

**WPLYW BISFENOLU A NA ZDROWIE
CZŁOWIEKA**

EFFECT OF BISPHENOL A ON HUMAN HEALTH

Karolina Nowosad

*Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii,
Katedra Analizy i Oceny Jakości Żywności, Skromna 8, 20-704 Lublin
e-mail: karo.nowosad@gmail.com

Abstract
Wykaz stosowanych skrótów
Wprowadzenie
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane

Mgr inż. Karolina Nowosad – ukończyła studia magisterskiej z technologii żywności i żywienia człowieka oraz dietetyki na Wydziale Nauk o Żywności i Biotechnologii Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie. Od 2018 roku doktorantka na Wydziale Nauk o Żywności i Biotechnologii Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie w dyscyplinie technologia żywności. Jej zainteresowania naukowe dotyczą zastosowania pulsacyjnego pola elektrycznego w technologii żywności. Interesuje się również dietetyką kliniczną.



<https://orcid.org/0000-0001-7664-1240>

ABSTRACT

The migration of low molecular weight compounds is one of the most important problems associated with the packaging of plastics and other plastics intended for contact with food products. Bisphenol A (BPA) is one of the most common migration substances. Bisphenol A (BPA, 2,2-bis (4-hydroxyphenyl) propane) is used in the production of containers, such as baby bottles and resins, which line metal cans for food and drink. BPA is also used as a plasticizer to soften and increase flexibility in polyvinyl chloride (PVC) products. It also has medical applications in dental sealants and composites used for filling. BPA attracts special attention of scientists due to widespread use in food packaging. It has been observed to occur in large quantities in human body fluids, disrupting the endocrine system. Developing fetuses, infants, children and pregnant women are most at risk of BPA exposure. There are also some concerns about the negative effects of BPA exposure in adult men, as bisphenol A may cause production abnormalities, thereby disrupting sex hormone production and fertility. An extensive literature search showed 49 studies linking BPA to human health. This review presents literature showing the relationship between BPA exposure and adverse health effects in the perinatal, pediatric and adult periods, including effects on reproduction, metabolic diseases and other health effects. These studies cover both prenatal and postnatal exposure, and include several study regimens and population types, which provides increasing support that BPA exposure can be harmful to humans, especially regarding behavioral effects in children.

Keywords: bisphenol A, BPA, human health, migration, package, food

Słowa kluczowe: bisfenol A, BPA, zdrowie człowieka, migracja, opakowania, żywność

WPROWADZENIE

Środki spożywcze potrzebują odpowiedniego opakowania, aby utrzymać jakość i świeżość podczas transportu oraz przechowywania. Ponadto odpowiednie opakowanie może przedłużyć okres przydatności do spożycia, poprzez kontrolowanie przepływu wilgoci, gazów (tłenu, dwutlenku węgla) i niektórych lotnych składników, takich jak aromaty. Wymagania dotyczące opakowań do żywności zmieniły się na przestrzeni lat wraz ze wzrostem zapotrzebowania na materiały opakowaniowe, które powinny być bardziej wytrzymałe mechanicznie, ale jednocześnie wykazywać niski ciężar, ponadto, powinny być biodegradowalne lub nadające się do recyklingu i powinny posiadać wiele właściwości funkcjonalnych [1].

Migracja związków chemicznych do produktów spożywczych jest ważnym aspektem bezpieczeństwa opakowań do żywności i innych tworzyw sztucznych mających kontakt z żywnością. Dodatki do tworzyw sztucznych, często stosowane w celu poprawy właściwości polimeru, oraz reszkowe monomery lub oligomery nie są chemicznie związane z cząsteczkami polimeru i dlatego mogą swobodnie poruszać się w matrycy polimerowej. W konsekwencji mogą się rozpuścić w produkcie spożywczym (tabela 1) [2].

