



Zemědělská
fakulta
Faculty
of Agriculture

Jihočeská univerzita
v Českých Budějovicích
University of South Bohemia
in České Budějovice

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH **ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA**

Katedra zootechnických věd

Bakalářská práce

Dopad různé alimentární expozice bisfenolu na játra potkanů

Autorka práce: Kateřina Labudová

Vedoucí práce: Ing. Roman Konečný, PhD.

České Budějovice
2021

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem autorem této kvalifikační práce a že jsem ji vypracovala pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu použitých zdrojů.

V Českých Budějovicích dne

.....

Podpis

Abstrakt

Bisfenol S (BPS) je organická sloučenina, která se v průmyslové výrobě hojně využívá jako náhrada bisfenolu A (BPA), u kterého byly prokázány negativní dopady na lidský organismus, a došlo tedy k jeho výrazné regulaci. S postupujícím časem se však ukazují rovněž negativní vlastnosti BPS, a to zejména na endokrinní a reprodukční systém. Játra jsou orgán, ve kterém probíhá detoxikace xenobiotik a tedy i BPS a BPA.

Cílem bakalářské práce bylo ověřit, zda desetitýdenní orální expozice BPS (4 µg, 50 µg, 100 mg/kg živé hmotnosti/den) a BPA (100 mg/kg živé hmotnosti/den) povede k negativnímu dopadu na tělesnou hmotnost, přírůstek, morfologickou stavbu a hmotnost jater, koncentraci triacylglycerolů, cholesterolu, celkové bílkoviny, močoviny a aktivitu alkalické fosfatázy v krevním séru. Do experimentu bylo zařazeno 24 potkanů. BPA a BPS byly podávány denně žaludeční sondou ve slunečnicovém oleji.

Výsledky našeho výzkumu jednoznačně neprokázaly negativní vliv BPS a BPA u potkanů na tělesnou hmotnost, absolutní přírůstek, absolutní a relativní hmotnost jater potkanů. Nebyly prokázány ani histopatologické změny jater potkanů. Naopak pozměněny byly biochemické parametry oproti kontrolní skupině. Zaznamenán byl pokles koncentrace triacylglycerolů, celkové bílkoviny, močoviny, aktivity alkalické fosfatázy, a naopak vzestup byl zaznamenán u koncentrace cholesterolu v krevním séru. U skupiny potkanů exponovaných dávkou 50 µg/kg živé hmotnosti/den jsme pozorovali nejvyšší vzestup, respektive nejnižší pokles biochemických parametrů. Expoziční dávka 100 mg BPS a BPA v našem experimentu nezpůsobila histopatologické změny jater ani změnu biochemických parametrů dle předpokládané hypotézy. Možné vysvětlení by mohlo být dáno nosičem, za který byl použit slunečnicový olej s přirozeným obsahem antioxidantů.

Klíčová slova: potkan, bisfenol A, bisfenol S, játra, histologie, biochemie

Abstract

Bisphenol S (BPS) is an organic compound widely used in industrial production as a substitute for bisphenol A (BPA) for which negative impacts on the human body have been demonstrated and have therefore been significantly regulated. However, as time progresses, the negative properties of BPS are also shown, especially for the endocrine and reproductive systems. The liver is an organ in which xenobiotics are detoxified and thus BPS and BPA. The aim of the bachelor thesis was to verify whether 10-week oral exposure to BPS (4 µg, 50 µg, 100 mg/kg bw/day) and BPA (100 mg/kg bw/day) will lead to a negative impact on body weight, weight gain, weight and morphological liver structure and on the concentration of triglycerides, cholesterol, total white-vinas, urea and alkaline phosphatase activity in blood serum. The experiment involved 24 rats. BPA and BPS were administered daily by gastric tube in sunflower oil.

