

# Rizika spojená s expozicí estrogenům a sloučeninám s estrogenní aktivitou a možnosti jejich eliminace z vodního prostředí

Zbyněk Heger<sup>a,b</sup>, Ondřej Zítka<sup>b,c</sup>, Vojtěch Adam<sup>b,c</sup>, René Kizek<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Ústav ekologie a chorob zvěře, ryb a včel, Fakulta veterinární hygieny a ekologie, Veterinární a farmaceutická univerzita v Brně, Palackého třída 1, CZ-612 42, Česká Republika - Evropská unie

<sup>b</sup> Ústav chemie a biochemie Agronomická fakulta, Mendelova univerzita v Brně, Zemědělská 1, 613 00 Brno - Česká republika

<sup>c</sup> Středoevropský technologický institut, Vysoké učení technické v Brně, Technická 10, 616 00 Brno - Česká republika

## Risks associated with exposure to estrogens and substances with estrogenic activity and their elimination from water environment.

Estrogenic pollutants are a heterogeneous group of substances, contaminating the water environment. This group includes endogenous estrogens, naturally producing by organisms, exogenous estrogens that are contaminating the environment as a consequence of metabolic degradation and subsequent excretion and also other substances with estrogenic activity that have broad spectrum of industrial utilization. This work summarizes physiological molecular-biological nature of action estrogenic substances, and the pathological effect on the organism, leading to plenty health complications, such as endocrine disruption or tumorigenesis. There are also discussed possible ways of degradation of these substances from waste water that are contaminated by substances with estrogenic potential.

**Přijato k publikování:** 29. 6. 2014

**Klíčová slova:** Biodegradace, Endokrinní disrupce, Estrogenní receptor, Estrogen-responsivní element, Kancerogeneze, Malformace, Transkripční faktory

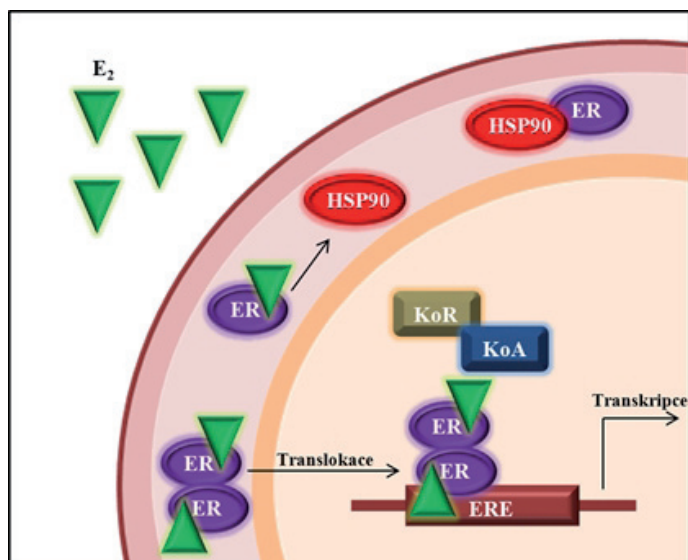
## Úvod

Sloučeniny vykazující estrogenní aktivitu (nebo také endokrinní disruptory, anglicky *endocrine disrupting chemicals* – EDC) se běžně vyskytují v odpadních, ale i povrchových vodách. Jedná se o rozsáhlou skupinu látek přírodního, ale i antropogenního původu (exogenní polutanty). EPA (*Environmental Protection Agency* – Úřad pro ochranu životního prostředí) definuje polutanty s estrogenní aktivitou jako látky, které interferují se syntézou, sekrecí, transportem, vazbou, účinkem nebo rozkladem přirozených hormonů, jež v těle zodpovídají za homeostázu, reprodukci, vývoj nebo chování<sup>1</sup>. Díky neustále se zvyšujícím hladinám těchto látek především ve vodních ekosystémech jsou EDC středobodem zájmu mnoha výzkumných skupin<sup>2</sup>. S neustálým rozvojem hospodářských a průmyslových odvětví je do prostředí vypouštěna celá škála estrogenních polutantů. Důležitým producentem jsou také velkochovy hospodářských zvířat, v jejichž exkrementech

jsou vylučovány hlavně přírodní estrogeny<sup>3</sup> či ženy, jejichž moč obsahuje nezmetabolizované či metabolizované, avšak stále estrogenně aktivní residua kontraceptiv, jejich spotřeba se každoročně rapidně zvyšuje<sup>4,5</sup>. Sloučeniny s estrogenní aktivitou mají strukturální rysy velmi podobné estrogenním hormonům a v důsledku toho jsou schopné je imitovat<sup>6</sup>.

