponované skupiny roste pravděpodobnost narození dcer se stoupající koncentrací TCDD v krvi otců. Mezi muži, kterým bylo v době nehody méně než 19 let, činí tento poměr 81: 50. Dávky, kterými byli zasaženi, jsou podobné množství, jež způsobuje poruchy epididymu u laboratorních potkanů.

Mužům z Tchaj-wanu, kteří byli v roce 1979 náhodně kontaminováni PCB, se ve srovnání s kontrolní skupinou srovnatelných, ale nekontaminovaných lidí rodí abnormálně málo synů [116]. Platí to však pouze pro ty, kteří byli v době zasažení znečištěním mladší 20 let.

5. Environmentální relevance

Chemickým látkám, které narušují funkci hormonů, jsou lidé běžně vystaveni v potravinách, vodě a spotřebním zboží, v okolním prostředí i na různých pracovištích řady profesí.

Rozhodující roli přitom hrají potraviny, které jsou hlavním zdrojem expozice endokrinním disruptorům [81]. Obsahují především rezidua pesticidů, ve velkých objemech užívaných k ošetřování zemědělských plodin. Endokrinně účinné pesticidy používané v českém zemědělství analyzujeme v kapitole 6. Každoročně se na polích či v sadech použijí stovky tun těchto látek, včetně endosulfanu, atrazinu či vinclozolinu. Nově se například ukazuje, že běžně užívaný pesticid glyfosát (známý pod obchodním označením RoundUp) zřejmě brání produkci steroidních hormonů: narušuje syntézu proteinu, který v ní hraje důležitou roli [117].

Samotné zemědělské suroviny ovšem nepředstavují jediný zdroj reziduí v potravinách. Obaly mohou obsahovat bisfenol-A, užívaný rovněž při výrobě polykarbonátových dětských lahví, ftaláty nebo styreny. Potrava je také hlavní cesta, kterou se do těla dostávají látky, které nekontrolovaně kontaminují prostředí – mimo jiné kadmium, dioxiny emitované z hutí, spaloven odpadu či topenišť a zbytky PCB i dnes už zakázaných pesticidů, jako je DDT nebo aldrin. Odhaduje se, že v případě perzistentních organochlorových sloučenin, mezi které patří řada endokrinně aktivních látek, se na celkové expozici lidského organismu potraviny podílejí zhruba 80 procenty [16].

Lidské tělo navíc kontaminují i jiné zdroje než potrava. Mezi endokrinní disruptory patří řada materiálů používaných při výrobě spotřebního zboží. Ftaláty se užívají jako změkčovadlo v PVC, obsaženém v dětských hračkách či stavebních materiálech, i jako rozpouštědlo v kosmetice. Rozpouštědlem, stejně jako aditivem některých plastů, jsou alkylfenoly. Bromované retardéry hoření se nacházejí v plastových součástech televizorů nebo počítačů.

V blízkosti důležitých zdrojů znečištění se dioxiny mohou do těla dostat také dýcháním. Alkylfenoly se s odpadními vodami některých chemických továren dostávají do řek. Test dvaceti syntetických látek obsažených v odpadu z kanalizace ukázal, že polovina z nich interaguje s estrogenním receptorem [118]. Řada dělníků přichází při výrobě do styku se endokrinními disruptory v surovinách, materiálech i odpadech, zemědělci jsou vystaveni zvýšené expozici pesticidům.

Někdy není ani jasné, odkud kontaminace pochází. Ukázal to případ tris-4-(chlorfenyl)metanu a tris-4-(chlorfenyl)metanolu, dvou syntetických látek nacházených v mořském prostředí, které imitují estrogen; vědci však nevědí, co je jejich zdrojem, a spekulují o několika možných příčinách znečištění [119].

K šíření kontaminace přispívají také další vlastnosti některých z těchto látek. Řada z nich je velmi stabilní. To jim umožňuje migrovat na velké vzdálenosti od místa, kde byly vypuštěny do prostředí. Běžná je proto kontaminace lidí i zvířat v Arktidě nebo organismů v oceánech tisíce kilometrů od zdrojů znečištění. Podobně se dostávají daleko po jednotlivých článcích potravního řetězce.

Bioakumulativní látky, především DDT a PCB, se hromadí v lidském těle. Příčinou je jejich schopnost rozpouštět se v tukcích: ukládají se v tukových buňkách. Při hladu, stresu nebo v těhotenství se zásobní tuk rozpouští a kontaminanty se spolu s ním opět dostávají do krve.

Reálná míra rizika závisí na komplikované kombinaci různých faktorů, které expozici ovlivňují a míru zdravotního poškození zvyšují i snižují. Axelrodová et al. k tomu poznamenávají:

„Je stále evidentnější, že fáze vývoje (respektive kritický okamžik, kdy k expozici dochází) a míra, do jaké se dávka absorbuje, může být pro určení biologického významu dané expozice dokonce významnější než celkové množství... Je čas na nové paradigma, které bude brát v úvahu, že některé případy rakoviny, vrozených vad a vývojových defektů mají příčinu v běžné expozici [chemickým látkám], ke které dochází v raných stádiích života.“ [175]

5.1. Efekt při expozici nízkým dávkám

Široká environmentální expozice endokrinně disruptivním látkám je nepochybná. Známý jsou rovněž chemické i biologické mechanismy, kterými tyto chemické sloučeniny mohou narušovat funkci hormonů. Některé epidemiologické trendy vyvolávají podezření, že je způsobuje účinek těchto kontaminantů, což podporují výsledky laboratorních testů i údaje o projevech u silně exponovaných skupin živočichů a člověka. Ale je hladina těchto látek v prostředí natolik vysoká, aby teoreticky a laboratorně ověřené mechanismy skutečně vyvolávala?

Otázka expozice environmentálně relevantním dávkám patří mezi nejvíce kontroverzní a zároveň nejzávažnější problémy související s účinky chemických látek na endokrinní soustavu. Ukazuje se totiž, že tyto efekty se pravděpodobně v některých případech diametrálně rozcházejí s konvenčním toxikologickým paradigmatem. Debatu o účinku endokrinních disruptorů při nízkých dávkách vyvolaly v první řadě dvě práce skupiny vedené Frederickem vom Saalem z missouriské státní univerzity z roku 1997. Samci laboratorních potkanů, kterým během embryonálního vývoje podávali DES, měli abnormálně zvětšenou prostatu už při extrémně nízkých dávkách (0,02 nanogramu na gram tělesné váhy a den) a především závislost účinku této látky, stejně jako hormonu estradiolu, na množství nesledovala lineární křivku [120]. Efekt pozorovaný při nízké dávce se tedy neprojevil u zvířat, která dostala dávku vyšší. Studie stejných autorů demonstrovala obdobný výsledek rovněž u bisfenolu-A: samci, kteří byli během embryonálního vývoje vystaveni dávkám 2 nebo 20 mikrogramů/kg těla matky/den, měli v šestém měsíci signifikantně zvětšenou prostatu [121].

Tyto výsledky jsou důležité z několika důvodů. Ukázaly, že se endokrinně disruptivní látky mohou projevovat při environmentálně relevantních dávkách – tedy v množství, kterému může být člověk v prostředí reálně vystaven. Bisfenol-A se projevuje negativními zdravotními účinky při dávce 2 mikrogramy/kg/den (nižší dávky autoři nepodávali), což u dítěte o hmotnosti 25 kilogramů odpovídá dennímu příjmu 50 mikrogramů. Přitom 50 ml tekutiny ze zeleninové konzervy při analýze obsahovalo až 23 mikrogramů bisfenolu-A [122]. Sliny odebrané hodinu po aplikaci obsahovaly v různých vzorcích 90-930 mikrogramů bisfenolu-A [123]. Lidské tělo tedy v běžném životě může bez obtíží přicházet do styku s dávkami schopnými vyvolat negativní zdravotní efekt. NOEL (hladina, při které látka nevyvolává žádný biologický účinek) byla sdružením amerických výrobců plastů, Society of the Plastics Industry, odhadnuta na 50 mg/kg/den, tedy 25 000 násobně více [121]. Ověření účinku na hormony tedy ukazuje, že organismu škodí dávky nesrovnatelně nižší než ty, které klasická toxikologická analýza stanoví za bezpečné.

Tyto výsledky odpovídají skutečnosti, že hormony působí při extrémně nízkých koncentracích a biologický efekt obvykle vyvolává pouze velmi malá změna množství signální molekuly v krvi.

Dalším důsledkem těchto prací je ovšem „postupně se vyvíjející změna paradigmatu“ v toxikologii [124], způsobená „zřejmou absencí spodního prahu [účinku] pro některé hormonální reakce“ [125]:

„Klasická toxikologie předpokládá, že existuje bezpečná dávka, hladina, při níž příslušná látka nevyvolá poškození, a to díky obranným mechanismům těla. Ale...zdá se, že v případě hormonů takový práh za některých okolností neexistuje...Klasická toxikologie předpokládá, že biologická reakce [organismu] se vždy zvětšuje v závislosti na zvyšující se dávce.“ [125]

Výsledky vyplývající z výzkumu s potkany exponovanými DES a estradiolu jsou ovšem s touto teorií v rozporu. Křivka závislosti biologického efektu na dávce chemické látky není lineární, ale má tvar obráceného „U“. Největší reakci organismu vyvolává střední množství estrogenně aktivního přípravku, zatímco při nižší i vyšší dávce se účinek snižuje. Ve fyziologii není takový jev zcela neobvyklý, ovšem vůbec s ním nepočítají standardní postupy testování účinku environmentálních kontaminantů [120]. Důsledky proto nejsou pouze teoretické. Právě na předpokladu, že vliv klesá s dávkou a že existuje minimální hranice, pod kterou už nedochází k poškození organismu, je postaven princip regulace chemických látek. Pokud experimenty naleznou určitou hladinu, kde nezaznamenají negativní účinky, stanoví se podle ní expozice považovaná za maximální únosnou. Protože ale při narušování funkce hormonů nemusí lineární závislost platit, může takový postup přehlédnout významné negativní účinky při daleko nižších dávkách.

Podobně příjem bisfenolu-A březí matkou se na tělesné hmotnosti laboratorních potkanů podepisuje více při nižší dávce než při dávce vyšší [126].

Tím závažnější byly kontroverze, které tyto práce vyvolaly. Autorům z laboratoří společnosti Shell se nepodařilo výsledky Nagela et al., ukazující na účinek velmi nízkých koncentrací bisfenolu-A, zopakovat [127]. Ale další práce na pittsburghské univerzitě původní výsledky prakticky potvrdila: účinky bisfenolu-A značně zvětšují velikost prostaty při 50 mikrogramech/kg/den [128]. Rovněž vědecký panel ustavený vládními institucemi v USA uznal původní výsledky za „*důvěryhodné doklady*“ účinků při nízkých dávkách. Protože další věrohodné studie nedošly ke stejnému závěru, „*není přesvědčen*“, že představuje „*obecné nebo reprodukovatelné zjištění*“ [129].

Zvětšování prostaty není jediným negativním účinkem nízkých koncentrací bisfenolu-A. Expozice 50 mikrogramů/kg/den rovněž snižuje hmotnost epididymu (vývodných cest varlete) laboratorních myší – nemá však vliv na velikost nebo hmotnost varlat [128]. Samice stejných zvířat vystavené prenatálně 2,4 mikrogramům na kilogram pohlavně dospívají signifikantně dříve než kontrolní skupina – klesá tedy věk, ve kterém začíná puberta [111].

Případy DES a bisfenolu-A však nejsou specifickou výjimkou. Podobný jev byl potvrzen u řady dalších syntetických chemikálií včetně některých pesticidů. Fungicid vinclozolin, který blokuje účinek androgenů, už při nejnížší zkoumané prenatálně podávané dávce, 3,125 mg/kg/den, způsobuje u samců potkanů abnormální polohu genitálií a vzácně i tvorbu struků, které se u kontrolní skupiny vůbec nevyskytují [130]. Od 6,25 mg/kg/den se signifikantně snižuje hmotnost prostaty, při 50 mg/kg/den byly struky zaznamenány už u většiny pokusných zvířat a kvantita spermií poklesla o 90 %. Standardní studie, které nezkoumaly účinky způsobené narušením funkce hormonů, označovaly za LOEL (dávka, která představuje spodní hranici účinku) 100 mg/kg/den [130]. Dva ve většině průmyslových zemí již zakázané pesticidy, DDT a hexachlorocyklohexan, způsobují u laboratorních myší estrogenními účinky podmíněné změny při koncentracích odpovídajících množství pravidelně nacházeném v krvi běžné populace – 18 ng/ml u DDT a 42 ng/ml HCH [131]. Lindan v koncentracích, které se běžně nacházejí v reprodukčních orgánech průměrných, nijak zvláště nekontaminovaných žen, snižuje schopnost spermií oplodnit vajíčka [132]. Mechanismem, který tento účinek způsobuje, je narušování funkce progesteronu, ženského pohlavního hormonu.

Makakové krmení směsí PCB v dávkách 7,5 mikrogramu/kg/den v psychologickém testu reagovali odlišně než kontrolní skupina – pravděpodobná interpretace je, že se rutinní reakci na zadaný úkol učili pomaleji [133]. V dalším testu však nebyl mezi oběma skupinami zřetelný rozdíl a podle autorů „*interpretace výsledků není jednoznačná*“.

Arzen narušuje funkci receptoru glukokortikoidu, hormonu, který kontroluje řadu fyziologických procesů, při 10 ppb [40]. Tato koncentrace v buněčném jádře selektivně brání přepisu genetické informace z DNA, kterou právě glukokortikoid vyvolává.

Pesticid endosulfan narušuje vývoj žláz, které produkují feromon (signální látka) zajišťující komunikaci mezi samci a samicemi čolků [134]. Samice mají zmenšené žlázy a sníženou úspěšnost páření už při 5 ppb. Přitom americký zákonný limit na koncentraci endosulfanu v povrchových vodách činí 74 ppb, v potravinách je přípustných dokonce 0,1 až 2 ppm – tedy bezmála tisícinásobně větší koncentrace. Žádné další fyziologické změny nebyly pozorovány.

