

# Bisfenol A – realne zagrożenie dla zdrowia psów i kotów?

Krystyna Makowska<sup>1</sup>, Sławomir Gonkowski<sup>2</sup>

z Katedry Diagnostyki Klinicznej<sup>1</sup> i Katedry Fizjologii Klinicznej<sup>2</sup> Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

## Bisphenol A (BPA) – a real danger for dogs and cats?

Makowska K.<sup>1</sup>, Gonkowski S.<sup>2</sup>, Department of Clinical Diagnostics<sup>1</sup>, Department of Clinical Physiology<sup>2</sup>, Faculty of Veterinary Medicine, University of Warmia and Mazury in Olsztyn

Bisphenol A (BPA), is widely used in the production of plastics, including food containers, electronic elements and mainly epoxy resins and polycarbonate plastics. It can penetrate to the environment and living organisms through the digestive tract, lungs and skin. BPA affects, among others, the nervous, immune, endocrine and cardiovascular systems. Unlike in human medicine, the role of BPA as a toxic and pathogenic agent in veterinary medicine has been marginalized until recently. On the other hand, it is known that companion animals, especially dogs and cats, which live in direct contact with humans in the same household, are exposed to similar environmental pollutants. BPA is present in animals food packages, toys, bowls and other items containing plastic. This review article describes the negative effects of BPA on living organisms and highlights what we know about the harmful effects of this endocrine disruptor on the health of dogs and cats.

**Keywords:** environmental pollution, bisphenol, endocrine disruptor, dog, cat.

**B**isfenol A (2,2-bis(p-hydroksyfenylo)propan, BPA) jest organicznym, syntetycznym związkiem chemicznym z grupy fenoli, zsyntetyzowanym pod koniec XIX wieku przez rosyjskiego chemika Aleksandra Dianina (1). Na przestrzeni lat, wraz z rozwojem przemysłu, dążono do ograniczenia produkcji opakowań szklanych, ceramicznych i drewnianych. Wykrycie tworzyw sztucznych umożliwiło masową i taną produkcję, w przeciwieństwie do drogich kosztów pozyskiwania naturalnych surowców (2). Ze względu na swoje właściwości fizyczne BPA jest powszechnie wykorzystywany w produkcji poliestrów, przede wszystkim poliwęglanów, żywic epoksydowych, polieterów, polisulfonów i innych tworzyw sztucznych (3, 4). Produkty zawierające w swoim składzie BPA charakteryzują się dużą wytrzymałością, odpornością na uszkodzenia i światło, są również lekkie, plastyczne, wygodne w użyciu oraz stosunkowo niedrogie (4).

W związku z szerokim zastosowaniem BPA znajduje się w wielu produktach codziennego użytku, takich jak butelki na napoje, żywice do powlekania wnętrza puszek konserwowych, papier termiczny, zabawki, materiały dentystyczne, smoczki i butelki dla dzieci, niektóre leki oraz kosmetyki (w roli przeciwutleniacza), płyty CD, monitory komputerowe, reflektory samochodowe i wiele innych (3, 4).

Jak wykazano w licznych badaniach, BPA może przenikać z tworzyw sztucznych do wielu elementów środowiska zewnętrznego. Dotychczas wykazano,

że związek ten może znajdować się w wodach powierzchniowych, glebie, powietrzu, ale także w kuru, żywności, napojach oraz wodzie wodociągowej (5, 6, 7, 8). Obecność BPA została opisana w środowisku prawie wszystkich części świata, nawet na terenach najmniej narażonych na skutki działalności człowieka, czyli w lodach Antarktydy (9).

Dotychczas udowodniono, że BPA może wnikać do organizmu żywego wieloma drogami: przez przewód pokarmowy, drogi oddechowe, skórę, a nawet opisano możliwość transmisji drogą prenatalną przez łożysko matki (4).

## Bisfenol A i jego właściwości toksyczne

Liczne badania wykazały, że związek ten, który pod względem budowy chemicznej wykazuje podobieństwo do estrogenu, ma wielokierunkowy negatywny wpływ na organizmy ludzkie i zwierzęce (10). Dotychczas udowodniono szkodliwe działanie BPA m.in. na układ hormonalny, rozrodczy, pokarmowy, nerwowy, immunologiczny oraz krążenia (5, 11, 12). Ponadto wiadomo, iż związek ten przyczynia się do występowania zaburzeń przemiany materii, rozwoju nowotworów, a nawet zmian neurodegeneracyjnych w mózgu (13, 14, 15).

