

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Bára Procházková

Vliv endokrinního disruptoru bisfenolu S na lidské zdraví a reprodukci
Effect of endocrine disruptor bisphenol S on human health and
reproduction

Bakalářská práce

Školitel: prof. Ing. Jaroslav Petr, DrSc.
Konzultant: Ing. Tereza Žalmanová, Ph. D. a Ing. Šárka Prokešová

Praha 2020

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne

Podpis:

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala svému školiteli prof. Ing. Jaroslavu Petrovi, DrSc. a konzultantkám Ing. Tereze Žalmanové, Ph. D. a Ing. Šárce Prokešové za odborné vedení a mnoho užitečných rad, konzultací a času, který mi věnovali. Dále bych ráda poděkovala rodině, příteli a přátelům za podporu.

Abstrakt

Bisfenol S (BPS) je environmentální polutant, který od roku 2011 nahradil v řadě plastových a papírových produktů bisfenol A (BPA) jako jeho bezpečnější "BPA-free" alternativa. Vzhledem k rychlé náhradě však nedošlo k podrobnému prozkoumání jeho potenciálních negativních účinků a vzhledem jeho strukturální similaritě s BPA řada studií předpokládá, že působí, stejně jako BPA, jako endokrinní disruptor. Jeho užití je široké a BPS je celosvětově rozšířen, nachází se v životním prostředí a byl detekován v tkáních zvířat i člověka. Nicméně celkový vliv BPS na organismus zůstává nejasný, tato práce se soustředí na shromáždění dostupných zdrojů o jeho vlivu na reprodukční schopnost a jeho souvislost s metabolickými poruchami.

Klíčová slova: Endokrinní disruptor, bisfenol S, lidské zdraví, reprodukce, plodnost

Abstract

Bisphenol S (BPS) is an environmental pollutant that has replaced bisphenol A (BPA) in plastic and paper products since 2011 as a safer "BPA-free" alternative. However, due to its rapid replacement, its potential adverse effects have not been investigated in detail, and due to its structural similarity to BPA, many studies suggest that it acts, like BPA, as an endocrine disruptor. Its use is wide and BPS is globally widespread, found in the environment and has been detected in both animal and human tissues. Nevertheless, an overall effect of BPS on an organism remains unclear. This work is focusing on gathering sources for its effect on reproductive ability and its association with metabolic disorders.

Keywords: Endocrine disruptor, bisphenol S, human health, reproduction, fertility

Obsah

| | |
|-----------------------------------|----|
| Úvod | 1 |
| Endokrinní disruptory (ED) | 2 |
| Historie..... | 2 |
| Zástupci ED a jejich výskyt | 3 |
| Přírodní ED | 3 |
| Syntetické ED..... | 3 |
| Politováníhodné substituce | 6 |
| Mechanismus působení..... | 6 |
| Vliv na lidské zdraví..... | 8 |
| Bisfenoly | 9 |
| Bisfenol A | 9 |
| Struktura a užití | 10 |
| Výskyt..... | 10 |
| Mechanismus působení..... | 13 |
| BPA a vliv na lidské zdraví..... | 14 |
| Bisfenol S..... | 16 |
| Struktura a užití | 16 |
| Výskyt..... | 16 |
| Mechanismus působení..... | 18 |
| BPS a vliv na lidské zdraví | 19 |
| Závěr..... | 21 |
| Seznam použité literatury | 22 |

Seznam použitých zkratek

| | | |
|-------------|---|--|
| ADHD | Attention Deficit/Hyperactivity Disorder | Porucha pozornosti s hyperaktivitou |
| AR | Androgen receptor | Androgenní receptor |
| BPA | Bisphenol A | Bisfenol A |
| BPF | Bisphenol F | Bisfenol F |
| BPS | Bisphenol S | Bisfenol S |
| DDT | Dichlordifenyltrichlorethan | |
| DIO | Diodináza | |
| DNA | Deoxyribonucleic acid | |
| E2 | 17 β -estradiol | |
| ED | Endocrine disruptor | Endokrinní disruptor |
| EPSP | 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate | |
| ER | Estrogen receptor | Estrogenní receptor |
| ER α | Estrogen receptor α | Estrogenní receptor α |
| ER β | Estrogen receptor β | Estrogenní receptor β |
| EU | European Union | Evropská unie |
| FCMs | Food Contact Materials | Materiály určené pro styk s potravinami |
| HSP | Heat Shock Protein | |
| IARC | International Agency for Research on Cancer | Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny |
| LBD | Ligand Binding Domain | Ligand vázající doména |
| PA | Polyamid | |
| PAS | Porucha autistického spektra | |
| PBBs | Polybrominated Biphenyls | |
| PC | Polykarbonát | |
| PCBs | Polychlorinated Biphenyls | |
| PES | Polyether sulfon | |
| POPs | Persistent Organic Pollutants | Perzistentní organická látka |
| PP | Polypropylen | |
| PVC | Polyvinylchlorid | |
| REACH | Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Registrace, evaluace, autorizace a omezování chemických látek | |
| SMC | Specific Migration Limit | Specifický migrační limit |

| | | |
|-----|-----------------------------|------------------------------------|
| T3 | Trijodthyronin | |
| T4 | Thyroxin | |
| TR | Thyroid receptor | Thyroidní receptor |
| TSH | Thyroid-stimulating Hormone | Tyreotropní hormon v séru |
| WHO | World Health Organization | Světová zdravotnická organizace |

Úvod

Endokrinní disruptory (ED) jsou podle WHO (World Health Organization) definovány jako *“exogenní chemikálie, či směsi chemikálií, které interferují s kterýmkoli aspektem hormonální činnosti a následně nepříznivě působí na intaktní organismus nebo jeho potomstvo či subpopulace“*. Mezi přírodně se vyskytující endokrinní disruptory patří například fytoestrogeny běžně se nacházející v sóje luštinaté (*Glycine max*) a mezi syntetické patří například pesticidy (dichlordifenyltrichlorethan (DDT), glyfosát), změkčovadla (ftaláty), dezinfekční prostředky (triclosan) a bisfenoly (bisfenol A, bisfenol S). Většina zmíněných je v současné době omezena či úplně zakázána, v některých případech byly nahrazeny látkou, která nepředstavuje menší zdravotní riziko a došlo tak k *“politováníhodné substituci“*. To je i případ bisfenolu S (BPS), který nahradil bisfenol A (BPA).

BPA je endokrinní disruptor, který je svou strukturou podobný estrogením hormonům, a proto vykazuje estrogení aktivitu. Je využíván jako monomer při výrobě plastů, nachází se i v kojeneckých lahvích, potravinových konzervách, termocitlivém papíru, zdravotnickém materiálu a dalších. Jeho všudypřítomnost ve spotřebitelských produktech a životním prostředí vystavuje populaci jeho vlivu orální, inhalační či transdermální cestou. Navíc byl nalezen v mnoha tělních tkáních a naznačuje možnost působení na buněčné receptory v rámci celého organismu. Narůstající počet odborných studií potvrzuje vliv na reprodukční soustavu, imunitní systém, metabolismus a další. Díky prokázaným negativním účinkům byla jeho produkce a použití v EU omezena a BPA byl nahrazen dalšími bisfenoly.

BPS nahradil BPA díky své odolnosti vůči teplu a světlu ve většině spotřebitelských produktů, proto je jeho použití v průmyslu široké. Jeho obtížná degradovatelnost však bohužel zapříčiňuje i delší perzistenci jak v životním prostředí, tak v organismu. Podle dostupných studií se také chová jako endokrinní disruptor napodobující hormon estradiol. I přes své rozšíření však zatím není dokonale prozkoumán a jeho molekulární mechanismus působení na hormonální receptory a celkový vliv na organismus zůstává méně objasněn než u BPA. Tato práce se zaměřuje na shrnutí současných poznatků o účincích BPS na lidské zdraví a reprodukci.

Endokrinní disruptory (ED)

Historie

Již ve 40. letech minulého století byla prokázána schopnost přírodních a syntetických látek interagovat s endogenními hormonálními receptory (Sluczewski & Roth, 1948; Walker & Janney, 1930). V 50. a 60. letech poté probíhal výzkum týkající se endokrinních disruptorů. V té době nebyl ještě tento termín definován, i když účinky velmi nízkých dávek některých látek byly zřejmé (Marty et al., 2011). Například tehdejší výzkumy Bennetts et al. (1946) a Burlington a Linderman (1950) sledovaly vliv endokrinních disruptorů přírodních i syntetických a jejich dopad na hospodářská zvířata.

Později pojem “endokrinní disruptor” poprvé zazněl na konferenci ve Wisconsinu v roce 1991. Účastníci této konference svolané “matkou endokrinní disrupce“ Theou Colborn se shodli na tom, že: *“Mnoho látek uvolňujících se do životního prostředí následkem lidské činnosti je schopno disruptovat endokrinní systém zvířat, včetně ryb, divoké zvěře a lidí. Následky takové disrupce jsou intenzivní, jelikož hormony hrají velkou roli v regulaci vývoje.”* (Colborn & Clement, 1992). Theo Colborn spolu s dalšími stoupenci moderní environmentální toxikologie byli první, kteří o takto pojmenované problematice vydali publikaci. V ní zvyšují povědomí o vlivu endokrinní disrupce na zdraví jedince, jenž v roce 1993 nebyl považován za rizikový (Colborn et al., 1993). Jejich studie využívá poprvé pojem “endokrinní disrupce” (Matthiessen, 2003) a popisuje látky schopné endokrinní disrupce jako *“chemikálie, které mohou narušit vývoj endokrinního systému a orgánů, které odpovídají endokrinním signálům v organismu nepřímo vystavenému v prenatální a/nebo brzké postnatální době; následky expozice v době vývoje jsou permanentní a nezvratné”* (Colborn et al., 1993, s. 1).

Následně byl endokrinní disruptor v roce 1996 definován jako *“exogenní agens, který interferuje s produkcí, uvolňováním, transportem, metabolismem, vázáním, akcí či eliminací přírodních hormonů zodpovědných za udržování homeostáze a regulace vývojových procesů v těle”* (Kavlock et al., 1996, s. 2). Později byla tato definice endokrinních disruptorů Evropskou komisí předefinována na *“exogenní substance, která nepříznivě působí na intaktní organismus nebo jeho potomstvo a následně způsobuje změny endokrinních funkcí”* (Bergman et al., 1996, s. 5).

V roce 2002 pak podle WHO na *“exogenní chemikálie, či směsi chemikálií, které interferují s kterýmkoli aspektem hormonální činnosti a následně nepříznivě působí na intaktní organismus nebo jeho potomstvo či subpopulace”* (Damstra et al., 2002, s. 1).

Zástupci ED a jejich výskyt

Tyto látky jsou velmi různorodé a dají se rozdělit do dvou kategorií-na syntetické a přirozeně se vyskytující. Dále uvádím vybrané chemické látky spadající pod ED a jejich výskyt.

Přírodní ED

FYTOESTROGENY

Jako endokrinní disruptory se mohou chovat přirozeně se vyskytující fytoestrogeny (Kuiper et al., 1998). Fytoestrogeny jsou látky nacházející se v rostlinách, zejména v sóje luštinaté (*Glycine max*), které jsou svojí strukturou podobné ženskému hormonu 17 β -estradiolu (E2). Tato podobnost jim umožňuje vázat se na estrogení receptory a vyvolávat tak (anti)estrogení efekt (viz. dále) (Rietjens et al., 2017). Fytoestrogeny se podle Rietjens et al. (2017) dělí na čtyři skupiny-izoflavony, prenylflavonoidy, kumestany a lignany. Mezi hlavní izoflavony patří genistein, daidzein, glycitein, tyto fytoestrogeny se nacházejí v sóje a sójových výrobcích.

Syntetické ED

Mezi syntetickými ED nalezneme průmyslová rozpouštědla, složky plastů, termopapíru, recyklovaných materiálů (bisfenoly), změkčovadla (ftaláty), pesticidy (DDT, glyfosát), fungicidy (vinclozolin), polychlorované bifenyly (PCBs), polybromované bifenyly (PBBs), dioxiny, léčiva (diethylstilbestrol) a dezinfekční prostředky (triclosan). (Diamanti-Kandarakis et al., 2009) Syntetické ED se hojně vyskytují ve velké části spotřebitelských produktů.

FTALÁTY

Ftaláty jsou estery kyseliny ftalové, které působí jako změkčovadla a dodávají flexibilitu a odolnost produktům z polyvinylchloridu (PVC). Jsou také užívány v rozpouštědlech v kosmetice, promazávacích olejích, ustalovačích a jako čisticí prostředky a konstrukční materiály. Dále v PVC produktech jako je obuv, pláštěnky, obalové materiály potravin, dětské hračky a infuzní sety (Heudorf et al., 2007). Ftaláty v PVC nejsou kovalentně vázány a mohou z něj tedy unikat či se odpařovat do vzduchu, jídla či jiných materiálů, a to obzvláště pokud přijdou do kontaktu s teplým pokrmem či nápojem. K expozici tak dochází buď přímo, nebo nepřímo z jiných produktů ingescí, inhalací a skrz pokožku v průběhu celého života (Lyche et al., 2009). I když se tato změkčovadla neukládají v tukových tkáních, interferují androgenní

produkcí. To může vést ke špatnému vývoji, poruchám ve vývoji genitálií, sníženému počtu spermií, endometrióze nebo metabolickým poruchám (Meeker et al., 2009). Použití některých ftalátů je v EU omezeno od roku 1999 a podle evropské regulace REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) se nesmí od roku 2005 ftaláty vyskytovat v dětských produktech a hračkách, kosmetice a zdravotnickém materiálu (Smith, 2015). Od června roku 2019 jsou podle směrnice (EU) 2015/863 navíc některé ftaláty zakázány ve všech elektronických zařízeních (Směrnice Komise v přenesené pravomoci (EU) 2015/863 ze dne 31. března 2015, kterou se mění příloha II směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/65/EU, pokud jde o seznam omezených látek, 2015).

PESTICIDY

Syntetické organochlorové pesticidy, jako již zmíněné DDT, jsou široce rozšířené v životním prostředí kvůli svému užití v zemědělství jako herbicidy, insekticidy, fungicidy a rodenticidy. Mezi další pesticidy patří například organofosfáty, karbamáty, pyrethroidy, vincloziny a triaziny. Jsou to perzistentní, lipofilní a environmentální polutanty schopné bioakumulace v organismu (Flint et al., 2012; Yilmaz et al., 2019).

DDT jako známý pesticid představuje riziko jako ED, jelikož není metabolizován lidským tělem a akumuluje se převážně v tuku po dlouhou dobu (Magos, 1992). I přes to, že bylo použití většiny organochlorových pesticidů zakázáno v 80. letech minulého století (O'Riordan, 1982), DDT se stále nachází ve vzorcích těl zvířat a lidí (Yilmaz et al., 2019). Primární expozice populace v tomto případě probíhá konzumací těchto chemikálií, ať už v jídle nebo kontaminované vodě (Yilmaz et al., 2019), v případě DDT není vyloučena ani inhalace a dermální absorpce (Sereda et al., 2009).