Účinek velmi nízkých dávek estradiolu a oktylfenolu u potkanů narušuje vývoj nervových buněk hypothalamu (podvěsku mozkového), který hraje důležitou roli v regulaci hormonů v těle [135]. Efekt se projevuje už při 1 ppt (estradiol), respektive 10 ppt (oktylfenol). Expozice nízkým koncentracím těchto látek tedy může měnit vývoj důležitých částí mozku. Křivka vztahu mezi dávkou a velikostí účinku ukazuje, že závislost také v tomto případě není konstantní (monotónní) a z účinku velké dávky tedy nelze usuzovat, že efekt dávky nízké bude menší.

Laboratorní potkani prenatálně vystavení jednotlivé dávce dioxinů ve výši 20, 60 a 160 ng/kg jsou méně úspěšní v psychologických testech [136]. Autoři odhadují, že ke snížení úspěšnosti zvířete v jednoduchém behaviorálním experimentu o deset procent postačuje expozice kolem 10 ng dioxinu na kilogram tělesné hmotnosti. Kontaminace rovněž vede ke zvýšení tělesné hmotnosti, ovšem závislost na množství není konstantní: při 60 ng/kg potomci mají větší hmotnost než ti, kteří byli vystaveni 180 ng/kg, i než kontrolní skupina.

Sheenhan et al. přidávali po jedné dávce estradiolu do čerstvě nakladených vajec želvy nádherné (*Trachemys scripta elegans*) [137]. Při nejnižším podávaném množství, 40 ng/kg, se pohlaví 14 % embryí změnilo ze samců na samice. Křivka závislosti mezi dávkou a účinkem ukázala, že není žádné prahové množství konta-

minace, pod kterým by se tento efekt neprojevoval. Účinek vyvolává již přirozená koncentrace hormonu, která v organismu je. Přidání jakéhokoli dalšího množství látky se stejným projevem – ať již estradiolu, nebo syntetické sloučeniny, která estrogen imituje – tedy efekt už jen posiluje.

Atrazin způsobuje částečný hermafroditismus samců žáby drápatky vodní (*Xenopus laevis*) už při dávce 0,1 ppb [138]. Redukce svalstva hrtanu, které je u žabích samců mimořádně důležité pro sexuální chování, byla při 1 ppb pozorována u 80 % exponovaných samců. Pětinu jedinců tvoří hermafroditi s vyvinutými varlaty i vaječníky. Příčinou je patrně zvýšení hladiny aromatázy, enzymu, který katalyzuje chemickou reakci měnění testosteronu na estrogen. Při 25 ppb se hladina testosteronu u těchto samců snížila na desetinu. Větší koncentrace zvyšuje rovněž množství estrogenu v těle pulců a u samců se působením samičího pohlavního hormonu objevuje více samičích znaků. V agrárních regionech USA se koncentrace atrazinu v povrchové i podzemní vodě běžně pohybují v desítkách ppb. V minulosti zde bylo nalezeno neobvyklé množství feminizovaných samců místních druhů žab. Dokonce v místech, kde se tento prostředek nepoužívá, byly ve srážkách nalezeny jeho koncentrace přesahující 1 ppb.

Ovšem kontroverze podobné té, která provázela bisfenol-A, se objevily také u dalších látek. Rovněž v případě butylbenzenftalátu a nonylfenolu autoři z akademických pracovišť objevili endokrinně disruptivní účinky při velmi nízkých koncentracích, avšak práce laboratoří průmyslových společností je nepotvrdily [139]. V případě snížené hmotnosti varlat po expozici potkanů oktylfenolu se za specifických biologických podmínek (v laboratoři řádově měsíce po dokončení experimentu začala klesat hmotnost varlat i u kontrolní skupiny) výsledek nepodařilo reprodukovat ani autorům původní práce [140].

5.2. Další faktory ovlivňující účinek

Debatu o účinku malých koncentrací endokrinně disruptivních sloučenin ale komplikuje několik dalších faktorů:

Rozdíly v estrogením efektu

Skutečnost, že některé látky imitují hormony, neznamená, že musí mít srovnatelný efekt. Schopnost testovaných chemických látek s estrogením účinkem vázat se na příslušné buněčné receptory je ve srovnání s estrogeny 1 000-1 000 000krát nižší [16]. Rozdíl mezi potencemi estradiolu či estriolu a bisfenolu-A je 10 000násobný, v případě oktylfenolu a nonylfenolu ještě o řád větší [141].

Rozdíly ve vazbě na proteiny

Přirozené hormony se v krvi vážou na proteiny globulin a albumin. Většina (přes 90 % estrogenu [16]) molekul hormonu se proto účinku na cílové buňky – a tedy ani příslušného biologického efektu – neúčastní. Účelem tohoto mechanismu je regulovat a omezovat účinek hormonů v buňkách. Naproti tomu syntetické látky mají často podstatně nižší schopnost vázat se na tyto proteiny. Podíl volných molekul, které mohou v těle účinkovat, na celkovém množství látky v krvi je tedy podstatně větší [142]. To znamená, že ke stejnému efektu je potřeba podstatně méně environmentálního endokrinního disruptoru než pravého hormonu (alespoň pokud jde o tuto vlastnost).

Ovšem i syntetické endokrinní disruptory se v této vlastnosti navzájem liší. Až 99 % pesticidu dieldrinu cirkulujícího v krevní plazmě se váže na proteiny a podobně také methoxychlor zůstává mimo dosah buněčných receptorů; naproti tomu DDT je obvykle volný [143].

Tento rozdíl je mimořádně důležitý v době těhotenství, kdy koncentrace příslušných proteinů v krevní plazmě dramaticky stoupá [23]. Reálná biologická aktivita syntetických endokrinních disruptorů je proto podstatně vyšší, než by odpovídalo relativní síle jejich vazby na příslušné receptory.

Aditivní a synergentní účinky

Toxické i endokrinně disruptivní účinky se standardně testují na čisté sloučenině – v reálném světě ale chemické látky působí ve směsích. Proto

„[n]a rozdíl od laboratorních zvířat [užívaných při ověřování toxicity] jsou lidé jen vzácně vystaveni pouze jediné nebezpečné chemikálii. Většina informací dokumentujících nepříznivé účinky...kontaminantů pochází ze studií zaměřených na vliv jediné látky. Dvě nebo více sloučenin mohou mít aditivní, protichůdné či synergentní interakce nebo mohou účinkovat v úplně odlišných systémech a navzájem se nijak neovlivňovat“ [144].

Ovšem více než 95 % finančních prostředků investovaných do toxikologie spotřebují studie, které se zabývají účinky pouze jedné látky [145].

Patrně největší pozornost získala studie Arnolda et al., podle které různě namíchané směsi čtyř estrogenních pesticidů – endosulfanu, dieldrinu, toxaphenu a chlordanu – mají 150-1600násobně větší účinnost než jednotlivé látky samy o sobě [146]. Tento výsledek ale nebyla schopna zopakovat další pracoviště [147] a posléze ani sami autoři, kteří proto své závěry vzali zpět [148]. Jeden, jakkoli široce diskutovaný incident však nelze generalizovat. Synergentní nebo aditivní působení endokrinně disruptivních chemikálií zjistila i řada dalších prací.

Aditivní účinek má například směs deseti pesticidů, zkoumaná na bostonské Tuftsově univerzitě. Vyvolává estrogenní efekt při aplikaci v dávkách desetinásobně nižších, než jsou nezbytné k tomu, aby takto účinkovaly při individuálních experimentech [149]. Látky tedy narušují funkci hormonů, ačkoli žádná z nich není přítomna v koncentraci, která by takto účinkovala.

Aditivní účinky prokázaly rovněž experimenty s DDT, gensteinem (fytoestrogen), nonylfenolem a oktylfenolem [150]. Skutečný efekt různých směsí dvou, tří nebo všech čtyř látek odpovídal teoretické kalkulaci, předem vypočítané podle už zjištěného účinku jednotlivých sloučenin.

Vážnější problém než aditivní účinky může představovat synergence: účinky se nesčítají, nýbrž násobí. Nalezla je i nizozemsko-švýcarská studie, která zkoumala hromadění porfyrinu v játrech při aplikaci dioxinu a PCB laboratorním potkanům [151]. Podle starších výsledků v této poruše hraje roli Ah-receptor. Expozice samotnému PCB 153 (polychlorovaný bifenylyl) nevyvolala žádný účinek, dioxiny jej zvyšovaly na dvojnásobek kontrolních hodnot. Ale v případě aplikace směsi těchto dvou látek byl efekt oproti kontrole 800násobný.

Synergentní působení bylo zaznamenáno v kombinaci pesticidů a umělých hnojiv. Porter et al. zkoumali účinky atrazinu, aldicarbu a nitrátů v koncentracích odpovídajících kontaminaci podzemní vody v zemědělských regionech na různé biologické vlastnosti laboratorních myší, včetně například hmotnosti těla, hladiny hormonů štítné žlázy v krvi či agresivity [152]. Zatímco při nízkých dávkách nepozorovali až na několik výjimek žádné účinky individuálních látek, řada efektů se projevila po expozici směsi nitrátu a jednoho či obou pesticidů. Tyto kombinace jsou ve vodě běžné především během hnojení v jarních měsících.

Podobně dávky jedenácti různých endokrinních disruptorů, m.j. několika PCB a bisfenolu-A, považované za nevyvolávající žádný účinek a proto zcela bezpečné, při aplikaci ve směsi podstatně zvyšovaly účinek přírodního estradiolu [153].

Aditivní nebo synergentní působení se projevuje také ve směsích nonylfenolu, oktylfenolu, DDT, PCB a bisfenolu-A [3]; PCB, dioxinů a furanů [154]; benzo(a)pyrenu a olova [155].

Bioakumulace

Lidský organismus většinu toxických látek postupně rozkládá a odstraňuje. Ale mezi endokrinními disruptory patří řada sloučenin, které jsou rozpustné v tucích a proto bioakumulativní, tj. dlouhodobě se ukládají v buňkách tukových tkání. Skutečná koncentrace, které je organismus vystaven, tedy může mnohonásobně převyšovat hladinu běžnou v prostředí. Navíc se v potravním řetězci postupně hromadí, takže jeho vyšší články – například dravci, ale rovněž dlouho žijící živočichové a mořské organismy (které mívají velké množství tuku) – jsou exponovány větším dávkám než například býložravci.

Genetické rozdíly

Výzkum postupně ukazuje, že se jednotliví jedinci mohou podstatně lišit v reakcích a náchylnosti na expozici chemickým látkám – přestože mechanismus účinku endokrinních disruptorů zůstává stejný [156] a je velmi podobný dokonce u poměrně vzdálených skupin obratlovců. Pokusy například ukázaly, že dávky bisfenolu-A zvyšují syntézu DNA v buňkách vaginální sliznice samic laboratorních potkanů kmene Fischer 344, nikoli však ve zvířatech z kmene Sprague-Dawley [157]. Mezi kmeny jsou drobné genetické rozdíly. Zato v reakci na dávky estradiolu mezi oběma skupinami nebyla žádná odlišnost. Podobně se různé kmeny laboratorních myší liší v reakci (narušování funkce vaječníků) na kontaminaci atrazinem [158]. Americká studie v sedmdesátých letech ukázala, že bílí muži mají v krvi průměrně nižší koncentraci DDE a DDT než černoši stejného věku a sociálně ekonomického postavení [156].

5.3. Relativní význam fytoestrogenů

Otázka, nakolik kontaminace endokrinními disruptory ovlivňuje lidské zdraví, se komplikuje také přítomností přirozených fytoestrogenů v potravinách.

Člověk s potravou rostlinného původu pravidelně přijímá značné množství – až miligramy na osobu a den – fytoestrogenů [7]. Někteří autoři proto soudí, že riziko syntetických endokrinních disruptorů je ve srovnání s masivní expozicí obdobně působícím látkám prakticky zanedbatelné.

Prosté kvantitativní srovnání ovšem není správné. Nepočítá totiž s rozdíly v adaptaci. Zatímco do styku se syntetickými endokrinními disruptory se člověk dostal až v posledních desetiletích, fytoestrogenům je běžně exponován tisíce až milióny let. Lidský organismus se tedy na příjem rostlinných estrogenů postupně adaptoval a vyvinul mechanismy, kterými se účinně brání [9]. Tělo tyto sloučeniny rozkládá a vylučuje tak, že mají minimální nebo žádný biologický efekt; na expozici gensteinu reaguje zvýšenou produkcí globulinu a snížením aktivity aromatázy, enzymu, který hraje důležitou roli v metabolismu estrogenu [143]. Fytoestrogeny rovněž nejsou bioakumulativní.

Mezi krátkověkými organismy se už nyní objevuje rezistence vůči syntetickým látkám – hmyzu k pesticidům, bakterií k antibiotikům [143]. Lze očekávat, že by se podobná adaptace mohla vyvinout rovněž u lidí, bude to ovšem trvat nejméně desítky nebo stovky generací.

Paradoxně se navíc soudí, že příjem fytoestrogenů může snižovat hrozbu rakoviny. Nejvyšší množství těchto látek v potravě mají obyvatelé právě těch zemí, které vykazují poměrně nízký výskyt nádorových onemocnění [159]. Není to však důvod k podceňování těchto látek, jejichž rizika – na rozdíl od přínosů – byla zkoumána poměrně málo [9].

6. Pesticidy v českém zemědělství

Spotřeba pesticidů, které patří mezi prokázané nebo podezřelé endokrinní disruptory, v českém zemědělství činí stovky tun ročně. Tato kapitola mapuje spotřebu těchto účinných látek v domácím agrárním sektoru. Zaměřuje se přitom v první řadě na skutečné aplikace, nikoli regulaci.

6.1. Kritéria a sledované parametry

Do přehledu byly zařazeny aktivní látky, které splňují dvě kritéria:

Aktuální spotřeba v českém zemědělství. Zařazeny jsou pouze pesticidy, které byly využívány v roce 2000 a / nebo 2001. Zdrojem jsou databáze Státní rostlinolékařské správy [160] [161].

Studie má dokumentovat reálný rozsah využívání těchto rizikových látek, nikoli teoretickou využitelnost danou jejich registrací.