Přírodní estrogeny jsou důležité v mnoha fyziologických procesech například při iniciaci transkripce či signalizaci v rozličných buněčných mechanismech. Mezi nejvýznamnější patří regulace produkce jaterních proteinů, koagulačních faktorů (antitrombinu, plasminogenu), lipoprotein triglyceridu (HDL), kortisolu, feomelaninu a dalších<sup>7</sup>.

Účinek těchto látek v živém organismu je iniciován interakcí ligandů (estrogenů či jim podobných látek) s jaderným receptorovým systémem (estrogenní receptory  $\alpha$  a  $\beta$  – značně homologní). Výsledný ligand-receptorový komplex interaguje s nukleotidovou sekvencí



**Obr. 1:** Receptor (ER) je po kontaktu s ligandem (E<sub>2</sub>) disociován z multiproteinového komplexu s heat shock proteiny (HSP 90). Po vytvoření homodimeru dochází k translokaci do jádra a interakcím s koregulátory (korepresory - KoR a koaktivátory - KoA) transkripce. Ta vede k vytvoření vazby s estrogen responsivním elementem (ERE), který spouští transkripci mRNA. Následná translace dává za vznik novému proteinu. Volně přepracováno z 8

označovanou jako estrogen response element (ERE). Tím je zahájena transkripce DNA<sup>8</sup>. Obecné schéma aktivace transkripce ligací 17 $\beta$ -estradiolu (E<sub>2</sub>) je znázorněno na **Obr. 1**.

Ačkoliv jsou estrogény pro každý živý organismus nezbytné, nadměrná expozice či vystavení organismu syntetickým estrogením polutantům může vést k rozvoji nežádoucích zdravotních účinků<sup>9</sup>.

### Polutanty s estrogení aktivitou

Mezi endogenní estrogény patří ženské pohlavní hormony 17 $\beta$ -estradiol, estron a estriol. Ostatní látky s endokrinní aktivitou, které nejsou přirozenou součástí endokrinního systému, se označují jak exogenní estrogény<sup>8</sup>. Podle původu je můžeme rozdělit na xenoestrogény, fytoestrogény, mykoestrogény a metaloestrogény, kde podezřelým z estrogení aktivity je především kadmium, avšak mechanismy účinku jsou stále neobjasněny<sup>10</sup>. Všechny zmíněné substance mají schopnost tvořit vazbu ligand-receptor s ligand-vázací doménou (*ligand binding domain* – LBD) estrogeního receptoru.

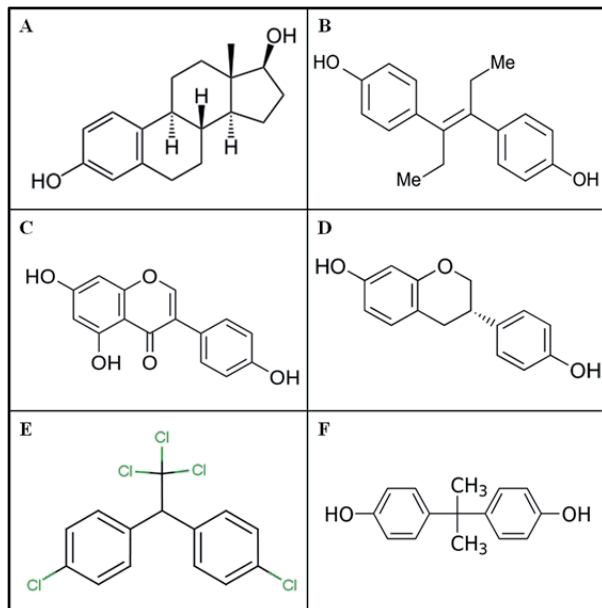
Podobně jako velká část proteinů tvořených de novo, i proteiny formující estrogení receptory podléhají posttranslačním modifikacím – fosforylaci, acetylaci, ubikvitinaci apod., což ovlivňuje jejich výslednou aktivitu a stabilitu<sup>11</sup>. Takto pozměněný protein může spouštět transkripci dalšími možnými mechanismy, mimo již zmíněnou klasickou genomickou cestu, závislou na vazbě ligandu. Mezi ně řadíme i) tethering, při kterém se místo homodimeru estrogeního receptorů tvoří heterodimer s jiným transkripčním faktorem<sup>12</sup> a ii) ligand-independentní genomický mechanismus, kdy jsou estrogení receptory schopny aktivovat transkripci po fosforylaci, iniciované proteiny z rodiny kináz<sup>13</sup>.