## Bisfenol A a układ hormonalny

Związek ten zaliczany jest do jednego z silniejszych czynników środowiskowych zaburzających gospodarkę hormonalną. Wykazano, że BPA w znacznym stopniu przyczynia się do rozwoju otyłości, insulinooporności, cukrzycy, a także zaburzeń płodności (5, 11, 12). Zaobserwowano także, że na skutek jego działania dochodzi do powiększenia tarczycy oraz upośledzenia ekspresji enzymów tarczycowych, a co za tym idzie – niski poziom hormonów T3 i T4 (16).

## Bisfenol A a układ rozrodczy

Jak już wspomniano, BPA wykazuje znaczne podobieństwo strukturalne do estrogenu. Nie jest więc zaskakujący jego znaczący wpływ na funkcjonowanie układu rozrodczego. Dotychczas zaobserwowano, że związek ten przyczynia się do występowania przedwczesnego dojrzewania płciowego, problemów z płodnością, trudności z zajściem w ciążę oraz utrzymaniem jej, a także rozwoju zespołu wielotorbielatowości jajników, zaburzenia w rozwoju narządów rodnych i endometriozy. U mężczyzn natomiast BPA osłabia jakość nasienia oraz popęd płciowy. Co więcej, w wielu badaniach wykazano silne właściwości

kancerogenne BPA opisując jego udział w rozwoju raka gruczołu krokowego oraz nowotworów piersi, jajnika i macicy (5, 10, 11).

### Bisfenol A a układ pokarmowy

Według wielu źródeł BPA wykazuje silne działanie hepatotoksyczne. Na terenie wątroby związek ten indukuje procesy zapalne, apoptozę, reakcje stresu oksydacyjnego, zmienia metabolizm kwasów tłuszczowych i glukozy oraz wewnątrzwątrobowe unerwienie (11, 17). Odnotowano także korelację między ekspozycją na BPA a rozwojem i zaawansowaniem zwyrodnienia tłuszczowego wątroby (18). W związku z tym, że przewód pokarmowy jest główną drogą wnikania BPA do organizmu, substancja ta powoduje zmiany w ekspresji neuroprzekazników w jelitowym układzie nerwowym (19, 20, 21, 22) oraz zaburza funkcjonowanie jelitowego układu immunologicznego (23). Istnieją także doniesienia na temat wpływu BPA na zmiany w mikroflorze jelitowej (24).

### Bisfenol A a układ nerwowy

Liczne badania wykazały negatywny wpływ BPA na układ nerwowy. U myszy, którym podawano BPA, zaobserwowano utratę pamięci, zaburzenia koordynacji oraz allodynię, czyli odczuwanie nieprzyjemnych doznań w reakcji na bodźce, na które zdrowy osobnik nie reaguje (25). Odnotowano także stan zapalny układu nerwowego, czego efektem była neurotoksyczność i stres oksydacyjny w mózgu (11, 26). Ponadto wykazano, że długotrwała ekspozycja nawet na małe dawki BPA może powodować zwyrodnienie aksonów, demielinizację w neuronach i oligodendrocytach, co powoduje choroby neurologiczne i zmiany degeneracyjne w osłonkach mielinowych nerwów, przyczyniając się tym samym do rozwoju stwardnienia rozsianego i innych chorób neurodegeneracyjnych (27).

Szkodliwe efekty BPA są obserwowane nie tylko na terenie ośrodkowego układu nerwowego. Stwierdzono, że BPA powoduje również znaczne zmiany w syntezie i wydzielaniu substancji aktywnych w obrębie obwodowego układu nerwowego zaopatrującego serce, pęcherz moczowy, wątrobę, macicę i przewód pokarmowy (28, 29, 30, 31).

### Bisfenol A a układ oddechowy

Dotychczasowe badania wykazały korelację pomiędzy wysokim stopniem ekspozycji na BPA a ryzykiem wystąpienia takich chorób, jak astma oraz alergiczny nieżyt skóry i nosa (32, 33). Obserwacje dotyczące ciężarnych kobiet wykazały, że u przyszłych matek narażonych na BPA w pierwszym i trzecim tryestrze ciąży występuje 20% ryzyko urodzenia dziecka z dysfunkcją układu oddechowego. Stwierdzono także, że wysokie stężenie BPA w płynach ustrojowych matki wiąże się z dwukrotnie większym ryzykiem wystąpienia astmy u dziecka przed szóstym miesiącem życia (34).

### Bisfenol A a układ immunologiczny

Wykazano, że kontakt BPA ze skórą wywołuje silną reakcję alergiczną (32). Dotychczasowe badania opisują także, że substancja ta przyczynia się do zmniejszenia odporności immunologicznej, szczególnie u noworodków (35). Wyższy poziom BPA, w porównaniu do zdrowych osobników, zaobserwowano u pacjentów z toczniem rumieniowatym (36). Jak już wspomniano, BPA może także nasilać objawy chorób alergicznych, w tym alergicznego nieżytu skóry (33).