Zařazení mezi endokrinní disruptory. Protože různí autoři používají odlišná kritéria, publikované seznamy látek považovaných za endokrinní disruptory se podstatně liší (podrobně toto téma diskutujeme v kapitole 3). Nebylo cílem ani v možnostech této studie znovu analyzovat originální literaturu pro každou látku a vytvářet nový, další seznam. Smysluplnější je využít pro potřeby této práce některý z už existujících.

Patrně nejpodrobnějším z hodnocení, jež ve světě doposud vznikla, je přehled endokrinních disruptorů, který pro Evropskou komisi připravila konzultační společnost BKH Engineers [35]. Metodika použitá při jeho sestavování však byla oprávněně kritizována Vědeckým výborem Evropské komise pro toxicitu, ekotoxicitu a životní prostředí.

Pro potřeby této studie byla proto použita metodika, používaná Pesticides Action Network [34]. Na seznam endokrinních disruptorů jsou řazeny všechny účinné látky, které se nacházejí v některém ze základních, nejčastěji citovaných přehledů (BKH pro Evropskou komisi, Umweltbundesamt, WWF, sekretariát OSPAR, britské Ministerstvo životního prostředí, potravin a zemědělství, britská Environmental Agency). Vypuštěny přitom jsou ty látky z obsáhlého a částečně problematického seznamu WWF, které nejsou zařazeny v alespoň jednom dalším zdroji.

Tento postup zajišťuje, že jsou zařazeny všechny klíčové endokrinní disruptory a přitom nedochází k zařazení problematických látek.

Přehled by ovšem neměl být považován za definitivní seznam endokrinních disruptorů mezi pesticidy používanými v českém zemědělství – minimálně proto, že výzkum postupuje a přehledy podezřelých sloučenin rychle rozšiřují. Schopnost narušovat hormonální soustavu může být objevena také u látek, jež zatím zůstávají zcela mimo podezření.

Sledované parametry. Pro každý pesticid sledujeme:

- na kterých seznamech endokrinních disruptorů je zařazen,
- spotřebu v českém zemědělství a hlavní plodiny, na kterých je používán, v roce 2001 [161], respektive 2000 (účinné látky, které v roce 2001 nebyly používány) [160],
- účel,
- hlavní údaje o přípravcích registrovaných v České republice, které příslušnou aktivní látku obsahují, podle databáze Státní rostlinolékařské správy [162],
- přehled zemí EU, kde není autorizován [163],
- údaje o dalších významných klasifikacích rizikových látek, na kterých je zařazen, podle přehledu PAN [34].

6.2. Přehled pesticidů

2,4-D

Endokrinní distuptor

- seznam Evropské komise: látka střední důležitosti

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 89 tisíc tun (2001)
- hlavní plodiny: obilovny 92 %

Účel

- herbicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Bluster Lawn Trigger	TransChem Professional	nezemědělská využití
Desormone Liquid 60 SL	Rhone-Poulenc	kukuřice, obilniny
Dicopur D	Nufarm	kukuřice
Factor 365 SE	Bayer	pšenice, ječmen
Lancet	Dow	obilniny
Mustang	Dow	kukuřice, ječmen, oves, proso, pšenice, tritikale, žito
U 46 D Fluid	BASF	kukuřice, trávy, semenné porosty, obilniny mimo oves

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován ve: Švédsku, Dánsku

Další toxické vlastnosti

- klasifikace akutní toxicity WHO: kategorie II (moderately hazardous)

Acetochlor

Endokrinní distuptor

- seznam Evropské komise: látka vysoké důležitosti
- seznam WWF

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 233 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: kukuřice 88 %

Účel

- herbicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Guardian EC	Monsanto	kukuřice, slunečnice
Guardian Extra	Monsanto	kukuřice
Harness EC	Monsanto	kukuřice
Trophy	Dow	kukuřice, slunečnice

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Německu, Finsku, Švédsku, Dánsku, Irsku, Velké Británii, Nizozemsku, Belgii, Lucembursku, Rakousku, Portugalsku, Itálii, Řecku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA B2

Alachlor

Endokrinní disruptor

- seznam Evropské komise: látka vysoké důležitosti
- seznam WWF

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 278 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: řepka 98 %

Účel

- herbicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Lasso MT	Monsanto	řepka, kukuřice, slunečnice, brukvovitá zelenina, cibule

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Německu, Finsku, Švédsku, Dánsku, Irsku, Velké Británii, Nizozemsku, Lucembursku, Belgii, Rakousku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA L1, kategorie EU 3

Amitraz

Endokrinní disruptor

- seznam Umweltbundesamt (potenciální endokrinní disruptor)

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 19 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: sady 63 %, chmel 37 %

Účel

- herbicid

Registrace

Není známo

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován ve: Finsku, Švédsku, Irsku, Lucembursku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C

Atrazin

Endokrinní disruptor

- seznam Evropské komise: látka vysoké důležitosti
- seznam britské Environmental Agency
- seznam OSPAR (potenciální endokrinní disruptor)
- seznam WWF

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 131 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: kukuřice 99,9 %

Účel

- herbicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Atranex 50 SC	Makhteshim-Agan	kukuřice
Gesaprim 500 FW	Syngenta	kukuřice
Gesaprim 90 WG	Syngenta	kukuřice
Guardian Extra	Monsanto	kukuřice

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Německu, Finsku, Švédsku, Dánsku, Nizozemsku, Rakousku, Itálii

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C

Benomyl

Endokrinní disruptor

- seznam Umweltbundesamt (potenciální endokrinní disruptor)
- seznam WWF

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 5 800 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: obiloviny 44 %, „ostatní plodiny“ 52 %

Účel

- fungicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Fundazol 50 WP	Chinoin, Rhone-Poulenc	obilniny, cibule, okurka, špenát, brukvovitá zelenina, česnek, čočka, slunečnice, cukrovka, rybíz, angrešt, třešeň, višně, tabák, okrasné rostliny, růže, lesní dřeviny

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován ve: Finsku, Švédsku, Dánsku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C

Carbendazim

Endokrinní disruptor

- seznam Evropské komise: látka střední důležitosti
- seznam Umweltbundesamt (potenciální endokrinní disruptor)

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 92 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: obiloviny 80 %

Účel

- fungicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Alert S	DuPont	ječmen, tritikale, žito, řepka, cukrovka, krmná řepa, pšenice
Alto Combi 420 SC	Syngenta	pšenice, ječmen
Bavistin WG	BASF	ječmen, pšenice, tritikale, žito, růže, okrasné rostliny, mečík, tulipán, další cibuloviny
Duett	BASF	cukrovka, ječmen, pšenice, žito
Karben Flo Stefes	Aventis	obilniny, oves, okrasné rostliny, růže
Konker	BASF	řepka, slunečnice
Sportak Alpha HF	Aventis	pšenice, řepka, slunečnice

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován ve: Finsku, Švédsku, Dánsku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C

Carbofuran

Endokrinní disruptor

- seznam Umweltbundesamt (potenciální endokrinní disruptor)
- seznam WWF

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 1 300 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: cukrovka 34 %, kukuřice 23 %, chmel 12 %, obiloviny 9 %, „ostatní plodiny“ 16 %

Účel

- insekticid, nematocid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Furadan 10 G	FMC	cukrovka, krmná řepa, kukuřice, bob, hrách, tabák, mák, brukvovitá zelenina, chmel, okrasné rostliny
Furadan 35 ST	FMC	cukrovka, krmná řepa, čočka
Furadan 350 F	FMC	cukrovka, krmná řepa, brambory, kukuřice, mák, brukvovitá zelenina, chmel, okrasné rostliny
Furadan 5 G	FMC	cukrovka, krmná řepa, kukuřice, bob, hrách, tabák, mák, brukvovitá zelenina, chmel, okrasné rostliny

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován ve: Finsku, Švédsku, Velké Británii

Další toxické vlastnosti

- klasifikace akutní toxicity WHO: kategorie I b (highly hazardous)

Deltamethrin

Endokrinní disruptor

- seznam Umweltbundesamt (potenciální endokrinní disruptor)
- seznam WWF

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 482 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: řepka 67 %

Účel

- insekticid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Agrion Delta	Lybar	brambory, rajčata, jahody, brukvovitá zelenina, jádroviny, peckoviny, okrasné rostliny
Decis EW 50	Aventis	vinná réva, brambory, rajčata, třešně, jabloně, hořčice, řepka, obilniny, kukuřice, ovocné dřeviny, čočka, hrách, bob, len, fenykl, kmín, kopr, mrkev, pastinák, petržel, trávy, jehličnany, borovice, okrasné rostliny, oves, vojtěška, brukvovitá zelenina, ředkvička, jahody, cibule, pór, jírovec maďal, lesní hospodářství
Decis Flow 2.5	Aventis	brambory, rajčata, třešně, jabloně, hořčice, řepka, obilniny, kukuřice, ředkvička, brukvovitá zelenina, čočka, hrách, bob, len, vojtěška, fenykl, kmín, kopr, mrkev, pastinák, petržel, trávy, okrasné rostliny, jahody, borovice, jehličnany, lesní hospodářství, vinná réva, oves, cibule, pór
Fast K	PROST	okrasné dřeviny, neplodící ovocné dřeviny
Fast M	PROST	brambory, rajčata, jahody, brukvovitá zelenina, okrasné rostliny, neplodící ovocné dřeviny, jádroviny, peckoviny
K-Obiol EC 25	Aventis	sklady obilí

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Německu

Další toxické vlastnosti

- klasifikace akutní toxicity WHO: kategorie II (moderately hazardous)

Dicofol

Endokrinní disruptor

- seznam Evropské komise: látka střední důležitosti
- seznam WWF
- seznam sekretariátu OSPAR (potenciální endokrinní disruptor)

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 132 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: chmel 100 %

Účel

- insekticid

Registrace

Povolen pouze do vyčerpání zásob (přípravek Kelthane 35 W, dodávaný společností Dow Chemicals)

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Německu, Finsku, Švédsku, Dánsku, Velké Británii, Nizozemsku, Lucembursku, Rakousku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C
- prioritní pesticid OSPAR

Dimethoat

Endokrinní disruptor

- seznam Evropské komise: látka střední důležitosti
- seznam Umweltbundesamt (potenciální endokrinní disruptor)
- seznam britské Environmental Agency
- seznam WWF

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 971 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: 52 % brambory, 24 % zelenina, 19 % cukrovka

Účel

- insekticid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Perfekthion	BASF	cukrovka, krmná řepa, brambory, obilniny, řepka, tabák, brukvovitá zelenina, rajčata, okurky, bob, jádroviny, peckoviny, okrasné rostliny, cibule, česnek, pór, špenát

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid je autorizován ve všech zemích EU

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C
- klasifikace akutní toxicity WHO: kategorie II (moderately hazardous)

Endosulfan

Endokrinní disruptor

- seznam Evropské komise: látka střední důležitosti
- seznam sekretariátu OSPAR (potenciální endokrinní disruptor)
- seznam WWF
- seznam britské Environmental Agency

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 8 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: „ostatní plodiny“ 100 %

Účel

- insekticid a akaricid

Registrace

Povolen pouze do vyčerpání zásob (přípravek Thiodan 35 EC, dodávaný společností Hoechst/Schering)

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Německu, Švédsku, Dánsku, Nizozemsku

Další toxické vlastnosti

- klasifikace akutní toxicity WHO: kategorie II (moderately hazardous)
- prioritní pesticid OSPAR

Epoxiconazol

Endokrinní disruptor

- seznam Umweltbundesamt

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 23 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: obiloviny 97 %

Účel

- fungicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Duett	BASF	pšenice, ječmen, žito, cukrovka
Juwel	BASF	ječmen, pšenice
Juwel Top	BASF	pšenice, ječmen
Opus	BASF	pšenice, ječmen
Tango Super	BASF	ječmen, pšenice

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován ve: Finsku, Švédsku, Dánsku, Portugalsku, Itálii, Řecku

Další toxické vlastnosti

- nejsou

Fentin-acetát (trifenylicín acetát)

Endokrinní disruptor

- seznam Evropské komise: látka vysoké důležitosti

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 128 kg/l (2000)
- hlavní plodiny: brambory 100 %

Účel

- fungicid

Registrace
Není známo

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Německu, Finsku, Švédsku, Dánsku, Lucembursku, Rakousku, Španělsku, Portugalsku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EU 3
- klasifikace akutní toxicity WHO: kategorie II (moderately hazardous)

Glyfosát

Endokrinní distruptor

- seznam Umweltbundesamt

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 40 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: obiloviny 27 %, „ostatní plodiny“ 57 %

Účel

- herbicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Roundup Forte	Monsanto	Obilniny, len, hrách, peluška, řepka, louky a pastviny, sklizená orná půda, jádroviny, peckoviny mimo broskví, vinná réva, sady, aleje, zavlažovací kanály, komposty, lesní školky, úhory, jehličnany, pařezy, železnice, silnice a příkopy, nezemědělská půda

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid je autorizován ve všech zemích Evropské unie

Další toxické vlastnosti

- nejsou

Chlorpyrifos

Endokrinní distruptor

- seznam Umweltbundesamt (potenciální endokrinní disruptor)

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 101 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: řepka 88 %

Účel

- insekticid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Dursban 10 G	Dow	cukrovka, krmná řepa, kukuřice, obilniny, okrasné rostliny
Dursban 480 EC	Dow	obilniny, pšenice, cukrovka, krmná řepa, paprika, jádroviny, peckoviny, okrasné rostliny, okurky, rajčata
Metanion	Peter Černý-Agrochemix	brambory, řepka
Nurelle D	Dow	cukrovka, krmná řepa, brambory, řepka, jabloně, okrasné rostliny, lesy
Oleoekol	Peter Černý-Agrochemix	ovocné dřeviny, vinná réva, okrasné dřeviny

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován ve: Finsku, Švédsku

Další toxické vlastnosti

- klasifikace akutní toxicity WHO: kategorie II (moderately hazardous)

Iprodion

Endokrinní distruptor

- seznam Evropské komise: látka střední důležitosti

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 5 700 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: obiloviny 68 %, „ostatní plodiny“ 11 %