GLYFOSÁT

Glyfosát je širokospektrální herbicid používaný na polích zemědělských rostlin k omezení růstu plevele. Je účinnou složkou přípravku Roundup uvedeného na trh v 70. letech minulého století (Benbrook, 2016) a principem jeho účinku je inhibice enzymu EPSP syntázy (5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase) zapojeného do tvorby aminokyselin (Steinrücken & Amrhein, 1980). Roundup je použit před setím tradičních kulturních plodin, nebo po výsadbě geneticky modifikovaných plodin rezistentních vůči glyfosátu (Duke, 2009). Celosvětová aplikace tohoto přípravku má za následek kontaminaci půdy, podzemní vody a rostlin

glyfosátem. V souvislosti s touto skutečností se zvýšil zájem o problematiku vlivu na lidské a zvířecí zdraví (Van Bruggen et al., 2018).

I když je akutní orální toxický efekt glyfosátu pro savce a ryby nízký, problémem mohou být přídavné látky v celkovém produktu, které mohou být více toxické než samotný glyfosát. Při používání a manipulaci s touto látkou jsou nejzávažnějšími nepříznivými účinky její dráždivé vlastnosti (WHO, 2009). Glyfosát se může dostat do lidského těla skrz dýchací ústrojí, pokožku či konzumaci rostlin. V roce 2015 klasifikovala mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) glyfosát jako pravděpodobně karcinogenní pro člověka (IARC, 2015). Již předtím byl spojován s karcinogenezí ovlivňováním methylace DNA a poškozováním chromozomů, ale také jako endokrinní disruptor působící anti-estrogenním a anti-androgenním efektem (Bolognesi et al., 2009; Gasnier et al., 2009; Guyton et al., 2015).

POLYBROMOVANÉ BIFENYLY A POLYCHLOROVANÉ BIFENYLY

Polybromované bifenyly jsou perzistentní organické látky (persistent organic pollutants-POPs) hojně používané jako zpomalovače hoření v počítačích, elektronice a elektronickém vybavení, textiliích, nábytku, izolační pěně a stavebních materiálech. Jejich chlorované analogy jsou perzistentní organické látky využívané v barvách, izolátorech a transformátorech kvůli své nehořlavosti (Gore et al., 2014). Stejně jako pesticidy jsou lipofilní povahy a kontaminují životní prostředí, organismy a lidské tkáně (Kimbrough, 1987; Pessah et al., 2019).

Pro své nebezpečné vlastnosti byly polychlorované bifenyly a některé z bromovaných bifenyly celosvětově zakázány Stockholmskou úmluvou o perzistentních organických polutantech (United Nations, 2010).

TRICLOSAN

Triclosan je antimikrobiální činidlo, které se nachází v řadě produktů jako jsou mýdla, dezinfekce na ruce, zubní pasty, ústní vody, textilní látky, deodoranty, šampony a plastová aditiva (Dann & Hontela, 2011). Zajímavé je, že mýdla obsahující triclosan nemají více dezinfikující vlastnosti oproti mýdlům bez triclosanu (Kim et al., 2015) a bylo zjištěno, že působením triclosanu dochází u některých bakterií ke vzniku rezistence, což je spojeno i s jejich zvýšenou rezistencí ke klinickým antibiotikům (Chen et al., 2009). K expozici dochází kontaktem s produkty obsahujícími triclosan a kontaminovanou vodou či potravinami (Weatherly & Gosse, 2017). Triclosan vykazuje u lidí endokrinně disruptivní účinky ovlivňující thyroïdní funkce, zvyšující riziko spontánního potratu a poporodních odchylek (Etzcel et al.,

2017; Koeppe et al., 2013; Wang et al., 2015c), dále může ovlivňovat imunitní odpověď a produkci reaktivních forem kyslíku (Clayton et al., 2011; Lv et al., 2016). Evropská Unie zakázala v lednu 2017 použití triclosanu ve všech produktech osobní hygieny (Commission Implementing Decision (EU), 2016).

Politováníhodné substituce

Řada syntetických chemikálií byla kvůli svým negativním účinkům zakázána a nahrazena chemikáliemi s podobnými funkčními a strukturními vlastnostmi. Nicméně v některých případech nedošlo k náhradě za látku méně nebezpečnou a pro tyto náhrady byl zaveden termín „politováníhodná substituce“ neboli „regrettable substitution“ (Zimmerman & Anastas, 2015). Příkladem je náhrada synteticky vyráběné máslové příchuti 2,3-butandionu s negativním vlivem na epiteliární buňky dýchacího ústrojí. Záměna za 2,3-pentandion měla za následek zjištění, že má 2,3-pentandion také negativní vliv na epiteliální buňky dýchacího ústrojí a způsobuje respirační onemocnění (Fedan et al., 2006; Hubbs et al., 2012). Jako další z případů se dá uvést náhrada některých zmíněných organochlorových pesticidů insekticidními pyrethroidy, která také nebyla bezproblémová, jelikož tyto pyrethroidy výrazně ovlivňují maturaci savčích oocytů a mají tak potenciální vliv na reprodukční schopnosti jedince (Petr et al., 2013). Ftaláty jsou také jeden z případů, kdy může docházet k „politováníhodné substituci“. Jelikož jsou zakázány a omezeny pouze některé ftaláty, dochází při jejich náhlém omezení k nahrazení jinými ftaláty, které mohou mít podobné metabolické dráhy či vlastnosti jako ftaláty zakázané (Bernard et al., 2014).

Nejdiskutovanějším a nejdůležitějším příkladem politováníhodné substituce pro tuto práci je náhrada endokrinního disruptoru BPA za jeden z jeho analogů BPS. BPS nahradil v mnoha produktech BPA a kvůli své chemické a strukturální similaritě vzbuzuje podezření, že vykazuje podobnou reprodukční toxicitu, jakou má BPA (Siracusa et al., 2018). Zhodnocení vlivu účinků těchto dvou bisfenolů je cílem této práce.

Mechanismus působení

ED mohou působit genomickou, negenomickou a epigenetickou cestou. Genomická cesta je zahájena navázáním ligandu na jaderné ER, případně jeho subtypy ER α a ER β , které jsou v komplexu s heat shock proteiny (HSP). ER po navázání ligandu opouští HSP, díky kterým se obnaží jaderný lokalizační signál a ER je translokován do jádra. Zde působí jako transkripční

faktor, nasedá na specifické úseky DNA zvané estrogen responzivní elementy a up-reguluje (zvyšuje) či down-reguluje (snižuje) transkripci cílového genu, genu závislého na estrogeneru či regulátorů transkripce (Beato, 1989; Tsai & O'Malley, 1994).

V negenomické cestě se ligand váže na membránové či cytoplazmatické ER, včetně ER spřažených s G-proteiny, a tím stimuluje signální proteiny a následné signály dráhy často v řádech minut. Tyto signální dráhy vedou například k apoptóze, karcinogenezi, proliferaci, diferenciaci nebo zánětlivé reakci.

Endokrinní disruptory nemusí ale ovlivnit pouze jedince vystaveného jejich vlivu, ale také potomky a následné generace tohoto jedince. Tento transgenerační přenos se může uskutečňovat epigenetickou cestou, tedy modifikací faktorů, které regulují metylaci DNA a acetylaci histonů. K transferu fenotypu tak může docházet prostřednictvím germinální buněčné linie (Anway & Skinner, 2006).

Účinnost hormonů a dalších molekul, které signalizují prostřednictvím receptorů, závisí na počtu receptorů, množství tělem produkovaného hormonu, transportu, afinitě molekuly k receptoru a na vývojovém stadiu jedince, ve kterém dochází k expozici (Gore et al., 2014; Kiyama & Wada-Kiyama, 2015). ED mohou zasahovat do kaskády působení hormonů v každém kroku jejich hormonální činnosti a působit v této dráze jako agonisté či antagonisté. K narušení hormonální regulace organismu může dojít několika způsoby. ED může imitovat nebo částečně imitovat endogenní hormony jako jsou estrogeny, androgeny, thyroïdní hormony, retinoidní hormony a způsobovat tak přílišnou stimulaci. Může také interferovat s dráhou pro produkci a syntézu hormonu, transport hormonu nebo metabolismus a vylučování hormonu (Acerini & Hughes, 2006). Nicméně, další výzkumy ukázaly, že ED působí na širší škálu receptorů, jako jsou nesteroidní hormonální receptory (receptory pro serotonin, dopamin, norepinefrin) a sirotčí receptory. Ovlivňují také enzymatické dráhy účastnící se biosyntézy steroidů, metabolismus, synaptický přenos a další mechanismy spojené s endokrinním a reprodukčním systémem (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

“Low-dose efekt” je jedním z vlastností ED. ED mohou vykazovat jiné účinky při nízkých dávkách než při dávkách vyšších. Low-dose efekt je tedy efekt pozorovaný při koncentracích nižších než těch používaných v toxikologických studiích. Množství menší než nejnižší dávka, při které byl pozorován škodlivý účinek (LOAEL-lowest observed adverse effect level), což je například pro BPA 50 g/kg/den, je považováno za nízkou dávku v *in vivo* studiích, v *in vitro* studiích je to koncentrace <50 ng/mL (Welshons et al., 2006). Koncentrace přirozeného hormonu a množství receptorů pro endogenní hormon jsou obvykle v nelineárním

vztahu, ED tedy interferují s vysoce citlivým endokrinním systémem a způsobují následky již při nízkých dávkách. Znázorněním odpovědi na množství dávky může být nemonotónní křivka ve tvaru písmene U i její invertovaná verze. Toto zjištění je tedy v rozporu s tradiční toxikologií, kde by s vyšší dávkou chemikálie měla přicházet i větší odpověď a křivka by měla demonstrovat lineární závislost. Nízká dávka může být definována různě, endogenní hormony působí již v pikomolárních koncentracích, zatímco některé ED jsou aktivní v řádech nano až mikromolárních koncentrací (Lagarde et al., 2015; Vandenberg et al., 2012).

Vliv na lidské zdraví

ED vystávají jako problém v oblasti veřejného zdraví kvůli své schopnosti interferovat a regulovat několik aspektů hormonální činnosti volně žijících a laboratorních živočichů, včetně lidí. S tím následně souvisejí různé poruchy reprodukce, štítné žlázy, metabolické dysfunkce, hormonálně závislé rakoviny, neurodevelopmentální onemocnění a další zmíněné (Koch & Diamanti-Kandarakis, 2015). Jejich potenciální vliv na lidské zdraví je těžce zhodnotitelný, jelikož na člověka působí široké spektrum chemikálií v různých obdobích života a po různě dlouhou dobu. Tyto látky se pak mezi sebou mohou potencovat či inhibovat a výsledek vlivu na celkový organismus je bez výzkumu naprosto neodhadnutelný.

Vystavení dospělého jedince vlivům ED má jiné důsledky, než vystavení vyvíjejícího se plodu nebo kojence (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Vývoj jedince probíhající během těhotenství a kojeneckého období je klíčovým “oknem” citlivým pro utváření včasných interakcí mezi genomem a prostředím, kdy environmentální stimul neovlivňuje vývoj pouze krátkodobě, ale celoživotně, případně ovlivňuje i další generace v důsledku epigenetického imprintingu (Simeoni et al., 2018). Expozice vyvíjejícího se organismu v mateřském organismu během kritického vývojového období (okna) je častým cílem výzkumu endokrinních disruptorů, jelikož vlivy vnějšího prostředí interagují s geny jedince a určují náchylnost k rozvoji chorob nebo dysfunkcí v následném vývoji a životě jedince (Barker, 2003; Heindel et al., 2015; Simeoni et al., 2018). Riziko reprodukčních nebo endokrinních abnormalit může představovat jakkoli nízké množství ED, obzvláště je-li organismus vystaven jeho působení v tomto kritickém období svého vývoje (Sheehan et al., 1999).

Jak je již zmíněno v této práci, různé endokrinní disruptory kontaminují vodu, vzduch, půdu, potraviny a předměty denní spotřeby. K vystavení tedy dochází orálně, transdermálně, inhalací či intravenózně. Denní expozice těmito látkami je často velmi malá, přesto je jejich

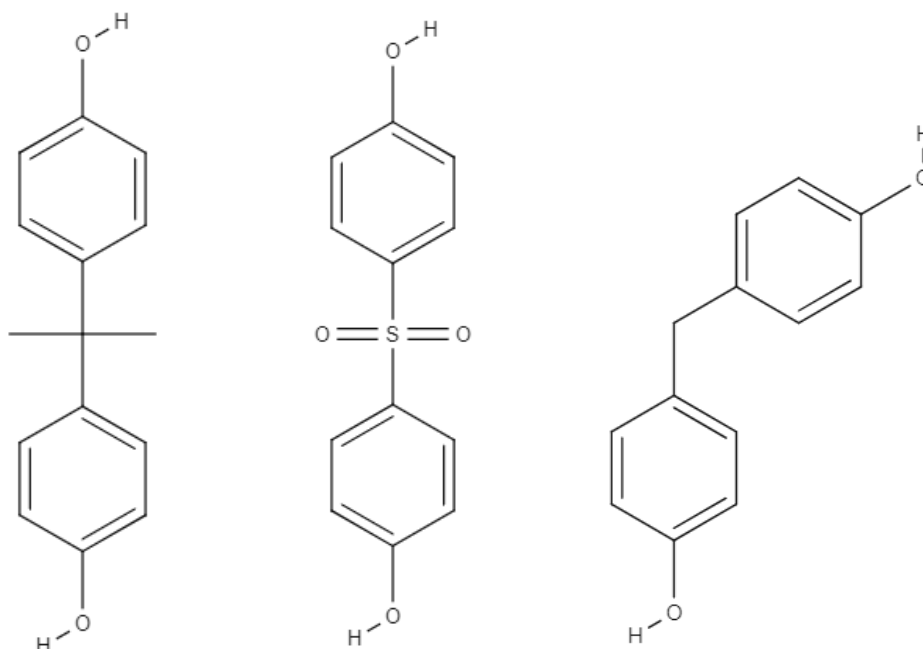
narůstající užití spojováno s nárůstem počtu nemocí jako je rakovina, obezita, autismus a další (Gore et al., 2015).

Bisfenoly

Bisfenoly jsou chemické látky skládající se ze dvou fenolových kruhů spojených přes uhlík či jinou chemickou strukturu. Existuje jich kolem desítky druhů a jsou převážně syntetického původu, i když bisfenol F (BPF) se může přirozeně nacházet i v hořčici (Zoller et al., 2016). Jejich užití je rozmanité, hlavní je ale využití v průmyslu při výrobě plastů a epoxidových pryskyřic (Usman & Ahmad, 2016). Mezi nejznámější bisfenoly patří BPA (Obrázek 1) a jeho analogy, které ho často v produktech nahrazují-BPS (Obrázek 1) a BPF (Obrázek 1). U obou těchto analogů byla, stejně jako u BPA, potvrzena schopnost endokrinní disrupce a jsou tak cílem dalšího výzkumu (Rochester & Bolden, 2015; Usman & Ahmad, 2016).

