

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Speciální chemicko-biologické obory
Molekulární biologie a biochemie organismů



Simona Ondráčková

Neurologické efekty endokrinních disruptorů
Neurological effects of endocrine disruptors

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Hana Brožka, Ph.D.

Praha, 2024

Poděkování

Chtěla bych zejména poděkovat své školitelce RNDr. Haně Brožce, Ph. D. a Mgr. et Mgr. Daniele Kunčické neskutečnou pomoc, vstřícnost a veškerý čas, které vedení mé práce obětovaly.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma „Neurologické efekty endokrinních disruptorů“ vypracovala samostatně. Všechny použité zdroje a literatura použité k sepsání této práce byly citovány a jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

V Praze 30.4. 2024

.....
Simona Ondráčková

Obsah

Abstrakt	4
Abstract	5
Seznam zkratek	6
1. Úvod	1
2. Steroidní hormony a neurosteroidy	2
2.1 <i>Produkce a regulace produkce steroidních hormonů a neurosteroidů</i>	2
2.1.1 Steroidní hormony.....	2
2.1.2 Neurosteroidy	3
2.2 <i>Působení steroidů na intracelulární receptory</i>	4
2.3 <i>Efekt neurosteroidů na NMDA a GABA receptory</i>	5
2.4 <i>Role steroidních hormonů na neurovývoj a mozek</i>	6
3. Endokrinní disruptory	6
3.1 <i>Mechanismy disrupce steroidní signalizace v mozku</i>	7
3.2 <i>Bisfenol A a jeho substituenty bisfenol S a F</i>	7
3.2.1 Vliv BPA na steroidní a nesteroidní receptory.....	8
3.2.2 Efekt BPA na neurovývoj	9
3.2.3 Změny chování po expozici BPA v dospělosti	10
3.3 <i>Ftaláty</i>	11
3.3.1 Efekt ftalátů na steroidní receptory a endokrinní systém	12
3.3.2 Efekt ftalátů na mozek a neurovývoj.....	12
3.4 <i>Parabeny</i>	13
3.4.1 Efekt parabenů na neuroendokrinní systém	14
3.4.2 Efekt parabenů na neurovývoj	15
4. Psychiatrické a neurologické onemocnění asociovaná s ED	15
4.1 <i>Úzkost a deprese</i>	16
4.2 <i>Vývojové poruchy</i>	16
4.3 <i>Alzheimerova porucha</i>	17
5. Závěr	18
6. Zdroje	19
Seznam obrázků:	
<i>Obrázek 1. Přehled produkce, regulace a hlavních funkcí steroidních hormonů (Vytvořeno v Biorender)</i>	3
<i>Obrázek 2. Mechanismus působení ED na receptory (Vytvořeno v Biorender)</i>	7

Abstrakt

Účinek endokrinních disruptorů (ED) na nervový systém představuje klíčovou oblast v kontextu vlivu životního prostředí na lidské zdraví. Tato bakalářská práce shrnuje dosavadní studie týkající se dopadů ED na centrální nervovou soustavu. Konkrétně se práce zaměřuje na vliv vybraných bisfenolů, ftalátů a parabenů na intracelulární steroidní receptory a membránové ionotropní receptory (zejména receptory pro NMDA a GABA). Práce spojuje zjištění z *in vitro*, behaviorálních a epidemiologických studií. Práce také vymezuje možné souvislosti mezi expozicí ED a psychiatrickými a neurologickými poruchami. Cílem práce je poskytnout komplexní přehled o vlivech ED na dospělý i vyvíjející se nervový systém.

Klíčová slova: endokrinní disruptor, bisfenol, paraben, ftaláty, NMDA receptor, GABA receptor, chování

Abstract

The effect of endocrine disruptors (ED) on the nervous system represents a key area in the context of environmental influence on human health. This bachelor's thesis summarizes existing findings regarding the impacts of ED on the central nervous system. Specifically, the work focuses on the influence of selected bisphenols, phthalates and parabens on intracellular steroid receptors and membrane ionotropic receptors (mainly NMDA and GABA receptors). Present work integrates findings from *in vitro*, behavioral, and epidemiological studies. The thesis also outlines possible associations between exposure to ED and psychiatric and neurological disorders. The aim of the thesis is to provide a comprehensive overview of the impacts of ED on the developing and adult nervous system.

Keywords: endocrine disruptor, bisphenol, paraben, phthalates, NMDA receptor, GABA receptor, behavior

Seznam zkratek

Arylový uhlovodíkový receptor	AhR
Bisfenol A	BPA
Centrální nervový systém	CNS
Di(2-etylhexyl) ftalát	DEHP
Endokrinní disruptor	ED
Estrogenový receptor	ER
Estrogenový receptor alpha	ER α
Estrogenový receptor beta	ER β
GABA receptor	GABAR
Kyselina gama-aminomáselná	GABA
NMDA	N-metyl-aspartát
NMDA receptor	NMDAR
Porucha autistického spektra	PAS
Porucha pozornosti s hyperaktivitou	ADHD
Prefrontální kortex	PFC

1. Úvod

Endokrinní disruptory (ED) jsou exogenní látky, které narušují funkci endokrinního systému. ED se nacházejí v plastech a změkčovadlech (např. bisfenol A (BPA) a ftaláty), v průmyslových chemikáliích; některé ED jsou součástí pesticidů a fungicidů (shrnutí v Gore *et al.*, 2019), či kosmetických přípravků (zejména parabeny). Tyto směsi následně kontaminují pitnou vodu, ovzduší, potraviny a půdu (Balaguer *et al.*, 2017). K expozici nejčastěji dochází ve velmi nízkých koncentracích (Balaguer *et al.*, 2017). Avšak lidé pracující s pesticidy, fungicidy a průmyslovými chemikáliemi mohou být vystaveni řádově vyšším koncentracím ED (Balaguer *et al.*, 2017).

ED mohou přímo či nepřímo narušovat signalizaci a metabolismus steroidních hormonů a neurosteroidů. ED často působí na enzymy zapojené do metabolismu a syntézy steroidů, peptidů a proteinů (shrnutí v La Merrill *et al.*, 2020). Tím ovlivňují intracelulární signalizační dráhy, buněčnou proliferaci, růst i smrt (apoptózu či nekrózu) (shrnutí v La Merrill *et al.*, 2020). Mohou tak narušovat různé funkce a systémy, od reprodukční soustavy (Axelstad *et al.*, 2018), vývoje (Amano *et al.*, 2018), metabolismu (B. Wang *et al.*, 2019), imunitního systému až po nervovou soustavu (Amano *et al.*, 2018). Expozice ED vede ke zvýšenému výskytu a prevalenci rakoviny (X. F. Ma *et al.*, 2015); snížení plodnosti u mužů (Guerra *et al.*, 2017), zvýšené incidenci diabetu (Liu *et al.*, 2019) a obezity (B. Wang *et al.*, 2019), a také s rozvojem poruch učení a paměti, a narušení sexuálního vývoje (Li *et al.*, 2010; Grohs *et al.*, 2019).

Tato bakalářská práce se zaměřuje na vlivy ED na neurologické funkce a neurovývoj skrz ovlivnění syntézy a receptorů pro steroidní hormony a modulaci jiných receptorů centrální nervové soustavy. První část se věnuje základním konceptům steroidních hormonů a jejich intracelulárních receptorů. Důraz je kladen na jejich roli v regulaci neurologických procesů a neurovývoje. Následující část práce se zabývá ED (konkrétně bisfenolem A, ftaláty a parabeny) a jejich mechanismy působení na nervovou soustavu s fokusem na neuroaktivní steroidy a neurosteroidy. Poslední část práce je zaměřena na souvislosti mezi expozicí ED a psychiatrickými a neurologickými poruchami. Cílem této práce je poskytnout přehled o působení ED na estrogenové a androgenní receptory a na celkové působení vybraných ED na mozek, u kterých mechanismus působení často není známý. Vzhledem k rozsahu práce se nebudu detailně věnovat jiným cílům ED jako například působení na hormony štítné žlázy a na progesteronové a kortikosteroidní receptory. Také se nebudu zaměřovat na detailnější působení neurosteroidů na intracelulární a membránové receptory a epigenetickými změnami způsobenými ED.

2. Steroidní hormony a neurosteroidy

Steroidní hormony a neurosteroidy jsou deriváty cholesterolu, které mají klíčovou roli v regulaci mnoha fyziologických procesů v lidském těle. Steroidní hormony jsou produkovány endokrinními žlázami a ovlivňují širokou škálu orgánových soustav. Neurosteroidy jsou, narozdíl od steroidních hormonů, syntetizovány primárně gliemi a neurony v mozku (Reddy and Bakshi, 2019) a slouží především jako parakrinně vylučované signální molekuly ovlivňující neuronální aktivitu.

Na rozdíl od ostatních hormonů, které primárně patří mezi proteiny či peptidy, jsou steroidní hormony lipofilní povahy. Vzhledem ke svojí lipofilní povaze jsou steroidní hormony schopné procházet buněčnou membránou a účinkovat na intracelulárních receptorech. Steroidní hormony jsou z endokrinních žláz (zejména kůra nadledvin, placenta, ovaria, varlata) transportovány do cílových tkání prostřednictvím krevního řečiště.

Mezi hlavní skupiny steroidních hormonů patří glukokortikoidy, mineralokortikoidy, estrogeny, gestageny, androgeny a kalcitriol. Glukokortikoidy se primárně podílí na regulaci metabolismu glukosy, tuků a proteinů, mohou mít ale i protizánětlivé účinky, ovlivňovat krevní tlak, či regulovat spánek a stresovou odpověď. Mineralokortikoidy se podílejí na udržování rovnováhy Na^+ a K^+ a vody. Estrogeny jsou samičí pohlavní hormony zodpovědné za vývoj samičích sekundárních pohlavních znaků a maskulinizaci mozku, účastní se ale také regulace cholesterolu v plazmě a zvyšují krevní koagulaci. Gestageny, jako například progesteron, oproti tomu primárně stimulují proliferaci prsní žlázy a endometria. Androgeny, jako například testosteron a dihydrotestosteron, jsou samčí pohlavní hormony, primárně zodpovědné například za vývoj samčích sekundárních pohlavních znaků, embryonální vývoj směrem k samčímu fenotypu a stimulaci spermatogeneze. Kalcitriol je nejúčinnějším metabolitem vitamínu D_3 , jeho hlavní funkcí je resorpce vápníku a fosfátů ve střevě a podporuje remodelaci kostí. Pro specifičtější výčet steroidních hormonů spolu s místem produkce, regulace a hlavních funkcí viz Obrázek č.1.

Neurosteroidy lze na základě struktury dělit na pregnanové (např. allopregnanolon a allotetrahydrodeoxykortikosteron), androstanové (např. androstanediol) a sulfátové (např. pregnenolon sulfát a dehydroepiandrosteron sulfát) (Reddy, 2010). Jejich primárním účinkem je modulace neuronální excitability interakcí s membránovými receptory a iontovými kanály (Dor *et al.*, 2015). V důsledku jejich modulační aktivity na neuronální excitabilitu mohou ovlivňovat paměť, náladu (Rabinowitz *et al.*, 2014) či například percepci bolesti (Tat *et al.*, 2020). Mimo to by také mohly mít antiepileptické (Sperling, Klein and Tsai, 2017) či neuroprotektivní účinky (Zhu *et al.*, 2019).