I když jsou genomické mechanismy látek s estrogení aktivitou již poměrně dobře zmapovány existují ještě non-genomické mechanismy, které zůstávají stále ne zcela objasněny<sup>14</sup>.

Při nadměrné expozici organismu mohou estrogény ligovat také jiné proteiny než estrogení receptory, a to hlavně strukturně velmi podobné GPER (na G-protein vázané receptory). Jako nejpravděpodobnější mechanismus non-genomického působení estrogeního látek se jeví následná iniciace signálních kaskád skrze sekundární aktivátory, jako je například cAMP (cyklický adenosinmonofosfát)<sup>15</sup>.

Tímto mechanismem může být jednak aktivována transkripce jinými transkripčními faktory (jako následek fosforylace epidermálního růstového faktoru – EGFR vlivem matrixových metaloproteináz – MMP a interakcí s MAPK – mitogenem aktivovanými proteinkinázami či PI3K/Akt - fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát 3-kinázami) nebo může být pozorována rychlá fyziologická odpověď buňky bez genomického efektu jako například tvorba oxidu dusnatého (NO) s následným nepříznivým dopadem na

tkáň – např. rozvoj zánětlivého ložiska s proliferčním potenciálem<sup>16</sup>.



**Obr. 2:** Strukturální vzorce různých látek s estrogení aktivitou. (A) 17β-estradiol (E2), patří do skupiny endogenních estrogenů. (B) Diethylstilbestrol (DES) ze skupiny syntetických estrogenů, obsažený v kontraceptivech. (C) Genistein a (D) equol ze skupiny fytoestrogenů. (E) 1,1,1-trichlor-2,2-bis(4-chlorfenyl)ethan (DDT), zakázaný pesticid, který však stále perzistuje v prostředí. (F) Bisphenol A (BPA), používaný při výrobě polykarbonátů

## Estrogenní látky ve vodním prostředí a ekologická rizika s nimi spojená

Estrogenní polutanty neúčinkují akutními mechanismy, nýbrž chronickou toxicitou při dlouhodobé expozici, přičemž hormonálně účinné bývají již při velmi nízkých dávkách. Tyto látky mohou navíc ovlivňovat nejen konkrétní jedince vystavené jejich působení, ale také celá společenstva, a to kvůli výrazným bioakumulačním schopnostem<sup>17</sup>. Na **Obr. 2** jsou strukturálně znázorněny zástupci látek s estrogení aktivitou patřící do různých skupin.

Z obrázku je patrná různorodost látek, z níž také vyplývá jejich rozdílná schopnost potenciovat nežádoucí účinky. Vstup a příjem estrogenů může být určen na základě estrogenního ekvivalentu (EQ). Ten je roven součtu koncentrací (EC) látek vynásobených jejich estrogení potencí (EP), která se běžně vztahuje na standard 17β-estradiolu či syntetického diethylstilbestrolu a je vyjádřen jako:

$$EQ = \sum (EC_i \times EP_i)$$

Přičemž, čím nižší je estrogenní ekvivalent (EQ), tím vyšší je schopnost substance aktivovat nežádoucí estrogenní odpověď<sup>6</sup>.

Mezi aktuálně nejzávažnější problémy způsobené přítomností látek s estrogení aktivitou ve vodním prostředí patří disrupce endokrinního systému a jejich vliv na rozvoj maliných novotvarů.

## Endokrinní disrupce

Celá řada látek kontaminujících vodní prostředí vykazuje potenciál negativně ovlivňovat funkce a pohlavní vývoj organismů imitováním či antagonismem efektů hormonů nebo narušováním mechanismy jejich přírodní syntézy<sup>18</sup>. Nízké koncentrace endokrinně disruptivních látek nemusí způsobovat škodlivé efekty živočichům nejnižších trofických úrovní, avšak u predátorů, které je loví, mohou být vážná poškození neuroendokrinního systému pozorována<sup>19</sup>. Účinky na endokrinní systém jedinců jsou natolik rozmanité a závažné, že se projevují i na úrovni populací a ekosystému. Působení endokrinních disruptorů v prostředí je tedy velmi důležitým problémem z hlediska zachování stability ekosystémů<sup>20</sup>.