Účel

- fungicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Premis Universal	Aventis	ječmen, pšenice
Rovlar Flo	Aventis	salát, jahody, česnek, brukvovitá zelenina, pekingské zelí, okrasné rostliny, meruzalka, kmín, maliny, kořenová zelenina, vinná réva, slunečnice, hořčice, řepka, bob, cukrovka, rajčata, třešně, višně, meruňky, švestky, broskve

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Dánsku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA L2, EU 3

Linuron

Endokrinní distruptor

- seznam Evropské komise: látka vysoké důležitosti
- seznam WWF
- seznam britské Environmental Agency

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 25 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: brambory 23 %, luskoviny 17 %, zelenina 8 %, „ostatní plodiny“ 46 %

Účel

- herbicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Afalon 45 SC	Aventis	brambory, chmel, mrkev, petržel, lupina, bob, hrách, sója, len, slunečnice, kukučice, obilniny, kmín, fenykl, celer

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Německu, Švédsku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C, EU 3

Metiram

Endokrinní distruptor

- seznam Umweltbundesamt
- seznam WWF

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 12 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: vinná réva 79 %, sady 19 %

Účel

- fungicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Polyram WG	BASF	brambory, jádroviny, vinná réva, karafiáty

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován ve: Finsku, Švédsku, Dánsku

Další toxické vlastnosti

- nejsou

Penconazol

Endokrinní distruptor

- seznam Umweltbundesamt (potenciální endokrinní disruptor)

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 538 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: sady 90 %, vinná réva 10 %

Účel

- fungicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Topas C 50 WP	Syngenta	jádroviny, okrasné rostliny
Topas 100 EC	Syngenta	jabloně, vinná réva, jádroviny

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid je autorizován ve všech zemích Evropské unie

Další toxické vlastnosti

- nejsou

Permetrin

Endokrinní distruptor

- seznam britské Environmental Agency
- seznam WWF

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 14 kg/l (2000)
- hlavní plodiny: „ostatní plodiny“ 100 %

Účel

- insekticid

Registrace

Není známo

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Rakousku, Lucembursku, Španělsku, Francii, Portugalsku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C
- klasifikace akutní toxicity WHO: kategorie II (moderately hazardous)

Procymidon

Endokrinní distruptor

- seznam Umweltbundesamt

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 497 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: vinná réva 84 %, „ostatní plodiny“ 15 %

Účel

- fungicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Sumilex 50 WP	Sumimoto	vinná réva, jahody, bob, slunečnice, ječmen, meruzalka, cukrová řepa, řepka

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: najít ten seznam

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA B2

Prochloraz

Endokrinní disruptor

- seznam Evropské komise: látka střední důležitosti
- seznam Umweltbundesamt (potenciální endokrinní disruptor)

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 23 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: obiloviny 51 %, řepka 15 %, „ostatní plodiny“ 34 %

Účel

- fungicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Mirage 45 EC	Makhteshim-Agan	ječmen, pšenice, tritikale, žito, okrasné rostliny
Sportak Alpha HF	Aventis	pšenice, řepka, slunečnice
Sportak HF	Aventis	ječmen, pšenice, tritikale, žito, okrasné rostliny – cibule, hlízy

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Německu, Finsku, Švédsku, Dánsku, Velké Británii, Irsku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C

Prometryn

Endokrinní disruptor

- seznam sekretariátu OSPAR (potenciální endokrinní disruptor)

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 9 000 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: zelenina 10 %, „ostatní plodiny“ 62 %

Účel

- herbicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Gesagard 80	Syngenta	sója, bob, čočka, kopr, narcisy, lupina, cibule, mečíky, rajčata, jahody, mrkev, pastinák, petržel, česnek, lesní školky jehličnanů mimo modřínu, fazole, peluška, hrách, brambory, chmel, celer, vojtěška, kapusta, krmná kapusta, macešky, brukvovitá zelenina mimo květáku, kmín, ostropestřec mariánský, kukuřice, slunečnice

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Německu, Nizozemsku, Belgii, Lucembursku, Švédsku, Finsku, Dánsku

Další toxické vlastnosti

- nejsou

Propiconazol

Endokrinní disruptor

- seznam Umweltbundesamt (potenciální endokrinní disruptor)

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 19 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: obiloviny 99 %

Účel

- fungicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Archer Top 400 EC	Syngenta	pšenice, ječmen
Archer 425 EC	Syngenta	pšenice, ječmen
Bumper 25 EC	Makhteshim-Agan	pšenice, ječmen, žito, trávy, vinná réva
Tilt 250 EC	Syngenta	pšenice, trávy, chryzantémy, ječmen, žito

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid je autorizován ve všech zemích EU

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C

Simazin

Endokrinní disruptor

- seznam Evropské komise: látka střední důležitosti
- seznam britské Environmental Agency
- seznam WWF

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 788 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: sady 34 %, kukuřice 27 %, „ostatní plodiny“ 38 %

Účel

- herbicid

Registrace

Povolen pouze do vyčerpání zásob (přípravky Gesatop 90 WG, dodávaný společnostmi Novartis, Syngenta a KUPRA)

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Německu, Švédsku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C, EU 3

Thiram

Endokrinní distruptor

- seznam Evropské komise: látka vysoké důležitosti

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 61 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: obiloviny 86 %, sady 13 %

Účel

- fungicid, repelent

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Aversol	TORA	okrasné dřeviny, lesní kultury
Lentacol	Nurfarm	lesní kultury
Pellacol	Nurfarm	lesní dřeviny
Raxil 515 FS	Bayer	pšenice
Thiram Granuflo	UCB	jabloně, broskve
Vitavax 200 WP	Uniroyal	kukuřice, ječmen, pšenice, tritikale, žito, hrách, len, řepka, oves, ječmen
Vitavax 2000	Uniroyal	ječmen, hrách, len, oves, řepka, kukuřice, brambory, pšenice, tritikale, žito

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován ve: Švédsku

Další toxické vlastnosti

- nejsou

Tridemorph

Endokrinní distruptor

- seznam Umweltbundesamt (potenciální endokrinní disruptor)

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 222 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: obiloviny 100 %

Účel

- fungicid

Registrace

Není známo

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován ve: Finsku, Švédsku, Dánsku, Velké Británii, Nizozemsku, Portugalsku

Další toxické vlastnosti

- klasifikace akutní toxicity WHO: kategorie II (moderately hazardous)

Trifluralin

Endokrinní disruptor

- seznam britské Environmental Agency
- seznam WWF

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 89 tisíc kg/l (2001)
- hlavní plodiny: obiloviny 62 %, řepka 16 %, „ostatní plodiny“ 19 %

Účel

- herbicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Synfloran 48 EC	Aliachem	hrách, sója, cibule, česnek, fazole, rajčata, slunečnice, brukvovitá zelenina, celer, fenykl, hořčice, mrkev, okrasné rostliny, ostropestřec mariánský, paprika, petržel, lupina, heřmánek, ředkvička, řepka, obilniny
Triflurex 48 EC	Makhtesnim-Agan	obilniny, slunečnice, řepka

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován ve: Švédsku, Dánsku, Nizozemsku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C

Vinclozolin

Endokrinní disruptor

- seznam Evropské komise: látka vysoké důležitosti
- seznam Umweltbundesamt
- seznam DEFRA
- seznam sekretariátu OSPAR (potenciální endokrinní disruptor)
- seznam WWF

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 2400 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: vinná réva 37 %, řepka 29 %, „ostatní plodiny“ 34 %

Účel

- fungicid

Registrace

přípravek	dodavatel	plodiny
Konker	BASF	řepka, slunečnice
Ronilan WG	BASF	okrasné rostliny, bob, slunečnice, kořenová zelenina, košťálová zelenina, jetel, meruzalka, řepka, vinná réva

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován ve: Finsku, Švédsku, Dánsku

Další toxické vlastnosti

- karcinogenita: kategorie EPA C, EU 3

Zineb

Endokrinní disruptor

- seznam Evropské komise: látka vysoké důležitosti

Spotřeba v českém zemědělství

- celková spotřeba: 201 kg/l (2001)
- hlavní plodiny: brambory 79 %, zelenina 15 %

Účel

- fungicid

Registrace

Není známo

Zákazy v zemích Evropské unie

- pesticid není autorizován v: Německu, Švédsku, Dánsku, Finsku, Belgii, Lucembursku, Rakousku, Portugalsku

EU zakáže od března 2003

Další toxické vlastnosti

- nejsou

7. Opatření

Tato kapitola má pět hlavních cílů:

- diskutovat adekvátnost opatření k ochraně lidského zdraví a přírody před pesticidy narušujícími účinek hormonů,
- shrnout opatření k omezení rizik endokrinních disruptorů v české legislativě regulující použití pesticidů,
- srovnat tento stav se situací v Německu jako modelovém případě země s podobnými podmínkami,
- doporučit hlavní opatření k úpravám legislativy,
- doporučit kroky, které by měli podniknout zemědělci, potravinářský průmysl a distributoři potravin.

7.1. Adekvátní opatření

Věda teprve postupně odkrývá složitou mozaiku problému, který působení některých pesticidů a dalších chemických látek na hormonální soustavu člověka i zvířat představuje. Objev po objevu, kousek po kousku sestavuje stále přesnější představu o pravděpodobných účincích těchto sloučenin.

Skládají se tak údaje o molekulárních mechanismech účinku syntetických polutantů v endokrinní soustavě, vývojových i dalších biologických projevech v lidském těle a paralelách, které je podporují: epidemiologických trendech a biologických účincích stejných látek v laboratorních i volně žijících zvířatech.

Vzhledem ke komplikovaným podmínkám (působení řady různých látek s endokrinními účinky, synergie, působení dalších environmentálních i jiných faktorů, genetické rozdíly mezi jedinci, složitě spolupůsobení různých dějů v organismu) je dokonce možné, že nikdy nepůjde plně prokázat kauzální souvislost mezi expozicí konkrétním látkám a konkrétními epidemiologickými trendy.

Jsou tedy namísto opatření, která omezí výrobu a spotřebu těchto pesticidů i dalších syntetických endokrinních disruptorů? Tato otázka je typickým příkladem problému, na který se vztahuje jeden z pilířů ekologické politiky: princip předběžné opatrnosti.

Jak k tomuto typu dilemat v obecné rovině poznamenává úvodník prestižního medicínského časopisu The Lancet:

„Musíme se řídit fakty a jejich nejpřesnější interpretací s využitím nejlepších vědeckých informací. Neznáme ná to ale, že nemáme nic dělat až do okamžiku, kdy budou sto procentní důkazy o všem. Je-li v sázce lidské zdraví, rizika natolik vážná a náklady na nápravu tak vysoké, má prevence přednost před léčbou...Při vážném ohrožení veřejného zdraví bychom měli být připraveni hrozby snížit, dokonce i když vědecké znalosti nejsou dokonalé, pokud to bilance pravděpodobných ztrát a zisků ospravedlňuje.“ [163]

Tento názor sdílí i většina komentátorů, kteří diskutují konkrétně téma endokrinních disruptorů. „Legislativu nelze ‚pozastavit‘ do doby, kdy budou shromážděny veškeré důkazy“, komentuje dilemma Royal Society, britská akademie věd: „Příprava opatření a zákonů musí jít ruku v ruce s pokračujícím výzkumem“ [41]. Německý Spolkový úřad pro životní prostředí (Umweltbundesamt) shrnuje své doporučení do podobně formulované věty: „tam, kde je podezření dostatečně podloženo, by měly být zavedeny nezbytné regulace – v případě potřeby dočasné -, dokonce i pokud některé otázky zůstávají otevřené“ [110].

Hnutí DUHA souhlasí, že v případě endokrinních disruptorů musí být princip předběžné opatrnosti aplikován. Pesticidy, jejichž využití se promítá do kvality potravin i kontaminace volné krajiny, nesporně patří mezi hlavní priority.

7.2. Česká legislativa a politická diskuse

Česká legislativa platná od října 2002 omezuje kontrolu účinku pesticidů na endokrinní soustavu savců či jiných živočichů na vágní požadavek zařadit v žádosti o registraci přípravku „doplňkové studie“, mimo jiné „zkoumání hormonální aktivity“, ovšem pouze „[j]estliže je to nezbytné pro správnou interpretaci účinku na reprodukci a pokud nejsou tyto informace doposud k dispozici“ [164].

Výklad „správné interpretace účinku na reprodukci“ se ponechává na žadateli o registraci, případně na úřadě, který přípravky registruje (Státní rostlinolékařská správa).

Některé aspekty účinku endokrinních disruptorů mohou v případě ideální shody okolností postihnout i další požadované testy, především zkoušky reprodukční toxicity. Podle vyhlášky „[s]tudie reprodukční toxicity na potkanech po dobu nejméně dvou generací musí být uvedena vždy“ s tím, že sleduje m.j. „identifikaci přímých a nepřímých účinků na rozmnožování“ (bod 5.6.1. Přílohy 1 vyhlášky). Podobně studie vývojové toxicity, která rovněž „musí být provedena vždy“ má zajistit „identifikaci přímých a nepřímých účinků na vývoj embrya a plodu“.

Takové testy ovšem nejsou adekvátní. Mechanismy účinku endokrinních disruptorů nejsou doposud podrobně prozkoumány. Znalosti biologických dopadů se omezují na anekdotické výsledky. Požadovaná data tedy představují pouze malou část možných projevů endokrinních disruptorů a vice versa: při zjištění negativních změn organismu není jisté, zda je způsobilo narušení funkce hormonů. Tato rizika proto nelze identifikovat nepřímo, prostřednictvím vybraných možných účinků. Vyžadují přímé testování interference s hormony, které však legislativa požaduje jen nezávazně.

Vyhláška rovněž požaduje stanovení NOAEL. To ovšem, jak diskutujeme v kapitole 5.1., nemusí být v případě endokrinních disruptorů relevantní a test může mít zavádějící výsledky: vztah závislosti účinku na dávce nemusí být konstantní.