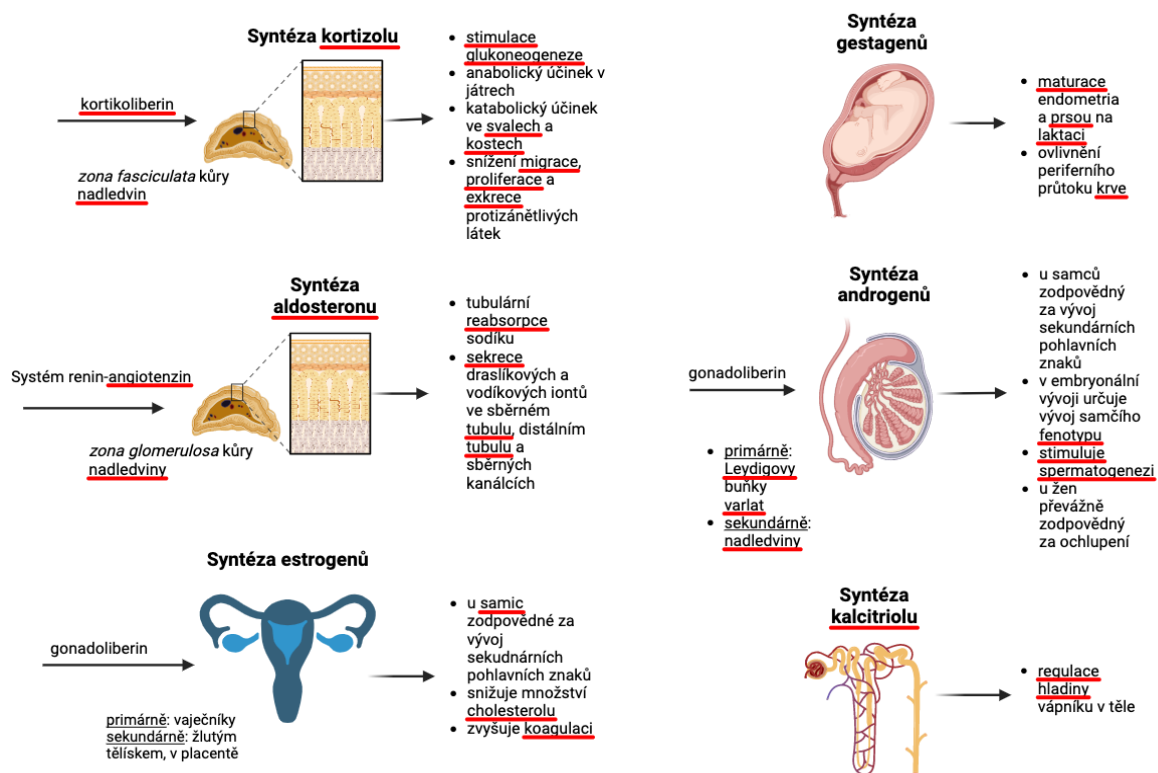
2.1 Produkce a regulace produkce steroidních hormonů a neurosteroidů

2.1.1 Steroidní hormony

Steroidní hormony jsou syntetizovány v mitochondriích a v hladkém endoplazmatickém retikulu z cholesterolu (Holst *et al.*, 2004). Základním krokem je zkrácení postranního řetězce cholesterolu na pregnenolon. Tuto proměnu katalyzuje mitochondriální enzym cholesterol desmoláza.

Z pregnenolonu jsou následně syntetizovány všechny steroidní hormony. Steroidní hormony jsou do cílových tkání transportovány krví, kde jsou vázány na transportní proteiny, které prodlužují jejich poločas rozpadu a zajišťují všudypřítomnou distribuci (Holst *et al.*, 2004).

Somatická produkce steroidních hormonů je regulována hypotalamo-hypofyzárním systémem. V tělech sekrečních neuronů hypotalamu se v odpověď na informace z tělního a mimotělního prostředí syntetizují regulační hormony liberiny a statiny (kortikoliberin, somatostatin, atd.), které se hypofyzárním portálním systémem dostávají do adenohipofýzy. Adenohipofýza odpovídá produkcí či omezením produkce odpovídajících hormonů (např. kortikotropin, somatotropin, prolaktin), které regulují hormonální produkci odpovídajících periferních endokrinních žláz. Hormony produkované těmito endokrinními žlázami následně zpětnovazebně regulují hypotalamus.



Obrázek 1. Přehled produkce, regulace a hlavních funkcí steroidních hormonů (Vytvořeno v Biorender)

2.1.2 Neurosteroidy

Neurosteroidy jsou produkovány neurony a gliemi v mozku z cirkulujících steroidních hormonů nebo pomocí de novo syntézy z cholesterolu (Bruzzone *et al.*, 2010; shrnuto v Lloyd-Evans & Waller-Evans, 2020). Nedávno byla navíc prokázána syntéza neurosteroidů mikroglíemi v reakci na zvýšený oxidativní stres (Lucchi *et al.*, 2023). Termín „neurosteroidy“, který byl vytvořen v roce 1981 (Corpechot *et al.*, 1981), je obecným termínem používaným k popisu neurosteroidů odvozených od androstánu a pregnanu a některých jejich sulfatovaných forem (Reddy, 2010).

Steroidogeneze v neuronech a gliích centrálního nervového systému (CNS) začíná transportem cholesterolu do mitochondrií, buď syntetizovaného de novo v endoplazmatickém retikulu, nebo

z endocytovaných lipoproteinů. První enzymatický krok syntézy neurosteroidů probíhá na vnitřní mitochondriální membráně, kde přeměňuje cholesterol na pregnenolon prostřednictvím série hydroxylací a lyázových reakcí. Pregnenolon je dále metabolizován na progesteron enzymem 3 β -hydroxysteroid dehydrogenázou, a následně na různé neurosteroidy, jako je allopregnanolon a pregnanolon. Tyto transformace probíhají například v prostoru mezi mitochondriálními membránami a endoplazmatickým retikulem, a zahrnují různé steroidogenní enzymy, (např. steroid 5 α -reduktáza a 3 α -hydroxysteroid dehydrogenáza) (shrnutí v Lloyd-Evans & Waller-Evans, 2020).

Narozdíl od centralizované regulace steroidních hormonů hypotalamo-hypofyzárním systémem jsou neurosteroidy regulovány na úrovni neuronálních populací (Agís-Balboa *et al.*, 2006). Biosyntéza neurosteroidů je mimo jiné regulována na úrovni exprese mRNA pro klíčové enzymy, kterými jsou například 3 α -hydroxysteroid oxidoreduktáza a 5 α -reduktáza (Gatta *et al.*, 2021). Dále se předpokládá, že biosyntéza neurosteroidů je regulována neurotransmitery, (glutamát a kyselina gama-aminomáselná, GABA) (Do-Rego *et al.*, 2000), neuropeptidy (gonadoliberin a gonadotropin-inhibiční hormon) (McGuire & Bentley, 2010) či endokanabinoidy (Pinna, 2018). Přesné mechanismy však zatím nejsou zcela objasněny.

2.2 Působení steroidů na intracelulární receptory

Nejvýznamnější skupiny steroidních intracelulárních receptorů, jsou estrogenové, androgenní, progesteronové a kortikosteroidní receptory. Z důvodu omezeného rozsahu práce se budu věnovat jen estrogenovým a androgenním receptorům. Intracelulární steroidní receptory mají společnou architekturu; mají málo konzervovanou N-koncovou doménu a vysoce konzervovanou DNA vazebnou doménu, doménu vázající ligandy a variabilní C-koncovou doménu. Steroidní hormony nasedají na ligand vázající doménu, čímž aktivují receptor a spustí dimerizaci receptoru v cytoplazmě. Tímto se odhalí nukleární lokalizační signál a dimer receptoru translokuje do jádra. Dimerizovaný receptor obsadí steroidní responzibilní element v promotorových oblastech genů regulovaných steroidními hormony, a tak ovlivní genovou expresi.

Estrogenové receptory (ER) jsou ligandem aktivované transkripční faktory, které patří mezi intracelulární hormonální receptory. Existují 2 podtypy ER, estrogenové receptory alpha (ER α) a beta (ER β) (Kuiper *et al.*, 1998). ER α a ER β se nacházejí v širokém spektru tkání, včetně mozku. Kromě přímé interakce s DNA estrogenové receptory vykazují i negenomové účinky ve formě rychlé buněčné odpovědi, která zahrnuje například vazodilataci (Mata *et al.*, 2015) či syntézu oxidu dusného (Simoncini *et al.*, 2004).

Androgenní receptory (AR) jsou, stejně jako ER, ligandem aktivované intracelulární receptory. Byly identifikovány dvě izoformy AR; AR-A a AR-B (Wilson & Mcphaul, 1994). Nacházejí se v mnoha buňkách a tkáních, a mají rozmanitou škálu biologických účinků. AR se ve větší míře vyskytují v paraventriculárních a suprachiasmatických jádrech u samců než u samic (Fernández-Guasti *et al.*, 2000). Podobně jako ER mohou kromě změn v genové transkripci mít i rychlé negenomové účinky,

například modulovat aktivitu některých napětově a ligandem ovládaných kanálů či proteinových transportéru (Zarei *et al.*, 2023; Zhao *et al.*, 2014).

2.3 Efekt neurosteroidů na NMDA a GABA receptory

Steroidy působí nejen na intracelulární steroidní receptory, ale i na některé ligandem ovládané kanály, jako jsou GABA (GABAR) a NMDA (N-metyl-aspartát) (NMDAR) receptory (Holubova *et al.*, 2021; Pierce *et al.*, 2022). Tuto modulační a signalizační funkci vykazují primárně neurosteroidy, v menší míře byla však popsána i u steroidních hormonů. Z důvodu omezeného rozsahu této práce, se nebudu věnovat účinkům steroidních hormonů na NMDAR a GABAR, podrobněji vlivu neurosteroidů na NMDAR a GABAR a nově popsaným účinkům steroidů na receptory pro acetylcholin (Yu *et al.*, 2019), opioidní receptory (Boero *et al.*, 2023).

NMDAR je jedním z hlavních receptorů pro excitační neurotransmitter glutamát. NMDAR jsou heteromerní komplexy zahrnující různé podjednotky v rámci tří podtypů: NR1, NR2 a NR3. NMDAR je ligandem ovládaný iontový kanál propustný pro vápníkové kationty. NMDAR hrají klíčovou roli v řadě fyziologických procesů včetně změn v dlouhodobé potenciaci (shrnuto v Volianskis *et al.*, 2015), synaptogenezi (Bénac *et al.*, 2024), synaptické plasticitě (Aow *et al.*, 2015) a neuronální smrti (Sun *et al.*, 2016).

Neurosteroidy mohou na NMDAR působit jak inhibičně (pregnanolon glutamát (Holubova *et al.*, 2021)), tak aktivačně (pregnenolon sulfát (Kostakis *et al.*, 2013)). Inhibiční neurosteroidy se váží na vnější stranu póru iontového kanálu v membráně NMDAR a jejich alosterická inhibice je závislá na aktivaci receptoru (Vyklícky *et al.*, 2015). Aktivační neurosteroidy se vážou na transmembránovou doménu NMDAR (Krausova *et al.*, 2020).

GABAR jsou hlavními mediátory inhibičního tonu mozku (Reddy, 2018). Existují dva hlavní podtypy GABAR: GABA_A rychle působící ionotropní receptor (Phulera *et al.*, 2018) a GABA_B pomalejší metabotropní receptor (shrnuto v Pinard, Seddik and Bettler, 2010). U ionotropních receptorů GABA_A se GABA váže na jejich extracelulární část a tím otevírá selektivní pór pro chloridové ionty, čímž brzdí generaci nových akční potenciálů (Phulera *et al.*, 2018). GABA_B receptor ke své aktivaci potřebuje G-protein, který zprostředkuje jeho odpověď. Signály dráhy receptoru GABA_B zahrnují jeden ze tří efektorů: adenylycyklázu, napětově řízené vápníkové kanály a G proteinem aktivované draslíkové kanály (shrnuto v Pinard *et al.*, 2010). Rytmičkový výlev GABA z interneuronu je hlavním mechanismem mozkových oscilací, které zprostředkovávají synchronizaci mozku (Premoli *et al.*, 2017).

Každý neurosteroid působí na GABAR jinak; mezi pozitivně alostericky modulující patří allopregnanolon (Lévesque *et al.*, 2017), tetrahydrodeoxykortisteron (Reddy, 2018), či androstenediol (Reddy, 2018) a mezi negativně alostericky modulující patří pregnenolon sulfát (shrnuto v Pinard *et al.*, 2010). Neurosteroidy se váží na vazebná místa v transmembránových doménách GABAR (Hosie *et al.*, 2006).

2.4 Role steroidních hormonů na neurovývoj a mozek

Steroidní hormony hrají klíčovou roli v neurovývoji a v pozdějším životě. Pohlavní hormony jsou důležité pro maskulinizaci a feminizaci mozku, a pro vytváření sexuálně dimorfni fyziologie a chování. V pozdějším životě se steroidní hormony podílejí například na kontrole emočního stavu, reakci na stres a paměti.

Steroidní hormony hrají zásadní roli při vývoji obou pohlaví. Během intrauterinního vývoje hraje klíčovou roli fetální testosteron. Po přestupu přes hematoencefalickou bariéru je fetální testosteron pomocí aromatázy P-450 (estradiol syntázy) konvertován na estrogen. Placenta samic produkuje extrémně vysoké množství estrogenu: ten je ale vázán na α -fetoprotein, což mu znemožňuje projít hematoencefalickou bariérou, a tím zabraňuje maskulinizaci mozku samic. Estrogen v samčím mozku působí na ER a spustí maskulinizaci mozku. Později ve vývoji maskulinizaci mozku dokončuje testosteron svojí vazbou na AR (McCarthy, 2018).