The results of our research clearly did not show a negative effect of BPS and BPA in rats on body weight, absolute gain, absolute and relative liver weight in rats. There was also no evidence of histopathological changes in rat liver. In contrast, bio-chemical parameters were altered compared to the control group. Decreases in triglycerides, total protein content, urea, alkaline phosphatase activity and increases in serum cholesterol were noted. In the 50 µg/kg body weight/day group of rats, the highest and lowest decreases in biochemical parameters were observed, respectively. The exposure dose of 100 mg BPS and BPA in our experiment did not cause liver histopathological changes or changes in biochemical parameters according to the hypothesis. A possible explanation could be given by the carrier for which sunflower oil with natural antioxidant content was used.

Keywords: rat, Bisphenol A, Bisphenol S, liver, histology, biochemistry

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat vedoucímu mé bakalářské práce, Ing. Romanovi Konečnému, Ph. D., za ochotu, trpělivost, cenné rady a veškerou pomoc, kterou mi při zpracování práce poskytoval.

Obsah

Úvod.....	8
1 Literární rešerše.....	9
1.1 Endokrinní disruptory.....	9
1.1.1 Příklady endokrinních disruptorů.....	9
1.1.2 Mechanismy působení.....	10
1.2 Bisfenoly	13
1.2.1 Bisfenol A	14
1.2.2 Bisfenol S	16
1.3 Trávicí soustava potkana	17
1.3.1 Játra	21
2 Materiál a metody	27
2.1 Experimentální zvířata	27
2.2 Odběr vzorků	28
2.3 Histologické zpracování vzorků a analýza histologických řezů	28
2.4 Biochemická analýza.....	31
3 Výsledky a diskuse.....	32
3.1 Tělesná hmotnost a hmotnost jater	33
3.2 Biochemická analýza.....	35
3.2.1 Koncentrace triacylglycerolů v krevním séru	35
3.2.2 Koncentrace cholesterolu v krevním séru	36
3.2.3 Koncentrace celkové bílkoviny v krevním séru.....	36
3.2.4 Koncentrace močoviny v krevním séru.....	37
3.2.5 Aktivita alkalické fosfatázy.....	38
3.2.6 Histologické změny jater.....	39
Závěr	42
4 Seznam použité literatury.....	43

Seznam obrázků	50
Seznam tabulek	51
Seznam použitých zkratk.....	52

Úvod

Plast se stal široce využívaným materiálem, bez kterého je těžké si dnes představit fungovat. Plasty nás všudypřítomně obklopují a stále více častěji se lidskou aktivitou dostávají do přírody, kde kontaminují naše životního prostředí. Jednou ze složek plastů je bisfenol A (BPA), který poskytuje plastům vhodné technologicko-fyzikální vlastnosti. Později se u bisfenolu A prokázaly endokrinně disruptivní účinky, a tak se jako alternativní náhrada začal využívat jeho analog bisfenol S (BPS). Dnešní studie již prokazatelně potvrdily, že ani tato látka není bezpečná a ovlivňuje metabolismus živočichů podobně jako BPA. BPS je současně velmi diskutovanou látkou, pro kterou není stanovena zákonná regulace. Běžně se využívá v řadě spotřebního zboží a také ve výrobcích označovaných jako „BPA free“.

Cílem bakalářské práce bylo vyhodnotit dopad desetitýdenní orální expozice různých dávek BPS a BPA na tělesnou hmotnost, absolutní a relativní hmotnost jater, morfologickou stavbu jater a na vybrané biochemické parametry laboratorních potkanů.

1 Literární rešerše

1.1 Endokrinní disruptory

Endokrinní disruptory (ECD) jsou chemické látky, které se vyskytují v životním prostředí v přírodní i syntetické formě. Existuje celá řada jejich podob jako jsou přírodní a syntetické hormony, jsou součástí rostlin a pesticidů, využívají se také při výrobě plastických hmot a nejrůznějších konzumních výrobků. Většina z nich má velmi dlouhou dobu degradace a působí tedy dlouhodobě (Hrubá, 2009).