Ovšem požadované testy jsou beztak pouze informativní. Stejná vyhláška zároveň stanoví kritéria pro registraci pesticidů – respektive jmenuje podmínky, při jejichž splnění se registrace zamítá [165]. Schopnost účinné látky ovlivnit funkci hormonů mezi ně nepatří.

Povolování pesticidů se tedy endokrinními disruptory vůbec nezabývá, účinek pesticidů na funkci hormonů nebere v úvahu.

Několik druhů endokrinních disruptorů patří mezi pesticidy, které je podle vyhlášky zakázáno dovážet – ve všech případech má však tento zákaz jiné příčiny. Patří sem:

- některé perzistentní chlorované organické pesticidy (z endokrinních disruptorů především aldrin, dieldrin, DDT),
- některé další pesticidy (dicofol s vysokým obsahem DDT a/nebo nízkým obsahem p,p'-dicofolu),
- pesticidy zakázané v Evropské unii (lindan, zineb),
- potenciálně další pesticidy, které Evropská unie zakáže (tj. nebudou zařazeny do Přílohy 1 Směrnice 91/414/EHS).

Tyto zákazy ovšem většinou pouze potvrzují už dlouho trvající stav: například DDT byl v Československu zakázán v roce 1974 (a užívání ukončeno roku 1983), zákaz aldrinu a dieldrinu začal platit roku 1980 [166]. Zineb se nepoužívá od roku 2001.

Endokrinní disruptory ovšem představují poměrně nový problém a otázku legislativních opatření doposud řeší i další země. Tristní je ovšem skutečnost, že toto téma se doposud vůbec nestalo předmětem debaty o ekologické politice. V západoevropských zemích nebo Severní Americe se o něm diskutuje a vhodná řešení hledají zhruba od poloviny devadesátých let. České úřady, vláda i parlamentní instituce o endokrinních disruptorech mlčí.

Naproti tomu česká Státní politika životního prostředí ani Akční plán zdraví a životního prostředí problém endokrinních disruptorů, ať již v kontextu pesticidů a zemědělství, nebo obecné regulace chemických látek, vůbec ani nezmiňuje [167] [168]. Neexistuje také žádný strategický či třeba jen diskusní vládní dokument zaměřený specificky na látky (nebo konkrétně pesticidy) ovlivňující funkci hormonů.

Českou politickou diskusi o endokrinních disruptorech prakticky otevírá až tato na pesticidy zaměřená studie Hnutí DUHA.

7.3. Německá legislativa a politická diskuse

Srovnání českého a německého přístupu k pesticidům, které účinkují jako endokrinní disruptory, a příslušné legislativy patří mezi hlavní cíle této studie.

Německo bylo za modelovou zemi zvoleno ze čtyř důvodů:

- má podmínky (klima, pěstované plodiny, druhy škůdců, struktura zemědělství – zejména v nových spolkových zemích) podobné českým,
- patří mezi země Evropské unie s progresivnější ekologickou legislativou – ačkoli nepatří ke špičce reprezentované skandinávskými zeměmi,
- vzhledem ke své geografické blízkosti a blízkým vztahům mezi oběma státy představuje dobrý model i partnera pro spolupráci na legislativních opatřeních,
- česká i německá legislativa vychází ze stejného rámce směrnic Evropské unie.

Členské státy Evropské unie mohou (ale nemusí) povolit pouze pesticidy zařazené na tzv. pozitivním seznamu, tj. v Příloze 1 evropské směrnice o umisťování přípravků na ochranu rostlin na trh (91/414/EEC). Při rozhodování o registraci musí zvažovat účinnost pesticidu, lidskou toxicitu, osud v životním prostředí, účinky na takzvané necílové organismy (tj. ostatní rostliny a živočichy než jsou plevely nebo škůdci, proti kterým je nasazen) a další aspekty uváděné v článku 4 směrnice.

Účinné látky, které byly autorizovány před červencem 1993, nyní na základě směrnice procházejí revizí využívající nové metody testování. Tento proces se týká více než 800 látek a skončit má v roce 2008. Výrobci se ovšem nevyplácí financovat nové testy některých zastaralých pesticidů, které z trhu už beztak mizí, a proto u 340 typů vůbec nepožádali o obnovení autorizace. Tyto látky budou od července 2003 automaticky vyřazeny, a tedy ve všech zemích EU zakázány. Patří sem například prometryn.

Německo se ovšem od České republiky podstatně liší ve způsobu, jakým tohoto rámce využívá. Rozdíly jsou především v:

- požadavcích na testování,
- registraci konkrétních pesticidů,
- reflexi problému ve státní ekologické politice.

Testování endokrinních účinků je zákonem o ochraně rostlin (Pflanzenschutzgesetz) výslovně stanoveno jako povinná součást zkoušek nezbytných k registraci pesticidů. Spolkový biologický institut pro zemědělství a lesnictví (Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft), který je provádí, podle něj

„udělí autorizaci...pokud...testování...ukazuje, že podle dnešních vědeckých znalostí a technologií v podmínkách předpokládaného a správného využití nebo v důsledku takového využití daný prostředek...nemá nepříjemné efekty na...hormonální rovnováhu člověka a zvířat.“ [169]

Značný rozdíl, který mezi českým a německým zemědělstvím panuje ve využívání účinných látek, jež se jako endokrinní disruptory chovají, ale není způsoben pouze právě tímto opatřením. Tato odlišnost odpovídá obecnému přístupu k regulaci pesticidů, ve kterém je Německo nesrovnatelně progresivnější než Česká republika.

V Německu není autorizováno dvanáct pesticidů narušujících funkci hormonů, které se v českém zemědělství běžně užívají. Jsou mezi nimi i některé z těch, které analýza Evropské komise označuje za látky vysoké důležitosti (tedy představující největší riziko) a přitom patří v České republice mezi nejpoužívanější pesticidy: atrazin (česká spotřeba v roce 2001: 131 tun), alachlor (278 tun) či acetochlor (89 tun).

Právě podstatně ambicióznější a razantnější přístup k autorizaci, respektive odmítání registrace konkrétních účinných látek, je klíčovou odlišností mezi německým a českým přístupem: přímo se promítá do reálné expozice populace rizikovým sloučeninám.

Konkrétní zákazy ovšem nemusí nezbytně motivovat právě narušování účinku hormonů. Analýza Umweltbundesamt poznamenává, že „endokrinní efekt nemusí nezbytně být rozhodujícím faktorem“ při zamítnutí nebo zrušení autorizace [110]. Jiná rizika jsou často lépe prozkoumána a považována za vážnější bezprostřední problém, takže k odmítnutí či odnětí registrace endokrinním disruptorům dojde na základě těchto odlišných negativ.

Tabulka: Pesticidy s endokrinními účinky používané v českém zemědělství v letech 2000-2001, které jsou zakázány v Německu

Aktivní látka	Česká spotřeba v roce 2001 (kg)
acetochlor	89 465
alachlor	278 002
atrazin	131 321
deltamethrin	482
dicofol	132
endosulfan	8
fentin-acetát	128 (2000)
linuron	25 216
prochloraz	22 819
prometryn	9 037
simazin	788
zineb	201 (2000)

Tristní rozdíl mezi Německem a Českou republikou je ovšem viditelný především v politické diskusi, respektive v zájmu ekologické politiky o problém endokrinních disruptorů.

Je přirozené, že česká vláda nebude – přinejmenším s ohledem na rozpočtové možnosti – věnovat takovou pozornost výzkumu endokrinních disruptorů jako německá. Spolkové úřady už od poloviny devadesátých let financují výzkumné programy i konference zaměřené na toto téma. Zřetelné odlišnosti ale panují v povaze diskutovaných opatření a především v zájmu o problém (který je na české straně prakticky nulový).

Německá vládní politika se odvíjí od rezoluce výboru pro životní prostředí Spolkového sněmu ze srpna 1999, která požaduje postupné, ale razantní snížení vypouštění prokázaných endokrinních disruptorů do prostředí [170]. Vláda věnuje značnou pozornost řešení. Umweltbundesamt ve své studii diskutuje problém a legislativní strategii, včetně doporučení konkrétních opatření [110].

8. Doporučení

Legislativní a další státní opatření

Hnutí DUHA doporučuje ke snížení rizik, která pesticidy s endokrinními účinky představují pro lidské zdraví i volnou přírodu, použít kombinaci několika hlavních opatření.

Zařazení problému do agrární, zdravotní a ekologické politiky: Ministerstvo životního prostředí, ministerstvo zemědělství, ministerstvo zdravotnictví a Státní rostlinolékařská správa musí endokrinní disruptory, respektive pesticidy s endokrinními efekty, vůbec zařadit mezi relevantní problémy a hledat vhodná legislativní i další opatření. Prostředky narušující účinek hormonů se v první řadě vůbec musí stát tématem debaty o ekologické, zdravotnické, agrární a pesticidové politice státu – a je to především vláda, respektive příslušná ministerstva a další agentury, kdo je musí do této debaty zařadit.

Zákaz prokázaných endokrinních disruptorů: Nejlepším dostupným objektivním základem pro stanovení identifikaci hlavních rizikových látek je seznam zpracovaný pro Evropskou komisi [35] – i přes zjevné nedostatky patrně nejdetailněji zpracovaná analýza endokrinních disruptorů. Prioritou opatření by se měly stát pesticidy, které řadí mezi látky vysoké důležitosti.

Legislativní změny a konkrétní rozhodnutí Státní rostlinolékařské správy o registraci by proto měly zajistit zákaz (respektive ukončení využívání tam, kde je prostředek povolen pouze do vyčerpání zásob) osmi pesticidů:

- acetochlor,
- alachlor,
- atrazin,
- fentin-acetát,
- linuron,
- thiram,
- vinclozolin,
- zineb.

Společně s dalšími evropskými ekologickými organizacemi Hnutí DUHA prosazuje, aby úplný zákaz výroby a spotřeby pesticidů s endokrinními účinky byl realizován do roku 2010.

Dočasné vyloučení potenciálních, respektive méně rizikových endokrinních disruptorů: Další aktivní látky jsou z poškozování funkce hormonů pouze podezřelé nebo se z různých důvodů považují za méně rizikové. Měly být proto být vyloučeny do doby, kdy výrobci budou moci pozitivně prokázat jejich neškodnost.

Hnutí DUHA proto doporučuje nejpozději do roku 2010 suspendovat registrace

- pesticidů zařazených v analýze Evropské komise mezi látky střední důležitosti a
- prostředků obsahujících aktivní látky, které mezi endokrinní disruptory řadí další důležité seznamy evropských institucí a organizací (podrobnější diskuse k tomuto tématu viz kapitola 6).

Znamená to, že by měla být pozastavena registrace dalších 23 pesticidů:

- 2,4-D,
- amitraz,
- benomyl,
- carbendazim,
- carbofuran,
- deltamethrin,
- dicofol,
- dimethoat,
- endosulfan,
- epoxiconazol,
- glyfosát,
- chlorpyrifos,
- iprodion,
- metiram,
- penconazol,

- permetrin,
- procymidon,
- prochloraz,
- prometryn,
- propiconazol,
- simazin,
- tridemorph,
- trifluralin.

Kominace obou opatření by znamenala, že do roku 2010 budou trvale nebo podmíněčně vyloučeny pesticidy, které působí jako endokrinní disruptory nebo jsou z narušování funkce hormonů podezřelé.

Asistence zemědělcům při hledání alternativ: Ministerstvo zemědělství by mělo zemědělcům poskytovat i aktivně nabízet poradenskou službu při hledání alternativ k ošetřování plodin pesticidy s endokrinními účinky. Musí přitom nabízet bezpečná a ekologicky šetrná řešení – nikoli doporučovat nahrazení endokrinního disruptoru jiným nebezpečným přípravkem, třeba s odlišným druhem rizika (karcinogeny, reprodukční toxiny aj.).

Černá listina: Úřady nemusí působit pouze prostřednictvím přímých normativních opatření. Umweltbundesamt doporučuje použít v případě endokrinních disruptorů tzv. černé listiny, seznamy „*zvláště kritických látek, které doposud nejsou regulovány, jež by měly být využívány k informování uživatelů, spotřebitelů a široké veřejnosti*“. Podobný postup už praktikuje například švédský Chemický inspektorát (KEMI), který publikoval seznam zhruba 250 rizikových avšak z různých důvodů doposud legálních sloučenin, jež průmyslu nedoporučuje využívat [171].

Takové opatření pomůže průmyslu, obchodu, zemědělcům i spotřebitelům snižovat rizika i nad rámec povinností stanovených legislativou. Dále tedy omezuje ekologické a zdravotní dopady. Přirozená autorita státního úřadu potom zvyšuje respekt k takovému přehledu. Ministerstvo životního prostředí by mělo připravit, publikovat a aktivně rozšiřovat podobný seznam. Musí zahrnovat přinejmenším prokázané a potenciální endokrinní disruptory diskutované v kapitole 6 této studie.

Značení pesticidů: Podle svého programového prohlášení vláda hodlá zajistit, že „*[d]ojde k rozšíření značení potravin o některé dosud neuváděné údaje, například používání pesticidů*“ [172]. Znamená to, že nový zákon stanoví povinnost značit na obalech potravin, které účinné látky byly použity k ošetření plodin, z nichž pocházejí. Hnutí DUHA je přesvědčeno, že věcný záměr příslušného zákona by měl vzniknout do června 2004.

Převzít iniciativu, navrhnout a zajistit zařazení tohoto bodu do legislativního plánu vlády by mělo ministerstvo životního prostředí, jehož kapitola programového prohlášení tento bod zahrnuje.

Pesticidová daň: Švédsko, Dánsko, Belgie a další země zavedly zvláštní daň z pesticidů, která zemědělce stimuluje k šetrnějšímu nakládání s přípravky. Není zaměřena specificky na endokrinní disruptory, ale svým účinkem snižuje mimo jiné rovněž jejich spotřebu. Ministerstva životního prostředí a financí by měla studovat možnosti zavedení takové daně rovněž v České republice.