Účinky steroidních hormonů na mozek jsou nezbytné pro správný vývoj nervových obvodů a projev sexuálně dimorfni fyziologie a chování později v životě (shrnuto v Nugent, Schwarz and McCarthy, 2011). Gonádní steroidní hormony silně regulují sexuálně dimorfni chování. Během puberty steroidní hormony posilují sexuální diferenciaci, ke které došlo během *in utero* vývoje, indukci strukturních změn v nervovém systému. Sexuálně dimorfni je kromě reprodukčního chování i celá řada sociálního chování (shrnuto v Gore *et al.*, 2019).

Steroidní hormony hrají důležitou roli kromě neurovývoje i v pozdějším životě. Estrogeny v mozku mají široké účinky, jako je neuroprotektce (Al-Sweidi, Morissette and Di Paolo, 2012), podílejí se na učení a paměti přes modulaci dlouhodobé potenciace (Hasegawa *et al.*, 2015), ovlivňují psychomotorickou chování (Georgiou *et al.*, 2019), a mateřské chování (Law Smith *et al.*, 2012). Na neuroprotektivních procesech estrogenů by se mohly podílet i NMDAR (Petrovska *et al.*, 2022). Testosteron ovlivňuje různé aspekty chování, paměti, rozpoznávání a emocí (Lacreuse *et al.*, 2012; Raynaud and Schradin, 2014). Má anxiolytický účinek (Filova *et al.*, 2015) a také může modulovat serotonergní přenos (Jovanovic *et al.*, 2015). Proto snížené hladiny testosteronu mohou hrát roli při depresi. I ostatní steroidní hormony a neurosteroidy ovlivňují neuronální aktivitu a hrají při vývoji mozku. Rozsah práce však nedovolí se jimi podrobněji zabývat.

Vzhledem ke svojí důležitosti a vlivu na širokou škálu tělesných funkcí, může mít narušení účinků steroidů na steroidních a nesteroidních receptorech permanentní dopad na funkci a vývoj mozku. V současné době existují domněnky, že exogenní látky interferující se steroidními hormony, tzv. endokrinní disruptory, mohou mít v tomto ohledu vážné dopady na lidský mozek.

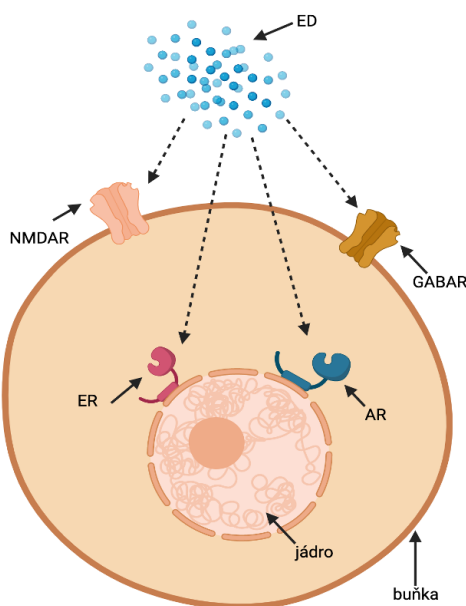
3. Endokrinní disruptory

Endokrinní disruptory (ED) jsou exogenní chemické látky, které nepříznivě mění strukturu nebo funkci endokrinního systému. Molekulární mechanismus působení ED v cílové buňce je často složitý, což je

částečně způsobeno složitostí endokrinní fyziologie, a částečně chemickými vlastnostmi ED. Většina ED je lipofilních, oběhovým systémem jsou transportovány spíše samostatně než vazebnými proteiny, a tak mají relativně vyšší biologickou dostupnost (shrnuto v Gore *et al.*, 2019). Nedávné výzkumy poukazují i na to, že by ED mohly způsobovat epigenetické změny, včetně zárodečných změn, právě skrze intracelulární receptory (shrnuto v Montjean *et al.*, 2022), těmi se kvůli rozsahu práce nebudu podrobněji zabírat.

3.1 Mechanismy disrupce steroidní signalizace v mozku

ED v mozku blokují či mimikují činnost steroidních hormonů, například estrogenů a androgenů, vazbou na intracelulární receptory (shrnuto v Amir *et al.*, 2021). Ukazuje se, že ED také interagují s nesteroidními receptory (například pro NMDA a GABA) (Seralini and Jungers, 2021) (viz Obrázek 2). Je možné předpokládat, že ED na tyto receptory působí právě přes vazebná místa neuroaktivních steroidů a neurosteroidů. Předpokládá se i, že směsi ED mohou mít účinky, které nelze předvídat z výsledků založených na testování jednotlivých ED (Gore *et al.*, 2022). Tato práce se však zaměří na nekombinované účinky nejběžnějších ED: bisfenolů, ftalátů a parabenu, během vývoje ale i v dospělosti.



Obrázek 2. Mechanismus působení ED na receptory (Vytvořeno v Biorender)

3.2 Bisfenol A a jeho substituenty bisfenol S a F

Bisfenol A [2,2-bis(4-hydroxy-fenyl)propan] (BPA) je i přes přísnou regulaci v EU světově nadále hojně používaná průmyslová chemikálie. Používá se například k výrobě polykarbonátových plastů a epoxy rezinů (Wolstenholme *et al.*, 2011). Je mimo jiné součástí mobilních telefonů, kojeneckých lahví, vodovodních potrubí, laboratorního a nemocničního vybavení a nádob na potraviny (Zhou *et al.*, 2018). K expozici tak může docházet konzumací, inhalací, ale i kontaminovanou půdou či vodou. Stárnutí výrobků či opakované vystavování výrobků obsahujících BPA světlu, teple, a čisticím prostředkům může vést ke zvýšenému uvolňování BPA do prostředí (Howdeshell *et al.*, 2003). Poločas rozpadu BPA

byl vyčíslen řádově na hodiny (Gerona *et al.*, 2013), nicméně jeho všudy přítomnost v prostředí znamená jeho neustálou expozici. Spekuluje se také, že se může hromadit v tkáních s vysokým obsahem tuku, jako například mozek (Charisiadis *et al.*, 2018). Biomonitorovací studie zjistily detekovatelné koncentrace BPA v lidské krvi, moči, plodové vodě a mateřském mléce (Markham *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2018; Chi *et al.*, 2024). Tyto údaje naznačují, že už i vyvíjející se lidský plod a novorozenec bývají vystaveni nezanedbatelným koncentracím BPA.

Výzkumy odhalily asociace mezi expozicí BPA a některými druhy rakoviny senzitivním vůči hormonům, jako je rakovina děložního čípku (X. F. Ma *et al.*, 2015) a rakovina prsu (Wu *et al.*, 2021). Byla také pozorována negativní asociace mezi expozicí BPA incidencí diabetu (B. Wang *et al.*, 2019) a autismu (Hansen *et al.*, 2021). V roce 2011 Evropská komise zakázala používání BPA při výrobě polykarbonátových kojeneckých lahví. V roce 2018 následoval zákaz BPA v plastových lahvích a obalech potravin pro kojence a děti do tří let. Zároveň v roce 2018 Evropská unie zpřísnila limity BPA v materiálech přicházejících do styku s potravinami. V roce 2020 bylo zakázáno používání BPA na účtenkách z termálního papíru. Nyní se na velkém množství produktů objevuje označení “BPA-free”, ve kterých byl BPA nahrazen ostatními bisfenoly, jako bisfenol S a F, o kterých se však spekuluje, že by mohly mít podobné nežádoucí účinky (shrnuto v Gore *et al.*, 2019).

3.2.1 Vliv BPA na steroidní a nesteroidní receptory

Afinita BPA vůči různým receptorům byla zkoumána *in vitro* s následnou molekulární analýzou. BPA je známý svou estrogenní a antiestrogenní aktivitou, avšak ukazuje se že BPA ovlivňuje i další receptory jako jsou jaderné AR a membránové NMDA a GABA receptory.

BPA vykazuje agonistický účinek vůči ER, který byl prokázán *in vitro* studií na buňkách lidského hepatocelulárního karcinomu (Pelch *et al.*, 2019). Zároveň tato studie zjistila i slabý antagonistický vztah mezi BPA a ER. BPA se váže vyšší afinitou k ER α než k ER β (Pelch *et al.*, 2019). Molekulární docking naznačuje, že se BPA váže nejen na hormon vázající kapsu, ale také na vazebné místo na povrchu receptoru (Iwamoto *et al.*, 2021).

BPA vykazuje pouze antagonistický účinek vůči AR, který byl prokázán *in vitro* studií na buňkách lidského karcinomu prsu (Pelch *et al.*, 2019). Jiná *in vitro* studie, studie na buňkách vaječníků křečka čínské, zjistila, že se BPA váže na hormon vázající kapsu AR. BPA inhibuje AR indukovanou transkripční aktivitu (Huang, Cang and Liu, 2019).

BPA také působí na funkci a expresi NMDAR (Flores *et al.*, 2023). Antagonistické účinky NMDAR byly zjištěny na lidských kortikálních neuronech (H. Wang *et al.*, 2019). BPA fosforyluje podjednotku NMDAR, jak bylo zjištěno na kultivovaných hipokampálních neuronech při akutní i chronické expozici (Xu *et al.*, 2010, 2011). Podobně studie na buňkách mozkové kůry myši naznačuje, že expozice BPA může snížit aktivitu glutamatergních neuronů bohatých na NMDAR v mozkové kůře (Hyun *et al.*, 2022). *In vitro* studie na myších cholinergních buňkách předního mozku zjistila, že BPA také narušuje přenos glutamátu prostřednictvím snížení exprese NMDAR (Flores *et al.*, 2023). Nápodobně, chronická expozice BPA zásadně snižuje dlouhodobou potencienci v hipokampu mladých

potkanů (Hu *et al.*, 2017). Toto snížení bylo doprovázeno redukcí exprese NMDAR a synaptického přenosu (Hu *et al.*, 2017). Podobný vliv sledovala i novější studie: chronická perinatální expozice BPA snížila expresi miRNA zodpovědné za regulaci proteinů podjednotky NMDAR v hipokampu samců potkanů (Nayan *et al.*, 2024). Dále *in vitro* studie na lidských kortikálních neuronech zjistila, že BPA zvyšuje hustotu NMDAR na povrchu buňky, čímž narušuje intracelulární hladinu vápenatých kationtů (H. Wang *et al.*, 2019).

BPA moduluje i inhibiční GABA receptory. Bylo ukázáno, že BPA vyvolává změny v postsynaptickém napětí v potkaních hipokampálních CA3 neuronech v závislosti na koncentraci. Zdá se, že tato změna napětí je zprostředkována inhibicí GABA_A (Choi *et al.*, 2007).

3.2.2 Efekt BPA na neurovývoj

CNS je na základě experimentálních studií jednou z nejvíce ovlivněných orgánových soustav expozicí vůči BPA. Řada z těchto studií se zaměřuje na spojení pre-, peri- a časné postnatální expozice s různými změnami v mozku, například v mikrostrukturách bílé hmoty (Grohs *et al.*, 2019) a hipokampu (Kim *et al.*, 2011).

Studie na embryonálních buňkách ukázaly, že BPA zásadně ovlivňuje neurovývoj. Napodobení embryonálního vývoje *in vitro* na kmenových buňkách myši ukázalo, že BPA má negativní vliv na neurulaci (Yin *et al.*, 2015). *In vitro* studie (Miyatake *et al.*, 2006) zabývající se vlivem expozice BPA na komunikaci mezi neurony a astrocyty ve středním mozku myši zjistila zvýšenou dopaminergní neurotransmisi během prvního postnatálního dne. Tato studie také zjistila, že expozice BPA aktivuje astrocyty a zvyšuje signalizaci Ca²⁺ ionty v astrocytech i neuronech v závislosti na změně dopaminergní neurotransmise. Expozice BPA také aktivuje kaspázu-3 v neuronech myši, která je důležitým markerem neuronální apoptické smrti. Tato zjištění dokazují, že expozice BPA mění citlivost vůči dopaminu v neuronech a astrocytech (Miyatake *et al.*, 2006). *In vivo* studie na embryích Dania pruhovaného potvrdila agonistický i antagonistický účinek BPA vůči ER v řadě orgánů včetně mozku (Pinto *et al.*, 2019). Tyto studie naznačují, že BPA může ovlivňovat neurovývoj.