Tabela 1. Przykładowe polimery oraz ich występowanie [2]

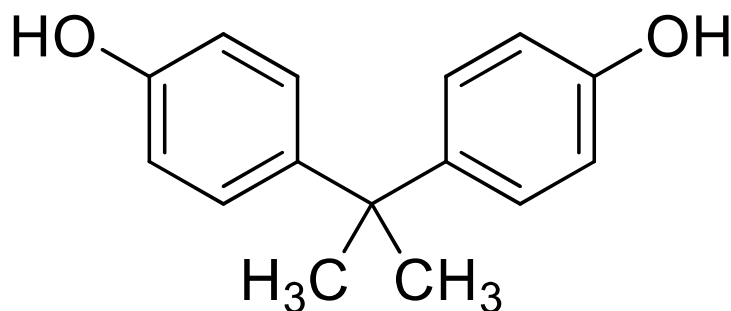
Table 1. Exemplary polymers and their occurrence [2]

Polimer	Składnik migrujący	Występowanie
Polietylen niskiej gęstości (LDPE)	Przeciwutleniacze, środki antystatyczne, smary, środki poślizgowe	Film, torby spożywcze, pokrywki, powłoki, butelki wyciskane
Polietylen wysokiej gęstości (HDPE)	Przeciwutleniacze, środki antystatyczne, smary, środki poślizgowe	Butelki, nakrętki i zamknięcia, torby na zakupy, opakowania na płatki zbożowe
Polipropylen (PP)	Przeciwutleniacze, pigmenty, absorbery UV	Opakowania na cukierki, pokrywki
Polistyren (PS)	Styren, absorbery UV	Tace na mięso i ciastka, pojemniki na fast food, butelki
Politereftalan etylenu	Kwas tereftalowy	Butelki, tace do piekarnika
Polichlorek winylu (PVC)	stabilizatory, plastyfikatory, pigmentowy chlorek winylu	Film do mięsa i sera
Poliwęglan (PC)	Bisfenol A, emulgatory, przeciwutleniacze	Butelki, powłoki, tace do pieczenia

W zależności od właściwości toksykologicznych migrantów, wielkość migracji jest ograniczona przez krajowe i międzynarodowe przepisy żywnościowe. Na przykład w Europie związki dopuszczone do stosowania w materiałach przeznaczonych do kontaktu z żywnością są wymienione w dyrektywie Komisji 90/128/EEG (2001) i jej zmianach [3]. Wiele z tych związków posiada określony limit migracji (SML), który jest limitem maksymalnej ilości związku dopuszczonej do migracji do żywności. W tym celu przeprowadza się określone eksperymenty migracyjne, w których tworzywo sztuczne kontaktuje się z płynem modelowym

imitującym żywność (np. olejem roślinnym, roztworem alkoholowym lub roztworem o odczynie kwasowym) w ustalonych warunkach czasowych i temperaturowych [3].

Bisfenol A (BPA) (Rys.1) jest organicznym związkiem chemicznym, monomerem oraz plastyfikatorem, jednym z najliczniej produkowanych chemikaliów na całym świecie [4]. BPA stosowany jest do produkcji tworzyw poliwęglanowych, żywic epoksydowych stosowanych do puszek elektrycznych oraz w wielu produktach konsumenckich wykonanych z tworzyw sztucznych, w tym w zabawkach, pojemnikach do picia, soczewkach okularów, sprzęcie sportowym, monomerach dentystycznych, sprzęcie medycznym oraz w elektronice użytkowej [5].



Rysunek 1. Bisfenol A - 2,2-bis(4-hydrokso-fenylo)propan
Figure 1. Bisphenol A - 2,2-bis (4-hydroxy-phenyl) propane

Bisfenol A jest związkiem toksycznym, powodującym stan zapalny oraz choroby narządów płciowych (prostaty, endometrium, jajników) oraz piersi. Powoduje również wczesne dojrzewanie płciowe [6]. Wysokie stężenia BPA w organizmie człowieka może wiązać się z chorobami układu krążeniowego oraz cukrzycą [7]. Wykazano, że BPA wiąże się z receptorami tarczycy i wywiera zarówno agonistyczne, jak i antagonistyczne działanie na czynność tarczycy. Oddziałuje również z innymi organami i układami fizjologicznymi, w tym z centralnym układem nerwowym, trzustką i układem odpornościowym [8]. Poziom BPA można mierzyć u ludzi w surowicy krwi, moczu, płynie owodniowym, płynie pęcherzykowym, tkance plazmatycznej i krwi pępowinowej. W niektórych przypadkach poziom całkowitego BPA (wolnego i skoniugowanego) w ludzkiej krwi i innych płynach są wyższe niż stężenia dopuszczalne [9]. BPA również stwierdza się w próbkach moczu. Badania te potwierdzają powszechne narażenie ludzi na bisfenol A [10]. Przebadano 90 młodych dziewcząt, u których w 94% przypadkach wykryto obecność BPA w próbkach moczu [11]. Podobne wyniki

uzyskano także w innych badaniach, gdzie u większości badanych stwierdzono obecność BPA [12-14].

