

## Abstrakt

Látky přírodního nebo syntetického původu, schopné aktivovat nebo inhibovat funkce buněčných receptorů a tak přispívat k modulaci neuroendokrinního systému skrze dráhy hormonální signalizace (narušovat, “disruptovat” endokrinní systém), jsou v odborné literatuře nazývány “endokrinní disruptory” (ED). Endokrinní disrupce jako forma mírné systémové toxicity chemických látek a jejich směsí je intenzivně řešena na vědecké i legislativní úrovni. V roce 2018 bylo dosaženo pokroku ve vytváření uceleného legislativního rámce Evropské unie pro ED, když se podařilo dosáhnout konsensu ohledně vědeckých kritérií pro jejich posuzování a identifikaci. Evropská unie výzkum ED podporuje jako významný úkol preventivní medicíny. V rámci různých rámcových programů pro výzkum a inovace poskytla EU financování desítkám projektů a v rámci programu Horizont 2020 podpořila projekty týkající se vývoje metod vhodných pro testování ED. Do právních předpisů např. o pesticidech a biocidech, chemických látkách (nařízení REACH), zdravotnických prostředcích, kosmetických přípravcích, materiálech určených pro styk s potravinami, vodě, hračkách, a ochraně zaměstnanců na pracovišti byla ustanovení týkající se ED nově zařazena. Vzhledem k vývoji legislativy je možno očekávat i nová intervenční či preventivní opatření zaměřená na ochranu spotřebitele, zejména u látek, které mohou tvořit součást spotřebních výrobků nebo se dostávat do potravního řetězce. Toxikologické metody *in vitro* pro včasné stanovení potenciálu ED byly využívány převážně pro získání dat o toxicitě chemických látek, mohou však mít potenciál širšího využití v preventivní medicíně např. při identifikaci zdrojů ED, testování směsí (resp. extraktů ze spotřebních výrobků), biologických vzorků při prevenci a monitoringu expozice ED, při získávání mechanistických dat prokazujících potenci vzorků v konkrétních koncentracích, ve srovnání s látkami se známými farmakokinetickými parametry. Běžná populace je vystavena směsím mnoha látek ve velmi nízkých koncentracích, pocházejících ze všech složek životního prostředí, různých odvětví průmyslu, z potravin a spotřebních výrobků. Stále se hledají odpovědi na otázku, zda hlavně individuální aktivita konkrétních látek v určité koncentraci nebo i kombinované účinky více látek v nízkých koncentracích jsou zodpovědné za rozvoj škodlivých účinků. Přístupy k posuzování rizika pro člověka se stále vyvíjejí, zejména v kontextu realistické úrovně expozice ED, biologické dostupnosti, metabolické (de)aktivace a eliminace. Hlavním trendem v oblasti legislativy a regulace v EU je princip předběžné opatrnosti, kdy expozice člověka ED by se měla preventivně snižovat. Pro ten účel by se měly využívat všechny dostupné metody, které mohou poskytnout relevantní data, na jejichž základě mohou být přijata preventivní a intervenční opatření. Vzhledem k širokému záběru této problematiky vyvstává naléhavá potřeba užšího propojení a zapojení mnoha biomedicínských oborů do preventivní medicíny. Tato disertační práce přináší data z využití nově zavedených metod pro rychlou predikci a identifikaci potenciálu ED (se zaměřením na steroidní signalizaci) u chemických látek a z optimalizace těchto metod pro širší využití k identifikaci potenciálu ED u spotřebních výrobků. Dále poskytuje experimentální data o výskytu některých ED v moči běžné populace a data z doplňkové studie na omezeném souboru dobrovolníků, zaměřené na možná intervenční opatření pro snížení expozice ED. Na základě experimentálních výsledků a důkladné rešerše více než 200 odborných literárních zdrojů byl připraven informační materiál obsahující doporučení jak potenciálně preventivně snižovat expozici ED, vhodný pro preventivní poradenství v klinické praxi s cílem oslovit jak odbornou veřejnost, tak citlivé skupiny populace.