### Bisfenol A a układ krążenia

BPA wpływa negatywnie również na układ krążenia. Według dotychczasowych doniesień ekspozycja na tę substancję znacznie zwiększa nadciśnienie tętnicze, prowadzi do zaburzeń rytmu serca, kardiomiopatii, a także zwłóknienia mięśnia sercowego (11, 13, 30).

### Bisfenol A a układ wydalniczy

Wiele badań naukowych potwierdziło działanie nefrotoksyczne BPA. Stwierdzono, że osoby narażone na działanie BPA mają obniżone tempo filtracji kłębuszkowej (37). Nadmierna ekspozycja na BPA u osób z problemami nerkowymi pogarsza czynność nerek oraz powoduje zmiany histopatologiczne (11, 37).

### Bisfenol A – restrykcje i zamienniki

W związku z licznymi badaniami potwierdzającymi szkodliwy wpływ BPA na organizm żywe wiele państw coraz częściej wprowadza liczne ograniczenia w produkcji i zastosowaniu tej substancji (38, 39). Ograniczenia te polegają przede wszystkim na eliminacji BPA z produkcji przedmiotów przeznaczonych dla przyszłych matek i noworodków, zabawek oraz pojemników na żywność i wprowadzaniu produktów „wolnych od bisfenolu A” (ang. „BPA free”). Ustalono dawki BPA, które powinny być bezpieczne dla ludzi. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) początkowo ustalił dopuszczalną dawkę dzienną (ang. tolerable daily intake – TDI) BPA na poziomie 0,05 mg/kg masy ciała (m.c.; 40). Jednakże, ze względu na to, że przy takiej dawce odnotowano pewne zmiany w układzie odpornościowym (41), w 2015 r. TDI dla tej substancji została obniżona do 4 µg/kg m.c./dzień (42), a obecnie pojawiają się propozycje dotyczące dalszego obniżania TDI.

Ograniczenia w użyciu BPA spowodowały konieczność zastąpienia tego związku innymi substancjami o podobnych właściwościach. Najczęściej stosowanym zamiennikiem BPA jest bisfenol S (BPS), który znajduje szerokie zastosowanie zwłaszcza w wyrobach przeznaczonych dla dzieci i przedmiotach mających kontakt z żywnością (43, 44, 45). Do niedawna BPS był uważany za całkowicie bezpieczny dla organizmów. Jednak najnowsze badania wykazały, że ta substancja, podobnie jak BPA, stymuluje receptory estrogenowe i może mieć negatywny wpływ na szereg procesów fizjologicznych (46, 47, 48). Stwierdzono

m.in., że BPS działa cyto-, geno- i neurotoksycznie oraz upośledza funkcje układu immunologicznego (49), a niektóre badania wykazały, że BPS zaburza gospodarkę hormonalną nawet silniej niż BPA (50).

### Bisfenol A u psów i kotów

Rola BPA jako czynnika toksycznego i chorobotwórczego w medycynie weterynaryjnej była (w przeciwieństwie do medycyny człowieka) do niedawna marginalizowana. A przecież wiadomo, że zwierzęta towarzyszące, zwłaszcza psy i koty, które żyją w bezpośrednim kontakcie z człowiekiem w tych samych warunkach środowiskowych, są narażone na podobne substancje zanieczyszczające środowisko.

BPA znajduje się w wielu elementach przeznaczonych do codziennego użytku dla zwierząt towarzyszących. Ten toksyczny związek znajduje się nie tylko w plastikowych zabawkach, urządzeniach szkoleniowych, miskach czy posłaniach zawierających syntetyczne włókna, ale również wykorzystywany jest do produkcji żywic do powlekania wnętrza puszek i opakowań suchej karmy (51, 52, 53, 54, 55). Co więcej, uwzględniając styl życia zarówno psów, jak i kotów, bez względu na ich wiek, można je porównać do małych dzieci, jeśli weźmiemy pod uwagę ciągłe żucie i połykanie zabawek, co z kolei może skutkować długotrwałym narażeniem na różne toksyny środowiskowe, w tym BPA (56, 57).

Pomimo tak dużej wiedzy na temat szkodliwości BPA i tak znacznego narażenia zwierząt domowych na jego działanie dotychczas nie wprowadzono żadnych ograniczeń w stosowaniu tego związku w produkcji przedmiotów przeznaczonych dla psów i kotów. Niewiele jest również badań naukowych dotyczących bezpośredniego narażenia tych zwierząt na BPA.