BPA był pierwotnie używany jako sztuczny estrogen, który stosowano w przyspieszaniu wzrostu bydła i drobiu. Znalazł również zastosowanie jako zastępczy estrogen dla kobiet [15]. Do niedawna uważano, że BPA jest bardzo słabym estrogenem ze względu na jego niskie powinowactwo do receptorów estrogenu. Uznano, że BPA może być 10000 – 100000 razy słabszy niż estradiol. Jednak wyniki ostatnich badań, dotyczących mechanizmów działania BPA, ujawniły różne ścieżki metaboliczne, poprzez które BPA może stymulować odpowiedzi komórkowe w bardzo niskich stężeniach [16].

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że bisfenol A (BPA) może niekorzystnie wpływać na ludzi. Sugeruje się, że BPA może niekorzystnie wpływać na reprodukcję człowieka poprzez zaburzenie czynności jajników [17], pogorszenie jakości nasienia [18] oraz utrudnienie implantacji zarodka [19]. Zaburzenia czynności jajników wiązały się również z niepowodzeniem w zapłodnieniu *in vitro* [17, 19]. Zaobserwowano związek między wyższym stężeniem BPA w krwi, a zmniejszoną liczbą oocytów [18]. Dowody na to, że BPA przyczynia się do bezpłodności u mężczyzn, nie są jednak wystarczające. W dużym przekrojowym badaniu mężczyzn z idiopatyczną niepłodnością nie stwierdzono związku między BPA a niepłodnością [20].

Niewątpliwie niepokojące są ilości BPA zidentyfikowane w krwi pępowinowej, płynie owodniowym i surowicy krwi u kobiet w ciąży oraz w osoczu płodu [21-24]. Wyniki tych badań wskazują, że BPA przenika przez barierę łożyskową matki i płodu. W jednym raporcie [21] w surowicy krwi matki średnie stężenie BPA wynosiło 1,4–2,4 ng/ml, podczas gdy 15–18-tygodniowy płodowy płyn owodniowy wykazywał wyższe poziomy (około 8,3 ng/ml). Najwyższe stężenia bisfenolu A oznaczono w przypadku kobiet, które były z zawodu kasjerkami oraz u kobiet, które spożywały co najmniej raz dziennie warzywa w puszcze. Stężenia BPA nie różniły się w zależności od spożycia świeżych owoców i warzyw, owoców w puszkach lub kupowanych w sklepie świeżych i mrożonych ryb. Wyniki te sugerują liczne źródła ekspozycji na BPA podczas ciąży, dlatego też w badaniach etiologicznych może być konieczne mierzenie stężenia BPA w moczu więcej niż tylko raz w czasie ciąży [25].

Ważnym czynnikiem wpływającym na zdrowie rozwijającego się noworodka jest potencjalne narażenie na BPA z mleka matki. Używając HPLC z detekcją fluorescencji, Sun i wsp. [26] stwierdzili obecność BPA w mleku odtłuszczonego u wszystkich przebadanych kobiet (n=23). Stężenie BPA wynosiło średnio 0,61 ng/ml. W innym badaniu odnotowano stężenia BPA w sianie, czyli mleku matki produkowanym w ciągu pierwszych 3 dni po porodzie [27]. Siara jest produkowana tylko w małych ilościach, ale ma wysoki poziom przeciwciał, węglowodanów i bia-

łka oraz niski poziom tłuszczu. W tym celu zbadano 101 próbek, wykrywając BPA w zakresie 1–7 ng/ml i średnim poziomie 3,41 ng/ml. Nie jest pewne, czy to wyższe stężenie w sianie w porównaniu z mlekiem matki zebranych ponad 1 tydzień po porodzie jest spowodowane różnicami w metodzie wykrywania (HPLC-FD w porównaniu z testem ELISA), czy też występują zmiany w metabolizmie BPA w okresie laktacji [27].