Bisfenol A

BPA, neboli 4,4'-(propan-2,2-diyl)difenol, se řadí mezi syntetické endokrinní disruptory.



Obrázek 1 - zleva bisfenol A, bisfenol S, bisfenol F (Autor, vytvořeno: molview.org)

Struktura a užití

BPA je pevná bílá krystalická látka skládající se ze dvou fenolových kruhů (viz. Obrázek 1). Je dobře rozpustná v tucích a málo rozpustná ve vodě (Flint et al., 2012). Primárně je využívána jako monomer k výrobě polykarbonátů a epoxidové pryskyřice. Nachází se také v mnoha plastových výrobcích jako jsou hračky, lahve na pití, sportovní vybavení, lékařské vybavení a materiály a spotřební elektronika. Je složkou materiálů, které jsou určeny pro styk s potravinami (FCMs – Food Contact Materials) a je tedy používána při výrobě plastů, které jsou v přímém kontaktu s potravinami (Cwiek-Ludwicka & Ludwicki, 2014). Epoxidové pryskyřice jsou často používány jako ochranná vrstva uvnitř konzerv s trvanlivými potravinami a uvnitř plechovek s nápoji, kde tato vrstva chrání vnitřní produkt před přímým kontaktem s vnějším kovovým obalem a zabraňuje případné korozi (Cao et al., 2010). Rezidua BPA z této ochranné vrstvy mohou migrovat do produktu, migrace může být zvýšena působením tepla, slunečního světla, kyselostí produktu či poškozením obalového materiálu (Gore et al., 2014).

Výskyt

BPA je sloučenina, která se již hojně vyskytuje v životním prostředí, je součástí každodenního života, a proto ji lze označit jako environmentální polutant. K expozici živočichů a člověka může docházet různými způsoby, zejména orálně, inhalací nebo transdermálně (Ribeiro et al., 2017).

BPA může unikat do životního prostředí během výroby, přepravy, zpracování či únikem z čističky odpadních vod, skládek, spalováním domácího odpadu nebo přirozeným rozkladem plastu (Flint et al., 2012; Sajiki & Yonekubo, 2003). Je kvůli svému širokému užití nacházen v malých koncentracích ve vodě, vzduchu, prachu a půdě, a ačkoliv se rychle rozkládá, jeho neustálý přísun a všudypřítomnost v životním prostředí může působit na organismy chronicky či během citlivých vývojových oken (Barker, 2003; Oehlmann et al., 2009; Simeoni et al., 2018). Potenciál BPA kontaminovat pitnou vodu a řeky byl měřen mimo jiné v Německu, zde bylo BPA naměřeno ve všech vzorcích z řek v koncentracích mezi 500 pg/l a 16 ng/l a v pitné vodě mezi 300 pg/l a 2 ng/l (Kuch & Ballschmiter, 2001). Jelikož se BPA využívá při výrobě podlah, lepidel, barev, elektronického vybavení a plošných spojů, tak může v domácnostech, kancelářích a laboratořích z těchto objektů tékat do vzduchu nebo se uvolňovat do prachu, který vdechujeme. Expozice prostřednictvím prachu tvoří ale z celkové expozice BPA méně než 5 % a byla naměřena Rudel et al. (2003) mezi 0,2 a 17,6 µg/g (Geens et al., 2009; Loganathan &

Kannan, 2011). Koncentrace BPA ve vzduchu ve vnitřních prostorách domů byla Wilson et al. (2003) naměřena mezi <0.1 and 29.0 ng/m^3 , ve venkovním vzduchu pak mezi <0.1 a 4.72 ng/m^3 . Naměřené hodnoty se však v rámci jednotlivých studií i v závislosti na sledované oblasti liší.

V rámci potravin jsou zejména konzervované potraviny převládajícím zdrojem BPA. Ke kontaminaci dochází při kontaktu potraviny s obalovým materiálem obsahujícím polykarbonát (PC) či epoxidovou pryskyřici. Ochranná vrstva se nachází také v kovovém víčku sklenic (Cao et al., 2010). Při $100 \text{ }^\circ\text{C}$, což je obvyklá teplota při sterilizaci se z obalu může BPA uvolňovat až 18x rychleji (Takao et al., 2002). Nejvyšší hodnoty BPA byly nalezeny u konzervované ryby a kukuřice, ale i v nekonzervovaných potravinách jako jsou kvasnice, prášek na pečení nebo například některé sýry. Ke kontaminaci zde dochází nejspíše kvůli potažení papírového obalu ochrannou vrstvou PVC nebo výskytem BPA v procesu výroby (Cao et al., 2011b).

Z PC (dětských) lahví může BPA unikat do nápoje difuzí zbytkového BPA z výroby nebo hydrolyzou polymeru. Uvolňování v tomto případě závisí na délce kontaktu, teplotě a typu potraviny nacházející se uvnitř lahve (Mercea, 2009), přičemž ohřev v mikrovlnné troubě by neměl mít na uvolňování vliv (Ehlert et al., 2008). V porovnání s příjmem BPA z jídla, je příjem z PC lahví mnohonásobně nižší. U starších dudlíků z PC, které jsou v dnešní době nahrazeny polypropylenem (PP), byla migrace do potu a slin ještě nižší než expozice z PC lahví (Lassen et al., b.r.). Děti mohou do kontaktu přijít i s hračkami, které ještě obsahují BPA, jež je zde jako aditivum plastu a může se také uvolňovat (Andaluri et al., 2018).

BPA byl v Evropě autorizován směrnicí Evropské komise 2002/72/EC ze dne 6. srpna 2002, umožňující jeho užívání jako monomeru a doplňkové látky pro výrobu plastových materiálů a předmětů určených pro styk s potravinami, udávající specifický migrační limit $0,6 \text{ mg}$ na kilogram potravy ($\text{SML (T)} = 0,6 \text{ mg/kg}$) (Commission Directive 2002/72/EC of 6 August 2002 Relating to Plastic Materials and Articles Intended to Come into Contact with Foodstuffs, 2002). Tato směrnice byla ale poté změněna směrnicí Evropské komise 2011/8/EU ze dne 28. ledna 2011, která stanovila zákaz používání BPA při výrobě PC kojeneckých lahví od 1. března 2011 a jejich uvádění na trh od 1. června 2011 (Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 Amending Directive 2002/72/EC as Regards the Restriction of Use of Bisphenol A in Plastic Infant Feeding Bottles, 2002). Od května 2011 byla směrnice 2002/72/ES nahrazena nařízením (EU) č. 10/2011, které zachovalo zákaz BPA v PC kojeneckých lahvích a současně omezení pro BPA jako monomeru se specifickým migračním

limitem (SML) = 0,6 mg/kg potravy, odstranilo však povolení užití BPA jako doplňkové látky v plastových materiálech a předmětech pro styk s potravinami (Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on Plastic Materials and Articles Intended to Come into Contact with Food, 2011).

Ve zdravotnictví se BPA kromě výskytu v PC zdravotnickém vybavení využívá i v zubním lékařství, kde byly amalgámové plomby postupně nahrazeny pryskyřičnými. Tento pryskyřičný materiál ale může hydrolýzou uvolňovat nezpolymerizované monomery a aditiva a v ústní dutině se tak uvolňovat do slin. Vstřebávání je ale relevantní hlavně u pacientů, kteří mají velké množství zubních náhrad a u pacientů s rovnátky (Eliades, 2017; Van Landuyt et al., 2011).

Velká část populace se denně setkává s termopapírem, který je v termotiskových tiskárnách využívaných na platebních pokladnách. Tento papír je pokryt tenkou vrstvou BPA, která po vystavení tlaku či teple mění barvu (Babu et al., 2015). Absorpce a metabolizace BPA po dotyku např. účtenkového papíru (případně orálně) je dalším z možných přenosů (Zalko, 2011). Na 30 cm dlouhém účtenkovém papíru může být od 3 do 19 mg BPA (Mendum et al., 2011). Po pěti sekundách držení je množství BPA přeneseného na kůži mezi 0,2 a 6 µg s průměrným 1,1 µg na prst. Mokrý, či mastný prst od krému na ruce pak zvyšují množství přeneseného BPA až desetkrát, i když opakovaný dotek už přenesené množství nezvyšuje. Výzkum Biedermanna a jeho spolupracovníků neprokázal, zda BPA projde skrz kůži až do metabolismu, avšak vyplynulo z něj, že BPA se dostává až do vrstev kůže, ze kterých už se nedá smýt a odtud by mohl migrovat dále. U prodavaček a prodavačů při desetihodinové pracovní době byla naměřena hodnota vstřebaného BPA až 41 µg/den, pokud by se dotýkali účtenkového papíru často, a pokud by si před odchodem neumyli ruce, množství se zvyšuje až na 71 µg/den (Biedermann et al., 2010). Běžná veřejnost ale takovému množství vystavena není, 70 kg člověk by podle výzkumu Geens et al. (2012) měl být vystaven pouze 445 ng BPA/den.

Jelikož není BPA s papírem nijak chemicky vázán a je ve své monomerní podobě, může také docházet k přenosu na jiné druhy papíru, například kartony, papírové kapesníky, papírové utěrky nebo toaletní papír. Ke kontaminaci nejspíše dochází při recyklaci (Liao & Kannan, 2011).

V roce 2016 přidala Evropská komise BPA na list omezených substancí a zakázala jeho užití v termopapíru převyšující 0.02 % hmotnosti s platností od ledna 2020 (Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006, b.r.). Tato skutečnost přivedla na trh

náhrady s podobnými chemicko-fyzikálními vlastnostmi-mezi ně patří i BPS nahrazující BPA v tomto případě nejčastěji (Liao et al., 2012c).

Mechanismus působení

Studie prováděné na *in vitro* modelech odhalily několik molekulárních drah, kterými může BPA vyvolat buněčnou odpověď. Tento nesteroidní estrogen může interferovat aktivitu endogenních estrogenů (estradiol), a to narušením přirozené aktivity hormonálních receptorů v různých cílových tkáních (Gould et al., 1998; Kurosawa et al., 2002). Molekula BPA má strukturální rysy podobné 17 β -estradiolu (E2), které jí umožňují vázat se na subtypy ER, i když s menší afinitou než E2. ER β i ER α patří do rodiny ligandem aktivovaných transkripčních faktorů a po navázání E2 se změnou konformace uvolní z ER heat shock proteiny, a to umožní translokaci ER do jádra, kde s pomocí dalších elementů regulují genovou expresi (Pakdel, 2018). BPA se chová jako agonista v případě, že helixy nacházející se v ligand vázající doméně (LBD) jsou polohovány jako helixy LBD u E2. V případě, že tomu tak není, chová se BPA jako antagonist (Ascenzi et al., 2006). Výsledkem jsou různé regulační aktivity genové exprese. ER se ale mohou nacházet i na plazmatické membráně a BPA může tak vyvolávat i extracelulární odpovědi.

Avšak kromě známé schopnosti BPA napodobovat, zvyšovat či snižovat aktivitu endogenních estrogenů a narušovat děje estrogenních hormonálních receptorů, je BPA schopen antagonisticky ovlivňovat i androgenní systémy (Lee et al., 2003; Sohoni & Sumpter, 1998; Xu et al., 2005). Androgenní receptory (AR) se nachází na všech ženských a mužských orgánech a sdílí s ER podobné akční mechanismy, jejich poloha v buňce ovšem závisí na buněčném typu. Výzkum v oblasti molekulární patologie rakoviny prostaty ukázal, že gen pro AR je častým terčem mutací v rakovinotvorných buňkách prostaty a hraje kritickou roli v patogenezi této často se vyskytující formy rakoviny (Gelman, 2002). BPA nevykazuje narušení zdravé buňky, ale může spouštět proliferaci buněk s mutovaným AR v rakovinných buňkách a znesnadňovat tak léčbu pacienta (Wetherill et al., 2005). Nicméně se nabízí otázka, zda působí BPA tímto efektem opravdu jen na AR, jelikož jsou v mužském reprodukčním ústrojí hojně zastoupeny i ER.

BPA rovněž ovlivňuje receptory thyroidních hormonů, kde se také chová jako antagonist (Moriyama et al., 2002). Thyroidní hormony jako tyroxin (T4), trijodtyronin (T3) a hormon stimulující tyto thyroidní hormony (TSH) jsou esenciální pro správný vývoj, růst, metabolismus a hrají významnou roli ve vývoji nervové soustavy. Proto i jemný nedostatek

těchto hormonů může ovlivňovat tyto vitální funkce. T4 a T3 jsou produkovány štítnou žlázou a cirkulují krví, než se navážou na thyroïdní receptor (TR) cílové buňky. BPA může také vázat transthyretin přenášející thyroïdní hormony krví, a tak znesnadňovat jejich transport (Cao et al., 2011a), či narušovat metabolismus inhibicí diodinázy (DIO), jež v játrech metabolizuje thyroïdní hormony (da Silva et al., 2019). BPA se může v tomto případě tedy nejen vázat na TR, ale může také ovlivňovat syntézu, transport a metabolismus thyroïdních hormonů (Kim & Park, 2019).

BPA interaguje s ostatními orgány a fyziologickými funkcemi organismu, jako jsou vývoj a následné fungování nervového systému, obzvláště při vystavení v prenatálním období (Gore et al., 2019; Kabuto et al., 2004; Miyatake et al., 2006; Rubin et al., 2006), a funkcemi imunitního systému (Yang et al., 2015; Yoshino et al., 2004; Yurino et al., 2004).

BPA a vliv na lidské zdraví

Hladiny koncentrace BPA byly naměřeny v mnoha tělních tekutinách a tkáních lidského těla. BPA bylo naměřeno v krevním séru a plazmě (Kuroda et al., 2003), moči (Calafat et al., 2005; Su et al., 2018; Wolff et al., 2007), slinách (Joskow et al., 2006; Sasaki et al., 2005), folikulární tekutině (Ikezuki et al., 2002) a spermatu (Inoue et al., 2002). Také u těhotných žen v pupečnickové krvi, plodové vodě, fetální plazmě (Ikezuki et al., 2002; Tan & Ali Mohd, 2003; Yamada et al., 2002), placentě (Schönfelder et al., 2002), mateřském mléce a mlezivu (Kuruto-Niwa et al., 2007; Sun et al., 2004; Ye et al., 2006). Studie na lidech se zaměřují zejména na identifikaci zdrojů BPA nebo úroveň expozice BPA z krve či moči, další možný dopad na lidské zdraví se odhaduje pomocí studií využívajících zvířecích modelů.