Hlavními projevy estrogení aktivity jsou poruchy pohlavní diferenciaci a následně pohlavního dimorfismu. Při sledování sexuálního dimorfismu jsou pozorovány změny ve vývoji primárních i sekundárních pohlavních znaků. Popsané formy poruch sexuálního dimorfismu jsou – imposex, intersex a superfemale<sup>21</sup>.

*Imposexem* je označován jev, kdy se u samice vyvinuly samičí i samčí pohlavní orgány a samčí přerostly původní (neporušené) samičí, nebo obráceně. Jev byl již pozorován u více než 160 živočišných druhů. *Intersexem* je nazýván jev, kdy jsou samičí orgány modifikovány směrem k samčím, nebo obráceně, ale ne kompletně. Superfemale se vyznačuje abnormální až patologickou velikostí samičích pohlavních orgánů<sup>22</sup>. Tyto poruchy mohou způsobit sterilitu jedinců s fatálními následky pro celý ekosystém, jako je vymizení celých populací.

Poruchy pohlavního dimorfismu jsou úzce spojené s vitelogeninem (VTG), což je samičí protein – prekurzor vaječného žloutku<sup>23</sup>. Vitelogeneze je tedy zjednodušeně proces syntézy estrogenů (především E<sub>2</sub>). Vytvořený estradiol je uvolňován do krve a transportován do jater, kde navázáním na jaderný receptor spouští transkripci VTG. Ten vstupuje do krve a putuje do vaječníků, kde je transformován na vaječné proteiny, které slouží jako zásoba živin pro vyvíjející se plod. Ačkoliv gen pro tvorbu VTG je přítomen i u samčí populace, hladina proteinu je u nich díky velmi nízké hladině estradiolu v plazmě prakticky zanedbatelná, avšak díky působení látek s estrogení aktivitou se tato hladina významně zvyšuje<sup>24</sup>.

Nejvíce zasažené jsou taxonomické skupiny korýšů, ryb a obzvláště obojživelníků, kvůli zvýšené citlivosti způsobené schopností transdermálního přenosu<sup>25</sup>. Pokud jsou estrogením polutantům vystaveny larvy obojživelníků, dochází k předčasné metamorfóze, kdy vznikají extrémně malí jedinci, neschopní žít se větší potravou a s nízkými energetickými rezervami, které vedou k neodvratnému úhynu. Pozorovány jsou také časté malformace končetin, způsobené abnormálním, urychleným vývojem<sup>26</sup>.

### Efekt na proliferaci buněk

Dalším rizikem spojeným s látkami s estrogení aktivitou je rozvoj nádorového bujení. Estrogením látkám je přisuzováno spojení s mnoha typy rakovin, jako nádory vaječníků<sup>27</sup>, dělohy<sup>28</sup>, kolorektálním karcinomem<sup>29</sup>, rakovinou endometria<sup>30</sup> či karcinomy prsu<sup>8</sup>.

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen a jeho incidence v rozvinutých zemích světa

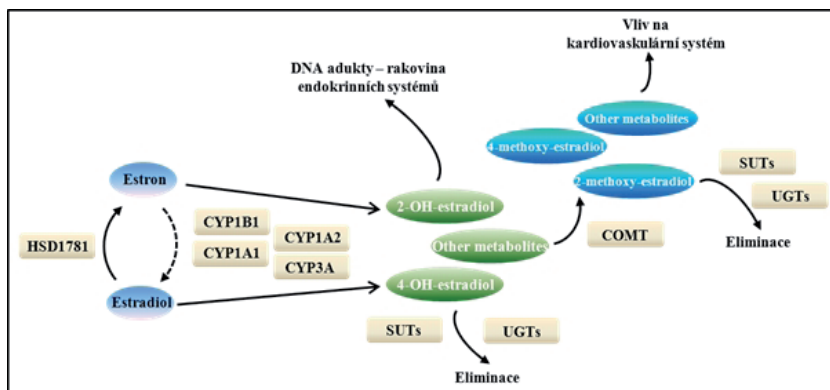
stále stoupá. Mortalita v České republice je ve srovnání se státy západní Evropy či Severní Ameriky stále vysoká. Avšak díky zavedení řádného mamografického screeningu a systémové adjuvantní léčby je ale každým rokem snižována.