Noworodki, u których matka była narażona na BPA w czasie ciąży, rodziły się z mniejszą masą urodzeniową niż dzieci matek nienarażonych na BPA. Istniała znacząca liniowa zależność między wyższą ekspozycją na BPA a mniejszą masą urodzeniową dzieci [28].

Narażenie na BPA w czasie życia płodowego oraz w czasie dorastania, powoduje również zmiany w zachowaniu dzieci. Powodem może być uszkodzenie mózgu w czasie najważniejszych, krytycznych okresów rozwojowych człowieka [29]. Braun i współpracownicy [30] w swoim badaniu badali próbki moczu pobranych od kobiet w ciąży (16. i 24. tydzień ciąży) oraz w czasie porodu, w celu zbadaniu poziomu BPA. Po 2 latach od porodu, zachowanie dzieci było oceniane za pomocą zatwierdzonej Skali Oceny Zachowań dla Dzieci (BASC-2). Tylko u dziewczynek występowały znaczące powiązania między wyższym stężeniem BPA u matki a zwiększonymi zachowaniami eksternalizacyjnymi (tj. nadpobudliwością i agresją). Następnie w kolejnym badaniu Braun i współpracownicy [31] pobierali próbki moczu u tych dzieci w wieku 1, 2 i 3 lat. Każdy 10-krotny wzrost BPA w moczu związany był z bardziej niespokojnym zachowaniem (w skali BASC-2) i gorszą kontrolą emocjonalną. Ponownie, zachowania te były bardziej widoczne u dziewcząt i nieistotne u chłopców. W badaniu, w którym wykazano odmienne wyniki niż w przypadku Brauna i współ. [30, 31], stwierdzono, że wysokie stężenie BPA w moczu matki było związane z nieprawidłowymi zachowaniami emocjonalnymi i agresywnymi u chłopców, co przekładało się na gorsze wyniki w nauce, problemy w kontaktach z rówieśnikami i zaburzeniami snu. U dziewcząt, wyższy poziom BPA u matek w czasie ciąży, wiązał się ze zwiększonymi stanami lękowymi i depresją [32].

W badaniu związku pomiędzy stężeniem BPA w organizmie człowieka a występowaniem nowotworu piersi, stwierdzono, że BPA nie wpływa istotnie na zwiększenie ryzyka zachorowania na ten nowotwór. W tym celu analizowano obecność BPA w surowicy krwi u kobiet chorujących na raka piersi i zdrowych. Wystąpił nieistotny wzrost BPA u kobiet chorych na raka [33]. Badanie przeprowadzone przez Seachrist i in. [34] wykazało, że bisfenol A predysponuje do raka sutka oraz prostaty w ilościach poniżej doustnej dawki referencyjnej (RfD).

Zaobserwowano również większe stężenie BPA u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS) [35], ponieważ kobiety z PCOS charakteryzują się wyższym poziomem testosteronu niż zdrowe kobiety. Badania te mogą sugero-

wać, że różnice w metabolizmie BPA są związane z poziomem androgenów, co również autorzy wykazali w badaniach na szczurach [36]. Jednak badania te mogą być trudne do zinterpretowania, ponieważ podwyższone androgeny są objawem PCOS, ale także związane są ze zwiększonym stężeniem BPA [35].

Badania epidemiologiczne wykazały związek między poziomem BPA w krwi u kobiet a zaburzeniami zdrowia, w tym otyłością i przerostem endometrium [37]. W badaniach Cobellis i współ. [38] badano kobiety z endometriozą i bez endometriozy pod kątem ekspozycji na BPA. Stwierdzono, że w grupie kontrolnej u kobiet bez endometriozy, BPA nie było wykrywalne, jednak występowało u 53% kobiet z endometriozą. Analiza przedstawionych danych wykazała znaczący wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia endometriozy przy obecności BPA w surowicy krwi.