Vývojové studie BPA zjistily, že perinatální expozice BPA ovlivňuje hormonální signální dráhy a pohlavně-specificky ovlivňuje amygdalu. BPA pravděpodobně mění morfologické a funkční vlastnosti neuronálních buněk CNS. Prenatální studie na myších odhalily, že chronická expozice BPA může ovlivnit hipokampální neurogenezi (Kim *et al.*, 2011), inhibovat synaptogenezi (Xu *et al.*, 2013) a urychlovat neuronální diferenciaci a migraci (Nakamura *et al.*, 2006). Prenatální animální studie zjistily i možný vliv na vývoj sexuálně dimorfních mozkových struktur (Picot *et al.*, 2014; Arambula, Jima and Patisaul, 2018). Tyto morfologické změny během prenatální vývoje mohou vést k pozdějším problémům s učením a pamětí. Další studie zabývající se prenatální a neonatální expozicí u myši naznačuje, že BPA zesiluje dopaminergní neurotransmisi v limbickém systému (Mizuo *et al.*, 2004). Tato zesílená dopaminergní transmise by mohla vést k vyšší citlivosti k psychologické závislosti na drogách (Mizuo *et al.*, 2004).

Prenatální behaviorální studie zjistily, že BPA zásadně ovlivňuje chování, tyto změny chování přetrvávají i později v životě. Při chronické neonatální expozici byla samičí amygdala potkanů citlivější k BPA než samčí (Arambula, Jima and Patisaul, 2018). To by mohlo vysvětlit úzkostné chování pozorované především u samic myši (nižší explorační aktivita a self-grooming¹), které byly perinatálně vystaveny BPA. Perinatální studie BPA na myši prokázala regionální a na pohlaví závislé změny v genové expresi mozku. Samci myši vystavení BPA vykazovali více změn v hipokampu, a samice myši v kůře. Tyto změny vysvětlují pokles lokomotorické aktivity, exploračních tendencích a dlouhodobé paměti (Wang *et al.*, 2020).

Epidemiologické studie odhalily, že *in utero* expozice BPA mění morfologii mozku a negativně ovlivňuje chování. Charakterizace lidské expozice BPA je náročná, jelikož je v těle metabolizován během 24 hodin (Stahlhut, Welshons and Swan, 2009). U člověka k expozici BPA nikdy nedochází izolovaně, ale ve složitých nízkodávkových chemických směsích s často nepředvídatelnými následky. Je možné, že prenatální expozice BPA může vést k úzkosti, depresím a poruchám pozornosti u jejich potomků (Grohs *et al.*, 2019), převážně jejich dcer (Braun *et al.*, 2009). Spekuluje se, že by tyto změny mohly být způsobeny změnami v mikrostrukturách bílé hmoty, které byly pozorovány u dětí ve věku 2–5 let po prenatální expozici (Grohs *et al.*, 2019). Takové změny ve struktuře by mohly být spojeny s výraznějšími změnami u dívek vystavených BPA (Braun *et al.*, 2009). Existují však i studie, které neodhalily žádné korelace mezi expozicí BPA a narušením neurovývoje či chování (Miodovnik *et al.*, 2011; Braun *et al.*, 2014).

3.2.3 Změny chování po expozici BPA v dospělosti

Jak bylo shrnuto v předchozí podkapitole, expozice BPA během vývoje byla spojena s některými neurologickými a behaviorálními dysfunkcemi. O dopadu expozice BPA na dospělý mozek je však známo málo. Hlavní mechanismus negativního účinku BPA však bude pravděpodobně vycházet z jejich účinku na NMDA a GABA receptory (zejména při akutní expozici) a na ER a AR (zejména chronická expozice), jak ukazují *in vitro* studie zmíněné výše (viz kapitola Vliv BPA na steroidní a nesteroidní receptory).

Animálních studií zabývajících se akutní expozicí BPA je malé množství. Akutní expozice nižším dávkám BPA (0,05 mg/kg) snížila lokomoční aktivitu, zatímco expozice vyšším dávkám (10 mg/kg) BPA měla lehký anxiolytický účinek u dospělých samců potkanů (Kuwahara *et al.*, 2014). Akutní expozice BPA (40ug/kg) také zhoršila paměť dospělých samců potkanů (Eilam-Stock *et al.*, 2012). Jedno z možných vysvětlení tohoto zhoršení by mohlo být vycházet z narušení synaptické plasticity (Eilam-Stock *et al.*, 2012). Prozatím nepublikované výsledky z naší laboratoře naznačují, že akutní podání BPA má vliv na snížení úzkosti, podobně jako další známí antagonisté NMDAR (např.

¹ Self grooming zahrnuje chování věnované péči o povrch těla, zároveň se však také jedná o prezentaci stereotypního a repetitivního chování (Wolstenholme *et al.*, 2011).

ketamin). V naší laboratoři jsme také zjistili narušení senzorickeho gating, procesu, který je narušen i u poruch autistického spektra a schizofrenie.

Chronická postnatální expozice BPA u myši narušila neurální obvody dospělých samců, které jsou základem sexuálního chování (anteroventrální a periventrální jádra hypotalamu) (Picot *et al.*, 2014). Podobné výsledky byly pozorovány i v lidské studii, kdy u mužů korelovala snížená sexuální touha a erektilní dysfunkce s hladinami BPA v moči (Li *et al.*, 2010). Tyto změny chování by mohly být vysvětleny antagonistickou aktivitou BPA vůči AR, které se nacházejí ve větším počtu v periventrálních jádrech u samců než samic (Picot *et al.*, 2014; Pelch *et al.*, 2019).

Závěrem lze konstatovat, že výše uvedené studie naznačují významný vliv BPA na mozkovou funkci a vývoj. *In vitro* studie potvrdily negativní účinky BPA na mozek. BPA ovlivňuje širokou škálu jaderných a membránových receptorů, zejména ER, AR, NMDA a GABA. BPA může také vyvolat neuronální apoptózu a narušit homeostázu vápníku. Působení na AR, ER, NMDAR a GABAR může mít za následek různé biologické účinky, včetně změn v chování a kognitivních funkcích. Vývojová expozice může ovlivnit morfologické a funkční vlastnosti neuronálních buněk CNS. Navzdory známým neurologickým a behaviorálním dysfunkcím spojeným s expozicí BPA během vývoje, je jen málo studií cílících na vliv BPA na dospělý mozek. Dosavadní studie však naznačují, že expozice v dospělém věku ovlivňuje kognitivní funkce a sexuální dimorfní chování.

3.3 Ftaláty

Diester kyseliny ftalové (1,2-benzendikarboxylové), známé jako ftaláty, jsou skupinou syntetických látek se širokým spektrem průmyslových aplikací (Hauser and Calafat, 2005). Ftaláty se v současnosti používají jako změkčovadla v syntetických polymerech (Czernych *et al.*, 2017), jsou ale součástí i některých zdravotnických materiálů či kosmetických krémů (shrnutí v Gore *et al.*, 2019)). Ftaláty netvoří se syntetickými polymery kovalentní vazby, mohou tedy difundovat skrz matrix polymeru a uvolňovat se do prostředí (Braun *et al.*, 2017). V důsledku toho je populace vystavena ftalátům prostřednictvím požití, inhalace nebo absorpcí pokožkou.

Ftaláty lze rozdělit do tří kategorií na základě délky postranních esterových řetězců: nízkomolekulární, vysokomolekulární a přechodné (střední molekulová hmotnost). Zdravotní dopad ftalátů souvisí s délkou postranního řetězce esteru. Největší toxický potenciál vykazují ftaláty s diesterovými postranními řetězci (patřící mezi nízkomolekulární ftaláty) v ortho konfiguraci na benzenovém kruhu, jako například nejvíce zkoumaný di(2-ethylhexyl) ftalát (DEHP) (shrnutí v Fabjan *et al.*, 2006).

Ftaláty negativně účinkují na řadu orgánů, například na srdce (Amara *et al.*, 2019), endokrinní systém (Liu *et al.*, 2014) a mozek (Kim *et al.*, 2017). Vzhledem k tomu, že ftaláty mohou projít placentou, hematoencefalickou bariérou a dostat se z těla matky do mateřského mléka (Main *et al.*, 2006; Zhu *et al.*, 2018), mohou zásadně ovlivnit neurální vývoj mozku plodu. Po zjištění negativních účinků ftalátů Evropská unie zpřísnila jejich regulaci. DEHP, dibutyl ftalát, diisobutyl ftalát a butyl-benzyl-

ftalát jsou od roku 2020 omezeny v celé řadě produktů jako jsou dětské plavecké pomůcky, podlahy, potahové látky, obuv a kancelářské potřeby (Evropská unie, 2020).

3.3.1 Efekt ftalátů na steroidní receptory a endokrinní systém

Studie naznačují, že ftaláty, zejména tedy DEHP, mohou narušovat buněčné estrogení a androgení signální dráhy. Podobně jako u BPA bylo ovlivnění ER a AR ftaláty zjištěno zejména pomocí *in vitro* studií. *In vitro* expozice lidských embryonálních ledvinových buněk ftalátům například odhalila, že ftaláty jsou agonisté i antagonisté ER a antagonisté AR (Engel *et al.*, 2017).

Estrogení aktivita ftalátů zřejmě interferuje s regulací sekrece gonadotropinů osy hypotalamus-hypofýza-gonády: DEHP negativně ovlivňuje vylučování luteinizačního hormonu (důležitý pro syntézu testosteronu) a podněcuje vylučování folikuly stimulující hormonu (důležitý pro steroidogenezi) (Pocar *et al.*, 2012). Behaviorální studie chronické expozice DEHP pubertálních myší pozorovala snížení iniciace sociální interakce a sociabilitu a navodila stav podobný úzkosti dospělých samic myší. Tyto změny byly spojeny s narušením estrogení signální dráhy ve striatu (Wang, Xu and Zhu, 2016). U lidí epidemiologická studie spojila zvýšenou hladinu ftalátů v moči se snížením hladiny testosteronu a se zvýšením estradiolu (Zhu *et al.*, 2022).

3.3.2 Efekt ftalátů na mozek a neurovývoj

Ftaláty, zejména tedy DEHP, modulují aktivitu různých receptorů, a i genovou expresi v mozku. Studie provedené na zvířatech naznačují, že expozice ftalátů může ovlivnit chování a funkci mozku v závislosti na době expozice. Epidemiologické studie navíc naznačují spojitost mezi expozicí ftalátů a některými behaviorálními deficity.

Kromě ER a AR mají ftaláty vliv i na další receptory. DEHP mění expresi arylového uhlovodíkového receptoru (AhR) v kultivovaných buňkách myších neuronů a glií (Wójtowicz *et al.*, 2019). AhR je jaderný receptor, který hraje klíčovou roli v expresi buněčného cytochromu (Gielen, Goujon and Nebert, 1972), podporuje diferenciaci buněk na neurony (Qin and Powell-Coffman, 2004), a zároveň inhibuje diferenciaci na astrocyty (Rothhammer *et al.*, 2016). DEHP sice nemění expresi AhR mRNA v neuronech, ale neznámým mechanismem snižuje dostupnost AhR na povrchu buňky. Snížená dostupnost AhR může vysvětlovat, proč DEHP zvyšuje produkci reaktivních kyslíkových radikálů v primárních buněčných kulturách neuronů i gliových buňkách (Wójtowicz *et al.*, 2019). DEHP tedy by mohlo způsobovat neuronální apoptózu a degradaci neuronů a gliových buněk.

DEHP také inhibuje mineralokortikoidní receptor a aktivuje i inhibuje dopaminový receptor 1 a 2 u dospělých myší při chronické expozici. Tato expozice snížila i úzkostné chování u samic, ale ne u samců (Hatcher *et al.*, 2019). Děložní a laktační expozice nízkým dávkám DEHP pohlavně specificky ovlivňuje chování, včetně lokomoční aktivity a prostorové paměti, prostřednictvím inhibice NMDAR v hipokampu myší (Dai *et al.*, 2015).

Animální studie naznačují, že ftaláty ovlivňují vývoj mozku. Perinatální chronická expozice dibutyl-ftalátu by mohla být neurotoxická pro mláďata potkanů v důsledku indukce apoptózy, ztráty

synapsí a poruchy funkce synapsí (Li *et al.*, 2013). Maternální chronická expozice DEHP potkanů během březosti snížila koncentrace lipidů v mozku potomků, zejména fosfatidylserinu a sfingomyelinu, které jsou esenciálními složkami myelinu (Xu *et al.*, 2007). Akutní vystavení DEHP pár dní po porodu snížilo axonální inervace oblasti CA3 hipokampu a buněčné hustoty jak nezralých, tak zralých neuronů v *gyrus dentatus* a CA3 u samců potkanů (Smith, MacDonald and Holahan, 2011). Subchronická postnatální expozice DEHP samců dospělých myši poškodila hipokampální neurony a narušila učení, paměť, a navodila depresivní chování. Tyto projevy byly mohly být vysvětleny neurozánětlivou reakcí na DEHP (Ren *et al.*, 2023). Perinatální chronická expozice ftalátů potkanů vedla ke snížení kognitivní flexibility a snížení počtu neuronů a synapsí v prefrontálním kortexu (PFC). Nedošlo však ke snížení počtu glií v PFC (Kougias *et al.*, 2018). Snížená kognitivní flexibilita by mohla u lidí mohla být spojena se symptomy související s poruchami autistického spektra (Lai *et al.*, 2017). Chronická expozice *in utero* potkanů měla za inhibici genů pro proliferaci neuronů, která měla za následek deficity prostorové paměti a učení u samčích potomků (Lin *et al.*, 2015).