Zvýšení podpory ekologickému zemědělství: Ekologické zemědělství, které vylučuje použití pesticidů, přirozeně rovněž snižuje rizika, které z ošetřování plodin endokrinními disruptory plynou. Hnutí DUHA doporučuje, aby vláda:

- zařadila do své agrární politiky cíl dosáhnout 20% podílu ekologického hospodaření na zemědělské půdě do roku 2010, odpovídající záměru německé spolkové vlády,
- pomocí aktivních opatření podporovala trh s biopotravinami,
- upravila podpory ekologickým zemědělcům tak, aby se zvýšil zájem o tento druh hospodaření na orné půdě a v sadech. Mírně přes 90 % ekologicky obhospodařovaných ploch u nás tvoří louky a pastviny [173], kde se pesticidy většinou nepoužívají – takže drtivá většina tohoto sektoru v českých podmínkách paradoxně nemá na spotřebu rizikových látek žádný vliv.

Opatření zemědělců, průmyslu a distributorů

Hnutí DUHA je přesvědčeno, že společnosti, jež vyrábějí nebo spotřebitelům prodávají potraviny, nesou odpovědnost za své výrobky a za to, aby zboží bylo produkováno způsoby, které zajišťují nejvyšší možnou míru bezpečnosti a ochrany zdraví. Zákazníkům musí také umožnit výběr a informovanou volbu mezi výrobky různé kvality. Neměly by proto pouze čekat na závazné pokyny, které v legislativě dostanou od státu, ale podniknout rovněž vlastní, dobrovolné kroky.

Vyloučení endokrinních disruptorů z vlastní zemědělské produkce: Zemědělci by měli v předstihu před legislativou vyloučit endokrinní disruptory ze své produkce. Hnutí DUHA doporučuje, aby se zaměřili především na osm klíčových pesticidů považovaných za prokázané endokrinní disruptory a zároveň látky s vysokou prioritou (acetochlor, alachlor, atrazin, fentin-acetát, linuron, thiram, vinclozolin a zineb) a na látky méně rizikové nebo z endokrinních účinků podezřelé (2,4-D, amitraz, benomyl, carbendazim, carbofuran, deltamethrin, dicofol, dimethoat, endosulfan, epoxiconazol, glyfosát, chlorpyrifos, iprodion, metiram, penconazol, permethrin, procymidon, prochloraz, prometryn, propiconazol, simazin, tridemorph, trifluralin).

Zákaz dodavatelům a subdodavatelům užívat endokrinní disruptory: Výrobci (potravinářský a nápojový průmysl) a distributoři potravin (obchodníci, především řetězce) by měli od svých dodavatelů a subdodavatelů vyžadovat, aby vyloučili používání pesticidů s endokrinními účinky při ošetřování plodin.

Toto opatření by se mělo vztahovat na domácí i zahraniční dodavatele. Zahraniční dodavatelé přitom mohou využívat i některých pesticidů, které v České republice nejsou registrovány, a nevyskytují se proto na uvedeném seznamu. Vodítkem se potom může stát seznam Evropské komise a pozornost by se měla zaměřit na látky vysoké důležitosti. Hnutí DUHA poskytne výrobcům i distributorům, kteří projeví zájem, další informace včetně seznamu účinných látek, které doporučuje vyloučit.

Spolupráce se zemědělci: Zejména velcí výrobci a obchodní řetězce musí využít své značné kapacity a se svými dodavateli či subdodavateli spolupracovat na vyloučení endokrinních disruptorů. Měli by proto nejen vyžadovat, aby tyto pesticidy přestali používat, ale nabídnout jim rovněž pomoc při hledání bezpečných a ekologicky šetrných alternativ.

Značení pesticidů: Výrobci a distributoři by měli v předstihu před legislativou zavést značení pesticidů použitých při ošetřování plodin na svém zboží – respektive požadovat totéž od svých dodavatelů a subdodavatelů.

Monitorování pesticidů: Protože výrobci a dodavatelé nesou odpovědnost za své zboží a za snižování rizik, musí rovněž vědět, kterými chemickými látkami jsou jimi dodávané potraviny ošetřeny a zda obsahují rezidua.

Měli by proto od dodavatelů a subdodavatelů vyžadovat přesný přehled, které pesticidy používají při ošetřování plodin. Musí také zavést vlastní, nezávislý monitoring pesticidových reziduí v potravinách. Průzkum, který Hnutí DUHA provedlo v roce 2002, ukázal, že někteří čeští výrobci a obchodní řetězce už takové testování provádějí.

Měli by se o tyto informace rovněž podělit se svými zákazníky: údaje o využívání endokrinních disruptorů i výsledky monitoringu reziduí aktivně zveřejňovat, například na svých internetových stránkách nebo v pravidelné publikaci.

Prosazovat legislativní a další opatření: Výrobci a prodejci musí rovněž usilovat o to, aby se příležitosti, které k odstranění rizika představovaného endokrinními disruptory mají, dále rozšiřovaly. Měli by proto vládu i zákonodárce aktivně přesvědčovat k přijetí opatření diskutovaných v příslušné části této kapitoly.

9. Literatura

- [1] Colborn, T., Dumanoski, D., et Myers, J.P. (1997): Our stolen future, Penguin Books, New York
- [2] Crisp, T.M., Clegg, E.D., Cooper, R.L., Anderson, D.G., Baetcke, K.P., Hoffmann, J.L., Morrow, M.S., Rodier, D.J., Schaeffer, J.E., Touart, L.W., Zeeman, M.G., Patel, Y.M., Wood, W.P.: Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis, Risk Assessment Forum US EPA, Washington D.C. 1997
- [3] Sumpter, J.P., et Jobling, S. (1995): Vitellogenesis as a biomarker for estrogenic contamination of the aquatic environment, Environmental Health Perspectives Supplement 103 (7): 173-178
- [4] Soto, A.M., Sonnenschein, C., Chung, K.L., Fernandez, M.F. Olea, N., et Serrano, F.O (1995): The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants, Environmental Health Perspectives Supplement 103 (7): 113-122
- [5] Danzo, B.J. (1997): Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins, Environmental Health Perspectives 105 (3): 294-301
- [6] Krishan, A.V., Stathis, P., Permuth, S.F., Tokes, L., Feldman, D. (1993): Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving, Endocrinology 132 (6): 2279-2286
- [7] Toppari, J., Larsen, J. C., Christiansen, P., Giwercman, A., Grandjean, P., Guillelte, L. J., Jégou, B., Jensen, T. K., Jouannet, P., Keiding, N., Leffers, H., McLachlan, J. A., Meyers, O., Müller, J., Rajpert-De Meyts, E., Scheike, T., Sharpe, R., Sumpter, J., et Skakkebaek, N. E. (1996): Male reproductive health and environmental xenoestrogens, Environmental Health Perspectives Supplement 104 (4): 741-803
- [8] Stoica, A., Katzenellenbogen, B.S., et Martin, M.B. (2000): Activation of estrogen receptor- α by the heavy metal cadmium. Molecular Endocrinology 14 (4):545-553
- [9] Barrett, J. (1996): Phytoestrogens: friends or foes?, Environmental Health Perspectives 104 (5): 478-483
- [10] Cheek, A.O., Kow, K., Chen, J., et McLachlan, J.A. (1999): Potential mechanisms of thyroid disruption in humans: interaction of organochlorine compounds with thyroid receptor, transthyretin, and thyroid-binding globulin, Environmental Health Perspectives 107 (4): 273-278
- [11] Kelce, W.R., Stone, C.R., Laws, S.C., Gray, L.E., Kempainen, J.A., et Wilson, E.M. (1995): Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist, Nature 375: 581-585
- [12] Gray L. E., Ostby J. S. and Kelce W. R. (1994): Developmental effects of an environmental antiandrogen: the fungicide vinclozolin alters sex differentiation of the male rat, Toxicology and Applied Pharmacology 129 (1): 46-52
- [13] Cook, J. C., Mullin, L. S., Frame, S. R. et Biegel, L. B. (1993): Investigation of a mechanism for Leydig cell tumorigenesis by linuron in rats, Toxicology and Applied Pharmacology 119 (2): 195-204
- [14] Sharpe, R.M. (2001): Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals, Toxicology Letters 120: 221-232
- [15] Safe, S., et McDougal, A. (2002): Mechanism of action and development of selective aryl hydrocarbon receptor modulators for treatment of hormone-dependent cancers (Review), International Journal of Oncology 20 (6): 1123-1128
- [16] Allsopp, M. Santillo, D., et Johnston, P. (1997): Poisoning the future. Impacts of endocrine-disrupting chemicals on wildlife and human health, Greenpeace Research Laboratories/University of Exeter/Greenpeace International
- [17] Fernandez-Salquero, P.M., Hilbert, D.M., Rudikoff, S., Ward, J.M., et Gonzales, F.J. (1996): Aryl-hydrocarbon-receptor-deficient mice are resistant to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced toxicity, Toxicology and Applied Pharmacology 140 (1): 173-179
- [18] Kavlock, R. J., Daston, G. P., DeRosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L. E., Kaattari, S., Lucier, G., Luster, M., Mac, M. J., Maczka, C., Miller, R., Moore, J., Rolland, R., Scott, G., Sheehan, D. M., Sinks, T., et Tilson, H. A. (1996): Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop, Environmental Health Perspectives Supplement 104 (4): 714-740
- [19] Oehlmann, J., Schulte-Oehlmann, U., Stroben, E., Bauer, B., Bettin, C., Fiorni, P., et Market, B. (1996): Androgenic effects of organotin compounds in molluscs, in: Endocrinally active chemicals in the environment expert round, Berlin 9. and 10. March 1995, UBA Texte 3/96, Umweltbundesamt, Berlin
- [20] Cooper, R.L., et Kavlock, R.J. (1997): Endocrine disruptors and reproductive development: a weight-of-evidence overview, Journal of Endocrinology 152: 159-166
- [21] Solomon, G.M., et Schettler, T. (2000): Environment and health 6. Endocrine disruption and potential human health implications, Canadian Medical Association Journal 163 (11): 1471-1476
- [22] Lyons, G. (2000): Mixed messages: pesticides that confuse hormones, Pesticide Action Network UK, London
- [23] Colborn, T., vom Saal, F.S., et Soto, A.M. (1993): Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans, Environmental Health Perspectives 101 (5): 378-384
- [24] Jacobs, M. (2001): Unsafe sex: how endocrine disruptors work, Pesticide Action Network UK, London
- [25] Tilson, H.A. (1998): Developmental neurotoxicology of endocrine disruptors and pesticides: identification of information gaps and research needs, Environmental Health Perspectives Supplement 106 (3): 807-811
- [26] Barlow, S., Kavlock, R.J., Moore, J.A., Schantz, S.L., Sheehan, D.M., Shuey, D.L., et Lary, J.M. (1999): Teratology Society Public Affairs Committee position paper: developmental toxicity of endocrine disruptors to humans, Teratology 60 (6): 365-375
- [27] Wade, M.: Human health and exposure to chemicals which disrupt estrogen, androgen and thyroid hormone physiology, nedatováno, Health Canada, www.hc-sc.gc.ca/ehp/ehd/bch/env_contaminants/endocrine.pdf, 13.2.2002
- [28] Jensen, T.K., Toppari, J., Keiding, N., et Skakkebaek, N.E. (1995): Do environmental estrogens contribute to the decline in male reproductive health? Clinical Chemistry 41 (2): 1896-1901
- [29] Carlsen, E., Giwercman, A., Kieding, N., et Skakkebaek, N.E. (1995): Declining semen quality and increasing incidence of testicular cancer: is there a common cause?, Environmental Health Perspectives Supplement 103 (7): 137-139
- [30] Sharpe, R.M. (1997): Do males rely on female hormones? Nature 390 (6659): 447-448
- [31] Vos, J.G., Dybing, E., Greim, H.A., Ladevoged, O., Lambré, C., Tarazona, J.V., Brandt, I., et Vetthaak, A.D. (1999): CSTE opinion on human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals, with emphasis on wildlife and on ecotoxicology test methods, Working Group on Endocrine Disruptors of the Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment of DG XXIV, Brussels
- [32] Environment 2010: Our Future, Our Choice. The Sixth Environment Action Programme of the European Community 2001-2010, 1600/2002/EC, Brussels 2002
- [33] Allanou, R., Hansen, B.J., et van der Bilt, Y. (1999): Public availability of data on EU high production volume chemicals, European Chemicals Bureau, Ispra