Powiązanie cukrzycy typu 2 z ekspozycją na BPA zostało potwierdzone w wielu badaniach. W badaniu Lang i współ. [39] zbadano poziom glukozy we krwi u osób zdrowych i z cukrzycą typu 2. Autorzy stwierdzili, że wyższy poziom BPA w moczu był istotnie powiązany z cukrzycą typu 2. Zmierzona glukoza nie korelowała znacząco ze stężeniami BPA. Wyniki te zostały również potwierdzone przez inne badania [40, 41]. W tych badaniach również stwierdzono związek między stężeniem BPA w moczu a chorobami układu krążenia [39, 40]. Lang i współ. [39] wykazali, że wyższy poziom BPA w moczu był związany z częstszą diagnozą chorób sercowo-naczyniowych (dławicą piersiową oraz zawałem serca). Mezler i współ. [40] zbadali osoby w wieku 18-74 lat i stwierdził znaczny wzrost chorób sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa oraz choroba wieńcowa) przy zwiększonym BPA w moczu. Shankar i współ. [41] stwierdzili, że wyższy poziom BPA w moczu był istotnie związany ze zwiększoną częstością występowania choroby tętnic obwodowych u dorosłych. W innym badaniu Shankar i Teppala [42] zidentyfikowali osoby chorujące na nadciśnienie tętnicze na podstawie pomiarów ciśnienia krwi i wywiadu lekarskiego. Stwierdzono, że wyższy poziom BPA w moczu był związany ze zwiększoną częstością występowania nadciśnienia tętniczego. Odkryto również wpływ ekspozycji na BPA z zaburzeniami rytmu serca. Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu serca są głównymi czynnikami powodującymi choroby sercowo-naczyniowe [43].

Wyższy poziom BPA w organizmie człowieka wpływa również na zmniejszenie aktywności enzymów wątrobowych takich jak: fosfataza alkaliczna, gamma-glutamylotransferaza i dehydrogenaza mleczanowa [44].

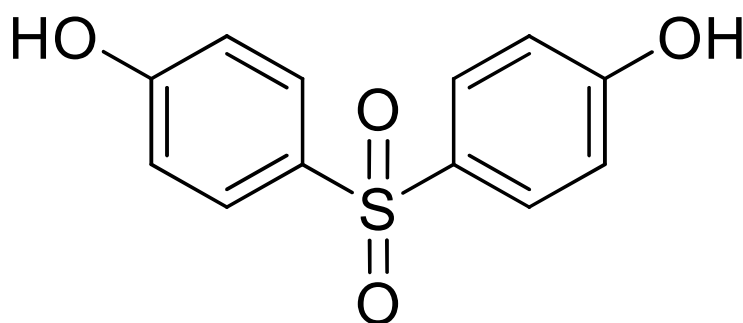
Wpływ BPA na wskaźnik masy ciała (BMI) i otyłość został potwierdzony przez Takeuchi i współ. [45]. W badaniu tym stwierdzono powiązanie wzrostu stężenia BPA ze zwiększonym BMI u kobiet. Carwile i Michels [46] stwierdzili, że wyższy poziom BPA w moczu był istotnie związany z wyższym BMI i obwodem

talii, co wskazuje na powiązanie zarówno z ogólną, jak i brzuszną otyłością. Trasande i in. [47] badali otyłość u dzieci w wieku 6-19 lat. Ponownie, wyższe BPA w moczu było związane z otyłością. Jednak, gdy zbadano pochodzenie etniczne, związek między wysokim BPA a otyłością był widoczny tylko u rasy kaukaskiej.

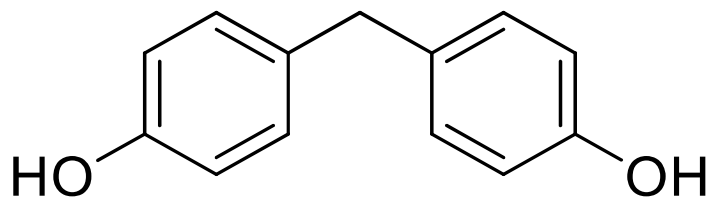
Prawidłowe funkcjonowanie tarczycy może zostać zaburzone przez wysokie stężenia BPA w organizmie człowieka. Meeker i in. [48] stwierdzili, że wyższe BPA w moczu u mężczyzn z par nieplodnych było istotnie związane z niższym poziomem hormonu tarczycy - TSH. Wang i in. [49] zbadali populację pracowników w fabrykach żywicy epoksydowej w Chinach i stwierdzili, że wyższy poziom BPA był istotnie związany z wyższym stężeniem T3 (trójiodotyroniny).

BPA osłabia również układ odpornościowy człowieka, co związane jest z zwiększoną ilością przeciwciał wirusa cytomegalii (CMV). Cytomegalia jest chorobą wirusową, która najczęściej atakuje gruczoły ślinowe człowieka [50].