Tumory prsu jsou v současné době považovány za genetickou aberaci somatických buněk, kterou získávají mnohočetnými mutacemi v průběhu své klonální expanze a výsledkem je nekontrolovaný invazivní a metastatický růst. Přes pokroky v genetickém výzkumu, objevení onkogenů, tumor supresorových genů, hormonálních a růstových faktorů a jejich úlohy v řízení proliferace normální a nádorové tkáně zůstává příčina tohoto onemocnění nejasná. Karcinom prsu je velmi heterogenní onemocnění a dá se předpokládat, že příčina nebude jedna<sup>31</sup>. Již dříve bylo ukázáno, že estrogény mohou potenciovat rozvoj nádorů. V roce 1932 Lacassagne experimentálně prokázal indukci nádorů mléčných žláz koček po podání estradiol benzoátů. O devět let později Noble a Collip prokázali spojení mezi růstem nádorů mléčných žláz krys a estrogény. Po vložení podkožních pelet s estrogény došlo k rychlému rozvoji nádorového bujení<sup>32</sup>.

Od roku 1970, kdy byla provedena izolace buněčné linie MCF-7, odvozené od duktálního estrogen receptor pozitivního adenokarcinomu prsu<sup>33</sup> bylo provedeno mnoho experimentů, prokazujících potenciál estrogeních látek aktivovat nekontrolovanou proliferaci a odhalujících mechanismy tohoto fenoménu.

Bylo dokázáno, že estrogény po vazbě s receptory v buňce aktivují hormon-responzivní geny, které mohou obsahovat mutace, které vedou k over-expresi proto-onkogenů či down-regulaci tumor supresorů. V takovém případě nastává v tkáni nekontrolované buněčné dělení – nádor<sup>29</sup>. K tomuto datu již bylo popsáno velké množství mutací v genech, zapojených v signálních kaskádách růstových faktorů a buněčného cyklu jako je *p53*, *fos*, *myc*, *myb*, *cdc25a*, *A2*, *stk15*, *GATA-3*, *FOXA-1* či notoricky známých tumor supresorů *BRCA-1* a *BRCA-2*<sup>8</sup>.

Postupem času bylo zjištěno, že nejen vazbou s receptory jsou estrogény schopné spouštět nádorové procesy, ale že z hlediska chemické-



**Obr. 3:** Metabolická cesta biotransformace estronu (E1) a estradiolu (E2) pomocí 17 $\beta$ -hydroxysteroid oxidoreduktázy (HSD1781). Metabolity vznikající aktivitou enzymů z rodiny Cytochromů P450 tvoří adukty s DNA, další transformací pomocí katechol-O-methyltransferázy (COMT) vznikají především methoxy-estradioly, které mohou mít jak pozitivní, tak i negativní vliv na kardiovaskulární systém. Metabolity mohou být aktivně eliminovány pomocí sulfatačních (SUTs) a glukuronidačních enzymů (UGTs). Volně přepracováno dle 34

látky s biomakromolekulami jako je DNA či proteiny *per se*? Jak efektivně stimulovat reparační mechanismy, aby byl organismus před nežádoucími mutacemi chráněn?

ho mohou estrogeny či spíše jejich metabolity iniciovat kancerogenezi. Estrogeny jsou v těle hydroxylovány jaterními enzymy z rodiny cytochromů P450 (CYP) 2B1, 1A a 3A. Hydroxylované deriváty (2- a 4-OH) jsou dále převáděny na metoxy metabolity vlivem katechol-O-methyltransferázy (COMT) na 2- a 4-metoxy deriváty (Obr. 3).

Právě 2- a 4-hydroxy deriváty estrogenů jsou schopné poškozovat DNA tvorbou depurinujících aduktů, stejně jako endokrinní disruptory ze skupiny polyaromatických uhlovodíků. Obzvláště elektrofilní katechol estrogen-3-, 4-chinony generují při interakci s DNA kritické mutace, vedoucí k rozvoji nádorů<sup>35</sup>. Toto zjištění vedlo k identifikaci specifických antioxidantů, které mohou blokovat formaci aduktů díky jejich chemickým a biochemickým vlastnostem. Dva z nich N-acetylcystein a resveratrol jsou v nynější době detailně zkoumány jako kandidáti schopní preventivně bránit organismus před rakovinou nejen prsu<sup>36</sup>.

Z výše uvedeného je zřejmé, že estrogenní látky hrají zásadní roli při tumorigenezi. Ačkoliv byly základní mechanismy účinku těchto látek již popsány, stále ještě existují otázky, které bude nutno zodpovědět. Syntetické estrogeny podléhají metabolické degradaci jen velmi těžce. Jak interagují nezmetabolizované estrogenní

## Možnosti eliminace estrogenních polutantů z vodního prostředí

Ačkoliv lze označit estrogenní polutanty díky nízkým koncentracím ve vodách za stopové znečištění, jsou z odpadních vod konvenčními čistírenskými procesy odstraňovány jen velmi neuspokojivě<sup>37</sup>.