Dotychczas obecność BPA opisano w surowicy krwi, moczu i kale psów i kotów (51, 52, 55, 58), a także sierści psów (59). Stosunkowo wysoki poziom BPA wykazano w konserwowanej karmie dla psów i kotów, co potwierdza, że pokarm może być ważnym czynnikiem w narażeniu tych gatunków na działanie BPA (51, 52, 53, 54, 55).

W dotychczasowych badaniach zaobserwowano wiele szkodliwych efektów BPA na zdrowie zwierząt towarzyszących. U kotów BPA wpływa na układ nerwowy, a deficyty mózgu wywołane działaniem tej substancji zachodzą nie tylko na poziomie korowym, ale i podkorowym (60). Ponadto, u tego gatunku zwierząt BPA w znacznym stopniu uszkadza również zmysł wzroku poprzez ograniczenie percepcji wzrokowej (60, 61, 62). Stwierdzono także zmiany w układzie rozrodczym kotek – BPA powoduje hamowanie skurczów macicy, co może skutkować zaburzeniami płodności. Znane jest także negatywne oddziaływanie BPA na układ wydalniczy i krwionośny kotów, przejawiający się zmianami poziomów niektórych parametrów hematologicznych, takich jak stężenie hemoglobiny, wapnia i bilirubiny oraz hematokrytu (55, 63).

Badania dotyczące psów wykazały, że BPA – podobnie jak u kotów – wpływa negatywnie na układ rozrodczy. U samców tego gatunku BPA wykazuje

silne działanie antyandrogenne i estrogenne. Substancja ta nie tylko oddziałuje toksycznie na komórki miąższowe jąder, ale także przyczynia się do rozwoju przerostu prostaty, a proces ten może mieć charakter nowotworowy (56, 57, 64).

Podobnie jak u innych gatunków zwierząt, u psów odnotowano wysoki klirens wątrobowy i aktywność procesu glukuronidacji BPA (65, 66), co może sugerować, iż metabolizm tego związku w organizmie psa jest podobny do jego przemian w organizmie innych ssaków, w tym człowieka. To z kolei może wskazywać, że BPA u psów ma podobne działanie toksyczne jak u ludzi. Wykazano także zależność pomiędzy poziomem BPA a zmianami jonów wodorowęglanowych w surowicy i zmianami mikrobiomu jelitowego w przewodzie pokarmowym psów (52). Dotychczasowe badania opisują również negatywny wpływ BPA na serce psów. Polega ono przede wszystkim na zwiększeniu aktywności kanałów potasowych w ścianie naczyń wieńcowych, co może być podstawą działania kardiotoksycznego (67) i hamującego wpływu BPA na pracę mięśnia sercowego (68).

Interesująco przedstawiają się dotychczasowe wyniki analizy próbek psiej sierści pod kątem obecności BPA. Występowanie tej substancji potwierdzono w 93,33% badanych próbek, a jej stężenie wahało się od 7,05 ng/g do 436 ng/g (średnia arytmetyczna wyniosła aż 81,30 ng/g; 59). Dla porównania, w przypadku badań ludzkich włosów tylko 72% badanych próbek zawierało BPA powyżej poziomu wykrywalności metody, a poziom tej substancji wynosił od 3,6 do 52,9 ng/g (średnia arytmetyczna 17,7 ng/g; 69). Na podstawie tych wyników można wnioskować, że zwierzęta towarzyszące są narażone na działanie BPA nawet w większym stopniu niż ludzie.

Co więcej, wykazano istotnie statystyczne różnice w poziomach BPA pomiędzy zwierzętami w zależności od ich wagi. Najniższe stężenie BPA zaobserwowano u psów o fizjologicznej masie ciała (Body Score Condition – BCS = 4 – 5). U psów z mniejszą masą ciała, u których BCS wynosił 3 lub mniej punktów, poziom BPA był znacznie wyższy, natomiast najwyższe wartości odnotowano u psów z nadwagą oraz otyłych (BCS > 6; 59).

Co ciekawe, odnotowano także różnice w stężeniu BPA w surowicy kotów w zależności od ich wieku, rodzaju pożywienia, a także trybu życia (55). Z kolei u psów żywność jedynie przez dwa tygodnie karmą puszkowaną zaobserwowano prawie trzykrotny wzrost poziomu BPA w surowicy, co udowadnia, że karma taka jest ważnym źródłem narażenia zwierząt na działanie BPA (52). Powyższe obserwacje wskazują, iż warunki środowiska, w jakich przebywa zwierzę, wyraźnie wpływają na stopień narażenia psów i kotów na BPA.