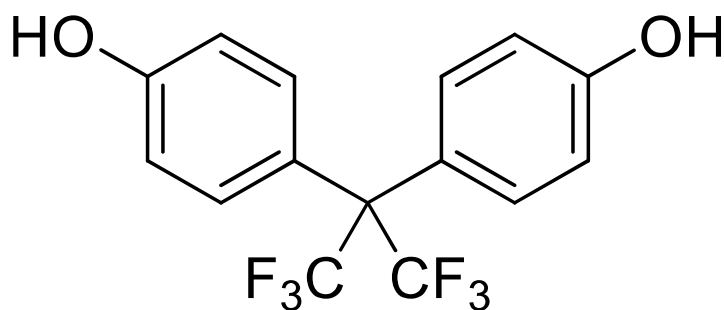
Zbadano wpływ BPA i jego analogów, tj. bisfenolu S (BPS) (Rys. 2), bisfenolu F (BPF) (Rys.3) i bisfenolu AF (BPAF) (Rys.4) na szybkość tworzenia się reaktywnych form tlenu (ROS), peroksydację lipidów, poziom glutationu (GSH) oraz aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT) i peroksydazy glutationowej (GSH-Px) w ludzkich erytrocytach. Stwierdzono, że bisfenole zwiększają tworzenie ROS, zmniejszają poziom GSH, zwiększają peroksydację lipidów i zmieniają aktywność SOD, CAT i GSH-Px. Zauważono, że najsilniejsze zmiany w tworzeniu ROS, peroksydacji lipidów i aktywności enzymów przeciwutleniających były indukowane przez BPAF, który zmieniał aktywność CAT i SOD nawet przy 0,5 µg/ml. Wykazano również, że BPA spowodował najsilniejsze zmiany poziomu GSH, podczas gdy BPS, który jest głównym analogiem BPA w produkcji, nie zmienił większości badanych parametrów [51].



Rysunek 2. Bisfenol S - 4,4'-sulfonylodifenol
Figure 2. Bisphenol S - 4,4'-sulfonyl diphenol



Rysunek 3. Bisfenol F - 4,4'-dihydroksydifenylometan
Figure 3. Bisphenol F - 4,4'-dihydroxydiphenylmethane



Rysunek 4. Bisfenol AF - 2,2-bis (4-hydroksyfenylo) heksafluoropropan
Figure 4. Bisphenol AF - 2,2-bis (4-hydroxyphenyl) hexafluoropropane

Zbadano przezskórne wchłanianie BPS i porównano z wchłanianiem BPA. Badane związki rozpuszczone w nośniku - aceton, sztuczne sebum oraz woda. Następnie przeniesiono je do próbek z świeżą ludzką skórą w statycznych komórkach dyfuzyjnych Franz. Absorpcja BPA była zależna od nośnika (w zakresie od 3% z sebum do 41% z wodą). Absorpcja BPS była znacznie niższa niż absorpcja BPA niezależnie od testowanego nośnika (mniej niż 1% zastosowanej dawki). Jednak w zależności od nośnika od 20% do 47% zastosowanej dawki BPS pozostało w skórze. Podsumowując, wyniki te wskazują, że ludzie mogą być narażeni na BPS przez skórę podczas używania produktów, w których występuje [52].

UWAGI KOŃCOWE

Bisfenol A (BPA) to syntetyczny środek chemiczny stosowany w produkcji tworzyw sztucznych od lat 50. XX wieku. Jest wszechobecnym składnikiem środowiska materialnego. Jego duże ilości obserwuje się w płynach ustrojowych człowieka. Ostatnie badania na ludziach wskazują, że ekspozycja na BPA u dorosłych może być

związana z nieprawidłowościami w funkcjonowaniu jajników, problemami z zajściem w ciążę, niepowodzeniem implantacji w zapłodnieniu in vitro, obniżoną jakością nasienia, zmienionymi stężeniami hormonów płciowych, występowaniem PCOS, zaburzeniami funkcjonowania tarczycy, osłabieniem układu odpornościowego, cukrzycą typu 2, chorobami sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami czynności wątroby oraz otyłością. Ponadto, narażenie na BPA podczas ciąży może skutkować zmniejszoną masą urodzeniową oraz otyłością u dzieci. Szczególnie silne są powiązania między wczesną ekspozycją na BPA a zmianami w zachowaniu i zaburzeniami rozwoju neurologicznego u dzieci.