Eliminace estrogenů z odpadních vod lze řešit konvenčními postupy, ale tyto procesy mohou mít řadu nevýhod, jako jsou vysoké náklady, časově náročné postupy nebo vznik toxických derivátů. Mezi potenciálně využitelné metody pro odstranění estrogenních polutantů z vod se aktuálně řadí hlavně sorpce a biodegradace.

## Sorpce

Vzhledem k hydrofobnosti látek s estrogenním potenciálem se předpokládá, že výrazným faktorem při snižování koncentrace ve vodách může být sorpce na suspendované látky nebo na sedimenty. Obecně platí, že čím jsou chemické látky hydrofobnější, tím větší množství se kumuluje v pevné fázi<sup>38</sup>.

Jako adsorbér s vysokým degradačním potenciálem bylo zkoumáno především aktivní uhlí, které vyniká nízkými výrobními náklady a vysokou mechanickou a chemickou odolností. Výhodou je také jeho jednoduchá degradace. Nejčastěji je testováno ve formě granulí či práš-

ku<sup>39,40</sup>. Problémem však mohou být rozdílné fyzikálně-chemické vlastnosti EDCs a také přítomnost jiných hydrofobních chemikálií ve vodách, které mohou zabírat vazebná místa estrogenům. Rozdílné výsledky byly také pozorovány při změně sorpčních podmínek (pH, teplota, salinita). Při protonaci molekuly (u většiny estrogenů pH > 10.4) dochází k rapidnímu zefektivnění sorpce, díky zvýšení elektrostatických interakcí, avšak takto vysoké pH je na druhou stranu nevýhodné pro další čistírenské procesy<sup>41</sup>. Dobré výsledky byly dosaženy také s použitím uhlíkových nanočástic, především fullerenu a uhlíkových nanotrubic. Uhlíkové nanomateriály vykazují vysokou adsorpční kapacitu avšak výrobní cena je ve většině případů pro environmentální aplikace, vyžadují velké množství materiálu stále vysoká<sup>42,43</sup>.

Z toho důvodu je nutné hledat efektivnější sorpční materiály, které mohou sloužit jako výborná platforma pro primární eliminaci estrogenních polutantů před dalšími čistírenskými procesy.

### Biodegradace

Jako perspektivní nástroj schopný efektivní biodegradace se jeví především houby bílé hniloby, produkující velké množství extracelulárních enzymů (mangan peroxidáza – MnP, lignin peroxidáza – LiP nebo laktáza – Lac), účastnících se biodegradčních procesů EDCs<sup>44</sup>.

Popsána byla i degradace nonylfenolu několika bakteriálními kulturami, a to především *Sphingomonas xenophaga*, *Sphingomonas cloacae* a *Sphingobium amense*. Tyto bakterie metabolizují aromatickou část molekuly na odpovídající C9 alkoholy<sup>45</sup>. U bakterií izolovaných z aktivovaného kalu ČOV (především *Sphingomonas sp.*, *Pseudomonas paucimobilis*) byla identifikována schopnost biodegradace bisfenolu A. Za aerobních podmínek degradují BPA na 4-hydroxybenzoovou kyselinu a 4-hydroxyacetofenon<sup>46</sup>. Kritická je pravděpodobně přítomnost enzymů z rodiny cytochromů P450, nicméně degradační produkty mohou vykazovat toxické či endokrinně disruptivní vlastnosti, a proto jsou stále hledány vhodné mikroorganismy, jako třeba zelené řasy *Chlorella fusca*, *Chlorococcum sp.* či *Scenedesmus sp.*, u kterých

byl degradační potenciál také identifikován<sup>47</sup>.

Bohužel, antropogenní sloučeniny mají často substituenty a strukturální vlastnosti, které se liší od přírodních produktů<sup>48</sup> a mikroorganismy nemusí mít vyvinuty enzymy, které jsou schopny tyto chemické struktury odstranit.

Pro eliminaci látek s estrogenními vlastnostmi bude nutné vyvinout víceřadový systém, složený z jejich adsorpce a následné degradace pomocí mikroorganismů. Potencionálně mohou být použity i další metody jako například fotodegradace, nicméně u té byla prokázána jen nízká schopnost eliminace a doposud o použití této metody neexistuje příliš mnoho informací.