### Podsumowanie

Dotychczasowe badania jasno wykazały, że zarówno psy, jak i koty są narażone na działanie BPA zanieczyszczającego środowisko. Główną drogą narażenia zwierząt na działanie BPA prawdopodobnie stanowią pożywienie, kurcz domowy, kosmetyki dla

zwierząt oraz przedmioty codziennego użytku, takie jak zabawki, posłania, miski. Dotychczas stosunkowo niewiele badań dotyczy wpływu BPA na stan zdrowia psów i kotów oraz korelacji pomiędzy stopniem narażenia na tę substancję a ryzykiem wystąpienia określonych jednostek chorobowych. Jednakże biorąc pod uwagę, że metabolizm BPA w organizmach zwierząt towarzyszących jest podobny do przemian tej substancji w organizmach ludzi i innych ssaków, można przypuszczać, że BPA jest ważnym czynnikiem wpływającym negatywnie na status zdrowotny psów i kotów. Jest to tym bardziej prawdopodobne, że zwierzęta towarzyszące w świetle dotychczasowych badań są narażone na działanie BPA w znacznym stopniu. Dlatego też BPA może odgrywać ważną rolę w toksykologii weterynaryjnej jako czynnik sprzyjający powstawaniu różnego typu zaburzeń zdrowotnych u psów i kotów. Co więcej, ze względu na wspólne środowisko psy i koty mogą być biologicznymi strażnikami problemów zdrowotnych swoich ludzkich opiekunów. W świetle powyższych faktów dziwi nieco marginalizowanie roli BPA i innych substancji endokrynnie czynnych zanieczyszczających środowisko we współczesnej medycynie weterynaryjnej. Tym bardziej że monitorowanie ekspozycji zwierząt towarzyszących na te związki może być jedną z dróg do skutecznej profilaktyki wielu schorzeń oraz poprawy ich statusu zdrowotnego.