Z tego względu podejmuje się działania mające na celu ograniczenie użycia bisfenolu A. W sklepach występuje coraz więcej opakowań niezawierających BPA, oznaczone napisem „BPA free” - bez BPA; do niedawna dotyczyło to szczególnie butelek dla niemowląt i dzieci. W Korei, Japonii, Kanadzie i niektórych stanach USA wprowadzono zakaz używania BPA. Zakaz nie został wprowadzony w Polsce.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] P. Šimon, Q. Chaudhry, D. Bakoš, *JFNR.*, 2008, **47**, 3.
- [2] E. Helmroth, R. Rijk, M. Dekker, W. Jongen, *Trends Food Sci. Tech.*, 2002, **13**, 102.
- [3] E. Bradley, L. Castle, S. Jickells, K. Mountfort, W. Read, *Food Addit. Contam.*, 2009, **26**, 574.
- [4] E. Burridge, *Eur. Chem. News.*, 2003, **17**, 14.
- [5] Y. Wetherill, B. Akingbemi, J. Kanno, J. McLachlan, A. Nadal, C. Sonnenschein, S. Belcher, *Reprod. Toxicol.*, 2007, **24**, 178.
- [6] S. Singh, S. Li, *Gene*, 2012, **494**, 1, 85
- [7] D. Melzer, N. Rice, C. Lewis, W. Henley, T. Galloway, *PLOS ONE*, 2010, **5**, 8673.
- [8] R. Rochester, *Reprod. Toxicol.*, 2013, **42**, 132.
- [9] L. Vandenberg, R. Hauser, M. Marcus, N. Olea, W. Welshons, *Reprod. Toxicol.*, 2007, **24**, 139.
- [10] A. Calafat, Z. Kuklennyk, J. Reidy, S. Caudill, J. Ekong, J. Needham, *Environ. Health Perspect.*, 2005, **113**, 391.
- [11] M. Wolff, S. Teitelbaum, G. Windham, S. Pinney, J. Britton, E. Chelimoc, *Environ. Health Perspect.*, 2007, **115**, 116
- [12] Y. Kim, C. Kim, S. Park, S. Han, M. Pyo, M. Yang, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, **312**, 441.
- [13] K. Ouichi, S. Watanabe, *J. Chromatogr. B*, 2002, **780**, 365.
- [14] A. Matsumoto, N. Kunugita, K. Kitagawa, T. Isse, T. Oyama, G. Foureman, *Environ. Health Perspect.*, 2003, **111**, 101.
- [15] C. Talsness, A. Andrade, S. Kuriyama, J. Taylor, F. vom Saal, R. Trans, *Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2009, **364**, 2079.
- [16] F. Wu, S. Safe, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2007, **103**, 1.
- [17] S. Ehrlich, P. Williams, S. Missmer, A. Flaws, X. Ye, A. Calafat, R. Hauser, *Hum. Reprod.*, 2012, **27**, 3583.
- [18] M. Bloom, F. Vom Saal, D. Kim, J. Taylor, J. Lamb, V. Fujimoto, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2011, **32**, 319.
- [19] S. Ehrlich, P. Williams, S. Missmer, J. Flaws, K. Berry, A. Calafat, R. Hauser, *Environ. Health Perspect.*, 2012, **120**, 978.