ECD získaly svůj název na základě negativního dopadu na endokrinní systém lidí a zvířat (*disrupt* – narušit) (Petrie et al., 2015). *National Institutes of Health* (NIH) definuje ECD jako látky zasahující do endokrinního systému lidí a zvířat, které způsobují nežádoucí vývojové, reprodukční, neurologické a imunologické vady. Endokrinní disrupce má za následek funkční změny, které mohou dále vést k poškození organismu (Najmanová, 2013). La Merrill et al. (2019) uvádí také možné účinky ECD na vznik rakoviny, kognitivního deficitu a obezity. U endokrinních disruptorů neplatí předpoklad, že u podané látky se projeví účinek pouze pokud koncentrace přesáhne určitou mez. Limitní hodnota, pod kterou se nevyskytují žádné účinky se nazývá NOAEL (*No Observable Adverse Effect Level*). ECD tak narušují hormonální signální systém i při podání dávky o koncentraci pod touto hodnotou (Senjen a Azoulay, 2008).

Projev účinků ovlivňuje také působení v jednotlivých etapách života, které se následně mohou projevit jako několik onemocnění. Tedy vystavení ECD v dospělosti může být kompenzováno homeostatickými mechanismy organismu, zatímco při intrauteriním vývoji nebo v průběhu dětství může způsobit trvalé změny funkce nebo změnu citlivosti receptorů na signály. Také byla prokázána migrace projevů endokrinních disruptorů napříč jednotlivými endokrinními systémy (Hrubá, 2009).

1.1.1 Příklady endokrinních disruptorů

- Bisfenol A – používá se při výrobě plastů, epoxidových pryskyřic, barev, termopapírů atd., je regulován normami
- Diethylstilbestrol (DES) – dříve se používal při graviditě jako protipotratový lék, později u něj byly zjištěny teratogenní účinky, využíval se při léčbě karcinomu prostaty a k chemické kastraci mužů

- Dichlorodifenyltrichlorethan (DDT) – je látka s estrogenními účinky, dnes se již nevyrábí, ale některé africké země ho stále používají jako insekticid a slouží k prevenci malárie
- Dichlorodifenyl-dichloroethylen (DDE) – je metabolitem DDT, uvolňoval se z insekticidů a hromadil se v životním prostředí, dnes je jeho výroba zakázána
- Di (2-ethylhexyl) ftalát (DEHP) – způsobuje reprodukční a vývojové poškození, dříve se využíval jako změkčovač při výrobě PVC a kosmetiky
- Kyselina methoxyoctová – je metabolit rozpouštědla, který se v současnosti využívá v malířském a elektronickém průmyslu
- Chloristan – dnes se používá jako součást raketových pohonných látek, zápalak, výbušnin, ohňostrojů, hnojiv a airbagů, je schválen pro styk s potravinami, které společně s pitnou vodou kontaminuje
- Polychlorované bifenyly (PCBs) – třída s více než dvěma sty perzistujícími chemikáliemi, dříve se využívaly jako součást pesticidů, i přes jejich zakázané používání, dnes stále kontaminují životní prostředí a způsobují poruchy kognitivního vývoje
- Polybromované difenylethery (PBDEs) – skupina látek zpomalující nebo zabraňující hoření, využívají se jako součást textilních a plastových výrobků, barev, matrací, jejich chemická podobnost k thyroxinu (T4) zasahuje do syntézy hormonů štítné žlázy (Calsolaro et al., 2017; La Merrill et al., 2019)

1.1.2 Mechanismy působení

U ECD bylo prokázáno, že v organismu působí různými mechanismy (Hrubá, 2009), které La Merrill et al. (2019) popisuje následujícím způsobem (Obrázek 1-1).

1. Interakce anebo aktivace hormonálních receptorů

Účinek hormonů je zpravidla zprostředkován vazbou na specifický receptor, respektive receptory. Nedostatečná vazba či aktivace receptoru mohou vyvolat negativní biologické účinky. Například DDT aktivují estrogenní receptory a tím stimulují proliferaci (La Merrill et al., 2019).