## Piśmiennictwo

- Dianin A.P.: Condensation of ketones with phenols. Zhurnal Russkogo Fiziko-Khimicheskogo Obshchestva, *J. Russ. Phys. Chem. Soc. St. Petersburg*, 1891, 23, 601–611.
- Elias H.G., Müllhaupt R.: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley, 2015, 1–70.
- Suzuki K., Ishikawa K., Sugiyama K., Furuta H., Nishimura F.: Content and release of bisphenol A from polycarbonate dental products, *Dent. Mater. J.* 2000, 19, 389–395.
- Vandenberg L.N., Hauser R., Marcus M., Olea N., Welshons W.V.: Human exposure to bisphenol A (BPA), *Reprod. Toxicol.* 2007, 24, 139–177.
- Konieczna A., Rutkowska A., Rachoń D.: Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Rocz. Państw. Zakł. Hig.* 2015, 66, 5–11.
- Gonsioroski A., Mourikes V.E., Flaws J.A.: Endocrine disruptors in water and their effects on the reproductive system, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1929.
- Maragou N.C., Thomaidis N.S., Theodoridis G.A., Lampi E.N., Kopparis M.A.: Determination of bisphenol A in canned food by microwave assisted extraction, molecularly imprinted polymer–solid phase extraction and liquid chromatography–mass spectrometry, *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2020, 1137, 121938.
- Zaborowska M., Wyszowska J., Borowik A., Kucharski J.: Bisphenol A – a dangerous pollutant distorting the biological properties of soil, *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 12753.
- Emnet P., Gaw S., Northcott G., Storey B., Graham L.: Personal care products and steroid hormones in the Antarctic coastal environment associated with two Antarctic research stations, McMurdo Station and Scott Base, *Environ. Res.* 2015, 136, 331–342.
- Bloom M.S., Mok-Lin E., Fujimoto V.Y.: Bisphenol A and ovarian steroidogenesis. *Fertil. Steril.* 2016, 106(4), 857–863.
- Michalowicz J.: Bisphenol A–sources, toxicity and biotransformation. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2014, 37, 738–758.
- Almeida S., Raposo A., Almeida-Gonzales M., Carrascosa C.: Bisphenol A: Food exposure and impact on human health, *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2018, 17, 1503–1517.
- Gao X., Wang H.S.: Impact of bisphenol a on the cardiovascular system – epidemiological and experimental evidence and molecular mechanisms, *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2014, 11(8), 8399–8413.
- Wang K., Zhao Z., Ji W.: Bisphenol A induces apoptosis, oxidative stress and inflammatory response in colon and liver of mice in a mitochondria-dependent manner, *Biomed. Pharmacother.* 2019, 117, 109182.
- Rubin B.S., Schaeberle C.M., Soto A.M.: The case for BPA as an obesogen: contributors to the controversy, *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2019, 10, 30.
- Kim M.J., Park Y.J.: Bisphenols and Thyroid Hormone. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2019, 34(4), 340–348.
- Abdulhameed A.A.R., Lim V., Bahari H., Khoo B.Y., Abdullah M.N.H., Tan J.J., Yong Y.K.: Adverse Effects of Bisphenol A on the Liver and Its Underlying Mechanisms: Evidence from In Vivo and In Vitro Studies, *Biomed. Res. Int.* 2022, 2022, 8227314.
- Lee J.L., Wang Y.C., Hsu Y.A., Chen C.S., Weng R.C., Lu Y.P., Chuang C.Y., Wan L.: Bisphenol A Coupled with a High-Fat Diet Promotes Hepatosteatosis through Reactive-Oxygen-Species-Induced CD36 Overexpression, *Toxics*. 2022, 10, 208.
- Szymanska K., Gonkowski S.: Neurochemical characterization of the enteric neurons within the porcine jejunum in physiological conditions and under the influence of bisphenol A (BPA), *Neurogastroenterol. Motil.* 2019, 31(6), e13580.
- Gonkowski S.: Bisphenol A (BPA)-Induced Changes in the Number of Serotonin-Positive Cells in the Mucosal Layer of Porcine Small Intestine—the Preliminary Studies, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(3), 1079.