- [34] The list of lists. A catalogue of lists of pesticides identifying those associated with particularly harmful health or environmental impacts, Pesticide Action Network UK, London 2001
- [35] Groshart, C., et Okkerman, P.C. (2000): Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption – preparation of a candidate list of substances as a basis for priority setting, BHK Consulting Engineers/TNO Nutrition and Food Research – European Commission DG ENV, Delft
- [36] Community strategy for endocrine disrupters, a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife, Communication from the Commission to the Council and the European Parliament, COM (99)706, Commission of the European Communities, Brussels 1999
- [37] Scientific Committee for Toxicity, Ecotoxicity and the Environment: Opinion on BKH Consulting Engineers Report „Towards the Establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption“ – Opinion adopted at the 17th CSTE plenary meeting, Brussels, 5 September, 2000, http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/out73_en.html, 11.12.2001
- [38] Fairchild, W.L., Swansburg, E.O., Arsenault, J.T., et Brown, S.B. (1999): Does an association between pesticide use and subsequent declines in catch of Atlantic salmon (*Salmo salar*) represent a case of endocrine disruption? *Environmental Health Perspectives* 107 (5): 349-358
- [39] Ministerstvo životního prostředí: Zpráva pracovní skupiny zřízené MŽP ČR pro dioxiny a podobné látky, Praha 1997, www.ecn.cz/dioxin/ipzprac1.htm, 15.9.2002
- [40] Kaltreider, R.C., Davis, A.M., Lariviere, J.P., et Hamilton, J.W. (2001): Arsenic alters the function of the glucocorticoid receptor as a transcription factor, *Environmental Health Perspectives* 109 (3): 245-251
- [41] Bateson, P., Baker, R., Keverne, E., McLaren, A., Meade, T., Sharpe, R., et Sumpter, J. (2000): Endocrine disrupting chemicals (EDCs), The Royal Society, London
- [42] Baker, M.E., Medlock, K.L., et Sheehan, D.M. (1998): Flavonoids inhibit estrogen binding to rat alpha-fetoprotein, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 217 (3): 317-321
- [43] Rawlings, N.C., Cook, S.J., et Waldbiling, D. (1998): Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes, *Journal of Toxicology and Environmental Health A* 54: 21-36
- [44] Schantz, S.L. (1996): Developmental neurotoxicity of PCBs in humans: what do we know and where do we go from here, *Neurotoxicology and Teratology* 18 (3): 217-227
- [45] Jacobson, J.L., et Jacobson, S.W. (1996): Sources and implications of interstudy and interindividual variability in the developmental neurotoxicity of PCBs, *Neurotoxicology and Teratology* 18 (3): 257-264
- [46] Crews, D., Bergeron, J.M., et McLachlan, J.A. (1995): The role of estrogen in turtle sex determination and the effect of PCBs, *Environmental Health Perspectives Supplement* 103 (7): 73-77
- [47] Monosson, E., Kelce, W.R., Lambright, C., Ostby, J., et Gray, L.E., Jr. (1999): Peripubertal exposure to the antiandrogenic fungicide, vinclozolin, delays puberty, inhibits the development of androgen-dependent tissues, and alters androgen receptor function in the male rat, *Toxicology and Industrial Health* 15 (1): 65-79
- [48] Gray, L.E., Jr. (1998): Xenoendocrine disrupters: laboratory studies on male reproductive effects, *Toxicology Letters* 102-103: 331-335
- [49] Baatrup, E., et Junge, M. (2001): Antiandrogenic pesticides disrupt sexual characteristics in the adult male guppy (*Poecilia reticulata*), *Environmental Health Perspectives* 109 (10): 1063-1070
- [50] Wolf, C., Lambright, C., Mann, P., Price, M., Cooper, R.L., Ostby, J., et Gray L.E. Jr. (1999): Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat, *Toxicology and Industrial Health* 15 (1): 94-118
- [51] Ostby, J., Kelce, W.R., Lambright, C., Wolf, C.J., Mann, P., et Gray, L.E., Jr. (1999): The fungicide procymidone alters sexual differentiation in the male rat by acting as an androgen-receptor antagonist *in vivo* and *in vitro*, *Toxicology and Industrial Health* 15 (1): 80-93
- [52] Pant, N., Prasad, A. K., Srivastava, S. C., Shankar, R., et Srivastava, S. P. (1995): Effect of oral administration of carbofuran on male reproductive system of rat, *Human & Experimental Toxicology* 14: 889-894
- [53] Nagel, S.C., vom Saal, F.S., Thayer, K.A., Dhar, M.G., Boechler, M., Welshons, W.V. (1995): Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative *in vivo* bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol, *Environmental Health Perspectives* 105 (1): 70-76
- [54] Kubo, K., Arai, O., Ogata, R., Omura, M., Hori, T., et Aou, S. (2001): Exposure to bisphenol A during the fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the locus coeruleus and of behavior in the rat, *Neuroscience Letters* 304 (1-2): 73-76
- [55] vom Saal, F.S., Nagel, S.C., Palanza, P., Boechler, M., Parmigiani, S., et Welshons, W.V. (1995): Estrogenic pesticides: binding relative to estradiol in MCF-7 cells and effects of exposure during fetal life on subsequent territorial behaviour in male mice, *Toxicology Letters* 77: 343-350
- [56] Santillo, D., Johnston, P., et Langston, W.J. (2001): Tributyltin (TBT) antifoulants: a tale of ships, snails and imposex, in: Harremoës, P., Gee, D., MacGarvin, M., Stirling, A., Keys, J., Wynne, B., et Guedes Vaz, S. (eds.): Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1896-2000, European Environment Agency, Copenhagen
- [57] IEH assessment on environmental oestrogens: consequences to human health and wildlife, Institute for Environment and Health, Leicester 1995
- [58] Vonier, P.M., Crain, D.A., McLachlan, J.A., Guillette, J.A., Jr., et Arnold, S.F. (1996): Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator, *Environmental Health Perspectives* 104 (12): 1318-1322
- [59] Facemire, C.F., Gross, T.S., et Guillette, L.S. Jr. (1995): Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environmental Health Perspectives Supplement* 103 (4): 79-86
- [60] WWF US: Chemicals that compromise life: a call to action, www.worldwildlife.org/news/pubs/toxics/tox.htm, 10.8.2002
- [61] LeBlanc, G.A. (1995): Are environmental sentinels signaling? *Environmental Health Perspectives* 103 (10): A888-A890
- [62] Fry, D.M. (1995): Reproductive effects in birds exposed to pesticides and industrial chemicals, *Environmental Health Perspectives* 103 (10): 165-171
- [63] Taylor, M.R., et Harrison, P.T.C. (1999): Ecological effects of endocrine disruption: current evidence and research priorities, *Chemosphere* 39 (8): 1237-1248
- [64] Sumpter, J.P. (1998): Xenoendocrine disrupters – environmental impacts, *Toxicology Letters* 102-103: 337-342
- [65] Safe, S.H. (2000): Endocrine disruptors and human health – is there a problem? An update, *Environmental Health Perspectives* 108 (6): 487-493

- [66] Ibarreta, D., et Swan, S.H. (2001): The DES story: long-term consequences of prenatal exposure, in: Harremoes, P., Gee, D., MacGarvin, M., Stirling, A., Keys, J., Wynne, B., Guedes Vaz, S. (eds.): Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1896-2000, European Environment Agency, Copenhagen
- [67] García-Rodríguez, J., García-Martín, M., Noguera-Ocaña, M., de Dios Luna-del Castillo, J., Espigares García, M., Olea, M., Lardelli-Claret, P. (1996): Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association, *Environmental Health Perspectives* 104 (10): 1090-1095
- [68] Jacobson, J.L., et Jacobson, S.W. (1996): Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero, *New England Journal of Medicine* 335 (11): 783-789
- [69] Koopman-Esseboom, C., Weisglas-Kuperus, N., de Ridder, M.A.J., Van der Paaau, C.G., Th Tuinstra, L.G.M., et Sauer, P.J.J. (1996): Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development, *Pediatrics* 97(5): 700-706
- [70] Gladen, B.C., et Rogan, W.J. (1996): DDE and shortened duration of lactation in a Northern Mexican town, *American Journal of Public Health* 85 (4): 504-508
- [71] Kristiansen, P., Andersen, A., Irgens, L.M., Bye, A.S., et Sundheim, L. (1996): Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment, *International Journal of Cancer* 65 (1): 39-50
- [72] Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., Skakkebaek, N.E. (1992): Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years, *British Medical Journal* 305: 609-613
- [73] Irvine, S., Cawood, E., Richardson, D., MacDonald, E., et Aitken, J. (1996): Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth control study of 577 men in Scotland over 11 years, *British Medical Journal* 312 (7029): 467-471
- [74] Auger, J., Kunstmann, J.M., Czyglik, F., et Jouannet, P. (1995): Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years, *The New England Journal of Medicine* 332 (5): 281-285
- [75] Bujan, L., Mansat, A., Pontonnier, F., et Mieusset, R. (1996): Time series analysis of sperm concentrations in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992, *British Medical Journal* 312 (7029): 471-472
- [76] Paulsen, C.A., Berman, N.G., et Wang, C. (1996): Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform, *Fertility and Sterility* 65 (5): 1015-1020
- [77] Fisch, H., Goluboff, E.T., Olson, J.H., Feldshuh, J., Broder, S.J., et Barad, D.H.. (1996): Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-years period: no decline in quality, *Fertility and Sterility* 65 (5): 1009-1014
- [78] Swan, S.H., Elkin, E.P., et Fenster, L. (1997): Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data, *Environmental Health Perspectives* 105 (11): 1228-1232
- [79] Swan, S.H., Elkin, E.P., et Fenster, L. (2000): The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996, *Environmental Health Perspectives* 108 (10): 961-966
- [80] Joffe, M. (1996): Decreased fertility in Britain compared to Finland, *Lancet* 347 (9014): 1519-1522
- [81] Damstra, T., Barlow, S., Bergman, A., Kavlock, R., et Van Der Kraak, G. (eds.) (2002): Global assessment of the state-of-science of endocrine disruptors, International Programme on Chemical Safety, Geneva
- [82] Miller, W.R., et Sharpe, R.M. (1998): Environmental oestrogens and human reproductive cancers, *Endocrine-related cancer* 5: 69-96
- [83] Adami, H.-O., Bergström, R., Möhner, M., Zatoński, W., Storm, H., Ekblom, A., Tretli, S., Teppo, L., Ziegler, H., Rahu, M., Gurevicius, R., et Sengrevics, A. (1994): Testicular cancer in nine northern European countries, *International Journal of Cancer* 59 (1): 33-38
- [84] Chemicals and health, Friends of the Earth, London 2001
- [85] Levi, F., La Vecchia, C., Boyle, P., Lucchini, F., et Negri, E. (2001): Western and eastern European trends in testicular cancer mortality, *Lancet* 357 (9271): 1853
- [86] Nef, S., Shipman, T., et Parada, L.F. (2000): A molecular basis for estrogen-induced cryptorchidism, *Developmental Biology* 224 (2): 354-361
- [87] Paulozzi, L.J. (1999): International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism, *Environmental Health Perspectives* 107 (4): 297-302
- [88] Baskin, L.S., Himes, K., et Colborn, T. (2001): Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection?, *Environmental Health Perspectives* 109 (11): 1175-1183
- [89] Paulozzi, L.J., Erickson, J.D., et Jackson, R.J. (1997): Hypospadias trends in two US surveillance systems, *Pediatrics* 100 (5): 831-834
- [90] Wilson, V.S., McLachlan, J.B., Falls, J.G., et LeBlanc, G.A. (1999): Alteration in sexually dimorphic testosterone biotransformation profiles as a biomarker of chemically induced androgen disruption in mice, *Environmental Health Perspectives* 107 (5): 377-384
- [91] Levy, I.G., Iscoe, N.A., et Klotz, L.H. (1998): Prostate cancer: 1. The descriptive epidemiology in Canada, *Canadian Medical Association Journal* 159 (5): 509-513
- [92] Sharpe, R., et Skakkebaek, N.E. (1993): Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract?, *Lancet* 341: 1392-1395
- [93] Harrison, P.T.C. (2001): Endocrine disruptors and human health, *BMJ* 323: 1317-1318
- [94] Vinggaard, A.M., Joergensen, E.C.B., et Larsen, J.C. (1999): Rapid and sensitive reporter gene assays for detection of antiandrogenic and estrogenic effects of environmental chemicals, *Toxicology and Applied Pharmacology* 155: 150-160
- [95] Longnecker, M.P., Klebanoff, M.A., Brock, J.W., Zhou, M., Gray, K.A., Needham, L.L., et Wilcox A.J. (2002): Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring, *American Journal of Epidemiology* 155 (4): 313-322
- [96] Sharpe, R.M., Fisher, J.S., Millar, M.M., Jobling, S., et Sumpter, J.P. (1995): Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production, *Environmental Health Perspectives* 103 (12): 1136-1143
- [97] Skakkebaek, N.E., Rajpert-De Meyts, E., Jorgensen, N., Carlsen, E., Petersen, P.M., Giwercman, A., Andersen, A.-G., Jensen, T.K., Andersson, A.-M., et Muller, J. (1998): Germ cell cancer and disorders of spermatogenesis: an environmental connection?, *APMIS* 106: 3-12
- [98] Skakkebaek, N.E. (2002): The oestrogen hypothesis 8 years later, in: The Second status seminar endocrine disruptors, Umweltbundesamt/Bundesministerium für Bildung und Forschung/UKF/Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Berlin
- [99] Abell, A., Ernst, E., et Bonde, J.P. (1994): High sperm density among members of organic farmers' association, *Lancet* 343: 1498
- [100] Jensen, T.J., Giwercman, A., Carlsen, E., Scheike, T., et Skakkebaek, N.E. (1996): Semen quality among members of organic food association in Zealand, Denmark, *Lancet* 347: 1844
- [101] Weidner, I.S., Moller, H., Jensen, T.K., et Skakkebaek, N.E. (1998): Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers, *Environmental Health Perspectives* 106 (12): 793-796
- [102] Ashby, J., Houthoff, E., Kennedy, S.J., Stevens, J., Bars, R., Jekat, F.W., Campbell, P., Van Miller, J., Carpanini, F., et Randall, G.L.P.