Experimentální studie na zvířatech *in vitro* ukazují souvislosti mezi expozicí BPA a jeho nepříznivým působením na samčí i samičí reprodukční soustavu. Vzhledem k narušení funkce endogenních pohlavních hormonů může BPA ovlivňovat vývoj a fyziologickou rovnováhu pohlavního systému. Studie Caserta et al. (2013), kde bylo zjištěno, že neplodné ženy měly v krevním séru vyšší koncentraci BPA než ženy plodné, podpořila spojení BPA s (ne)plodností. Ehrlich et al. (2012a,b) také zjistili, že vyšší hladina BPA v moči u žen odpovídala snížené maturaci oocytů a ženy s vysokou urinární hladinou BPA také měly větší problémy s přirozeným oplozením a implantací vajíčka v děloze. Vyšší hladiny koncentrace BPA v moči byly také naměřeny u žen se syndromem polycystických ovarií (Vahedi et al., 2016) a BPA je také spojováno s vyšším rizikem potratů či předčasným porodem (Behnia et al., 2016; Cantonwine et al., 2010).

U mužů studie Feng et al. (2018) a Li et al. (2010) zjistily negativní korelaci mezi sérovým BPA a sexuálními funkcemi, libidem, erektilní schopností a intenzitou ejakulace, pozitivní korelaci pak s předčasnou ejakulací. Vitku et al. (2015) zjistili, že neplodní muži mají vysokou hladinu BPA v krevní plazmě a semenné plazmě oproti mužům bez problémů s plodností. Vyšší urinární hladina BPA je také spojována se sníženou kvalitou spermatu (koncentrace, vitalita, pohyblivost spermií) (Li et al., 2011; Radwan et al., 2018).

Jak je v této práci již zmíněno, expozice BPA v průběhu prenatálního období může ovlivnit růst a vývoj potomka. Tato expozice může být spojena s nízkou porodní váhou (Pinney et al., 2017), či s růstem a vývojem dětského chování. Kromě nízké porodní váhy korelovala prenatální expozice BPA v pupečnickové krvi podle studie Mammadov et al. (2018) se zkrácenou anoskrotální vzdáleností u novorozenců. U školních dětí ve studii Berger et al. (2018) indukovaly vyšší koncentrace BPA pozdější nástup puberty u dívek a dřívější nástup puberty u chlapců.

V souvislosti s neurálním vývojem několik studií zkoumalo expozici plodu během těhotenství a s tím spojené mentální problémy a problémy spojené s chováním. Vyšší maternální expozice BPA může být potenciálním rizikem pro vznik depresivního a úzkostlivého chování u předškolních chlapců (Perera et al., 2012, 2016) a Zhang et al. (2018a) pozorovali u dívek problémy se spaním, Jensen et al. (2019) u dětí problémy s vývojem jazykových dovedností.

BPA je také spojován s metabolickými poruchami jako jsou obezita, kardiovaskulární choroby a kostní metabolismus. Studie Hao et al. (2018), Amin et al. (2019), Zhang et al. (2019) a Carwile and Michels (2011) zjistily souvislost mezi vysokou hladinou BPA v moči a rizikem vzniku obezity u dětí, dospívajících i dospělých. Dále s hypertenzí (Wang et al., 2015a) a zvýšeným systolickým a diastolickým tlakem (Amin et al., 2019). Po menopauze u žen může BPA interferovat metabolismus fosforečnanu vápenatého a může tak docházet ke vzniku osteoporózy (Vitku et al., 2018).

Prenatální expozice je spojena i se vznikem alergií (podle těchto studií hlavně u dívek) (Wang et al., 2016; Zhou et al., 2017). U dětí s ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) byla v moči naměřena signifikantně vyšší hladina BPA (Li et al., 2018a), u dětí s poruchou autistického spektra (PAS) by BPA mohlo zvyšovat oxidativní stres poškozující mitochondrie ovlivňující vznik této poruchy (Metwally et al., 2018).

Studie Leung et al. (2017) prováděná na myších zjistila, že u myší krmených BPA byla větší incidence rakoviny mléčné žlázy než u myší, které BPA ve stravě neměly.

BPA může tedy ovlivnit mnoho aspektů lidského zdraví, reprodukční soustavu mužů a žen, vývoj a růst potomka, imunitní systém, metabolismus a mnoho dalších. Nicméně i když výzkum v oblasti BPA v posledních letech posílil, je tu stále mnoho nezodpovězených otázek ohledně negativních účinků a metabolismu BPA. Vliv BPA a jeho náhrad na lidský organismus v kombinaci s dalšími environmentálními polutanty vyžaduje proto další výzkum (Ma et al., 2019).

Bisfenol S

BPS, neboli bis(4-hydroxyfenyl)sulfon, je syntetický endokrinní disruptor strukturálně podobný BPA, který byl do průmyslu zaveden jako jeho bezpečnější alternativa. Několik studií naznačuje u BPS podobnou endokrinně-disrupční aktivitu jakou má BPA, což naznačuje i jeho strukturální podobnost (Hercog et al., 2019; Kitamura, 2005; Molina-Molina et al., 2013; Pelch et al., 2019).

Struktura a užití

BPS je bílá pevná látka a jakožto analog BPA se skládá ze dvou fenolových kruhů spojených sulfonylovou skupinou (Obrázek 1). Jeho výhodou je větší stabilita vůči působení světla a tepla, než má BPA, to je jeden z důvodů, proč byl BPA v různých produktech postupně nahrazen BPS (Kuruto-Niwa et al., 2005). V případě PC lahví přišly náhrady v podobě lahví z jiných materiálů-polypropylenu (PP), silikonu, polyamidu (PA) a polyether sulfonu (PES). “BPA-free” lahve z PES mimo jiné obsahují BPS a na evropském trhu nahradily lahve z PC (Simoneau et al., 2011). BPS nahradil BPA i v termopapíru a také v produktech značených jako “BPA-free papír” a dalších papírových výrobcích (Liao et al., 2012c), nicméně se recyklováním termopapírových účtenek může dostat BPS na další recyklované produkty a kontaminovat je stejně jako BPA (Gehring, 2004). Dále se BPS využívá jako činidlo při polymerních reakcích při výrobě plastů, rozpouštědlo při galvanickém pokovování, prostředek na mytí, je součástí fenolových pryskyřic, antikoročních materiálů a také se nachází v rychleschnoucích epoxidových lepidlech a potravinových konzervách (Clark, 2000; Viñas et al., 2010).

Výskyt

Produkce BPS a jeho využití při výrobě plastů je vysoké, proto se předpokládá, že jeho použití je stejně rozšířené jako u BPA. BPS se tak dá očekávat ve většině spotřebitelských produktů,

kteří dříve obsahovaly BPA (Liao et al., 2012c). K expozici člověka dochází hlavně dermální, inhalační a orální cestou (Becerra & Odermatt, 2012; Viñas et al., 2010; Wang et al., 2015b).

Výše zmíněné produkty mohou být potenciálními zdroji BPS v životním prostředí a BPS se tak může uvolňovat do vzduchu, prachu, vody, mořského sedimentu, bioty a potravin. Proto je BPS stále častěji označován jako environmentální polutant (Wu et al., 2018). Ve vodním prostředí se BPS v porovnání s BPA a BPF biologicky rozkládá nejhůře a nejvíce se zde akumuluje (Danzl et al., 2009). Jeho přítomnost byla naměřena v říčních vodách (Yang et al., 2014b), povrchových vodách (Yamazaki et al., 2015), kanalizačních vodách (Yu et al., 2015) a sedimentu (Yang et al., 2014b). BPS byl v těchto studiích naměřen v nižších koncentracích než BPA, v řekách v rozmezí 0,29–18,99 ng/L, v kanalizačních kátech 3–6 ng/g suché váhy a v sedimentu 0,07–0,22 ng/g suché váhy (Wu et al., 2018; Yang et al., 2014b). Ve vzduchu ve vnitřních prostorách naměřili Xue et al. (2016) množství 0,07 ng/m³ a Liao et al. (2012c) naměřili v prachu množství BPS v rozmezí 0,0008–26,6 µg/g.

Stejně jako u BPA jsou u BPS považovány za hlavní zdroj expozice potravin. BPS byl naměřen v potravinových konzervách a v plechovkách s nápoji do kterých může unikát z vnitřní obalové vrstvy (Liao & Kannan, 2013; Viñas et al., 2010). Nicméně výzkumy Liao & Kannan (2013, 2014) prokázaly přítomnost BPS pouze v přibližně 20 % ze skoro 300 sledovaných potravin a to v rozmezí 0,005–0,13 ng/g. Mezi takové potraviny patřily například vejce, mléko, ryby nebo maso. Mimořádné hodnoty 302 ng/mL byly naměřeny ve slovinském medu, v tekutině s konzervovaným španělským hráškem s mrkví byly zjištěny hodnoty 175 ng/mL (Česen et al., 2016; Viñas et al., 2010). Omezené výzkumy ohledně BPS v potravinách naznačují, že kontaminace potravin není oproti BPA tak rozsáhlá, koncentrace BPA jsou v potravinách v porovnání s BPS vyšší a BPA je v potravinách detekován častěji. Kvůli náhradě BPA za BPS v obalových materiálech v posledních letech by ale brzy mohl být BPS rozšířenější než BPA (Wu et al., 2018).

V souvislosti s omezeními a nařízeními ohledně užití BPA v termopapíru je BPS v posledních letech používán jako jeho náhrada a podobně jako BPA se využívá jako vyvolávač barvy. Z takového papíru se vyrábí například zmíněný účtenkový papír, dále letenky a lístky. Liao et al. (2012c) detekovali BPS v účtenkovém papíru v rozmezí 0,0000138–22,0 mg/g, koncentrace BPA v takovém případě byla nízká či nedetekovatelná.

Stejně jako BPA může BPS kontaminovat nejrůznější druhy papíru při recyklaci, jelikož není s papírem kovalentně vázán (Biedermann et al., 2010). Při recyklačním procesu se přibližně 30 % účtenek dostane do recyklačního procesu a kontaminuje papír, ze kterého jsou následně vyráběny obálky, noviny, ubrousky, kuchyňské utěrky, toaletní papír a jídelní kartony (Liao et al., 2012c). K přenosu BPS také dochází při předávání účtenky s papírovými bankovkami, případně následně dotykem bankovek s účtenkou v peněžence (Liao et al., 2012c). Toto naznačuje, že BPS je všudypřítomný a lidé jsou této potenciálně toxické náhradě za BPA vystaveni při dermálním kontaktu s papírovými výrobky.

Mechanismus působení

Pro pochopení přesného mechanismu působení v souvislosti s biologickou aktivitou BPS není v současné době k dispozici tolik studií jako u BPA. Z dostupné literatury je však zřejmé, že BPS je stejně jako BPA schopen interferovat s aktivitou endogenních hormonů. Několik následně uvedených studií sleduje estrogenní, antiestrogenní, androgenní a antiandrogenní efekty a dále vliv BPS na TR, genotoxicitu a oxidativní stres.

Podle studií (Kuruto-Niwa et al., 2005; Li et al., 2018b; Mesnage et al., 2017; Molina-Molina et al., 2013; Rosenmai et al., 2014) prováděných *in vitro* na lidských buněčných liniích, je BPS schopen vázat se jako agonista na jaderné ER a regulovat tak genovou expresi genomické cesty stejně jako BPA. Podle studie Molina-Molina et al. (2013) BPS aktivoval oba subtypy lidského ER (hER α a hER β), ale byl více aktivní na hER β . Ve dvou studiích měl však ze všech sledovaných bisfenolů BPS nejmenší účinnost, a zatímco BPA umělo naprosto vytěsnit E2 z ER, BPS inhiboval vázání E2 pouze v 80 % případů, což naznačuje v tomto případě jeho menší efektivitu (Mesnage et al., 2017; Molina-Molina et al., 2013). BPS tedy ukázal slabší estrogenní aktivitu než E2 i BPA (Rochester & Bolden, 2015; Rosenmai et al., 2014). V negenomické cestě může podle Viñas & Watson (2013) BPS ovlivňovat membránové ER a narušovat tak různé negenomické reakce za normálních okolností indukované E2. Tyto cesty mohou vést například k proliferaci, diferenciaci a apoptóze buňky.

Anti-androgenní i androgenní efekt na lidských AR byl u BPS také potvrzen, avšak BPS jako antagonistu ukázal slabší anti-androgenní aktivitu než BPA (Kitamura, 2005; Molina-Molina et al., 2013; Rosenmai et al., 2014).

Na TR se BPS také vázal a podporoval tak proliferaci sledovaných buněk GH3 u potkanů (Zhang et al., 2018b).

Ve studiích se také prokázalo, že BPS způsobuje poškození DNA a působí genotoxicky a cytotoxicky, posílením vzniku reaktivních forem kyslíku pak také zvyšuje oxidativní stres buňky (Fic et al., 2013; George & Rupasinghe, 2018; Hercog et al., 2019; Michałowicz et al., 2015).

BPS a vliv na lidské zdraví

Oproti BPA není ohledně BPS a jeho vlivu na lidské zdraví takové množství epidemiologických studií sledujících lidské koncentrace v krvi či moči, uvádím zde tedy ve větší míře i experimentální studie prováděné na zvířatech. Nedávné studie zatím sledují koncentrace BPS v moči, krevním séru, seminální plazmě a mateřském mléce, dostupná data jsou však omezená (Asimakopoulos et al., 2016; Buck et al., 2018; Liao et al., 2012a ; Niu et al., 2017; Steffensen et al., 2020; Wan et al., 2018b; Yang et al., 2014a). Stejně jako u BPA se předpokládá větší expozice BPS pro děti než dospělé, jelikož děti přicházejí častěji do kontaktu s prachem, když lezou po zemi a častěji si vkládají ruce do úst (Liao et al., 2012a; Lv et al., 2016).

Vliv na těhotenství a reprodukci zhodnotily následující studie. Ferguson et al. (2018) sledovali ženy během těhotenství a detekci BPS v lidské moči spojili s nižší váhou novorozenců ženského pohlaví. Nicméně další dvě studie zabývající se vlivem koncentrace BPS v moči na vývoj lidského plodu naopak nepozorovaly žádnou spojitost mezi BPS v mateřské moči a váhou, délkou novorozence či velikostí hlavy novorozence (Mustieles et al., 2018; Wan et al., 2018a). Wan et al., (2018a) však uvádějí, že koncentrace BPS korelovala s vyšším gestačním věkem a zvýšila v případě dívek riziko pozdějšího porodu. Vliv BPS na pravděpodobnost oplození (fekundabilitu) nebyl pozorován (Philips et al., 2018).

Studie prováděné na zvířecích modelech u myší odhalily, že BPS nemá vliv na úspěšnost IVF (*in vitro* fertilizace) v nízkých koncentracích (1-5 µg/kg), avšak ve všech sledovaných koncentracích byla pozorována inhibice vývoje oplozeného embrya (Nourian et al., 2017). U myší byla při expozici BPS po porodu a během laktace také pozorována změna mateřského chování, například zanedbaná péče o potomky a méně stráveného času v hnízdě (Catanese & Vandenberg, 2016). Také byl u samic pozorován vliv BPS na morfologii a fyziologii vaječníků, citlivost k hormonální stimulaci a kvalitu oocytů (Nevoral et al., 2018). U myších samců BPS ovlivnil vývoj zárodečných buněk a následnou spermatogenezi a byla pozorována snížená pohyblivost a počet spermií (Shi et al., 2017, 2018). Vystavení myší BPS během vývoje jedince mělo za následek narušení vývoje samčí i samičí mléčné žlázy (Kolla et al., 2019; LaPlante et

al., 2017), urychlení nástupu puberty u samic a zvýšení hladiny steroidních hormonů (Shi et al., 2017).