### Závěr

Estrogenní polutanty tvoří velmi heterogenní skupinu látek. Neustálé zvyšování jejich koncentrací v prostředí vede k ekologickým problémům, kterým je nyní lidstvo nuceno čelit. Nežádoucí efekt na ekosystém, způsobený feminizací populace organismů, obývajících vodní prostředí může v budoucnosti vést k vymírání druhů na celé trofické úrovni. Neméně problematický je také vliv estrogenních látek na rozvoj maligních novotvarů. Při zvýšeném příjmu těchto látek z pitné vody dochází k nárůstu incidence nádorových onemocnění. Proto je nutné rozvíjet čistírenské procesy, které mohou estrogény z odpadních vod eliminovat. Z fyzikálně-chemické povahy těchto látek bude vývoj nových čistírenských metod problematický a nyní není zcela jasné, které procesy budou pro toto využity. Ačkoliv některé z nich vykazují relativně dobré výsledky, heterogenita těchto kontaminantů zásadně komplikuje celou situaci.

*Tato práce byla financována z projektu CEITEC CZ.1.05/1.1.00/02.0068.*

The authors declare they have no potential conflicts of interests concerning drugs, products, services or another research outputs in this study.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

## Literatura

- Crisp T. M., Clegg E. D., Cooper R. L., Anderson D. G., Baetcke K. P., Hoffmann J. L., Morrow M. S., Rodier D. J., Shaefer J. E., Touart L. W., Zeeman M. G., Patel Y. M., Wood W. P.: (1997).
- Jeffries M. K. S., Conoan N. H., Cox M. B., Sangster J. L., Balsiger H. A., Bridges A. A., Cowman T., Knight L. A., Bartelt-Hunt S. L., Kolok A. S.: *Aquatic Toxicology*, 105, 189 (2011).
- Tang X. J., Naveedullah, Hashmi M. Z., Zhang H., Qian M. R., Yu C. N., Shen C. F., Qin Z. H., Huang R. L., Qiao J. N., Chen Y. X.: *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 90, 391 (2013).
- Preda C., Ungureanu M. C., Vulpoi C.: *Environmental Engineering and Management Journal*, 11, 1697 (2012).
- Qiang Z. M., Nie Y. F., Ben W. W., Qu J. H., Zhang H. Q.: *Chemosphere*, 91, 366 (2013).
- DeRosa C., Richter P., Pohl H., Jones D. E.: *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part B-Critical Reviews*, 1, 3 (1998).
- Heldring N., Pike A., Andersson S., Matthews J., Cheng G., Hartman J., Tujague M., Strom A., Treuter E., Warner M., Gustafsson J. A.: *Physiological Reviews*, 87, 905 (2007).
- Heger Z., Zitka O., Krizkova S., Beklova M., Kizek R., Adam V.: *Neuroendocrinology Letters*, 34, 123 (2013).
- Acconcia F., Kumar R.: *Cancer Letters*, 238, 1 (2006).
- Silva N., Peiris-John R., Wickremasinghe R., Senanayake H., Sathiakumar N.: *Journal of Applied Toxicology*, 32, 318 (2012).
- Manavathi B., Dey O., Gajulapalli V. N. R., Bhatia R. S., Bugide S., Kumar R.: *Endocrine Reviews*, 34, 1 (2013).
- Candelaria N. R., Liu K., Lin C. Y.: *Journal of Cellular Biochemistry*, 114, 2203 (2013).
- O'Leary K. A., Jallow F., Rugowski D. E., Sullivan R., Sinkevicius K. W., Greene G. L., Schuler L. A.: *Endocrinology*, 154, 4483 (2013).
- Abbondanza C., De Rosa C., D'Arcangelo A., Pacifico M., Spizuoco C., Piluso G., Di Zazzo E., Gazzero P., Medici N., Moncharmont B., Puca G. A.: *Journal of Cellular Physiology*, 227, 964 (2012).
- Losel R. M., Falkenstein E., Feuring M., Schultz A., Tillmann H. C., Rossol-Haseroth K., Wehling M.: *Physiological Reviews*, 83, 965 (2003).
- Heger Z., Merlos Rodrigo M. A., Krizkova S., Zitka O., Beklova M., Kizek R., Adam V.: *Oncology Letters*, 7, 1341 (2014).
- Mendes J. J. A.: *Food and Chemical Toxicology*, 40, 781 (2002).