Epidemiologické studie zjistily korelace mezi opožděním mentální, motorickým a behaviorálním vývojem u dětí, u jejichž matek byly naměřeny vyšší hladiny ftalátů (Whyatt *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2019). Děti u jejichž matek byly měřeny během těhotenství vyšší koncentrace ftalátů v moči, byla pozorována zvýšená agrese, úzkosti, nesoustředěnost a delikventní chování. Kromě toho hladiny monobenzyl ftalátu v moči dětí byly spojeny se sociálními problémy později v životě (H. Bin Huang *et al.*, 2019). Také expozice ftalátům v dětství byla negativně asociována s rozvojem neurovývojových schopností, včetně inteligence a udržení pozornosti (Kim *et al.*, 2017).

Na závěr lze konstatovat, že ftaláty, zejména DEHP, mají rozsáhlý vliv na neurologické procesy, kromě ER a AR ovlivňuje mineralokortikoidní a dopaminové receptory a mohou mít vliv na AhR. Expozice DEHP během vývoje pohlavně specificky ovlivňuje chování a funkci mozku. Animální studie naznačují, že expozice ftalátů během vývoje má různé důsledky, např. snížení kognitivní flexibility a narušení prostorové paměti. Epidemiologické studie spojují expozici ftalátům s neurobehaviorálními problémy u dětí.

3.4 Parabeny

Parabeny jsou syntetické látky, které se používají jako konzervační látky v potravinách, kosmetice a farmaceutických výrobcích. Jsou tvořeny estery kyseliny para-hydroxybenzoové s alkylovými substituenty či aromatickým kruhem (Jonkers *et al.*, 2009). Nejčastěji používané jsou s lineárními alkylovými substituenty jako je methylparaben, ethylparaben, propylparaben, butylparaben a pentylparaben. Zjištění detekovatelných koncentrací parabenů v moči vyvolalo spekulace o potenciálním nadměrným vystavením člověka a dohady o jejím možném negativním dopadu na zdraví člověka (Myridakis *et al.*, 2015). V zemích Evropské unie je povolený obsah parabenů v kosmetických přípravcích stanoven na 0,4 % pro jednotlivé estery a 0,8 % pro směsi všech parabenů (Úřední věstník

Evropské unie, 2010). Spojené státy americké (Food and Drug Administration) a Kanada (Health Canada) doporučili stejný práh pro parabeny jako Evropské unie.

Epidemiologické studie spojily expozici parabenům například s gestačním diabetem mellitus (Liu *et al.*, 2019), zkrácením menstruačního cyklu (Nishihama *et al.*, 2016), sníženou plodností u mužů (Guerra *et al.*, 2017), rakovinou prsu (Gonzalez *et al.*, 2018) a zhoršením kognitivních schopností (Jiang *et al.*, 2019). Ve farmaceutických přípravcích jsou parabeny považovány za neaktivní složky, které mohou být použity jako antibakteriální konzervační látky. Parabeny se v organismu obecně zcela metabolizují a nehromadí se ve zdravých tkáních (Abbas *et al.*, 2010), nezmetabolizované formy parabenů však byly zjištěny ve tkáni rakoviny prsu (Gonzalez *et al.*, 2018).

3.4.1 Efekt parabenů na neuroendokrinní systém

Parabeny začaly být považovány za ED kvůli jejich slabé estrogenové aktivitě. Později se také zjistilo, že ovlivňují i hormony osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (Ínkaya and Barlas, 2022).

Parabeny vykazují estrogení a anti-androgení aktivitu. Estrogení aktivita parabenů byla zjištěna *in vitro* na buňkách rakoviny prsou. Jejich afinita k ER se zvyšuje s rostoucí délkou a větvením alkylového řetězce (Liang, Liu, *et al.*, 2023). Anti-androgení účinky parabenů byly také zjištěny *in vitro* na buňkách rakoviny prsou (Pop *et al.*, 2016). Tyto estrogení a androgení účinky parabenů mohou mít vliv na správný vývoj organismu.

Vzhledem k účinkům parabenů na endokrinní systém je parabeny mají potenciál nepříznivě působit na nervový systém. Parabeny zvyšují výlev hormonů osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (Ínkaya and Barlas, 2022). Ovlivňují tak fyziologické funkce v těle, ale i aktivaci enzymů. Studie na dospělých Danio pruhovaných ukázaly, že chronická expozice butylparabenu způsobuje zhoršení paměti, pravděpodobně způsobené zvýšením hladiny kortizolu (Toyama *et al.*, 2009). Zvýšení hladiny kortizolu bylo také pozorováno po chronické expozici butylparabenu u Dania pruhovaného. Po chronické expozici butylparabenu byla pozorovaná snížená hladina allopregnanolonu, což naznačuje, že kortizol a allopregnanolon jsou potenciálně důležitými neuroaktivními steroidy² s vlivem na paměť (Kim *et al.*, 2022). Naopak metylparaben ovlivňuje synaptickou neurotransmisi v hypotalamu, čímž blokuje stresovou signální kaskádu a snižuje hladiny kortizolu (C. Hu *et al.*, 2023).

Výše prodiskutované postnatální studie zjistily, že parabeny nejen ovlivňují hormonální rovnováhu, ale mají i významný dopad na nervový systém. Parabeny ovlivňují hladiny kortizolu, čímž narušují signální stresovou kaskádu a způsobují zhoršení paměti. Značná část současných studií je prováděna na Danii pruhovaném, avšak k lepšímu pochopení vlivu parabenů na neuroendokrinní systém jsou potřebné další studie na vyšších obratlovcích a lidské epidemiologické studie.

² Neuroaktivní steroidy jsou steroidy, které působí na mozek. Patří k nim nejen neurosteroidy, ale i např. testosteron či estradiol.

3.4.2 Efekt parabenů na neurovývoj

Doklady o možné neurotoxicitě parabenů byly pozorovány i během prenatální expozice. Studie chronické expozice parabenů larev *Dania* pruhovaného zjistila zvýšení hladiny adrenokortikotropního hormonu a současně snižují hladiny kortizolu (Liang, Yang, *et al.*, 2023). Toto ovlivnění hormonů by mohlo vést k zmíněným poruchám chování. Další studie chronické expozice parabenů na larvách *Dania* pruhovaného objevila narušení funkce hormonů štítné žlázy, které jsou zásadní pro diferenciaci a vývoji (Lite *et al.*, 2022), jejich narušení může zhoršit kognici. *In utero* studie na potkanech zjistila, že prenatální expozice butylparabenu může blokovat steroidogenezi zabráněním průchodu cholesterolu do mitochondrie (Taxvig *et al.*, 2008). Chronická expozice březích potkaních matek parabenům způsobovala u potomků deficity v sociální oblasti, učení a paměti (Hegazy, Ali and Elgoly, 2015). Tyto deficity mohou být způsobené oxidačním stresem, mitochondriální dysfunkcí (Hegazy, Ali and Elgoly, 2015; Lite *et al.*, 2022). Zvýšený oxidační stres koreloval se supresí antioxidantních enzymů, jako superoxid-dismutázou, a vedl k neuronální apoptóze (Lite *et al.*, 2022). Chronická časná postnatální expozice parabenů hrotnatky velké ovlivnila motorickou funkci, které bylo pravděpodobně způsobeno narušením regulace neurotransminerů (např. serotoninu) (Eghan, Lee and Kim, 2023).

Epidemiologické studie naznačují, že chronická prenatální expozice parabenů může zhoršit kognitivní schopnosti dětí ve věku 2 let (Jiang *et al.*, 2019), zvýšit riziko poruchy pozornosti s hyperaktivitou (Subramani *et al.*, 2023) a pravděpodobně zvýšit riziko poruchy autistického spektra (Barkoski *et al.*, 2019). Tyto projevy mohou korelovat s ovlivněním osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (Liang, Yang, *et al.*, 2023).

Vzhledem k tomu, že většina studií zabývajících se prenatální expozicí parabenů je prováděna na *Danio* pruhovaném, budou potřeba další studie na vyšších obratlovcích. Nyní lze avšak říct, že prenatální expozice parabenů ovlivňuje oxidační stres, který následně může přispívat k behaviorálním problémům a kognitivním problémům.

4. Psychiatrické a neurologické onemocnění asociovaná s ED

V posledních desetiletích dochází k nárůstu diagnóz neurobehaviorálních poruch, což zvyšuje zájem o faktory, které by mohly přispívat k jejich etiologii (Huang *et al.*, 2023). Mezi tyto faktory by mohly patřit i ED. Na základě jejich účinku na hypotalamo-hypofyzární systém a přímé vlivy na mozek, jak bylo diskutováno v předešlých kapitolách, je expozice ED potenciálně významným faktorem přispívajícím k vzniku psychiatrických a neurologických onemocnění. Neurovývojová toxicita *in utero* se může projevit jako psychiatrický či kognitivní deficit v pozdějším věku (İnkaya and Barlas, 2022; Liang, Yang, *et al.*, 2023). Co se týče expozice vůči ED během dospívání či dospělosti, v současnosti není známo, zda a do jaké míry může expozice ED ovlivnit psychiku či kognici člověka.

4.1 Úzkost a deprese

Toxikologické studie naznačují, že expozice bisfenolům, ftalátům a parabenu může vyvolat, přímo ale i se zpožděním, chování podobné úzkosti a depresi. Dlouhodobá expozice v dospělosti nízkým dávkám BPA vedla u samců myši ke zvýšenému výskytu chování podobnému úzkosti a depresi a korelovala se sníženou hladinou testosteronu v jejich mozku (Xu *et al.*, 2015). *In vivo* chronická perinatální expozice BPA vyvolala chování podobné úzkostnému u samců potkanů (Nayan *et al.*, 2024). Chronická postnatální expozice BPA myši způsobila úzkostné a depresivní chování, pravděpodobně způsobeno mikrogliální aktivací mediálního PFC a aktivací pyramidálních neuronů v mediálním PFC (Wang *et al.*, 2023).

Chronická postnatální expozice DEHP vyvolala chování podobné úzkostnému u potkanů, které by pravděpodobně mohlo být způsobené narušením testosteronové signální dráhy (Carbone *et al.*, 2019). Studie chronické postnatální expozice diisononyl ftalátem myši pozorovala úzkostné chování pravděpodobně způsobené zvýšeným oxidačním stresem vyvolaným diisononyl ftalátem (P. Ma *et al.*, 2015). Prenatální chronická expozice butylparabenu zvýšila úzkostné chování v novém prostředí u Dania pruhovaného, pravděpodobně způsobené narušením estrogenní signální dráhy (Merola *et al.*, 2021)

Výsledky ze studií na zvířatech byly podpořeny lidskými studii. Expozice BPA během těhotenství byla spojena s vyšším výskytem symptomů deprese a úzkosti u mužských potomků ve věku 10–12 let (Perera *et al.*, 2016). Děti u jejichž matek byly měřeny během těhotenství vyšší koncentrace ftalátů v moči, byla pozorována zvýšená agrese, úzkosti, nesoustředěnost a delikventní chování (Huang *et al.*, 2019). Ftaláty během těhotenství mění hladiny steroidních hormonů, a proto mohou být přispívat rozvoji poporodní deprese (Jacobson *et al.*, 2021). Poporodní studie zjistila, že konstantní expozice ED (BPA, ftalátů a parabenů) ve druhém trimestru byla spojena se zvýšenými symptomy úzkosti a deprese u jejich potomků (L. Hu *et al.*, 2023). Z jedenácti zkoumaných ED měl BPA a bisfenol F největší podíl na tomto účinku (L. Hu *et al.*, 2023).

Toxikologické studie přinesly důležité poznatky o vlivu ED na chování. Animální a lidské studie naznačují, že expozice ED může zvyšovat riziko úzkostného chování a deprese, zejména v raném věku. Vzhledem k široké povaze účinků ED a jejich možným aditivním efektům však specifické mechanismy zatím nejsou známy. Pro plné porozumění této problematice je nezbytný další výzkum.