Studie u dáňá pruhovaného (*Danio rerio*) sledovaly snížení produkce vajíček či zpožděné líhnutí potomstva (Ji et al., 2013; Naderi et al., 2014). Dále bylo prokázáno narušení exprese genů spojených s koncentrací thyroidních hormonů, způsobující narušení thyroidního systému. Expozice BPS rodičů měla podle studie Dong et al. (2018) za následek sníženou funkci adaptivního imunitního systému.

Výsledky pozorované v dostupné literatuře zabývající se metabolickými problémy pojícími se s expozicí BPS jsou sporné. Jedna z nejnovějších lidských studií spojuje BPS s obezitou (Y. Zhang et al., 2019), ve studiích Kataria et al. (2017) a Liu et al. (2017) však toto tvrzení potvrzeno nebylo, bylo však potvrzeno v souvislosti s BPA.

U myši však expozice BPS během vývoje měla za následek narušení exprese genů spojených s metabolismem glukózy a lipidů a také obezogenní efekt (Ivry Del Moral et al., 2016; Meng et al., 2018), stejně tak byl BPS schopen interferovat metabolismus lipidů i u dáňá pruhovaného (Wang et al., 2018).

Urinární hladiny BPS byly také u lidí v pozitivní korelaci s diabetem druhého typu (Duan et al., 2018), což ovšem nepotvrdila studie Kataria et al. (2017) sledující inzulinovou rezistenci.

Závěr

Práce shrnuje současné poznatky o působení vybraných endokrinních disruptorů se zaměřením na bisfenoly. U zvolených zástupců ED je popsán jejich výskyt, mechanismus účinku a vliv na lidské zdraví. Práce je zaměřena především na hojně rozšířený kontaminant životního prostředí-BPS. Z popsaných poznatků shrnutých odborných studií pak vyplývá jak působení BPS jako ED, tak i jeho vliv na reprodukci a zdraví lidí.

Na základě strukturální podobnosti BPA a BPS se BPS připisují i podobné vlastnosti jako má BPA. BPA je široce rozšířený environmentální polutant, který kvůli svému rozsáhlému užití kontaminuje vzduch, vodu, půdu a prach. Lidé jsou jeho účinkům vystaveni expozicí orální, inhalační či dermální cestou jak z okolního prostředí, tak i z plastů kontaminujících potraviny a nápoje, z dentálních materiálů či termopapíru. Bylo zjištěno, že BPA narušuje funkci i expresi ER, AR a TR. Tyto vlastnosti mohou vést například ke snížené schopnosti reprodukce mužů i žen, bývají často spojovány s poruchami plodnosti, narušeným vývojem a růstem potomků, změnami v imunitním systému i metabolismu. Kvůli této skutečnosti byl od roku 2011 nahrazen různými bisfenoly, nejčastěji BPS, u kterého při náhradě nedošlo k dostatečnému prozkoumání negativních účinků a stal se tak jednou z dalších “politováníhodných substitucí”.

BPS nahradil BPA ve většině spotřebitelských produktů, kde se dříve nacházel BPA. Je náhradou v “BPA-free” lahvích i termopapíru a díky tomu má stejný potenciál kontaminace, kdy navíc například termopapírové účtenky kontaminují recyklovaný papír. Expozice lidí je tak nejenom díky papírovým produktům, ale i prachu a vodě, takřka nevyhnutelná. Nachází se i v potravinových konzervách a nápojích.

BPS je schopen vázat se na lidské jaderné i membránové ER a vykazuje anti-androgenní i androgenní efekt na lidských AR. Jeho vliv na lidské zdraví se však z dostupných studií nevyvozuje snadno, dostupné lidské biomonitorovací studie se neshodují ať už ve vlivu na reprodukci, vývoj potomka, či metabolické poruchy jako jsou obezita či diabetes druhého typu. Vzhledem k nedostatku studií a řadě nezodpovězených otázek a mechanismů působení je potřeba provést více výzkumů v této oblasti. Poznatky shrnuté v předkládané práci však naznačují, že BPS vykazuje ještě další negativní účinky podobné těm, které má BPA a v budoucnu by také mohlo dojít k jeho zákazu.

Seznam použité literatury

- Acerini, C. L., & Hughes, I. A. (2006). Endocrine disrupting chemicals: A new and emerging public health problem? *Archives of Disease in Childhood*, *91*(8), 633–641. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.088500>
- Amin, M. M., Ebrahim, K., Hashemi, M., Shoshtari-Yeganeh, B., Rafiei, N., Mansourian, M., & Kelishadi, R. (2019). Association of exposure to Bisphenol A with obesity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *International Journal of Environmental Health Research*, *29*(1), 94–106. <https://doi.org/10.1080/09603123.2018.1515896>
- Andaluri, G., Manickavachagam, M., & Suri, R. (2018). Plastic toys as a source of exposure to bisphenol-A and phthalates at childcare facilities. *Environmental Monitoring and Assessment*, *190*(2), 65. <https://doi.org/10.1007/s10661-017-6438-9>
- Anway, M. D., & Skinner, M. K. (2006). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology*, *147*(6 Suppl), S43–49. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1058>
- Ascenzi, P., Bocedi, A., & Marino, M. (2006). Structure–function relationship of estrogen receptor α and β : Impact on human health. *Molecular Aspects of Medicine*, *27*(4), 299–402. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2006.07.001>
- Asimakopoulos, A. G., Xue, J., De Carvalho, B. P., Iyer, A., Abualnaja, K. O., Yaghmoor, S. S., Kumosani, T. A., & Kannan, K. (2016). Urinary biomarkers of exposure to 57 xenobiotics and its association with oxidative stress in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environmental Research*, *150*, 573–581. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.029>
- Babu, S., Uppu, S. N., Martin, B., Agu, O. A., & Uppu, R. M. (2015). Unusually high levels of bisphenol A (BPA) in thermal paper cash register receipts (CRs): Development and application of a robust LC-UV method to quantify BPA in CRs. *Toxicology Mechanisms and Methods*, *25*(5), 410–416. <https://doi.org/10.3109/15376516.2015.1045661>
- Barker, D. J. P. (2003). The developmental origins of adult disease. *European Journal of Epidemiology*, *18*(8), 733–736. <https://doi.org/10.1023/a:1025388901248>
- Beato, M. (1989). Gene regulation by steroid hormones. *Cell*, *56*(3), 335–344. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90237-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90237-7)
- Becerra, V., & Odermatt, J. (2012). Detection and quantification of traces of bisphenol A and bisphenol S in paper samples using analytical pyrolysis-GC/MS. *The Analyst*, *137*(9), 2250–2259. <https://doi.org/10.1039/c2an15961a>
- Behnia, F., Peltier, M., Getahun, D., Watson, C., Saade, G., & Menon, R. (2016). High bisphenol A (BPA) concentration in the maternal, but not fetal, compartment increases the risk of spontaneous preterm delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *29*(22), 3583–3589. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1139570>
- Benbrook, C. M. (2016). Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. *Environmental Sciences Europe*, *28*(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12302-016-0070-0>
- Bennetts, H. W., Underwood, E. J., & Shier, F. L. (1946). A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Australian Veterinary Journal*, *22*(1), 2–12. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1946.tb15473.x>

- Berger, K., Eskenazi, B., Kogut, K., Parra, K., Lustig, R. H., Greenspan, L. C., Holland, N., Calafat, A. M., Ye, X., & Harley, K. G. (2018). Association of Prenatal Urinary Concentrations of Phthalates and Bisphenol A and Pubertal Timing in Boys and Girls. *Environmental Health Perspectives*, *126*(9), 97004. <https://doi.org/10.1289/EHP3424>
- Bergman, A., Brandt, I., Brouwer, A., Harrison, P., Holmes, P., Humfrey, C., Keiding, N., Randall, G., & Sharpe, R. (1996). *European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife*.
- Bernard, L., Décaudin, B., Lecoœur, M., Richard, D., Bourdeaux, D., Cuff, R., Sautou, V., & Armed Study Group. (2014). Analytical methods for the determination of DEHP plasticizer alternatives present in medical devices: A review. *Talanta*, *129*, 39–54. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.04.069>
- Biedermann, S., Tschudin, P., & Grob, K. (2010). Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, *398*(1), 571–576. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-3936-9>
- Bolognesi, C., Carrasquilla, G., Volpi, S., Solomon, K. R., & Marshall, E. J. P. (2009). Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five colombian regions: Association to occupational exposure to glyphosate. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, *72*(15–16), 986–997. <https://doi.org/10.1080/15287390902929741>
- Buck L., G. M., Smarr, M. M., Sun, L., Chen, Z., Honda, M., Wang, W., Karthikraj, R., Weck, J., & Kannan, K. (2018). Endocrine disrupting chemicals in seminal plasma and couple fecundity. *Environmental Research*, *163*, 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.028>
- Burlington, H., & Lindeman, V. F. (1950). Effect of DDT on testes and secondary sex characters of white leghorn cockerels. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*, *74*(1), 48–51. <https://doi.org/10.3181/00379727-74-17805>
- Calafat, A. M., Kuklennyik, Z., Reidy, J. A., Caudill, S. P., Ekong, J., & Needham, L. L. (2005). Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environmental Health Perspectives*, *113*(4), 391–395. <https://doi.org/10.1289/ehp.7534>
- Cantonwine, D., Meeker, J. D., Hu, H., Sánchez, B. N., Lamadrid-Figueroa, H., Mercado-García, A., Fortenberry, G. Z., Calafat, A. M., & Téllez-Rojo, M. M. (2010). Bisphenol a exposure in Mexico City and risk of prematurity: A pilot nested case control study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, *9*, 62. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-62>
- Cao, J., Guo, L.-H., Wan, B., & Wei, Y. (2011a). In vitro fluorescence displacement investigation of thyroxine transport disruption by bisphenol A. *Journal of Environmental Sciences (China)*, *23*(2), 315–321. [https://doi.org/10.1016/s1001-0742\(10\)60408-1](https://doi.org/10.1016/s1001-0742(10)60408-1)
- Cao, X.-L., Perez-Locas, C., Dufresne, G., Clement, G., Popovic, S., Beraldin, F., Dabeka, R. W., & Feeley, M. (2011b). Concentrations of bisphenol A in the composite food samples from the 2008 Canadian total diet study in Quebec City and dietary intake estimates. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, *28*(6), 791–798. <https://doi.org/10.1080/19440049.2010.513015>
- Cao, X.-L., Corriveau, J., & Popovic, S. (2010). Bisphenol a in canned food products from canadian markets. *Journal of Food Protection*, *73*(6), 1085–1089. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-73.6.1085>
- Carwile, J. L., & Michels, K. B. (2011). Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environmental Research*, *111*(6), 825–830. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.05.014>

- Caserta, D., Bordi, G., Ciardo, F., Marci, R., La Rocca, C., Tait, S., Bergamasco, B., Stecca, L., Mantovani, A., Guerranti, C., Fanello, E. L., Perra, G., Borghini, F., Focardi, S. E., & Moscarini, M. (2013). The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 29(5), 444–447. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.758702>
- Catanese, M. C., & Vandenberg, L. N. (2016). Bisphenol S (BPS) alters maternal behavior and brain in mice exposed during pregnancy/lactation and their daughters. *Endocrinology*, en.2016-1723. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1723>
- Clark, E. (2000). Sulfolane and Sulfones. In John Wiley & Sons, Inc. (Ed.), *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* (s. 1921120603120118.a01). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/0471238961.1921120603120118.a01>
- Clayton, E. M. R., Todd, M., Dowd, J. B., & Aiello, A. E. (2011). The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the U.S. population, NHANES 2003–2006. *Environmental Health Perspectives*, 119(3), 390–396. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002883>
- Colborn, T., & Clement, C. (1992). Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/human connection. *Advances in Modern Environmental Toxicology (USA)*. <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US9545328>
- Colborn, T., vom Saal, F. S., & Soto, A. M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives*, 101(5), 378–384. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101378>
- Commission Directive 2002/72/EC of 6 August 2002 relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs, 32002L0072, COM, OJ L 220 (2002). <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/72/oj/eng>
- Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles. (b.r.). 4.
- Commission Implementing Decision (EU) 2016/110 of 27 January 2016 not approving triclosan as an existing active substance for use in biocidal products for product-type 1, Pub. L. No. 32016D0110, 021 OJ L (2016). http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2016/110/oj/eng
- Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food, Pub. L. No. 32011R0010, 012 OJ L (2011). <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/10/oj/eng>
- Česen, M., Lambropoulou, D., Laimou-Geraniou, M., Kosjek, T., Blaznik, U., Heath, D., & Heath, E. (2016). Determination of Bisphenols and Related Compounds in Honey and Their Migration from Selected Food Contact Materials. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(46), 8866–8875. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03924>
- da Silva, M. M., Gonçalves, C. F. L., Miranda-Alves, L., Fortunato, R. S., Carvalho, D. P., & Ferreira, A. C. F. (2019). Inhibition of Type 1 Iodothyronine Deiodinase by Bisphenol A. *Hormone and Metabolic Research = Hormon-Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, 51(10), 671–677. <https://doi.org/10.1055/a-0919-3879>
- Damstra, T., Barlow, S., Bergman, A., Kavlock, R. J., & Kraak, G. V. D. (2002). *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors*.
- Dann, A. B., & Hontela, A. (2011). Triclosan: Environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, 31(4), 285–311. <https://doi.org/10.1002/jat.1660>