- Makowska K., Gonkowski S.: Changes in the Enteric Neurons Containing Selected Active Substances in the Porcine Descending Colon after the Administration of Bisphenol A (BPA), *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022, 19(23), 16187.
- Makowska K., Fagundes K.R.C., Gonkowski S.: Influence of bisphenol A and its analog bisphenol S on cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide-positive enteric neurons in the mouse gastrointestinal tract, *Front. Mol. Neurosci.* 2023, 16, 1234841.
- Szymanska K., Calka J., Gonkowski S.: Nitric oxide as an active substance in the enteric neurons of the porcine digestive tract in physiological conditions and under intoxication with bisphenol A (BPA), *Nitric Oxide*. 2018, 80, 1–11.
- Feng D., Zhang H., Jiang X., Zou J., Li Q., Mai H., Su D., Ling W., Feng X.: Bisphenol A exposure induces gut microbiota dysbiosis and consequent activation of gut-liver axis leading to hepatic steatosis in CD-1 mice, *Environ. Pollut.* 2020, 265, 114880.
- Khan J., Salhotra S., Goswami P., Akhter J., Jahan S., Gupta S., Sharma S., Banerjee B.D., Parvez S., Gupta S., Raisuddin S.: Bisphenol A triggers axonal injury and myelin degeneration with concomitant neurobehavioral toxicity in C57BL/6J male mice, *Toxicology* 2019, 428, 152299.
- Meli R., Monnolo A., Annunziata C., Pirozzi C., Ferrante M.C.: Oxidative Stress and BPA Toxicity: An Antioxidant Approach for Male and Female Reproductive Dysfunction, *Antioxidants (Basel)* 2020, 9(5), 405.
- Rogers J.A., Mishra M.K., Hahn J., Greene C.J., Yates R.M., Metz L.M., Yong V.W.: Gestational bisphenol-A exposure lowers the threshold for autoimmunity in a model of multiple sclerosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114(19), 4999–5004.
- Thoene M., Rytel L., Dzika E., Gonkowski I., Włodarczyk A., Wojtkiewicz J.: Immunohistochemical characteristics of porcine intrahepatic nerves under physiological conditions and after bisphenol A administration, *Folia Morphol. (Warsz)* 2018, 77(4), 620–628.
- Rytel L., Gonkowski S.: The Influence of Bisphenol a on the Nitroergic Nervous Structures in the Domestic Porcine Uterus, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(12), 4543.
- Makowska K., Gonkowski S.: Changes Caused by Low Doses of Bisphenol A (BPA) in the Neuro-Chemistry of Nerves Located in the Porcine Heart, *Animals (Basel)* 2021, 11(3), 780.
- Makowska K., Lech P., Majewski M., Rychlik A., Gonkowski S.: Bisphenol A affects vipergic nervous structures in the porcine urinary bladder trigone, *Sci. Rep.* 2021, 11(1), 12147.
- Wang Y., Cao Z., Zhao H., Ren Y., Hao L., Gu Z.: Bisphenol A Exacerbates Allergic Inflammation in an Ovalbumin-Induced Mouse Model of Allergic Rhinitis, *J. Immunol. Res.* 2020, 2020, 7573103.
- Nalbantoğlu A., Çelikkol A., Samancı N., Günaydın N., Nalbantoğlu B.: Bisphenol A as a risk factor for allergic rhinitis in children, *Hum. Exp. Toxicol.* 2021, 40(3), 395–402.
- Kim K.N., Kim J.H., Kwon H.J., Hong S.J., Kim B.J., Lee S.Y., Hong Y.C., Bae S.: Bisphenol A exposure and asthma development in school-age children: a longitudinal study, *PLoS One.* 2014, 9(10), e111383.
- Wu M., Wang S., Weng Q., Chen H., Shen J., Li Z., Wu Y., Zhao Y., Li M., Wu Y., Yang S., Zhang Q., Shen H.: Prenatal and postnatal exposure to Bisphenol A and Asthma: a systematic review and meta-analysis, *J. Thorac. Dis.* 2021, 13(3), 1684–1696.
- Sharif K., Kurnick A., Coplan L., Alexander M., Watad A., Amital H., Shoenfeld Y.: The Putative Adverse Effects of Bisphenol A on Auto-immune Diseases, *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2022, 22(7), 665–676.
- Moreno-Gómez-Toledano R., Arenas M.I., Vélez-Vélez E., Coll E., Quiroga B., Bover J., Bosch R.J.: Bisphenol A Exposure and Kidney Diseases: Systematic Review, Meta-Analysis, and NHANES 03-16 Study, *Biomolecules* 2021, 11(7), 1046.