4.2 Vývojové poruchy

Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) je neurovývojové onemocnění způsobující potíže se soustředěním a zvýšenou impulzivitou. Výskyt ADHD je asociován s více rizikovými faktory, které zahrnují expozici specifickým prvkům prostředí, stravovací návyky a některé genetické polymorfismy (Demontis *et al.*, 2019). Mezi možné faktory asociované s ADHD by mohly patřit některé ED. V jedné ze studií bylo zjištěno, že u dětí školního věku pozitivně koreluje koncentrace ftalátových metabolitů v moči a příznaky ADHD (nepozornost a hyperaktivita/impulzivita) (Tsai *et al.*, 2020). Další studie

popsala zvýšenou hyperaktivitu u dětí ve věku 4–7 let, jejichž matky vykazovaly během těhotenství vyšší hladiny metabolitů nízkomolekulových ftalátů v moči (Engel *et al.*, 2009). Expozice metylparabenu a etylparabenu během třetího trimestru byla významně asociována s výskytem ADHD u tehajwanských chlapců (Subramani *et al.*, 2023). Tyto studie podporují asociaci mezi zvýšeným výskytem ADHD či některých ze symptomů této poruchy a expozicí ftalátům a parabenům.

Porucha autistického spektra (PAS) je neurovývojová porucha charakterizovaná deficitem v sociální komunikaci, omezenými a často vysoce specializovanými zájmy a opakujícím se chováním (Cooper, 2017) Prevalence PAS v posledních desetiletích celosvětově výrazně vzrostla (shrnutí v Baio *et al.*, 2018). U mužů je prevalence PAS zhruba čtyřikrát větší než u žen (Surén *et al.*, 2012; Ma, 2021). Tento rozdíl v incidenci vedl k zkoumání vlivu prenatální expozice ED na výskyt PAS. Byla zjištěna možná korelace mezi vyššími koncentracemi nízkomolekulárních ftalátů v moči matek, a autistického chování u jejich dětí ve věku 7–9 let (Miodovnik *et al.*, 2011). Zvýšené riziko rozvoje PAS nebo symptomů podobných PAS bylo pozorováno při prenatální expozici ftalátům (Park *et al.*, 2015), butylparabenu (Hegazy, Ali and Elgoly, 2015) a BPA (Hansen *et al.*, 2021). Zjištění možné korelace mezi prenatální expozicí ED a poruchou autistického spektra přináší další pohled na environmentální faktory PAS.

4.3 Alzheimerova porucha

Alzheimerova choroba je nejčastější příčinou demence. Narušuje kognitivní schopnosti, myšlení, paměť a úsudek postiženého. Dvěma základními diagnostickými znaky Alzheimerovy choroby jsou amyloidní plaky a neurofibrilární klubka. Prenatální expozice BPA by mohla narušit expresi kandidátních genů asociovaných s Alzheimerovou chorobou (Sukjamnong *et al.*, 2020). BPA také narušuje neurozánětlivé a regulační sítě, o kterých je známo, že jsou ovlivněny patobiologií Alzheimerovy choroby. Mateřské expozice BPA narušuje expresi genů souvisejících s Alzheimerovou chorobou v hipokampu, ale i v placentární a fetálních mléčných žlázách (Sukjamnong *et al.*, 2020) Možné spojení mezi prenatální expozicí BPA a geny spojenými s Alzheimerovou chorobou podtrhuje důležitost dalšího výzkumu environmentálních faktorů jako potenciálních spouštěčů této choroby.

Studie naznačují, že by ED mohly přispět k prevalenci neurodegenerativních a psychiatrických onemocnění. Prezentovaný výzkum ukazuje, že prenatální expozice ED má potenciál ovlivnit vývoj mozku a vést ke kognitivním či psychiatrickým deficitům v pozdějším věku. Expozice bisfenolů, parabenů a ftalátům může vyvolat chování podobné úzkosti a depresi. Také se zdá, že ED mohou hrát roli v neurovývojových poruchách jako je PAS a ADHD. Studie indikují o spojitosti mezi expozicí ED a výskytem těchto poruch. Přesný mechanismus je však stále nejasný. Tyto poznatky zdůrazňují důležitost dalšího výzkumu v oblasti environmentálních faktorů a jejich vliv na neurologické a psychiatrické zdraví. Mohou také poskytnout základ pro rozvoj preventivních opatření, které by mohly minimalizovat expozici těmto látkám a snížit rizika spojené s nimi.

5. Závěr

Bakalářská práce byla psaná formou literární rešerše z relevantních zdrojů. Vzhledem k nedostatku české literatury na toto téma byly informace získávány ze zahraničních zdrojů.

Pro plné pochopení vlivu ED na lidské zdraví je nezbytné nejprve pochopit fungování endokrinního systému. V rámci této rešerše jsem se proto nejprve zaměřila na steroidní hormony a neurosteroidy, jejich metabolismus, signalizaci a hlavní receptory. Detailněji jsem probírala intracelulární estrogenové a androgenní receptory a membránové NMDA a GABA receptory. Zohlednila jsem především jejich klíčový vliv na kognici, paměť a chování prostřednictvím široké škály receptorů v mozku. Tyto receptory jsou pak primárním cílem ED.

V této práci jsem se zaměřila především na účinky a mechanismus účinku BPA, ftalátů a parabenů na funkci a vývoj mozku. Nejvíce studovaným ED v souvislosti s nervovou soustavou je BPA. BPA vykazuje estrogení i anti-estrogení účinky skrze jejich afinitu k ER a AR, také moduluje NMDAR a GABAR. Dále také studie naznačují, že BPA ovlivňuje morfologii a funkci buněk CNS a hormonální dráhy, což může mít zejména u samic za následek úzkostné chování a zhoršení paměti a učení. Studiích zabývajících se expozicí BPA v dospělosti je relativně málo, naznačují však významný vliv BPA na kognitivní funkci a chování.

Podtrhla jsem, že ftaláty, zejména DEHP, ovlivňují kromě ER a AR také AhR a dopaminoergní transmissi. Na úrovni regulace organismu ftaláty také ovlivňují osu hypotalamus-hypofýza-gonády. Toto narušení signalizace a hormonální regulace může negativně ovlivnit vývoj a funkci mozku. Důležité je zdůraznit vliv ftalátů na zánětlivou odpověď a apoptózu neuronů, což může vést k morfologickým změnám a následně k poruchám chování a kognitivnímu deficitu.

Studie obsažené v této rešerši naznačují, že parabeny ovlivňují hormonální rovnováhu (zejména hormony spojené s osou hypotalamus-hypofýza-nadledviny), což může mít dopad na fyziologické funkci. Behaviorální studie naznačují, že parabeny narušují zejména paměť a stresovou odpověď. Je však třeba poznamenat, že většina současných studií je prováděna na Danii pruhovaném, a proto zvláště v této oblasti jsou nutné další studie na vyšších obratlovcích.

V neposlední řadě jsem se zabývala vlivem ED na rozvoj psychiatrických a neurologických poruch. Animální i lidské studie podporují asociaci mezi expozicí ED a behaviorálními poruchami. Tyto účinky mohou být zvláště významné v prenatalním a raném postnatalním období. Navíc existují indikace, že ED mohou hrát v roli v rozvoji Alzheimerovy choroby.

Informace shrnuté v této rešerši zdůrazňují nutnost dalšího výzkumu v oblasti vlivu ED na CNS. Pro pochopení přesných mechanismů působení ED budou především potřeba další studie na vyšších obratlovcích, a následně lidské epidemiologické studie, které tyto poznatky podpoří. I přes omezené množství studií věnujících se tomuto tématu tyto výsledky implikují, že by měla být prohloubena preventivní opatření, která by minimalizovala expozici těmto látkám a snížila tak možná zdravotní rizika.

6. Zdroje

- Abbas, S. *et al.* (2010) 'Metabolism of parabens (4-hydroxybenzoic acid esters) by hepatic esterases and UDP-glucuronosyltransferases in man. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-10-RG-013>.
- Agís-Balboa, R.C. *et al.* (2006) 'Characterization of brain neurons that express enzymes mediating neurosteroid biosynthesis'. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606544103>.
- Al-Sweidi, S., Morissette, M. and Di Paolo, T. (2012) 'Effect of Oestrogen Receptors on Brain NMDA Receptors of 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine Mice'. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02349.x>.
- Amano, I. *et al.* (2018) 'Effects of Mild Perinatal Hypothyroidism on Cognitive Function of Adult Male Offspring'. <https://doi.org/10.1210/en.2017-03125>.
- Amara, I. *et al.* (2019) 'Di (2-ethylhexyl) phthalate induces cardiac disorders in BALB/c mice'. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04219-w>.
- *Amir, S. *et al.* (2021) 'Endocrine disruptors acting on estrogen and androgen pathways cause reproductive disorders through multiple mechanisms: A review'. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041464>.
- Aow, J., Dore, K. and Malinow, R. (2015) 'Conformational signaling required for synaptic plasticity by the NMDA receptor complex'. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520029112>.
- Arambula, S.E., Jima, D. and Patisaul, H.B. (2018) 'Prenatal bisphenol A (BPA) exposure alters the transcriptome of the neonate rat amygdala in a sex-specific manner: a CLARITY-BPA consortium study. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.10.005>.
- Axelstad, M. *et al.* (2018) 'EDC IMPACT: Reduced sperm counts in rats exposed to human relevant mixtures of endocrine disrupters'. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0307>.
- *Baio, J. *et al.* (2018) 'Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 Years - Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2014'. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6706a1>.
- Balaguer, P. *et al.* (2017) 'Structural and functional evidences for the interactions between nuclear hormone receptors and endocrine disruptors at low doses'. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2017.08.002>.
- Barkoski, J.M. *et al.* (2019) 'Prenatal phenol and paraben exposures in relation to child neurodevelopment including autism spectrum disorders in the MARBLES study'. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108719>.
- Bénac, N. *et al.* (2024) 'Non-canonical interplay between glutamatergic NMDA and dopamine receptors shapes synaptogenesis'. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44301-z>.

- Boero, G. *et al.* (2023) 'Deleterious Interaction between the Neurosteroid (3 α ,5 α)3-Hydroxypregnan-20-One (3 α ,5 α -THP) and the Mu-Opioid System Activation during Forced Swim Stress in Rats'.
<https://doi.org/10.3390/biom13081205>.
- Braun, J.M. *et al.* (2009) 'Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior'.
<https://doi.org/10.1289/ehp.0900979>.
- Braun, J.M. *et al.* (2014) 'Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: The HOME study'.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1307261>.
- Braun, J.M. *et al.* (2017) 'Prenatal phthalate, triclosan, and bisphenol A exposures and child visual-spatial abilities'. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.11.009>.
- Bruzzone, F. *et al.* (2010) 'Immunohistochemical localization and biological activity of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase and 5 α -reductase in the brain of the frog, *Rana esculenta*, during development'.
<https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2009.08.001>.
- Carbone, S. *et al.* (2019) 'Effect of di(2-ethylhexyl) phthalate on the neuroendocrine regulation of reproduction in adult male rats and its relationship to anxiogenic behavior: Participation of GABAergic system'.
<https://doi.org/10.1177/0960327118774868>.
- Charisiadis, P. *et al.* (2018) 'Possible obesogenic effects of bisphenols accumulation in the human brain'.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-26498-y>.
- Chi, Z.H. *et al.* (2024) 'Biomonitoring of bisphenol A (BPA) and bisphenol analogues in human milk from South Africa and Canada using a modified QuEChERS extraction method'.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123730>.
- Choi, I.S. *et al.* (2007) 'Multiple effects of bisphenol A, an endocrine disrupter, on GABAA receptors in acutely dissociated rat CA3 pyramidal neurons'. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2007.05.003>.
- Cooper, R. (2017) 'Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)'. <https://doi.org/10.5771/0943-7444-2017-8-668>.
- Corpechot, C. *et al.* (1981) 'Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain'.
<https://doi.org/10.1073/pnas.78.8.4704>.
- Czernych, R. *et al.* (2017) 'Characterization of estrogenic and androgenic activity of phthalates by the XenoScreen YES/YAS in vitro assay'. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.05.010>.

Dai, Y. *et al.* (2015) 'Effects of uterine and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate on spatial memory and NMDA receptor of hippocampus in mice'. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.03.008>.

Demontis, D. *et al.* (2019) 'Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder'. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>.

Dor, R. Ben *et al.* (2015) 'DHEA metabolism to the neurosteroid androsterone: A possible mechanism of DHEA's antidepressant action'. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3991-1>.

Do-Rego, J.L. *et al.* (2000) ' γ -aminobutyric acid, acting through γ -aminobutyric acid type A receptors, inhibits biosynthesis of neurosteroids in the frog hypothalamus'. <https://doi.org/10.1073/pnas.240269897>.