- Danzl, E., Sei, K., Soda, S., Ike, M., & Fujita, M. (2009). Biodegradation of bisphenol A, bisphenol F and bisphenol S in seawater. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *6*(4), 1472–1484. <https://doi.org/10.3390/ijerph6041472>
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., & Gore, A. C. (2009). Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. <https://academic.oup.com/edrv/article/30/4/293/2355049>
- Dong, X., Zhang, Z., Meng, S., Pan, C., Yang, M., Wu, X., Yang, L., & Xu, H. (2018). Parental exposure to bisphenol A and its analogs influences zebrafish offspring immunity. *The Science of the Total Environment*, *610*, 291–297. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.057>
- Duan, Y., Yao, Y., Wang, B., Han, L., Wang, L., Sun, H., & Chen, L. (2018). Association of urinary concentrations of bisphenols with type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Environmental Pollution*, *243*, 1719–1726. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.09.093>
- Duke, S. O. (2009). Glyphosate-Resistant Crops and Weeds: Now and in the Future. *Agbioforum*. <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201301815627>
- Ehlert, K. A., Beumer, C. W. E., & Groot, M. C. E. (2008). Migration of bisphenol A into water from polycarbonate baby bottles during microwave heating. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, *25*(7), 904–910. <https://doi.org/10.1080/02652030701867867>
- Ehrlich, S., Williams, P. L., Missmer, S. A., Flaws, J. A., Berry, K. F., Calafat, A. M., Ye, X., Petrozza, J. C., Wright, D., & Hauser, R. (2012a). Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization. *Environmental Health Perspectives*, *120*(7), 978–983. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104307>
- Ehrlich, S., Williams, P. L., Missmer, S. A., Flaws, J. A., Ye, X., Calafat, A. M., Petrozza, J. C., Wright, D., & Hauser, R. (2012b). Urinary bisphenol A concentrations and early reproductive health outcomes among women undergoing IVF. *Human Reproduction (Oxford, England)*, *27*(12), 3583–3592. <https://doi.org/10.1093/humrep/des328>
- Eliades, T. (2017). Bisphenol A and orthodontics: An update of evidence-based measures to minimize exposure for the orthodontic team and patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *152*(4), 435–441. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.08.004>
- Etzel, T. M., Calafat, A. M., Ye, X., Chen, A., Lanphear, B. P., Savitz, D. A., Yolton, K., & Braun, J. M. (2017). Urinary triclosan concentrations during pregnancy and birth outcomes. *Environmental Research*, *156*, 505–511. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.04.015>
- Fedan, J. S., Dowdy, J. A., Fedan, K. B., & Hubbs, A. F. (2006). Popcorn worker's lung: In vitro exposure to diacetyl, an ingredient in microwave popcorn butter flavoring, increases reactivity to methacholine. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *215*(1), 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.02.001>
- Feng, M. J., Wu, X. Q., Li, J., Ding, L., Wang, Z. Q., Shen, Y., Song, Z. C., Wang, L., Yang, Q., Wang, X. P., Li, Q., & Wang, J. T. (2018). [Relationship between daily exposure to bisphenol A and male sexual function—a study from the reproductive center]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, *39*(6), 836–840. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.027>
- Ferguson, K. K., Meeker, J. D., Cantonwine, D. E., Mukherjee, B., Pace, G. G., Weller, D., & McElrath, T. F. (2018). Environmental phenol associations with ultrasound and delivery measures of fetal growth. *Environment International*, *112*, 243–250. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.12.011>

- Fic, A., Žegura, B., Sollner Dolenc, M., Filipič, M., & Peterlin Mašič, L. (2013). Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju*, *64*(2), 189–200. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-64-2013-2319>
- Flint, S., Markle, T., Thompson, S., & Wallace, E. (2012). Bisphenol A exposure, effects, and policy: A wildlife perspective. *Journal of Environmental Management*, *104*, 19–34. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.03.021>
- Gasnier, C., Dumont, C., Benachour, N., Clair, E., Chagnon, M.-C., & Séralini, G.-E. (2009). Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology*, *262*(3), 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.06.006>
- Geens, T., Goeyens, L., Kannan, K., Neels, H., & Covaci, A. (2012). Levels of bisphenol-A in thermal paper receipts from Belgium and estimation of human exposure. *Science of The Total Environment*, *435–436*, 30–33. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.001>
- Geens, T., Goeyens, L., Kannan, K., Neels, H., & Covaci, A. (2012). Levels of bisphenol-A in thermal paper receipts from Belgium and estimation of human exposure. *Science of The Total Environment*, *435–436*, 30–33. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.001>
- Geens, T., Roosens, L., Neels, H., & Covaci, A. (2009). Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere*, *76*(6), 755–760. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.05.024>
- Gehring, M. (2004). Bisphenol A contamination of wastepaper, cellulose and recycled paper products. *Transactions on Ecology and the Environment*, *78*.
- Gelmann, E. P. (2002). Molecular Biology of the Androgen Receptor. *Journal of Clinical Oncology*, *20*(13), 3001–3015. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.018>
- George, V. C., & Rupasinghe, H. P. V. (2018). DNA damaging and apoptotic potentials of Bisphenol A and Bisphenol S in human bronchial epithelial cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *60*, 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.04.009>
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*, *36*(6), E1–E150. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>
- Gore, A. C., Crews, D., Doan, L. L., Merrill, M. L., Patisaul, H., & Zota, A. (2014). *Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) – A Guide for Public Interest Organizations and Policy-makers*. 76.
- Gore, A. C., Krishnan, K., & Reilly, M. P. (2019). Endocrine-disrupting chemicals: Effects on neuroendocrine systems and the neurobiology of social behavior. *Hormones and Behavior*, *111*, 7–22. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.11.006>
- Gould, J. C., Leonard, L. S., Maness, S. C., Wagner, B. L., Conner, K., Zacharewski, T., Safe, S., McDonnell, D. P., & Gaido, K. W. (1998). Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in a distinct manner from estradiol. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *142*(1–2), 203–214. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(98\)00084-7](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(98)00084-7)
- Guyton, K. Z., Loomis, D., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Scoccianti, C., Mattock, H., & Straif, K. (2015). Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *The Lancet Oncology*, *16*(5), 490–491. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70134-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70134-8)

- Hao, M., Ding, L., Xuan, L., Wang, T., Li, M., Zhao, Z., Lu, J., Xu, Y., Chen, Y., Wang, W., Bi, Y., Xu, M., & Ning, G. (2018). Urinary bisphenol A concentration and the risk of central obesity in Chinese adults: A prospective study. *Journal of Diabetes*, *10*(6), 442–448. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12531>
- Heindel, J. J., Balbus, J., Birnbaum, L., Brune-Drisse, M. N., Grandjean, P., Gray, K., Landrigan, P. J., Sly, P. D., Suk, W., Cory Slechta, D., Thompson, C., & Hanson, M. (2015). Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences. *Endocrinology*, *156*(10), 3416–3421.
- Heindel, J. J., Balbus, J., Birnbaum, L., Brune-Drisse, M. N., Grandjean, P., Gray, K., Landrigan, P. J., Sly, P. D., Suk, W., Cory Slechta, D., Thompson, C., & Hanson, M. (2015). Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences. *Endocrinology*, *156*(10), 3416–3421. <https://doi.org/10.1210/EN.2015-1394>
- Hercog, K., Maisanaba, S., Filipič, M., Sollner-Dolenc, M., Kač, L., & Žegura, B. (2019). Genotoxic activity of bisphenol A and its analogues bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF and their mixtures in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *The Science of the Total Environment*, *687*, 267–276. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.05.486>
- Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V., & Angerer, J. (2007). Phthalates: Toxicology and exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *210*(5), 623–634. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.07.011>
- Hubbs, A. F., Cumpston, A. M., Goldsmith, W. T., Battelli, L. A., Kashon, M. L., Jackson, M. C., Frazer, D. G., Fedan, J. S., Goravanahally, M. P., Castranova, V., Kreiss, K., Willard, P. A., Friend, S., Schwegler-Berry, D., Fluharty, K. L., & Sriram, K. (2012). Respiratory and Olfactory Cytotoxicity of Inhaled 2,3-Pentanedione in Sprague-Dawley Rats. *The American Journal of Pathology*, *181*(3), 829–844. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.05.021>
- Chen, Y., Pi, B., Zhou, H., Yu, Y., & Li, L. (2009). Triclosan resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Medical Microbiology*, *58*(Pt 8), 1086–1091. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.008524-0>
- IARC (International Agency for Research on Cancer. (2015). Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. *IARC Monographs. Vol. 112.*, 2.
- Ikezuki, Y., Tsutsumi, O., Takai, Y., Kamei, Y., & Taketani, Y. (2002). Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human Reproduction (Oxford, England)*, *17*(11), 2839–2841. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.11.2839>
- Inoue, K., Wada, M., Higuchi, T., Oshio, S., Umeda, T., Yoshimura, Y., & Nakazawa, H. (2002). Application of liquid chromatography-mass spectrometry to the quantification of bisphenol A in human semen. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, *773*(2), 97–102. [https://doi.org/10.1016/s1570-0232\(02\)00101-0](https://doi.org/10.1016/s1570-0232(02)00101-0)
- Ivry Del Moral, L., Le Corre, L., Poirier, H., Niot, I., Truntzer, T., Merlin, J.-F., Rouimi, P., Besnard, P., Rahmani, R., & Chagnon, M. C. (2016). Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (Bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology*, *357–358*, 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.05.023>
- Jensen, T. K., Mustieles, V., Bleses, D., Frederiksen, H., Trecca, F., Schoeters, G., Andersen, H. R., Grandjean, P., Kyhl, H. B., Juul, A., Bilenberg, N., & Andersson, A.-M. (2019). Prenatal bisphenol A exposure is associated with language development but not with ADHD-related behavior in toddlers from the Odense Child Cohort. *Environmental Research*, *170*, 398–405. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.055>
- Ji, K., Hong, S., Kho, Y., & Choi, K. (2013). Effects of bisphenol s exposure on endocrine functions and reproduction of zebrafish. *Environmental Science & Technology*, *47*(15), 8793–8800. <https://doi.org/10.1021/es400329t>

- Joskow, R., Barr, D. B., Barr, J. R., Calafat, A. M., Needham, L. L., & Rubin, C. (2006). Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *Journal of the American Dental Association (1939)*, *137*(3), 353–362. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0185>
- Kabuto, H., Amakawa, M., & Shishibori, T. (2004). Exposure to bisphenol A during embryonic/fetal life and infancy increases oxidative injury and causes underdevelopment of the brain and testis in mice. *Life Sciences*, *74*(24), 2931–2940. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.07.060>
- Kataria, A., Levine, D., Wertenteil, S., Vento, S., Xue, J., Rajendiran, K., Kannan, K., Thurman, J. M., Morrison, D., Brody, R., Urbina, E., Attina, T., Trasande, L., & Trachtman, H. (2017). Exposure to bisphenols and phthalates and association with oxidant stress, insulin resistance, and endothelial dysfunction in children. *Pediatric Research*, *81*(6), 857–864. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.16>
- 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, & 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*, *104*(suppl 4), 715–740. <https://doi.org/10.1289/ehp.96104s4715>
- Kim, M. J., & Park, Y. J. (2019). Bisphenols and Thyroid Hormone. *Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea)*, *34*(4), 340–348. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.4.340>
- Kim, S. A., Moon, H., Lee, K., & Rhee, M. S. (2015). Bactericidal effects of triclosan in soap both in vitro and in vivo. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *70*(12), 3345–3352. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv275>
- Kimbrough, R. D. (1987). Human Health Effects of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Polybrominated Biphenyls (PBBs). *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *27*(1), 87–111. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.27.040187.000511>
- Kitamura, S. (2005). Comparative Study of the Endocrine-Disrupting Activity of Bisphenol A and 19 Related Compounds. *Toxicological Sciences*, *84*(2), 249–259. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi074>
- Kiyama, R., & Wada-Kiyama, Y. (2015). Estrogenic endocrine disruptors: Molecular mechanisms of action. *Environment International*, *83*, 11–40. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.05.012>
- Koeppe, E. S., Ferguson, K. K., Colacino, J. A., & Meeker, J. D. (2013). Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007–2008. *The Science of the Total Environment*, *445–446*, 299–305. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.12.052>
- Koch, C. A., & Diamanti-Kandarakis, E. (2015). Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals—Is it time to act? *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, *16*(4), 269–270. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9338-3>
- Kuch, H. M., & Ballschmiter, K. (2001). Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the picogram per liter range. *Environmental Science & Technology*, *35*(15), 3201–3206. <https://doi.org/10.1021/es010034m>
- Kuiper, G. G., Lemmen, J. G., Carlsson, B., Corton, J. C., Safe, S. H., van der Saag, P. T., van der Burg, B., & Gustafsson, J. A. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, *139*(10), 4252–4263. <https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216>
- Kuroda, N., Kinoshita, Y., Sun, Y., Wada, M., Kishikawa, N., Nakashima, K., Makino, T., & Nakazawa, H. (2003). Measurement of bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by HPLC using a fluorescent labeling reagent. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *30*(6), 1743–1749. [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(02\)00516-2](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(02)00516-2)

- Kurosawa, T., Hiroi, H., Tsutsumi, O., Ishikawa, T., Osuga, Y., Fujiwara, T., Inoue, S., Muramatsu, M., Momoeda, M., & Taketani, Y. (2002). The activity of bisphenol A depends on both the estrogen receptor subtype and the cell type. *Endocrine Journal*, *49*(4), 465–471. <https://doi.org/10.1507/endocrj.49.465>
- Kuruto-Niwa, R., Nozawa, R., Miyakoshi, T., Shiozawa, T., & Terao, Y. (2005). Estrogenic activity of alkylphenols, bisphenol S, and their chlorinated derivatives using a GFP expression system. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *19*(1), 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.05.009>
- Kuruto-Niwa, R., Tateoka, Y., Usuki, Y., & Nozawa, R. (2007). Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum. *Chemosphere*, *66*(6), 1160–1164. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.06.073>
- Lagarde, F., Beausoleil, C., Belcher, S. M., Belzunces, L. P., Emond, C., Guerbet, M., & Rousselle, C. (2015). Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: A qualitative method of assessment. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, *14*, 13. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-14-13>
- Lassen, C., Mikkelsen, S. H., & Brandt, U. K. (b.r.). *Migration of bisphenol A from cash register receipts and baby dummies*. 67.
- Lee, H. J., Chattopadhyay, S., Gong, E.-Y., Ahn, R. S., & Lee, K. (2003). Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, *75*(1), 40–46. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg150>
- Leung, Y.-K., Govindarajah, V., Cheong, A., Veevers, J., Song, D., Gear, R., Zhu, X., Ying, J., Kendler, A., Medvedovic, M., Belcher, S., & Ho, S.-M. (2017). Gestational high-fat diet and bisphenol A exposure heightens mammary cancer risk. *Endocrine-Related Cancer*, *24*(7), 365–378. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0006>
- Li, D.-K., Zhou, Z., Miao, M., He, Y., Qing, D., Wu, T., Wang, J., Weng, X., Ferber, J., Herrinton, L. J., Zhu, Q., Gao, E., & Yuan, W. (2010). Relationship between urine bisphenol-A level and declining male sexual function. *Journal of Andrology*, *31*(5), 500–506. <https://doi.org/10.2164/jandrol.110.010413>
- Li, D.-K., Zhou, Z., Miao, M., He, Y., Wang, J., Ferber, J., Herrinton, L. J., Gao, E., & Yuan, W. (2011). Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and Sterility*, *95*(2), 625-630.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.026>
- Li, Yanru, Zhang, H., Kuang, H., Fan, R., Cha, C., Li, G., Luo, Z., & Pang, Q. (2018a). Relationship between bisphenol A exposure and attention-deficit/ hyperactivity disorder: A case-control study for primary school children in Guangzhou, China. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, *235*, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.056>
- Li, Yin, Perera, L., Coons, L. A., Burns, K. A., Tyler Ramsey, J., Pelch, K. E., Houtman, R., van Beuningen, R., Teng, C. T., & Korach, K. S. (2018b). Differential in Vitro Biological Action, Coregulator Interactions, and Molecular Dynamic Analysis of Bisphenol A (BPA), BPAF, and BPS Ligand-ER α Complexes. *Environmental Health Perspectives*, *126*(1), 017012. <https://doi.org/10.1289/EHP2505>
- Liao, C., & Kannan, K. (2011). Widespread occurrence of bisphenol A in paper and paper products: Implications for human exposure. *Environmental Science & Technology*, *45*(21), 9372–9379. <https://doi.org/10.1021/es202507f>
- Liao, C., & Kannan, K. (2013). Concentrations and Profiles of Bisphenol A and Other Bisphenol Analogues in Foodstuffs from the United States and Their Implications for Human Exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *61*(19), 4655–4662. <https://doi.org/10.1021/jf400445n>
- Liao, C., & Kannan, K. (2014). A survey of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from nine cities in China. *Food Additives & Contaminants: Part A*, *31*(2), 319–329. <https://doi.org/10.1080/19440049.2013.868611>