38. Charitos I.A., Topi S., Gagliano-Candela R., De Nitto E., Polimeno L., Montagnani M., Santacroce L.: The Toxic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) on Gut Microbiota: Bisphenol A (BPA) A Review, *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2022, 22, 716–727.
39. Frankowski R., Zgoła-Grzeszkowiak A., Grzeszkowiak T., Sójka K.: The presence of bisphenol A in the thermal paper in the face of changing European regulations – A comparative global research, *Environ. Pollut.* 2020, 265, 114879.
40. Efsa J.: Opinion of the scientific Panel on food additives, flavorings, processing aids and materials in contact with food on a request from the Commission to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl) propane (Bisphenol A), *EFSA J.* 2006, 428, 1–75.
41. Rogers J.A., Metz L., Yong V.W.: Review: Endocrine disrupting chemicals and immune responses: a focus on bisphenol-A and its potential mechanisms, *Mol. Immunol.* 2013, 53, 421–30.
42. Grob K., Gürtler R., Husoy T., et al.: Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: executive summary, *EFSA J.* 2015, 13, 3978–4599.
43. Aloisi A.M., Della Seta D., Rendo C., Ceccarelli I., Scaramuzzino A., Farabollini F.: Exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects pain behavior induced by subcutaneous formalin injection in male and female rats, *Brain Res.* 2002, 937, 1–7.
44. Braniste V., Jouault A., Gaultier E., Polizzi A., Buisson-Brenac C., Leveau M., Martin P.G., Theodorou V., Fioramonti J., Houdeau E.: Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010, 107, 448–453.
45. Caporossi L., Papaleo B.: Bisphenol A and Metabolic Diseases: Challenges for Occupational Medicine, *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017, 14, pii: E959.
46. Gramac Skledar D., Peterlin Mašič L.: Bisphenol A and its analogs: Do their metabolites have endocrine activity?, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2016, 47, 182–199.
47. Usman A., Ahmad M.: From BPA to its analogues: Is it a safe journey?, *Chemosphere.* 2016, 158, 131–142.
48. Rosenfeld C.S.: Neuroendocrine disruption in animal models due to exposure to bisphenol A analogues, *Front. Neuroendocrinol.* 2017, pii: S0091-3022, 30044-4.
49. Qiu W., Chen B., Greer J.B., Magnuson J.T., Xiong Y., Zhong H., Andrzejczyk N.E., Zheng C., Schlenk D.: Transcriptomic Responses of Bisphenol S Predict Involvement of Immune Function in the Cardiotoxicity of Early Life-Stage Zebrafish (*Danio rerio*), *Environ. Sci. Technol.* 2020, 54(5), 2869–2877.
50. Thoene M., Dzika E., Gonkowski S., Wojtkiewicz J.: Bisphenol S in food causes hormonal and obesogenic effects comparable to or worse than bisphenol A: A literature review, *Nutrients.* 2020, 12, 532.
51. Zhang J., Wang L., Kannan K.: Polyethylene Terephthalate and Polycarbonate Microplastics in Pet Food and Feces from the United States, *Environ. Sci. Technol.* 2019, 53(20), 12035–12042.
52. Koestel Z.L., Backus R.C., Tsuruta K., Spollen W.G., Johnson S.A., Javurek A.B., Ellersieck M.R., Wiedmeyer C.E., Kannan K., Xue J., Bivens N.J., Givan S.A., Rosenfeld C.S.: Bisphenol A (BPA) in the serum of pet dogs following short-term consumption of canned dog food and potential health consequences of exposure to BPA, *Sci. Total Environ.* 2017, 579, 1804–1814.
53. Kang J.H., Kondo F.: Determination of bisphenol A in canned pet foods, *Res. Vet. Sci.* 2002, 73(2), 177–82.
54. Maršálek P., Kovaříková S., Lueerssen F., Večerek V.: Determination of bisphenol A in commercial cat food marketed in the Czech Republic, *J. Feline Med. Surg.* 2022, 24(2), 160–167.
55. Kovaříková S., Maršálek P., Habánová M., Konvalinová J.: Serum concentration of bisphenol A in elderly cats and its association with clinicopathological findings, *J. Feline Med. Surg.* 2021, 23, 105–114.
56. Tekin K., Arslan P., Cil B., Filazi A., Akçay E., Yurdakok-Dikmen B.: Companion animals get close to the toxic aspects of antropogenic world: cytotoxicity of phthalates and bisphenol A on dog testicular primary cells, *Cytotechnology.* 2020, 72(5), 629–638.
57. Wooten K.J., Smith P.N.: Canine toys and training devices as sources of exposure to phthalates and bisphenol A: quantitation of chemicals in leachate and in vitro screening for endocrine activity, *Chemosphere.* 2013, 93(10), 2245–2253.
58. Karthikraj R., Lee S., Kannan K.: Biomonitoring of exposure to bisphenols, benzophenones, triclosan, and triclocarban in pet dogs and cats, *Environ. Res.* 2020, 180, 108821.
59. Makowska K., Martín J., Rychlik A., Aparicio I., Santos J.L., Alonso E., Gonkowski S.: Hair Sample Analysis as a Method of Monitoring Exposure to Bisphenol A in Dogs, *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022, 19(8), 4600.
60. Xu G., Hu F., Wang X., Zhang B., Zhou Y.: Bisphenol A exposure perturbs visual function of adult cats by remodeling the neuronal activity in the primary visual pathway, *Arch. Toxicol.* 2018, 92, 455–468.
61. Hu F., Liu J., Xu G., Wang H., Shen J., Zhou Y.: Bisphenol A exposure inhibits contrast sensitivity in cats involving increased response noise and inhibitory synaptic transmission, *Brain. Res. Bull.* 2020, 157, 1–9.
62. Hu F., Xu G., Zhang L., Wang H., Liu J., Chen Z., Zhou Y.: Chronic bisphenol A exposure triggers visual perception dysfunction through impoverished neuronal coding ability in the primary visual cortex, *Arch. Toxicol.* 2022, 96(2), 625–637.
63. Kabacki R., Macun H.C., Polat I.M., Yildirim E.: Inhibitory effect of Bisphenol A on in vitro feline uterine contractions, *Anim. Reprod. Sci.* 2019, 205, 27–33.
64. Wang K., Huang D., Zhou P., Su X., Yang R., Shao C., Wu J.: Bisphenol A exposure triggers the malignant transformation of prostatic hyperplasia in beagle dogs via cfa-miR-204/KRAS axis, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2022, 235, 113430.
65. Collet S.H., Picard-Hagen N., Lacroix M.Z., Puel S., Viguié C., Bosquet-Melou A., Toutain P.L., Gayraud V.: Allometric scaling for predicting human clearance of bisphenol A, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2015, 284(3), 323–329.
66. Hanioka N., Isobe T., Tanaka-Kagawa T., Jinno H., Ohkawara S.: In vitro glucuronidation of bisphenol A in liver and intestinal microsomes: interspecies differences in humans and laboratory animals, *Drug. Chem. Toxicol.* 2022, 45(4), 1565–1569.
67. Asano S., Tune J.D., Dick G.M.: Bisphenol A activates Maxi-K (K(Ca)1.1) channels in coronary smooth muscle, *Br. J. Pharmacol.* 2010, 160(1), 160–170.
68. Ma J., Niklewski P.J., Wang H.S.: Acute exposure to low-dose bisphenol A delays cardiac repolarization in female canine heart – Implication for proarrhythmic toxicity in large animals, *Food. Chem. Toxicol.* 2023, 172, 113589.
69. Gonkowski S., Tzatzarakis M., Dermizaki E., Makowska K., Wojtkiewicz J.: Hair Sample Analysis of Residents from Olsztyn, Northeastern Poland, to Evaluate Levels of Bisphenol S and Bisphenol A: A Pilot Study, *Med. Sci. Monit.* 2022, 28, e936738.

---

Dr Krystyna Makowska,  
e-mail: krystyna.makowska@uwm.edu.pl