- Pereira M., Eppler E., Thorpe K. L., Wheeler J. R., Burkhardt-Holm P.: *Environmental Toxicology*, 29, 199 (2014).
- Lange I. G., Hartel A., Meyer H. H. D.: *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 83, 219 (2002).
- Jin Y. X., Lin X. J., Miao W. Y., Wu T., Shen H. J., Chen S., Li Y. H., Pan Q. Q., Fu Z. W.: *Toxicology Letters*, 225, 392 (2014).
- Laurent M., Antonio L., Sinnesael M., Dubois V., Gielen E., Classens F., Vanderschueren D.: *Asian Journal of Andrology*, 16, 213 (2014).
- Billinghurst Z., Clare A. S., Fileman T., McEvoy J., Readman J., Depledge M. H.: *Marine Pollution Bulletin*, 36, 833 (1998).
- Nicolas J. M.: *Aquatic Toxicology*, 45, 77 (1999).
- Dang Z. C.: *Environmental Pollution*, 185, 266 (2014).
- McRobb F. M., Sahagun V., Kufareva I., Abagyan R.: *Environmental Science & Technology*, 48, 1964 (2014).
- Mann R. M., Hyne R. V., Choung C. B., Wilson S. P.: *Environmental Pollution*, 157, 2903 (2009).
- Hung Y. C., Chang W. C., Chen L. M., Chang Y. Y., Wu L. Y., Chung W. M., Lin T. Y., Chen L. C., Ma W. L.: *Journal of Cellular Physiology*, 229, 752 (2014).
- Etoh T., Nakai H.: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 40, 820 (2014).
- van Halteren H., Mulder D., Ruijter E.: *Histopathology*, 64, 787 (2014).
- Vercellini P., Vigano P., Somigliana E., Fedele L.: *Nature reviews. Endocrinology*, 10, 261 (2014).
- Athma P., Rappaport R., Swift M.: *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 92, 130 (1996).
- Leake R.: *Lancet*, 347, 1780 (1996).
- Soule H. D., Vazquez J., Long A., Albert S., Brennan M.: *Journal of the National Cancer Institute*, 51, 1409 (1973).
- Whirl-Carrillo M., McDonagh E. M., Hebert J. M., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C. F., Altman R. B., Klein T. E.: *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92, 414 (2012).
- Yang L., Zahid M., Rogan E. G., Cavalieri E. L., Yager J. D., Visvanathan K., Groopman J., Davidson N. E., Kensler T. W.: *Cancer Research*, 73, (2013).
- Cavalieri E., Rogan E.: *Molecular Aspects of Medicine*, 36, 1 (2014).
- Carballa M., Omil F., Lema J. M., Llompарт M., Garcia-Jares C., Rodriguez I., Gomez M., Ternes T.: *Water Research*, 38, 2918 (2004).
- Press-Kristensen K., Ledin A., Schmidt J. E., Henze M.: *Science of the Total Environment*, 373, 122 (2007).
- Pikaar I., Koelmans A. A., van Noort P. C. M.: *Chemosphere*, 65, 2343 (2006).
- Snyder S. A., Westerhoff P., Yoon Y., Sedlak D. L.: *Environmental Engineering Science*, 20, 449 (2003).
- Lai K. M., Johnson K. L., Scrimshaw M. D., Lester J. N.: *Environmental Science & Technology*, 34, 3890 (2000).
- Chang H. S., Choo K. H., Lee B., Choi S. J.: *Journal of Hazardous Materials*, 172, 1 (2009).
- Pyrzynska K., Stafiej A., Biesaga M.: *Microchimica Acta*, 159, 293 (2007).
- Tsutsumi Y., Haneda T., Nishida T.: *Chemosphere*, 42, 271 (2001).
- Gabriel F. L. P., Heidlberger A., Rentsch D., Giger W., Guenther K., Kohler H. P. E.: *Journal of Biological Chemistry*, 280, 15526 (2005).
- Sasaki M., Maki J., Oshiman K., Matsumura Y., Tsuchido T.: *Biodegradation*, 16, 449 (2005).
- Sethunathan N., Megharaj M., Chen Z. L., Williams B. D., Lewis G., Naidu R.: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 3030 (2004).

48. Robinson B. J., Hellou J.: Science of the Total Environment, 407, 5713 (2009).



Článek je volně šiřitelný pod licencí Creative Commons (BY-NC-ND). Musí však být uveden autor a dokument nelze měnit a používat pro komerční účely.