- Liao, C., Liu, F., Alomirah, H., Loi, V. D., Mohd, M. A., Moon, H.-B., Nakata, H., & Kannan, K. (2012a). Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: Occurrence and human exposures. *Environmental Science & Technology*, *46*(12), 6860–6866. <https://doi.org/10.1021/es301334j>
- Liao, C., Liu, F., Guo, Y., Moon, H.-B., Nakata, H., Wu, Q., & Kannan, K. (2012b). Occurrence of eight bisphenol analogues in indoor dust from the United States and several Asian countries: Implications for human exposure. *Environmental Science & Technology*, *46*(16), 9138–9145. <https://doi.org/10.1021/es302004w>
- Liao, C., Liu, F., & Kannan, K. (2012c). Bisphenol s, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol a residues. *Environmental Science & Technology*, *46*(12), 6515–6522. <https://doi.org/10.1021/es300876n>
- Liu, B., Lehmler, H.-J., Sun, Y., Xu, G., Liu, Y., Zong, G., Sun, Q., Hu, F. B., Wallace, R. B., & Bao, W. (2017). Bisphenol A substitutes and obesity in US adults: Analysis of a population-based, cross-sectional study. *The Lancet. Planetary Health*, *1*(3), e114–e122. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(17\)30049-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(17)30049-9)
- Loganathan, S. N., & Kannan, K. (2011). Occurrence of bisphenol A in indoor dust from two locations in the eastern United States and implications for human exposures. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, *61*(1), 68–73. <https://doi.org/10.1007/s00244-010-9634-y>
- Lv, Y., Rui, C., Dai, Y., Pang, Q., Li, Y., Fan, R., & Lu, S. (2016). Exposure of children to BPA through dust and the association of urinary BPA and triclosan with oxidative stress in Guangzhou, China. *Environmental Science. Processes & Impacts*, *18*(12), 1492–1499. <https://doi.org/10.1039/c6em00472e>
- Lyche, J. L., Gutleb, A. C., Bergman, Å., Eriksen, G. S., Murk, A. J., Ropstad, E., Saunders, M., & Skaare, J. U. (2009). Reproductive and Developmental Toxicity of Phthalates. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, *12*(4), 225–249. <https://doi.org/10.1080/10937400903094091>
- Ma, Y., Liu, H., Wu, J., Yuan, L., Wang, Y., Du, X., Wang, R., Marwa, P. W., Petlulu, P., Chen, X., & Zhang, H. (2019). The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environmental Research*, *176*, 108575. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108575>
- Magos, L. (1992). W. J. Hayes, Jr. and E. R. Laws, Jr. Handbook of pesticide toxicology volume 1: General principles; Volumes 2 and 3: Classes of pesticides. Academic Press, San Diego, 1991. 1576 pp., \$395.00. *Journal of Applied Toxicology*, *12*(1), 75–76. <https://doi.org/10.1002/jat.2550120118>
- Mammadov, E., Uncu, M., & Dalkan, C. (2018). High Prenatal Exposure to Bisphenol A Reduces Anogenital Distance in Healthy Male Newborns. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *10*(1), 25–29. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4817>
- Marty, M. S., Carney, E. W., & Rowlands, J. C. (2011). Endocrine disruption: Historical perspectives and its impact on the future of toxicology testing. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, *120* Suppl 1, S93-108. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq329>
- Matthiessen, P. (2003). Historical perspective on endocrine disruption in wildlife. *Pure and Applied Chemistry*, *75*(11–12), 2197–2206. <https://doi.org/10.1351/pac200375112197>
- Meeker, J. D., Sathyanarayana, S., & Swan, S. H. (2009). Phthalates and other additives in plastics: Human exposure and associated health outcomes. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *364*(1526), 2097–2113. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0268>
- Mendum, T., Stoler, E., VanBenschoten, H., & Warner, J. C. (2011). Concentration of bisphenol A in thermal paper. *Green Chemistry Letters and Reviews*, *4*(1), 81–86. <https://doi.org/10.1080/17518253.2010.502908>

- Meng, Z., Wang, D., Yan, S., Li, R., Yan, J., Teng, M., Zhou, Z., & Zhu, W. (2018). Effects of perinatal exposure to BPA and its alternatives (BPS, BPF and BPAF) on hepatic lipid and glucose homeostasis in female mice adolescent offspring. *Chemosphere*, *212*, 297–306. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.08.076>
- Mercea, P. (2009). Physicochemical processes involved in migration of bisphenol A from polycarbonate. *Journal of Applied Polymer Science*, *112*(2), 579–593. <https://doi.org/10.1002/app.29421>
- Mesnager, R., Phedonos, A., Arno, M., Balu, S., Corton, J. C., & Antoniou, M. N. (2017). Editor's Highlight: Transcriptome Profiling Reveals Bisphenol A Alternatives Activate Estrogen Receptor Alpha in Human Breast Cancer Cells. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, *158*(2), 431–443. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx101>
- Metwally, F. M., Rashad, H., Zeidan, H. M., Kilany, A., & Abdol Raouf, E. R. (2018). Study of the Effect of Bisphenol A on Oxidative Stress in Children with Autism Spectrum Disorders. *Indian Journal of Clinical Biochemistry: IJCB*, *33*(2), 196–201. <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0667-0>
- Michałowicz, J., Mokra, K., & Bąk, A. (2015). Bisphenol A and its analogs induce morphological and biochemical alterations in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Toxicology in Vitro: An International Journal Published in Association with BIBRA*, *29*(7), 1464–1472. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.05.012>
- Miyatake, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Narita, M., & Suzuki, T. (2006). Dynamic changes in dopaminergic neurotransmission induced by a low concentration of bisphenol-A in neurones and astrocytes. *Journal of Neuroendocrinology*, *18*(6), 434–444. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01434.x>
- Molina-Molina, J.-M., Amaya, E., Grimaldi, M., Sáenz, J.-M., Real, M., Fernández, M. F., Balaguer, P., & Olea, N. (2013). In vitro study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *272*(1), 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.05.015>
- Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T., Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., Hataya, Y., Shimatsu, A., Kuzuya, H., & Nakao, K. (2002). Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *87*(11), 5185–5190. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020209>
- Mustieles, V., Williams, P. L., Fernandez, M. F., Mínguez-Alarcón, L., Ford, J. B., Calafat, A. M., Hauser, R., & Messerlian, C. (2018). Maternal and paternal preconception exposure to bisphenols and size at birth. *Human Reproduction*, *33*(8), 1528–1537. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey234>
- Naderi, M., Wong, M. Y. L., & Gholami, F. (2014). Developmental exposure of zebrafish (*Danio rerio*) to bisphenol-S impairs subsequent reproduction potential and hormonal balance in adults. *Aquatic Toxicology (Amsterdam, Netherlands)*, *148*, 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2014.01.009>
- Nářízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006.* (b.r.). Získáno 18. březem 2020, z <https://www.mpo.cz/dokument26065.html>
- Nevoral, J., Kolinko, Y., Moravec, J., Žalmanová, T., Hošková, K., Prokešová, Š., Klein, P., Ghaihour, K., Hošek, P., Štiavnická, M., Řimnáčová, H., Tonar, Z., Petr, J., & Králíčková, M. (2018). Long-term exposure to very low doses of bisphenol S affects female reproduction. *Reproduction (Cambridge, England)*, *156*(1), 47–57. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0092>
- Niu, Y., Wang, B., Zhao, Y., Zhang, J., & Shao, B. (2017). Highly Sensitive and High-Throughput Method for the Analysis of Bisphenol Analogues and Their Halogenated Derivatives in Breast Milk. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *65*(48), 10452–10463. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04394>

- Nourian, A., Soleimanzadeh, A., Shalizar Jalali, A., & Najafi, G. (2017). Effects of bisphenol-S low concentrations on oxidative stress status and in vitro fertilization potential in mature female mice. *Veterinary Research Forum*, 8(4), 341–345.
- Oehlmann, J., Schulte-Oehlmann, U., Kloas, W., Jagnytsch, O., Lutz, I., Kusk, K. O., Wollenberger, L., Santos, E. M., Paull, G. C., Van Look, K. J. W., & Tyler, C. R. (2009). A critical analysis of the biological impacts of plasticizers on wildlife. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 364(1526), 2047–2062. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0242>
- O’Riordan, T. (1982). Thomas R. Dunlap, DDT: Scientists, Citizens and Public Policy (Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 1981, £10.80). Pp. 309. *Journal of American Studies*, 16(2), 264–265. <https://doi.org/10.1017/S002187580001063X>
- Pakdel, F. (2018). Molecular Pathways of Estrogen Receptor Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9). <https://doi.org/10.3390/ijms19092591>
- Pelch, K., Wignall, J. A., Goldstone, A. E., Ross, P. K., Blain, R. B., Shapiro, A. J., Holmgren, S. D., Hsieh, J.-H., Svoboda, D., Auerbach, S. S., Parham, F. M., Masten, S. A., Walker, V., Rooney, A., & Thayer, K. A. (2019). A scoping review of the health and toxicological activity of bisphenol A (BPA) structural analogues and functional alternatives. *Toxicology*, 424, 152235. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.06.006>
- Perera, F., Nolte, E. L. R., Wang, Y., Margolis, A. E., Calafat, A. M., Wang, S., Garcia, W., Hoepner, L. A., Peterson, B. S., Rauh, V., & Herbstman, J. (2016). Bisphenol A exposure and symptoms of anxiety and depression among inner city children at 10-12 years of age. *Environmental Research*, 151, 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.028>
- Perera, F., Vishnevetsky, J., Herbstman, J. B., Calafat, A. M., Xiong, W., Rauh, V., & Wang, S. (2012). Prenatal bisphenol a exposure and child behavior in an inner-city cohort. *Environmental Health Perspectives*, 120(8), 1190–1194. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104492>
- Pessah, I. N., Lein, P. J., Seegal, R. F., & Sagiv, S. K. (2019). Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls and related organohalogenes. *Acta Neuropathologica*, 138(3), 363–387. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01978-1>
- Petr, J., Chmelíková, E., Zalmanová, T., Tůmová, L., Kheilová, K., Kučerová-Chrpová, V., & Jílek, F. (2013). Pyrethroids cypermethrin, deltamethrin and fenvalerate have different effects on in vitro maturation of pig oocytes at different stages of growth. *Animal: An International Journal of Animal Bioscience*, 7(1), 134–142. <https://doi.org/10.1017/S1751731112001140>
- Philips, E. M., Kahn, L. G., Jaddoe, V. W. V., Shao, Y., Asimakopoulos, A. G., Kannan, K., Steegers, E. A. P., & Trasande, L. (2018). First Trimester Urinary Bisphenol and Phthalate Concentrations and Time to Pregnancy: A Population-Based Cohort Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(9), 3540–3547. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00855>
- Pinney, S. E., Mesaros, C. A., Snyder, N. W., Busch, C. M., Xiao, R., Aijaz, S., Ijaz, N., Blair, I. A., & Manson, J. M. (2017). Second trimester amniotic fluid bisphenol A concentration is associated with decreased birth weight in term infants. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 67, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.11.007>
- Radwan, M., Wielgomas, B., Dziewirska, E., Radwan, P., Kałużny, P., Klimowska, A., Hanke, W., & Jurewicz, J. (2018). Urinary Bisphenol A Levels and Male Fertility. *American Journal of Men’s Health*, 12(6), 2144–2151. <https://doi.org/10.1177/1557988318799163>

- Ribeiro, E., Ladeira, C., & Viegas, S. (2017). Occupational Exposure to Bisphenol A (BPA): A Reality That Still Needs to Be Unveiled. *Toxics*, 5(3), 22. <https://doi.org/10.3390/toxics5030022>
- Rietjens, I. M. C. M., Louisse, J., & Beekmann, K. (2017). The potential health effects of dietary phytoestrogens. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1263–1280. <https://doi.org/10.1111/bph.13622>
- Rochester Johanna R., & Bolden Ashley L. (2015). Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental Health Perspectives*, 123(7), 643–650. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>
- Rosenmai, A. K., Dybdahl, M., Pedersen, M., Alice van Vugt-Lussenburg, B. M., Wedebye, E. B., Taxvig, C., & Vinggaard, A. M. (2014). Are structural analogues to bisphenol a safe alternatives? *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 139(1), 35–47. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu030>
- Rubin, B. S., Lenkowski, J. R., Schaeberle, C. M., Vandenberg, L. N., Ronsheim, P. M., & Soto, A. M. (2006). Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinology*, 147(8), 3681–3691. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0189>
- Rudel, R. A., Camann, D. E., Spengler, J. D., Korn, L. R., & Brody, J. G. (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science & Technology*, 37(20), 4543–4553. <https://doi.org/10.1021/es0264596>
- Sajiki, J., & Yonekubo, J. (2003). Leaching of bisphenol A (BPA) to seawater from polycarbonate plastic and its degradation by reactive oxygen species. *Chemosphere*, 51(1), 55–62. [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(02\)00789-0](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(02)00789-0)
- Sasaki, N., Okuda, K., Kato, T., Kakishima, H., Okuma, H., Abe, K., Tachino, H., Tuchida, K., & Kubono, K. (2005). Salivary bisphenol-A levels detected by ELISA after restoration with composite resin. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 16(4), 297–300. <https://doi.org/10.1007/s10856-005-0627-8>
- Sereda, B., Bouwman, H., & Kylin, H. (2009). Comparing water, bovine milk, and indoor residual spraying as possible sources of DDT and pyrethroid residues in breast milk. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 72(13), 842–851. <https://doi.org/10.1080/15287390902800447>
- Sheehan, D. M., Willingham, E., Gaylor, D., Bergeron, J. M., & 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.
- Shi, M., Sekulovski, N., MacLean, J. A., & Hayashi, K. (2017). Effects of bisphenol A analogues on reproductive functions in mice. *Reproductive Toxicology*, 73, 280–291. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.06.134>
- Shi, M., Sekulovski, N., MacLean, J. A., & Hayashi, K. (2018). Prenatal Exposure to Bisphenol A Analogues on Male Reproductive Functions in Mice. *Toxicological Sciences*, 163(2), 620–631. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy061>
- Schönfelder, G., Wittfoht, W., Hopp, H., Talsness, C. E., Paul, M., & Chahoud, I. (2002). Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environmental Health Perspectives*, 110(11), A703–707. <https://doi.org/10.1289/ehp.110-1241091>
- Simeoni, U., Armengaud, J.-B., Siddeek, B., & Tolsa, J.-F. (2018). Perinatal Origins of Adult Disease. *Neonatology*, 113(4), 393–399. <https://doi.org/10.1159/000487618>
- Simoneau, C., Valzacchi, S., Morkunas, V., & Van den Eede, L. (2011). Comparison of migration from polyethersulphone and polycarbonate baby bottles. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 1–6. <https://doi.org/10.1080/19440049.2011.604644>