Eghan, K., Lee, S. and Kim, W.K. (2023) 'Cardio- and neuro-toxic effects of four parabens on *Daphnia magna*'. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115670>.

Eilam-Stock, T. *et al.* (2012) 'Bisphenol-A impairs memory and reduces dendritic spine density in adult male rats'. <https://doi.org/10.1037/a0025959>.

Engel, A. *et al.* (2017) 'Agonistic and antagonistic effects of phthalates and their urinary metabolites on the steroid hormone receptors ER α , ER β , and AR'. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.05.028>.

Engel, S.M. *et al.* (2009) 'Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort'. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.04.001>.

European Food Safety Authority. (2023). Bisphenol A. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol>

*Fabjan, E. *et al.* (2006) 'A category approach for reproductive effects of phthalates'. <https://doi.org/10.1080/10408440600894914>.

Fernández-Guasti, A. *et al.* (2000) 'Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus'. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(2000925\)425:3<422::aid-cne7>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1096-9861(2000925)425:3<422::aid-cne7>3.0.co;2-h).

Filova, B. *et al.* (2015) 'Effects of testosterone and estradiol on anxiety and depressive-like behavior via a non-genomic pathway'. <https://doi.org/10.1007/s12264-014-1510-8>.

Flores, A. *et al.* (2023) 'Bisphenol-A Neurotoxic Effects on Basal Forebrain Cholinergic Neurons In Vitro and In Vivo'. <https://doi.org/10.3390/biology12060782>.

Gatta, E. *et al.* (2021) 'Epigenetic Regulation of GABAergic Neurotransmission and Neurosteroid Biosynthesis in Alcohol Use Disorder'. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa073>.

Georgiou, P. *et al.* (2019) 'Sex-specific involvement of estrogen receptors in behavioral responses to stress and psychomotor activation'. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00081>.

Gerona, R.R. *et al.* (2013) 'Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central california population'. <https://doi.org/10.1021/es402764d>.

Gielen, J.E., Goujon, F.M. and Nebert, D.W. (1972) 'Genetic regulation of aryl hydrocarbon hydroxylase induction. II. Simple Mendelian expression in mouse tissues in vivo.'

Gonzalez, T.L. *et al.* (2018) 'Metabolites of n-butylparaben and iso-butylparaben exhibit estrogenic properties in MCF-7 and T47D human breast cancer cell lines'. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy063>.

Gore, A.C. *et al.* (2022) 'Prenatal Exposure to an EDC Mixture, NeuroMix: Effects on Brain, Behavior, and Stress Responsiveness in Rats'. <https://doi.org/10.3390/toxics10030122>.

*Gore, A.C., Krishnan, K. and Reilly, M.P. (2019) 'Endocrine-disrupting chemicals: Effects on neuroendocrine systems and the neurobiology of social behavior'. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.11.006>.

Grohs, M.N. *et al.* (2019) 'Prenatal maternal and childhood bisphenol a exposure and brain structure and behavior of young children'. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0528-9>.

Guerra, M.T. *et al.* (2017) 'Maternal exposure to butyl paraben impairs testicular structure and sperm quality on male rats'. <https://doi.org/10.1002/tox.22323>.

Hansen, J.B. *et al.* (2021) 'Prenatal exposure to bisphenol A and autistic- and ADHD-related symptoms in children aged 2 and 5 years from the Odense Child Cohort'. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00709-y>.

Hasegawa, Y. *et al.* (2015) 'Estradiol rapidly modulates synaptic plasticity of hippocampal neurons: Involvement of kinase networks'. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.056>.

Hatcher, K.M. *et al.* (2019) 'Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate transgenerationally alters anxiety-like behavior and amygdala gene expression in adult male and female mice'. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.04.018>.

Hauser, R. and Calafat, A.M. (2005) 'Phthalates and human health'. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.017590>.

Hegazy, H.G., Ali, E.H.A. and Elgoly, A.H.M. (2015) 'Interplay between pro-inflammatory cytokines and brain oxidative stress biomarkers: Evidence of parallels between butyl paraben intoxication and the valproic acid brain physiopathology in autism rat model'. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.027>.

Holst, J.P. *et al.* (2004) 'Steroid hormones: Relevance and measurement in the clinical laboratory'. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2004.01.004>.

Holubova, K. *et al.* (2021) 'Pitfalls of nmda receptor modulation by neuroactive steroids. The effect of positive and negative modulation of nmda receptors in an animal model of schizophrenia'. <https://doi.org/10.3390/biom11071026>.

- Hosie, A.M. *et al.* (2006) 'Endogenous neurosteroids regulate GABAA receptors through two discrete transmembrane sites'. <https://doi.org/10.1038/nature05324>.
- Howdeshell, K.L. *et al.* (2003) 'Bisphenol A is released from used polycarbonate animal cages into water at room temperature'. <https://doi.org/10.1289/ehp.5993>.
- Hu, C. *et al.* (2023) 'Exposure to methylparaben at environmentally realistic concentrations significantly impairs neuronal health in adult zebrafish'. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2022.07.012>.
- Hu, F. *et al.* (2017) 'Bisphenol A Impairs Synaptic Plasticity by Both Pre- and Postsynaptic Mechanisms'. <https://doi.org/10.1002/adv.201600493>.
- Hu, L. *et al.* (2023) 'Exposure to bisphenols, parabens and phthalates during pregnancy and postpartum anxiety and depression symptoms: Evidence from women with twin pregnancies'. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115248>.
- Huang, H. Bin *et al.* (2019) 'Prenatal and childhood exposure to phthalate diesters and neurobehavioral development in a 15-year follow-up birth cohort study'. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.029>.
- Huang, X., Cang, X. and Liu, J. (2019) 'Molecular mechanism of Bisphenol A on androgen receptor antagonism'. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104621>.
- Huang, Y. *et al.* (2023) 'Global, regional, and national burden of neurological disorders in 204 countries and territories worldwide'. <https://doi.org/10.7189/JOGH.13.04160>.
- Hyun, S.A. *et al.* (2022) 'Bisphenol-A impairs synaptic formation and function by RGS4-mediated regulation of BDNF signaling in the cerebral cortex'. <https://doi.org/10.1242/dmm.049177>.
- İnkaya, E.N. and Barlas, N. (2022) 'Investigation of combined effects of propyl paraben and methyl paraben on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in male rats'. <https://doi.org/10.1177/07482337221117652>.
- Iwamoto, M. *et al.* (2021) 'Bisphenol a derivatives act as novel coactivator-binding inhibitors for estrogen receptor β '. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101173>.
- Jacobson, M.H. *et al.* (2021) 'Prenatal Exposure to Bisphenols and Phthalates and Postpartum Depression: The Role of Neurosteroid Hormone Disruption'. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab199>.
- Jiang, Y. *et al.* (2019) 'Prenatal exposure to benzophenones, parabens and triclosan and neurocognitive development at 2 years'. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.023>.
- Jonkers, N. *et al.* (2009) 'Mass flows of endocrine disruptors in the Glatt River during varying weather conditions'. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.11.029>.

- Jovanovic, H. *et al.* (2015) 'Effects of estrogen and testosterone treatment on serotonin transporter binding in the brain of surgically postmenopausal women - a PET study'. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.003>.
- Kim, J.I. *et al.* (2017) 'The effects of maternal and children phthalate exposure on the neurocognitive function of 6-year-old children'. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.04.003>.
- Kim, J.L. *et al.* (2022) 'Chronic exposure to butyl-paraben causes photosensitivity disruption and memory impairment in adult zebrafish'. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2022.106279>.
- Kim, M.E. *et al.* (2011) 'Exposure to bisphenol A appears to impair hippocampal neurogenesis and spatial learning and memory'. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.09.017>.
- Kostakis, E. *et al.* (2013) 'The neuroactive steroid pregnenolone sulfate stimulates trafficking of functional N-methyl D-aspartate receptors to the cell surface via a noncanonical, G protein, and Ca²⁺-dependent mechanism'. <https://doi.org/10.1124/mol.113.085696>.
- Kougias, D.G. *et al.* (2018) 'Perinatal exposure to an environmentally relevant mixture of phthalates results in a lower number of neurons and synapses in the medial prefrontal cortex and decreased cognitive flexibility in adult male and female rats'. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0607-18.2018>.
- Krausova, B.H. *et al.* (2020) 'Site of action of brain neurosteroid pregnenolone sulfate at the N-methyl-D-aspartate receptor'. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3010-19.2020>.
- Kuiper, G.G.J.M. *et al.* (1998) 'Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β '. <https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216>.
- Kuwahara, R. *et al.* (2014) 'Bisphenol A does not affect memory performance in adult male rats'. <https://doi.org/10.1007/s10571-013-0017-6>.
- Lacreuse, A. *et al.* (2012) 'Short-term testosterone manipulations modulate visual recognition memory and some aspects of emotional reactivity in male rhesus monkeys'. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.02.008>.
- Lai, C.L.E. *et al.* (2017) 'Meta-analysis of neuropsychological measures of executive functioning in children and adolescents with high-functioning autism spectrum disorder'. <https://doi.org/10.1002/aur.1723>.
- Law Smith, M.J. *et al.* (2012) 'Maternal tendencies in women are associated with estrogen levels and facial femininity'. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.09.005>.
- Lee, J. *et al.* (2018) 'Bisphenol A distribution in serum, urine, placenta, breast milk, and umbilical cord serum in a birth panel of mother–neonate pairs'. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.042>.

Lévesque, M. *et al.* (2017) 'Allopregnanolone decreases interictal spiking and fast ripples in an animal model of mesial temporal lobe epilepsy'. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.04.020>.

Li, D.K. *et al.* (2010) 'Relationship between urine bisphenol-A Level and declining male sexual function'. <https://doi.org/10.2164/jandrol.110.010413>.

Li, X.J. *et al.* (2013) 'Neurotoxicity of dibutyl phthalate in brain development following perinatal exposure: A study in rats'. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.05.001>.

Liang, J., Liu, Q.S., *et al.* (2023) 'Studying paraben-induced estrogen receptor- and steroid hormone-related endocrine disruption effects via multi-level approaches'. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161793>.

Liang, J., Yang, X., *et al.* (2023) 'The perturbation of parabens on the neuroendocrine system in zebrafish larvae'. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163593>.

Lin, H. *et al.* (2015) 'In utero exposure to diethylhexyl phthalate affects rat brain development: A behavioral and genomic approach'. <https://doi.org/10.3390/ijerph121113696>.

Lite, C. *et al.* (2022) 'Embryonic exposure to butylparaben and propylparaben induced developmental toxicity and triggered anxiety-like neurobehavioral response associated with oxidative stress and apoptosis in the head of zebrafish larvae'. <https://doi.org/10.1002/tox.23545>.

Liu, T. *et al.* (2014) 'Effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on the hypothalamus-pituitary-ovarian axis in adult female rats'. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.03.006>.

Liu, W. *et al.* (2019) 'Parabens exposure in early pregnancy and gestational diabetes mellitus'. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.040>.

*Lloyd-Evans, E. and Waller-Evans, H. (2020) 'Biosynthesis and signalling functions of central and peripheral nervous system neurosteroids in health and disease'. <https://doi.org/10.1042/EBC20200043>.

Lucchi, C. *et al.* (2023) 'Human Microglia Synthesize Neurosteroids to Cope with Rotenone-Induced Oxidative Stress'. <https://doi.org/10.3390/antiox12040963>.

Ma, F. (2021) 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5)'. https://doi.org/10.1007/978-3-030-22009-9_419.

Ma, P. *et al.* (2015) 'Cognitive deficits and anxiety induced by diisononyl phthalate in mice and the neuroprotective effects of melatonin'. <https://doi.org/10.1038/srep14676>.

Ma, X.F. *et al.* (2015) 'IKK β /NF- κ B mediated the low doses of bisphenol A induced migration of cervical cancer cells'. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.03.010>.

Main, K.M. *et al.* (2006) 'Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age'. <https://doi.org/10.1289/ehp.8075>.

Markham, D.A. *et al.* (2010) 'Development of a method for the determination of bisphenol a at trace concentrations in human blood and urine and elucidation of factors influencing method accuracy and sensitivity'. <https://doi.org/10.1093/jat/34.6.293>.

Mata, K.M. *et al.* (2015) 'Adaptive increases in expression and vasodilator activity of estrogen receptor subtypes in a blood vessel-specific pattern during pregnancy'. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00532.2015>.

McCarthy, M. (2018) 'How to Study the Origins of Sex Differences in Brain and Behavior', *Sex Differences in the Brain: Balancing Sex in Preclinical Research* [Preprint].