2. Kompetice s hormonálními receptory

EDC svojí vazbou na příslušné endokrinní receptory inhibují anebo blokují funkci endogenních hormonů. Přestože se EDC mohou vázat na membránové

a cytoplazmatické receptory, působí převážně jako antagonisté jaderných endokrinních receptorů. Do této skupiny patří například organochloridové pesticidy, které inhibují vazbu androgenu na androgenový receptor a inhibují androgen-dependentní transaktivaci. Tímto principem se během vývoje plodu samčího pohlaví může trvale poškodit jeho genitální trakt (La Merrill et al., 2019).

3. Regulace exprese hormonálních receptorů

U EDC bylo prokázáno, že mohou regulovat expresi, internalizaci a degradaci hormonálních receptorů. Například di (2-ethylhexyl) ftalát snižuje expresi mineralokortikoidního receptoru (MR) ve varlatech a DDT zamezuje internalizaci receptoru pro thyreotropní hormon (TSH) (Martinez-Arguelles et al., 2009; Picchiatti et al., 2009). MR za fyziologických podmínek slouží jako pozitivní modulátor biosyntézy testosteronu. BPA mění zase expresi estrogenových receptorů (Xu et al., 2014).

4. V cílových buňkách zasahují do signální transdukce

Vazba hormonu na receptor spouští řadu specifických vnitrobuněčných reakcí, které jsou závislé na typu receptoru a specifitě cílových buněk (Hrubá, 2009). U některých EDC bylo prokázáno narušení signální transdukce jak membránových, tak intracelulárních receptorů. Například BPA a methylbenzylidenkafr, používaný v ultrazvukových filtrech, zvyšují expresi koaktivátoru steroidních hormonů (SRC1) (La Merrill et al., 2019).

5. Indukce epigenetické modifikace v endokrinních a cílových buňkách

Hormony mohou mít trvalé účinky pomocí modifikací epigenetických procesů, a to hlavně při vývoji a diferenciaci. Především modifikace DNA, histonů a nekódujících úseků RNA. EDC mohou zasahovat do schopnosti hormonů indukovat tyto epigenetické změny. Například di (2-ethylhexyl) ftalát nevhodně demetyluje DNA MR ve varlatech (La Merrill et al., 2019).

6. Narušují syntézu hormonů

Syntézu hormonů regulují vnitřní a zpětnovazebné mechanismy (Jelínek a Koudela, 2003). Například k syntéze hormonů štítné žlázy (TH) je nezbytný

jód, aktivace TSH receptoru, enzym thyroidní peroxidáza, exprese natrium jodidového symportéru (NIS). Do syntézy TH zasahuje chloristan tím, že blokuje vychytávání jódu thyreocyty prostřednictvím NIS. Narušující účinek syntézy hormonů byl prokázán také u ftalátů, které snižují tvorbu testosteronu ve varlatech (Zamrazil a Čeřovská, 2014; Bogdanovičová, 2016).

7. Narušení přenosu hormonů přes buněčnou membránu

Některé hormony (steroidní) mohou díky své lipofilitě prostupovat buněčnou membránu pasivně. Zatímco další hormony (peptidové, aminové, proteinové) musí být selektivně transportovány jak z buněk, tak do buněk (Mađa a Fontana, 2014). Tento selektivní hormonální transport mohou některé EDC narušovat. Například BPA redukuje vstup vápníku do beta buněk slinivky břišní a tím snižuje sekreci inzulinu (La Merrill et al., 2019).

8. Změna distribuce hormonů do cílových tkání nebo hladiny hormonů v krvi

Hormony jsou v organismu distribuovány krví v nízkých koncentracích. V krvi se nachází ve formě vázané (např. na transportních proteinech) anebo volné. EDC mohou narušovat právě vazbu hormonů na transportní bílkoviny. Tento účinek byl pozorován u BPA (La Merrill et al., 2019).