- Siracusa, J. S., Yin, L., Measel, E., Liang, S., & Yu, X. (2018). Effects of Bisphenol A and its Analogs on Reproductive Health: A Mini Review. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, *79*, 96–123. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.06.005>
- Sluczewski, A., & Roth, P. C. J. (1948). *Effects of androgenic and estrogenic compounds on the experimental metamorphoses of amphibians*. <http://repositorio.fcencias.unam.mx:8080/xmlui/handle/11154/175357>
- Směrnice Komise v přenesené pravomoci (EU) 2015/863 ze dne 31. března 2015, kterou se mění příloha II směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/65/EU, pokud jde o seznam omezených látek, 32015L0863, COM, OJ L 137 (2015). http://data.europa.eu/eli/dir_del/2015/863/oj/ces
- Smith, R. (2015). Regulation (EC) No 764/2008 of the European Parliament and of the Council. In R. Smith, *Core EU Legislation* (s. 183–186). Macmillan Education UK. https://doi.org/10.1007/978-1-137-54482-7_19
- Sohoni, P., & Sumpter, J. P. (1998). Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *The Journal of Endocrinology*, *158*(3), 327–339. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1580327>
- Steffensen, I.-L., Dirven, H., Couderq, S., David, A., D’Cruz, S. C., Fernández, M. F., Mustieles, V., Rodríguez-Carillo, A., & Hofer, T. (2020). Bisphenols and Oxidative Stress Biomarkers—Associations Found in Human Studies, Evaluation of Methods Used, and Strengths and Weaknesses of the Biomarkers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(10), 3609. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103609>
- Steinrücken, H. C., & Amrhein, N. (1980). The herbicide glyphosate is a potent inhibitor of 5-enolpyruvyl-shikimic acid-3-phosphate synthase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *94*(4), 1207–1212. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(80\)90547-1](https://doi.org/10.1016/0006-291x(80)90547-1)
- Su, Y., Shao, C., Huang, X., Qi, J., Ge, R., Guan, H., & Lin, Z. (2018). Extraction and detection of bisphenol A in human serum and urine by aptamer-functionalized magnetic nanoparticles. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, *410*(7), 1885–1891. <https://doi.org/10.1007/s00216-017-0801-0>
- Sun, Y., Irie, M., Kishikawa, N., Wada, M., Kuroda, N., & Nakashima, K. (2004). Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomedical Chromatography: BMC*, *18*(8), 501–507. <https://doi.org/10.1002/bmc.345>
- Takao, Y., Lee, H. C., Kohra, S., & Arizono, K. (2002). Release of Bisphenol A from Food Can Lining upon Heating. *Journal of Health Science*, *48*(4), 331–334. <https://doi.org/10.1248/jhs.48.331>
- Tan, B. L. L., & Ali Mohd, M. (2003). Analysis of selected pesticides and alkylphenols in human cord blood by gas chromatograph-mass spectrometer. *Talanta*, *61*(3), 385–391. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(03\)00281-9](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(03)00281-9)
- Tsai, M. J., & O’Malley, B. W. (1994). Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annual Review of Biochemistry*, *63*, 451–486. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.63.070194.002315>
- United Nations. (2010). *Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants- Work programmes on new persistent organic pollutants*.
- Usman, A., & Ahmad, M. (2016). From BPA to its analogues: Is it a safe journey? *Chemosphere*, *158*, 131–142. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.05.070>
- Vahedi, M., Saeedi, A., Poorbaghi, S. L., Sepehrimanesh, M., & Fattahi, M. (2016). Metabolic and endocrine effects of bisphenol A exposure in market seller women with polycystic ovary syndrome. *Environmental Science and Pollution Research International*, *23*(23), 23546–23550. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7573-5>

- Van Bruggen, A. H. C., He, M. M., Shin, K., Mai, V., Jeong, K. C., Finckh, M. R., & Morris, J. G. (2018). Environmental and health effects of the herbicide glyphosate. *The Science of the Total Environment*, 616–617, 255–268. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.309>
- Van Landuyt, K. L., Nawrot, T., Geebelen, B., De Munck, J., Snauwaert, J., Yoshihara, K., Scheers, H., Godderis, L., Hoet, P., & Van Meerbeek, B. (2011). How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 27(8), 723–747. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2011.05.001>
- Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs, D. R., Lee, D.-H., Shioda, T., Soto, A. M., vom Saal, F. S., Welshons, W. V., Zoeller, R. T., & Myers, J. P. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews*, 33(3), 378–455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>
- Viñas, P., Campillo, N., Martínez-Castillo, N., & Hernández-Córdoba, M. (2010). Comparison of two derivatization-based methods for solid-phase microextraction–gas chromatography–mass spectrometric determination of bisphenol A, bisphenol S and biphenol migrated from food cans. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 397(1), 115–125. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-3464-7>
- Vitku, J., Kolatorova, L., Franekova, L., Blahos, J., Simkova, M., Duskova, M., Skodova, T., & Starka, L. (2018). Endocrine disruptors of the bisphenol and paraben families and bone metabolism. *Physiological Research*, 67(Suppl 3), S455–S464. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934005>
- Vitku, J., Sosvorova, L., Chlupacova, T., Hampl, R., Hill, M., Sobotka, V., Heracek, J., Bicikova, M., & Starka, L. (2015). Differences in bisphenol A and estrogen levels in the plasma and seminal plasma of men with different degrees of infertility. *Physiological Research*, 64(Suppl 2), S303–311. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933090>
- Walker, B. S., & Janney, J. C. (1930). ESTROGENIC SUBSTANCES. II. AN ANALYSIS OF PLANT SOURCES. *Endocrinology*, 14(6), 389–392. <https://doi.org/10.1210/endo-14-6-389>
- Wan, Y., Huo, W., Xu, S., Zheng, T., Zhang, B., Li, Y., Zhou, A., Zhang, Y., Hu, J., Zhu, Y., Chen, Z., Lu, S., Wu, C., Jiang, M., Jiang, Y., Liu, H., Yang, X., & Xia, W. (2018a). Relationship between maternal exposure to bisphenol S and pregnancy duration. *Environmental Pollution*, 238, 717–724. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.03.057>
- Wan, Y., Xia, W., Yang, S., Pan, X., He, Z., & Kannan, K. (2018b). Spatial distribution of bisphenol S in surface water and human serum from Yangtze River watershed, China: Implications for exposure through drinking water. *Chemosphere*, 199, 595–602. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.02.040>
- Wang, I.-J., Chen, C.-Y., & Bornehag, C.-G. (2016). Bisphenol A exposure may increase the risk of development of atopic disorders in children. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219(3), 311–316. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.12.001>
- Wang, T., Xu, M., Xu, Y., Lu, J., Li, M., Chen, Y., Wang, W., Lai, S., Bi, Y., & Ning, G. (2015a). Association of Bisphenol A Exposure With Hypertension and Early Macrovascular Diseases in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study. *Medicine*, 94(43), e1814. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001814>
- Wang, W., Abualnaja, K. O., Asimakopoulos, A. G., Covaci, A., Gevao, B., Johnson-Restrepo, B., Kumosani, T. A., Malarvannan, G., Minh, T. B., Moon, H.-B., Nakata, H., Sinha, R. K., & Kannan, K. (2015b). A comparative assessment of human exposure to tetrabromobisphenol A and eight bisphenols including bisphenol A via indoor

- dust ingestion in twelve countries. *Environment International*, 83, 183–191.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.015>
- Wang, W., Zhang, X., Wang, Z., Qin, J., Wang, W., Tian, H., & Ru, S. (2018). Bisphenol S induces obesogenic effects through deregulating lipid metabolism in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. *Chemosphere*, 199, 286–296.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.01.163>
- Wang, X., Chen, X., Feng, X., Chang, F., Chen, M., Xia, Y., & Chen, L. (2015c). Triclosan causes spontaneous abortion accompanied by decline of estrogen sulfotransferase activity in humans and mice. *Scientific Reports*, 5, 18252.
<https://doi.org/10.1038/srep18252>
- Weatherly, L. M., & Gosse, J. A. (2017). Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, 20(8), 447–469.
<https://doi.org/10.1080/10937404.2017.1399306>
- Welshons, W. V., Nagel, S. C., & vom Saal, F. S. (2006). Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, 147(6 Suppl), S56-69.
<https://doi.org/10.1210/en.2005-1159>
- Wetherill, Y. B., Fisher, N. L., Staubach, A., Danielsen, M., de Vere White, R. W., & Knudsen, K. E. (2005). Xenoestrogen action in prostate cancer: Pleiotropic effects dependent on androgen receptor status. *Cancer Research*, 65(1), 54–65.
- WHO (World Health Organization). (b.r.). *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009* (Roč. 2009).
- Wilson, N. K., Chuang, J. C., Lyu, C., Menton, R., & Morgan, M. K. (2003). Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 13(3), 187–202. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500270>
- Wolff, M. S., Teitelbaum, S. L., Windham, G., Pinney, S. M., Britton, J. A., Chelimo, C., Godbold, J., Biro, F., Kushi, L. H., Pfeiffer, C. M., & Calafat, A. M. (2007). Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environmental Health Perspectives*, 115(1), 116–121. <https://doi.org/10.1289/ehp.9488>
- Wu, L.-H., Zhang, X.-M., Wang, F., Gao, C.-J., Chen, D., Palumbo, J. R., Guo, Y., & Zeng, E. Y. (2018). Occurrence of bisphenol S in the environment and implications for human exposure: A short review. *Science of The Total Environment*, 615, 87–98. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.194>
- Xu, L.-C., Sun, H., Chen, J.-F., Bian, Q., Qian, J., Song, L., & Wang, X.-R. (2005). Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of bisphenol A, octylphenol and nonylphenol in vitro. *Toxicology*, 216(2–3), 197–203.
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.08.006>
- Xue, J., Wan, Y., & Kannan, K. (2016). Occurrence of bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers (BADGEs), and novolac glycidyl ethers (NOGEs) in indoor air from Albany, New York, USA, and its implications for inhalation exposure. *Chemosphere*, 151, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.038>
- Yamada, H., Furuta, I., Kato, E. H., Kataoka, S., Usuki, Y., Kobashi, G., Sata, F., Kishi, R., & Fujimoto, S. (2002). Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 16(6), 735–739. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(02\)00051-5](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(02)00051-5)
- Yamazaki, E., Yamashita, N., Taniyasu, S., Lam, J., Lam, P. K. S., Moon, H.-B., Jeong, Y., Kannan, P., Achyuthan, H., Munuswamy, N., & Kannan, K. (2015). Bisphenol A and other bisphenol analogues including BPS and BPF in

- surface water samples from Japan, China, Korea and India. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 122, 565–572. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.09.029>
- Yang, M., Qiu, W., Chen, B., Chen, J., Liu, S., Wu, M., & Wang, K.-J. (2015). The in vitro immune modulatory effect of bisphenol A on fish macrophages via estrogen receptor α and nuclear factor- κ B signaling. *Environmental Science & Technology*, 49(3), 1888–1895. <https://doi.org/10.1021/es505163v>
- Yang, Y., Guan, J., Yin, J., Shao, B., & Li, H. (2014a). Urinary levels of bisphenol analogues in residents living near a manufacturing plant in south China. *Chemosphere*, 112, 481–486. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.05.004>
- Yang, Y., Lu, L., Zhang, J., Yang, Y., Wu, Y., & Shao, B. (2014b). Simultaneous determination of seven bisphenols in environmental water and solid samples by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography. A*, 1328, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.12.074>
- Ye, X., Kuklenyik, Z., Needham, L. L., & Calafat, A. M. (2006). Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 831(1–2), 110–115. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.11.050>
- Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S., & Kelestimur, F. (2019). Endocrine disrupting chemicals: Exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z>
- Yoshino, S., Yamaki, K., Li, X., Sai, T., Yanagisawa, R., Takano, H., Taneda, S., Hayashi, H., & Mori, Y. (2004). Prenatal exposure to bisphenol A up-regulates immune responses, including T helper 1 and T helper 2 responses, in mice. *Immunology*, 112(3), 489–495. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01900.x>
- Yu, X., Xue, J., Yao, H., Wu, Q., Venkatesan, A. K., Halden, R. U., & Kannan, K. (2015). Occurrence and estrogenic potency of eight bisphenol analogs in sewage sludge from the U.S. EPA targeted national sewage sludge survey. *Journal of Hazardous Materials*, 299, 733–739. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.07.012>
- Yurino, H., Ishikawa, S., Sato, T., Akadegawa, K., Ito, T., Ueha, S., Inadera, H., & Matsushima, K. (2004). Endocrine disruptors (environmental estrogens) enhance autoantibody production by B1 cells. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 81(1), 139–147. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh179>
- Zalko, D. (2011). *Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653510010854>
- Zhang, Q. F., Bao, H. H., Wu, W. K., Yan, S. Q., Sheng, J., Xu, Y. Y., Gu, C. L., Huang, K., Zhu, P., Cao, H., Su, P. Y., Tao, F. B., & Hao, J. H. (2018a). [Association between early pregnancy bisphenol A exposure and sleep problems among preschool children]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]*, 52(10), 1018–1022. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.10.010>
- Zhang, Y., Dong, T., Hu, W., Wang, X., Xu, B., Lin, Z., Hofer, T., Stefanoff, P., Chen, Y., Wang, X., & Xia, Y. (2019). Association between exposure to a mixture of phenols, pesticides, and phthalates and obesity: Comparison of three statistical models. *Environment International*, 123, 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.076>
- Zhang, Y.-F., Ren, X.-M., Li, Y.-Y., Yao, X.-F., Li, C.-H., Qin, Z.-F., & Guo, L.-H. (2018b). Bisphenol A alternatives bisphenol S and bisphenol F interfere with thyroid hormone signaling pathway in vitro and in vivo. *Environmental Pollution*, 237, 1072–1079. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.11.027>

- Zhou, A., Chang, H., Huo, W., Zhang, B., Hu, J., Xia, W., Chen, Z., Xiong, C., Zhang, Y., Wang, Y., Xu, S., & Li, Y. (2017). Prenatal exposure to bisphenol A and risk of allergic diseases in early life. *Pediatric Research*, *81*(6), 851–856. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.20>
- Zimmerman, J. B., & Anastas, P. T. (2015). Toward substitution with no regrets. *Science*, *347*(6227), 1198–1199. <https://doi.org/10.1126/science.aaa0812>
- Zoller, O., Brüsweiler, B. J., Magnin, R., Reinhard, H., Rhy, P., Rupp, H., Zeltner, S., & Felleisen, R. (2016). Natural occurrence of bisphenol F in mustard. *Food Additives & Contaminants: Part A*, *33*(1), 137–146. <https://doi.org/10.1080/19440049.2015.1110623>