McGuire, N.L. and Bentley, G.E. (2010) 'A functional neuropeptide system in vertebrate gonads: Gonadotropin-inhibitory hormone and its receptor in testes of field-caught house sparrow (*Passer domesticus*)'. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2010.01.010>.

Merola, C. *et al.* (2021) 'Behavioural effects of early-life exposure to parabens in zebrafish larvae'. <https://doi.org/10.1002/jat.4171>.

*La Merrill, M.A. *et al.* (2020) 'Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification'. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>.

Miodovnik, A. *et al.* (2011) 'Endocrine disruptors and childhood social impairment'. <https://doi.org/10.1016/j.jneuro.2010.12.009>.

Miyatake, M. *et al.* (2006) 'Dynamic changes in dopaminergic neurotransmission induced by a low concentration of bisphenol-A in neurones and astrocytes'. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01434.x>.

Mizuo, K. *et al.* (2004) 'Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A affects the morphine-induced rewarding effect and hyperlocomotion in mice'. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.11.027>.

*Montjean, D. *et al.* (2022) 'Impact of Endocrine Disruptors upon Non-Genetic Inheritance'. <https://doi.org/10.3390/ijms23063350>.

Myridakis, A. *et al.* (2015) 'Phthalate esters, parabens and bisphenol-A exposure among mothers and their children in Greece (Rhea cohort)'. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.05.014>.

Nakamura, K. *et al.* (2006) 'Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A'. <https://doi.org/10.1002/jnr.21020>.

Nishihama, Y. *et al.* (2016) 'Association between paraben exposure and menstrual cycle in female university students in Japan'. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.05.010>.

Nyan, N. M. *et al.* (2024). 'Neurodevelopmental effects of prenatal Bisphenol A exposure on the role of microRNA regulating NMDA receptor subunit in the male rat hippocampus'.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2024.114546>.

*Nugent, B.M., Schwarz, J.M. and McCarthy, M.M. (2011) 'Hormonally mediated epigenetic changes to steroid receptors in the developing brain: Implications for sexual differentiation'.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.08.009>.

Park, S. *et al.* (2015) 'Association between phthalates and externalizing behaviors and cortical thickness in children with attention deficit hyperactivity disorder'. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002694>.

Pelch, K.E. *et al.* (2019) 'Characterization of Estrogenic and Androgenic Activities for Bisphenol A-like Chemicals (BPs): In Vitro Estrogen and Androgen Receptors Transcriptional Activation, Gene Regulation, and Binding Profiles'. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz173>.

Perera, F. *et al.* (2016) 'Bisphenol A exposure and symptoms of anxiety and depression among inner city children at 10–12 years of age'. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.028>.

Petrovska, S. *et al.* (2022) 'The ESTROGEN-MECHANISM OF NEUROPROTECTION'.
<https://doi.org/10.55302/jms2253104p>.

Phulera, S. *et al.* (2018) 'Cryo-EM structure of the benzodiazepine-sensitive $\alpha 1\beta 1\gamma 2\delta$ tri-heteromeric GABAA receptor in complex with GABA'. <https://doi.org/10.7554/eLife.39383>.

Picot, M. *et al.* (2014) 'Vulnerability of the neural circuitry underlying sexual behavior to chronic adult exposure to oral bisphenol A in male mice'. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1639>.

Pierce, S.R. *et al.* (2022) 'The Sulfated Steroids Pregnenolone Sulfate and Dehydroepiandrosterone Sulfate Inhibit the $\alpha 1\beta 3\gamma 2\delta$ GABAA Receptor by Stabilizing a Novel Nonconducting State'.
[://doi.org/10.1124/molpharm.121.000385](https://doi.org/10.1124/molpharm.121.000385).

Pinard, A., Seddik, R. and Bettler, B. (2010) 'GABA B receptors. Physiological functions and mechanisms of diversity'. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(10\)58010-4](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(10)58010-4).

Pinna, G. (2018) 'Biomarkers for PTSD at the interface of the endocannabinoid and neurosteroid axis'.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00482>.

Pinto, C. *et al.* (2019) 'Differential activity of BPA, BPAF and BPC on zebrafish estrogen receptors in vitro and in vivo'. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114709>.

- Pocar, P. *et al.* (2012) 'Exposure to di(2-ethyl-hexyl) phthalate (DEHP) in Utero and during lactation causes long-term pituitary-gonadal axis disruption in male and female mouse offspring'. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1450>.
- Pop, A. *et al.* (2016) 'Individual and combined in vitro (anti)androgenic effects of certain food additives and cosmetic preservatives'. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.01.012>.
- Premoli, I. *et al.* (2017) 'The impact of GABAergic drugs on TMS-induced brain oscillations in human motor cortex'. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.023>.
- Qin, H. and Powell-Coffman, J.A. (2004) 'The *Caenorhabditis elegans* aryl hydrocarbon receptor, AHR-1, regulates neuronal development'. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.02.004>.
- Rabinowitz, A. *et al.* (2014) 'The neurosteroid allopregnanolone impairs object memory and contextual fear memory in male C57BL/6J mice'. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.05.005>.
- Raynaud, J. and Schradin, C. (2014) 'Experimental increase of testosterone increases boldness and decreases anxiety in male African striped mouse helpers'. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.02.005>.
- Reddy, D.S. (2010) 'Neurosteroids. Endogenous role in the human brain and therapeutic potentials'. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7>.
- Reddy, D.S. (2018) 'GABA-A Receptors Mediate Tonic Inhibition and Neurosteroid Sensitivity in the Brain'. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.12.001>.
- Reddy, D.S. and Bakshi, K. (2019) 'Neurosteroids: Biosynthesis, Molecular Mechanisms, and Neurophysiological Functions in the Human Brain'. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813814-4.00004-3>.
- Ren, W. qiang *et al.* (2023) 'Subchronic exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) elicits blood–brain barrier dysfunction and neuroinflammation in male C57BL/6J mice'. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2023.153650>.
- Rothhammer, V. *et al.* (2016) 'Type i interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor'. <https://doi.org/10.1038/nm.4106>.
- Seralini, G.E. and Jungers, G. (2021) 'Endocrine disruptors also function as nervous disruptors and can be renamed endocrine and nervous disruptors (ENDs)'. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.07.014>.
- Simoncini, T. *et al.* (2004) 'Genomic and non-genomic effects of estrogens on endothelial cells'. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2004.05.009>.

Smith, C.A., MacDonald, A. and Holahan, M.R. (2011) 'Acute postnatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate adversely impacts hippocampal development in the male rat'.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.082>.

Sperling, M.R., Klein, P. and Tsai, J. (2017) 'Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of ganaxolone as add-on therapy in adults with uncontrolled partial-onset seizures'.

<https://doi.org/10.1111/epi.13705>.

Stahlhut, R.W., Welshons, W. V. and Swan, S.H. (2009) 'Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both'. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800376>.

Subramani, B. *et al.* (2023) 'The Association of Bisphenol A and Parabens Exposure and Oxidative Stress in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents'. <https://doi.org/10.1007/s12403-023-00561-0>.

Sukjamnong, S. *et al.* (2020) 'Prenatal exposure to bisphenol A alters the transcriptome-interactome profiles of genes associated with Alzheimer's disease in the offspring hippocampus'. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65229-0>.

Sun, X.Y. *et al.* (2016) 'Extrasynaptic NMDA receptor-induced tau overexpression mediates neuronal death through suppressing survival signaling ERK phosphorylation'. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.329>.

Surén, P. *et al.* (2012) 'Autism spectrum disorder, ADHD, epilepsy, and cerebral palsy in Norwegian children'. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3217>.

Tat, Q.L. *et al.* (2020) 'Preemptive analgesic effect of intrathecal applications of neuroactive steroids in a rodent model of post-surgical pain: Evidence for the role of t-type calcium channels'.

<https://doi.org/10.3390/cells9122674>.

Taxvig, C. *et al.* (2008) 'Do parabens have the ability to interfere with steroidogenesis?'

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn148>.

Toyama, R. *et al.* (2009) 'Transcriptome analysis of the zebrafish pineal gland'.

<https://doi.org/10.1002/dvdy.21988>.

Tsai, C.S. *et al.* (2020) 'Phthalates, para-hydroxybenzoic acids, bisphenol-a, and gonadal hormones' effects on susceptibility to attention-deficit/hyperactivity disorder'. <https://doi.org/10.3390/toxics8030057>.

*Volianskis, A. *et al.* (2015) 'Long-term potentiation and the role of N-methyl-D-aspartate receptors'.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.01.016>.

Vyklicky, V. *et al.* (2015) 'Block of NMDA receptor channels by endogenous neurosteroids: Implications for the agonist induced conformational states of the channel vestibule'. <https://doi.org/10.1038/srep10935>.

Wang, B. *et al.* (2019) 'Urinary bisphenol A concentration and glucose homeostasis in non-diabetic adults: a repeated-measures, longitudinal study'. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4898-x>.

Wang, H. *et al.* (2019) 'Bisphenol-A induces neurodegeneration through disturbance of intracellular calcium homeostasis in human embryonic stem cells-derived cortical neurons'. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.099>.

Wang, R. *et al.* (2023) 'Dysfunction of the medial prefrontal cortex contributes to BPA-induced depression- and anxiety-like behavior in mice'. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115034>.

Wang, R., Xu, X. and Zhu, Q. (2016) 'Pubertal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate influences social behavior and dopamine receptor D2 of adult female mice'. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.062>.

Wang, Z. *et al.* (2020) 'Fetal bisphenol-a induced changes in murine behavior and brain gene expression persisted in adult-aged offspring'. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa164>.

Whyatt, R.M. *et al.* (2012) 'Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age'. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103705>.

Wilson, C.M. and Mcphaul, M.J. (1994) 'A and B forms of the androgen receptor are present in human genital skin fibroblasts'. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.4.1234>.

Wójtowicz, A.K. *et al.* (2019) 'The Action of Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) in Mouse Cerebral Cells Involves an Impairment in Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) Signaling'. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9946-7>.

Wolstenholme, J.T. *et al.* (2011) 'Gestational exposure to low dose bisphenol a alters social behavior in juvenile mice'. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025448>.

Wu, A.H. *et al.* (2021) 'Risk of breast cancer and prediagnostic urinary excretion of bisphenol A, triclosan and parabens: The Multiethnic Cohort Study'. <https://doi.org/10.1002/ijc.33692>.

Xu, X. *et al.* (2010) 'Bisphenol-A rapidly promotes dynamic changes in hippocampal dendritic morphology through estrogen receptor-mediated pathway by concomitant phosphorylation of NMDA receptor subunit NR2B'. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.09.007>.

Xu, X. *et al.* (2011) 'Bisphenol-A rapidly enhanced passive avoidance memory and phosphorylation of NMDA receptor subunits in hippocampus of young rats'. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.06.022>.

Xu, X. *et al.* (2013) 'Perinatal exposure to bisphenol-A inhibits synaptogenesis and affects the synaptic morphological development in offspring male mice'. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.12.065>.

- Xu, X. *et al.* (2015) 'Sex-specific effects of long-term exposure to bisphenol-A on anxiety- and depression-like behaviors in adult mice'. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.07.021>.
- Xu, Y. *et al.* (2007) 'Di-(2-ethylhexyl)-phthalate affects lipid profiling in fetal rat brain upon maternal exposure'. <https://doi.org/10.1007/s00204-006-0143-8>.
- Yin, N. *et al.* (2015) 'Assessment of Bisphenol A (BPA) neurotoxicity in vitro with mouse embryonic stem cells'. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2015.06.004>.
- Yu, Z. *et al.* (2019) 'A photoreactive analog of allopregnanolone enables identification of steroid-binding sites in a nicotinic acetylcholine receptor'. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.007172>.
- Zarei, F. *et al.* (2023) 'Activation of androgen receptors alters hippocampal synaptic plasticity and memory retention through modulation of L-type calcium channels'. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121155>.
- Zhao, K. *et al.* (2014) 'Hydrogen sulfide represses androgen receptor transactivation by targeting at the second zinc finger module'. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.559518>.
- Zhou, Q. *et al.* (2018) 'A novel air-assisted liquid-liquid microextraction based on in-situ phase separation for the HPLC determination of bisphenols migration from disposable lunch boxes to contacting water'. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.06.072>.
- Zhu, X. *et al.* (2019) 'Cerebroprotection by progesterone following ischemic stroke: Multiple effects and role of the neural progesterone receptors'. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.07.014>.
- Zhu, Y. duo *et al.* (2018) 'Prenatal phthalate exposure and placental size and shape at birth: A birth cohort study'. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.09.012>.
- Zhu, Y. duo *et al.* (2022) 'Effect of the phthalates exposure on sex steroid hormones in the US population'. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113203>.