- (1997): The challenge posed by endocrine-disrupting chemicals, *Environmental Health Perspectives* 105 (2): 164-169
- [103] Levi, F., Lucchini, F., La Vecchia, C., et Negri, E. (1999): Trends in mortality from cancer in the European Union, 1955-94, *Lancet* 354 (9179): 742-743
- [104] Hoyer, A.P., Grandjean, P., Jorgensen, T., Brock, J.W., et Hartvig, H.B. (1998): Organochlorine exposure and risk of breast cancer, *Lancet* 352 (9143): 1816-1820
- [105] Wolf, M.S., et Toniolo, P.G. (1995): Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer, *Environmental Health Perspectives Supplement* 103 (7): 141-145
- [106] Preziosi, O. (1998): Endocrine disrupters as environmental signalers: an introduction, *Pure & Applied Chemistry* 70 (9): 1617-1631
- [107] Rier, S.E., Martin, D.C., Bowman, R.E., et Becker, J.L. (1995): Immunoresponsiveness in endometriosis: implications of estrogenic toxicants, *Environmental Health Perspectives Supplement* 103 (7): 151-156
- [108] Carpenter, D.O., Shen, Y., Nguyen, T., Le, L., et Lininger, L.L. (2001): Incidence of endocrine disease among residents of New York Areas of Concern, *Environmental Health Perspectives Supplement* 109 (6): 845-851
- [109] Herman-Giddens, M.E., Slora, E.J., Wasserman, R.C., Bourdony, C.J., Bhakpar, M.V., Koch, G.G., et Hasemeier, C.M. (1997): Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office setting network, *Pediatrics* 99 (4): 505-512
- [110] Gies, A., Gottschalk, C., Greiner, P., Heger, W., Kolossa, M., Rechenberg, B., Roskamp, E., Schoeter-Kermani, C., Steinhäuser, K., et Throl, C.: Precautionary risk assessment and risk management of chemicals. Part II: Chemicals in the environment which interfere with the endocrine systems of humans and wildlife, Umweltbundesamt, nedatováno, www.umweltbundesamt.de/down-e/chempol2.pdf, 24.11.2002
- [111] Howdeshell, K.L., Hotchkiss, A.K., Thayer, K.A., Vandebergh, J.G., et vom Saal, F.S. (1999): Exposure to bisphenol A advances puberty, *Nature* 401: 763-764
- [112] Moller, H. (1996): Change in male: female ratio among newborn infants in Denmark, *Lancet* 348 (9030): 828-829
- [113] van der Pal-de Bruin, K.M., Verloove-Vanhorick, S.P., et Roeleveld, N. (1997): Change in male: female ratio among newborn babies in Netherlands, *Lancet* 349 (9044): 13-18
- [114] Davidson, D.L., Gottlieb, M.B., et Stampnitzky, J.R. (1998): Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: a sentinel health indicator, *Journal of American Medical Association* 279 (13): 1018-1023
- [115] Mocarelli, P., Gerthoux, P.M., Ferrari, E., Patterson, D.G., Kieszak, S.M., Brambilla, P., Vincoli, N., Signorini, S., Tramacere, P., Carreri, V., Sampson, E.J., Turher, W.E., et Needham, L.L. (2000): Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring, *The Lancet* 355 (9218): 1858-1863
- [116] del Rio Gomez, I., Marshall, T., Tsai, P., Shao, Yu-Shuan, S., et Yueliang, L.G. (2002): Number of boys born to men exposed to polychlorinated biphenyls, *Lancet* 360 (9327): 143-144
- [117] Lance P. Walsh, L.P., McCormick, C., Martin, C., et Stocco, D.M. (2000): Roundup inhibits steroidogenesis by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) protein expression, *Environmental Health Perspectives* 108 (8): 769-776
- [118] Jobling, S., Reynolds, T., White, R., Parker, M.G., et Sumpter, J.P. (1995): A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic, *Environmental Health Perspectives* 103 (6): 582-587
- [119] Lascombe, I., Beffa, D., Rüegg, U., Tarradellas, J., et Wahli, W. (2000): Estrogenic activity assessment of environmental chemicals using *in vitro* assays: identification of two new estrogenic compounds, *Environmental Health Perspectives* 108 (7): 621-629
- [120] vom Saal, F.S., Timms, B.H., Montano, M.M., Palanza, P., Thayer, K.A., Nagel, S.C., Dhar, M.D., Ganjam, V.K., Parmigiani, S., et Welshons, W.V. (1997): Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 94: 2056-2061
- [121] Nagel, S.C., vom Saal, F.S., Thayer, K.A., Dhar, M.G., Boechler, M., et Welshons, W.V. (1997): Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative *in vivo* bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol, *Environmental Health Perspectives* 105 (1): 70-76
- [122] Brotons, J.A., Olea-Serrano, M.F., Villalobos, M., Pedraza, V., et Olea, N. (1995): Xenoestrogens released from lacquer coating in food cans, *Environmental Health Perspectives* 103 (6): 608-612
- [123] Olea, N., Pulgar, R., Pérez, P., Rivas, A., Novillo-Fertrell, A., Pedraza, V., Soto, A.M., et Sonnenschein, C. (1996): Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry, *Environmental Health Perspectives* 104 (3): 299-305
- [124] Sheenhan, D.M. (2000): Activity of environmentally relevant low doses of endocrine disruptors and the bisphenol A controversy: initial results confirmed, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 224: 57-60
- [125] Renner, R. (1998): Results of low-dose exposure research may challenge the theoretical basis of toxicology, *Environmental Science & Toxicology* 1.11.1998: 485A-486A
- [126] Rubin, B.S., Murray, M.K., Damassa, D.A., King, J.C., et Soto, A.M. (2001): Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels, *Environmental Health Perspectives* 109 (7): 675-680
- [127] Cagen, S.Z., Waechter, J.M. Jr., Dimond, S.S., Breslin, W.J., Butala, J.H., Jekat, F.W., Joiner, R.L., Shiotsuka, R.N., Veenstra, G.E., Harris, L.R. (1999): Normal reproductive organ development in CF-1 mice following exposure to bisphenol A, *Toxicological Sciences* 50: 36-44
- [128] Gupta, C. (2000): Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine* 224: 61-68
- [129] National Toxicology Program's report of the Endocrine Disruption Low Dose Peer Review, U.S. Environmental Protection Agency/National Institute of Environmental Health Sciences/National Toxicology Program, <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/liason/LowDosePeerFinalRpt.pdf>, 5.3.2002
- [130] Ostby, J., Monosson, E., Kelce, W.R., et Gray, L.E. Jr. (1999): Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat, *Toxicology and Industrial Health* 15 (1): 48-64
- [131] Ulrich, E.M., Caperell-Grant, A., Jung, S.-H., Hites, R.A., et Bigsby, R.M. (2000): Environmentally relevant xenoestrogen tissue concentrations correlated to biological responses in mice, *Environmental Health Perspectives* 108 (10): 973-977
- [132] Silvestroni, L., et Palleschi, S. (1999): Effects of organochlorine xenobiotics on human spermatozoa, *Chemosphere* 39 (8): 1249-1252
- [133] Rice, D.C., et Hayward, S. (1999): Effects of postnatal exposure of monkeys to a PCB mixture on concurrent random interval-random interval and progressive ratio performance, *Neurotoxicology and Teratology* 21 (1): 47-58
- [134] Park, D., Hempleman, S.C., et Propper, C.R. (2001): Endosulfan exposure disrupts pheromonal systems in the red-spotted newt: a mechanism for subtle effects of environmental chemicals, *Environmental Health Perspectives* 109 (7): 669-673
- [135] Christian, M., et Gillies, G. (1999): Developing hypothalamic dopaminergic neurones as potential targets for environmental estrogens, *Journal of Endocrinology* 160: R1-R6
- [136] Markowski, V.P., Zareba, G., Stern, S., Cox, C., et Weiss, B. (2001): Altered operant responding for motor reinforcement and the

- determination of benchmark doses following perinatal exposure to low-level 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *Environmental Health Perspectives* 109 (6): 621-627
- [137] Sheehan, D.M., Willingham, E., Gaylor, D., Bergeron, J.M., et Crews, D. (1999): No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: how little is too much? *Environmental Health Perspectives* 107 (2): 155-159
- [138] Hayes, T.B., Collins, A., Lee, M., Mendoza, M., Noriega, N., Stuart, A., et Vonk, A. (2002): Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (8): 5476-5480
- [139] Ashby, J. (2000): Endocrine disruption: lessons learned, *Environmental Health Perspectives* 108 (5): A206
- [140] Sharpe, R.M., Turner, K.J., et Sumpster, J.P. (1998): Endocrine disruptors and testis development, *Environmental Health Perspectives* 106 (5): A220-A221
- [141] Milligan, S.R., Balasubramanian, A.V., et Kalita, J.C. (1998): Relative potency of xenobiotic estrogens in an acute *in vivo* mammalian assay, *Environmental Health Perspectives* 106 (1): 23-26
- [142] Arnold, S.F., Robinson, M.K., Notised, A.C., Guilette, L.J., et McLachlan, J.A. (1996): A yeast estrogen screen for examining the relative exposure of cells to natural and xenoestrogens, *Environmental Health Perspectives* 104 (5): 544-548
- [143] Guilette, L.J., Jr., Crain, D.A., Rooney, A.A., et Pickford, D.B. (1995): Organization versus activation: the role of endocrine-disrupting contaminants (EDCs) during embryonic development in wildlife, *Environmental Health Perspectives Supplement* 103 (7): 157-164
- [144] Carpenter, D.O., Arcaro, K.F., Bush, B., Niemi, W.D., Pang, S., et Vakharia, D.D. (1998): Human health and chemical mixtures: an overview, *Environmental Health Perspectives Supplement* 106 (6): 1263-1270
- [145] Lang, L. (1995): Strange brew: assessing risks of chemical mixtures, *Environmental Health Perspectives* 103 (2): 142-145
- [146] Arnold, S.F., Klotz, D.M., Collins, B.M., Vonier, P.M., Guilette, L.J. et McLachlan, J.A. (1996): Synergistic activation of estrogen receptor with combination of environmental chemicals, *Science* 272: 1489-1492
- [147] Ramamoorthy, K., Wang, F., Chen, I.C., et Safe, S. (1997): Potency of combined estrogen pesticides, *Science* 275: 405
- [148] McLachlan, J.A. (1997): Synergistic effect of environmental estrogens? report withdrawn, *Science* 277: 459-463
- [149] Soto, A.M., Chung, K.L., et Sonnenschein, C. (1994): The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effect on human estrogen-sensitive cells, *Environmental Health Perspectives* 102 (4): 380-383
- [150] Payne, J., Rajapakse, N., Wilkins, M. et Kortenkamp, A. (2000): Prediction and assessment of the effects of mixtures of four xenoestrogens, *Environmental Health Perspectives* 108 (10): 983-987
- [151] van Birgelen, A.P.J.M., Fase, K.J., van der Kolk, J., Poiger, H., Brouwer, A., Seinen, W., et van den Berg, M. (1996): Synergistic effect of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on hepatic porphyrin levels in the rat, *Environmental Health Perspectives* 104 (5): 550-557
- [152] Porter, W.N., Jaeger, J.W., et Carlson, I.H. (1999): Endocrine, immune, and behavioral effects of aldicarb (carbamate), atrazine (triazine) and nitrate (fertilizer) mixtures at groundwater concentrations, *Toxicology and Industrial Health* 15 (1-2): 133-150
- [153] Rajapakse, N., Silva, E., et Kortenkamp, A. (2002): Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action, *Environmental Health Perspectives* 110 (9): 917-921
- [154] Li, M.H., et Hansen, L.G. (1996): Enzyme induction and acute endocrine effects in prepubertal female rats receiving environmental PCB/PCDD mixtures, *Environmental Health Perspectives* 104 (7): 712-722
- [155] Kristensen, P., Eilertsen, E., Einarsdóttir, E., Haugen, A., Skaug, V., et Ovrebø, S. (1995): Fertility in mice after prenatal exposure to benzo[a]pyrene and inorganic lead, *Environmental Health Perspectives* 103 (6): 588-590
- [156] Warhurst, M.A. (2000): Crisis in chemicals. The threat posed by the 'Biomedical Revolution' to the profits, liabilities, and regulation of industries making and using chemicals, *Friends of the Earth, London*
- [157] Long, X., Steinmetz, R., Ben-Jonathan, N., Caperell-Grant, A., Young, P.C.M., Nephew, K.P., et Bigsby, R.M. (2000): Strain differences in vaginal responses to the xenoestrogen bisphenol A, *Environmental Health Perspectives* 108 (3): 243-247
- [158] Cooper, R.L., Stoker, T.E., Goldman, J.M., Parrish, M.B., et Tyrey, L. (1998): Effect of atrazine on ovarian function in the rat, *Reproductive Toxicology* 10 (4): 257-264
- [159] Adlercreutz, H. (1995): Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection, *Environmental Health Perspectives Supplement* 103 (7): 103-112
- [160] Státní rostlinolékařská správa: Česká republika – Spotřeba účinných látek v roce 2000 (kg, l), www.srsweb.cz/SRSWEB-OK/SRS/Aktuality/Spotreba00/uclabsc_2000.zip, 30.1.2002
- [161] Státní rostlinolékařská správa: Česká republika – Spotřeba účinných látek v roce 2001 (kg,l), http://tesnov.srs.cz/srs/Spo_Vyk/Spotreba01/Uclabsc.htm, 15.12.2002
- [162] Státní rostlinolékařská správa: Registr přípravků – stav k 20.03.2002, <http://tesnov.srs.cz/srs/Registrace/Variex/Abeceda.htm>, 15.12.2002
- [163] Biologische Bundesantalt: Indicative list of active substances, <http://www.bba.de/english/render/3010-ju.pdf>, 7.10.2002
- [163] Horton, R (1998): The new new public health of risk and radical engagement, *The Lancet*, 352 (9124): 251
- [164] vyhláška Ministerstva zemědělství č. 91/2002 Sb., o prostředcích na ochranu rostlin, Příloha 1. Požadavky na dokumentaci o účinné látce, bod 5.6.1 Vícegenerační studie
- [165] vyhláška Ministerstva zemědělství č. 91/2002 Sb., o prostředcích na ochranu rostlin, Příloha 5. Technické požadavky na přípravky
- [166] Petřík, J., Havel, M., et Příbylová, J. (2001): POPs – jed v srdci Evropy, Evropská pracovní skupina IPEN/Děti Země, Praha 2001
- [167] Státní politika životního prostředí, Ministerstvo životního prostředí, Praha 2001
- [168] Akční plán zdraví a životního prostředí České republiky, Ministerstvo zdravotnictví/Ministerstvo životního prostředí/Ministerstvo zemědělství, Praha 1998
- [169] § 15 par (1)3. e) Pflanzenschutzgesetz (PflSchG)
- [170] Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (16. Ausschuss): Entschließung des Europäischen Parlaments zu endokrine Störungen verursachenden chemischen Stoffen EuB-EP 442, Deutscher Bundestag Drucksache 14/1471, 4. srpna 1999
- [171] KEMI: Observation list, www.kemi.se/publikationer/obs_eng/OBS98.pdf, 10.7.2002
- [172] Programové prohlášení vlády České republiky, Praha, srpen 2002, kapitola 5.4. Životní prostředí
- [173] Kontrola ekologického zemědělství o.p.s.: Výsledky kontrol a osvědčování v roce 2002, www.kez.cz/download/vysledky_kontrol2002.doc, 11.1.2003
- [174] McLachlan, J.A. (2001): Environmental signalling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals, *Endocrine Review* 22 (3): 319-341
- [175] Axelrod, D., Davis, D.L., Hajek, R.A., et Jones, L.A. (2001): It's time to rethink dose: the case for combining cancer and birth and developmental defects, *Environmental Health Perspectives* 109 (6): A246-A249