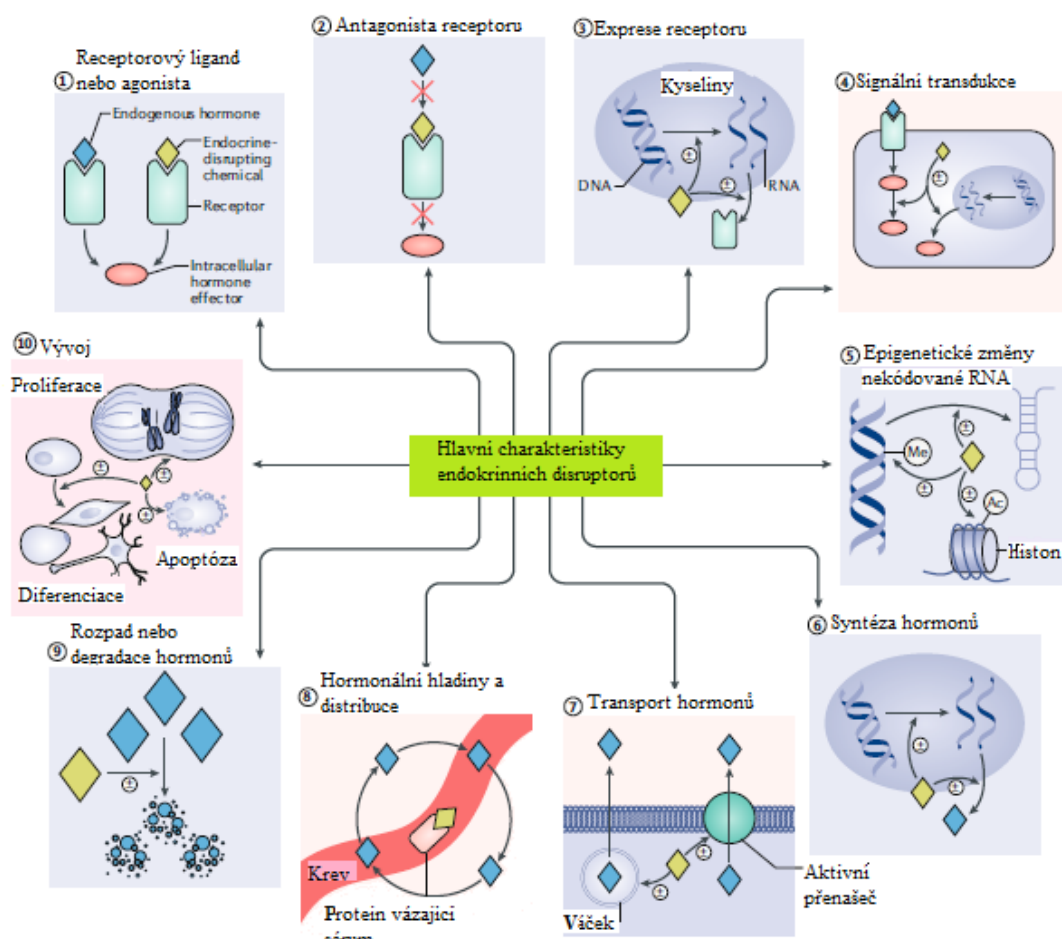
9. Narušení metabolismu nebo clearance

Každý typ hormonů (bílkovinné, peptidové, steroidní) má svůj způsob inaktivace. Třeba proteinové hormony jsou inaktivovány proteázami přímo v krvi. EDC mění rychlost inaktivace hormonů, což ovlivňuje jejich výsledné množství v krvi, a tak i jejich aktivitu. PCB ovlivňují rychlost vylučování z krve (La Merrill et al., 2019).