- [20] E. Mok-Lin, S. Ehrlich, P. Williams, J. Petrozza, D. Wright, A. Calafat, R. Hauser, *Int. J. Androl.*, 2010, **33**, 385.
- [21] M. Chen, R. Tang, G. Fu, B. Xu, P. Zhu, S. Qiao, B. Hang, *J. Hazard.*, 2013, **250**, 115.
- [22] Y. Ikezuki, O. Tsutsumi, Y. Takai, Y. Kamei, Y. Taketani, *Hum. Reprod.*, 2002, **17**, 2839.
- [23] J. Braun, A. Kalkbrenner, A. Calafat, J. Bernert, X. Ye, M. Silva, B. Lanphear, *Environ. Health Perspect.*, 2011, **119**, 131.
- [24] J. Braun, K. Smith, P. Williams, A. Calafat, K. Berry, S. Ehrlich, R. Hauser, *Environ. Health Perspect.*, 2012, **120**, 739.
- [25] M. Fisher, T. Arbuckle, R. Mallick, A. Leblanc, R. Hauser, M. Feeley, M. Walker, *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 2015, **25**, 231.
- [26] Y. Sun, M. Irie, N. Kishikawa, M. Wada, N. Kuroda, K. Nakashima, *Biomed. Chromatogr.*, 2004, **18**, 501.
- [27] R. Kuruto-Niwa, Y. Tateoka, Y. Usuki, R. Nozawa, *Chemosphere*, 2007, **6**, 1160.
- [28] M. Miao, W. Yuan, G. Zhu, X. He, D. Li, *Reprod. Toxicol.*, 2011, **32**, 64.
- [29] R. Rochester, *Reprod. Toxicol.*, 2013, **42**, 132.
- [30] J. Braun, K. Yolton, K. Dietrich, R. Hornung, X. Ye, A. Calafat, *Environ. Health Perspect.*, 2009, **117**, 1945.
- [31] J. Braun, A. Kalkbrenner, A. Calafat, K. Yolton, X. Ye, K. Dietrich, *Pediatrics*, 2011, **128**, 873.
- [32] R. Rochester, A. Bolden, C. Kwiatkowski, *Environ. Int.*, 2018, **114**, 343.
- [33] F. Perera, J. Vishnevetsky, J. Herbstman, A. Calafat, W. Xiong, V. Rauh, *Environ. Health Perspect.*, 2012, **120**, 1194.
- [34] D. Seachrist, K. Bonk, S. Ho, G. Prins, A. Soto, R. Keri, *Reprod. Toxicol.*, 2016, **59**, 167.
- [35] T. Takeuchi, O. Tsutsumi, Y. Ikezuki, Y. Takai, Y. Taketani, *Endocr. J.*, 2004, **2**, 165.
- [36] T. Takeuchi, O. Tsutsumi, Y. Ikezuki, Y. Kamei, Y. Osuga, T. Fujiwara, Y. Taketani, *Endocr. J.*, 2006, **147**, 2773.
- [37] I. Lang, *JAMA*, 2008, **300**, 1303.
- [38] L. Cobellis, N. Colacurci, E. Trabucco, C. Carpentiero, L. Grumetto, *Biomed. Chromatogr.*, 2009, **23**, 1186.
- [39] I. Lang, T. Galloway, A. Scarlett, W. Henley, M. Depledge, R. Wallace, *Jama*, 2008, **300**, 1303.
- [40] D. Melzer, N. Rice, C. Lewis, W. Henley, T. Galloway, *PLOS ONE*, 2010, **5**, 8673.
- [41] A. Shankar, S. Teppala, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, **96**, 3822.
- [42] A. Shankar, S. Teppala, *J. Environ. Public Health*, 2012, **2012**, 481641.
- [43] A. Shankar, S. Teppala, C. Sabanayagam, *Environ. Health Perspect.*, 2012, **120**, 1297.
- [44] S. Bae, J. Kim, Y. Lim, H. Park, Y. Hong, *Hypertension*, 2012, **60**, 786.
- [45] T. Takeuchi, O. Tsutsumi, Y. Ikezuki, Y. Takai, Y. Taketani, *Endocr. J.*, 2004, **51**, 165.
- [46] J. Carwile, K. Michels, *Environ. Res.*, 2011, **111**, 825.
- [47] L. Trasande, T. Attina, J. Blustein, *Jama*, 2012, **308**, 1113.
- [48] J. Meeker, A. Calafat, R. Hauser, *Environ. Sci. Technol.*, 2010, **44**, 1458.
- [49] F. Wang, J. Hua, M. Chen, Y. Xia, Q. Zhang, R. Zhao, *Occup Environ Med.*, 2012, **69**, 679.
- [50] E. Clayton, M. Todd, J. Dowd, A. Aiello, *Environ. Health Perspect.*, 2011, **119**, 390.
- [51] A. Maćczak, M. Cyrkler, B. Bukowska, J. Michałowicz, *Toxicol. In Vitro*, 2017, **41**, 143.
- [52] C. Champmartin, F. Marquet, L. Chedik, M. Décret, M. Aubertin, E. Ferrari, F. Cosnier, *Chemosphere*, 2020, **252**, 126525.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 marca 2020 r.