10. Změna budoucí produkce hormonů nebo buněk cílové tkáně

Hormony řídí buněčnou budoucnost (např. proliferaci, diferenciaci, apoptózu) a tím ovlivňují strukturu tkání v průběhu celého života. Endokrinní žlázy mají většinou stálý počet buněk, avšak některé endokrinní žlázy a cílové tkáně jsou závislé na neustálé obnově buněk (endometrium, Sertoliho buňky). EDC mohou ovlivnit celkový počet nebo umístění buněk v endokrinní žláze, ale i v

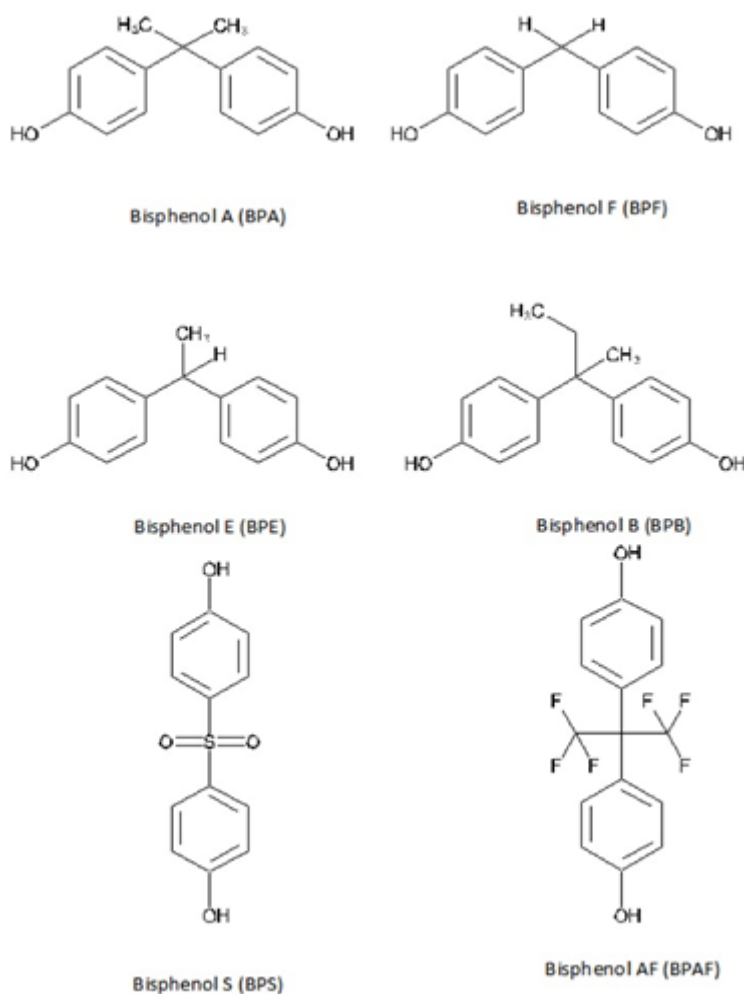
cílové tkáni. EDC tlumí nebo naopak podporují proliferaci, diferenciaci, migraci či apoptózu. Tímto vznikají morfologické změny v sekrečních žlázách i tkáních po celém těle. Například fungicid tebuconazol narušuje placentární migraci a znemožňuje proces placentace (La Merrill et al., 2019).



Obrázek 1-1: Hlavní charakteristiky endokrinních disruptorů (La Merrill et al., 2019)

1.2 Bisfenoly

Bisfenoly (BP) jsou skupinou chemických látek známé jako difenylmethany. BP jsou tvořeny dvěma benzenovými jádry oddělenými centrálním uhlíkovým atomem. Většina BP má 4 OH skupiny na obou benzenových prstencích (Obrázek 1-2). Některé BP však mohou mít nahrazen centrální uhlíkový atom sulfonovou nebo sulfidovou skupinou (Fic et al., 2013). Do skupiny BP patří bisfenol A, S, B, F, Z, AF, AP (Andújar et al., 2019).



Obrázek 1-2: Bisfenoly s prokázanou hormonální disruptní aktivitou (Gallart-Avala et al., 2011)

1.2.1 Bisfenol A

Bisfenol A (BPA) [2,2-bis (4-hydroxyfenyl) propan; C₁₅H₁₆O₂] má pevnou strukturu v podobě bílých až světle hnědých vloček či prachu. Jeho pach připomíná zápach desinfekčních prostředků. Hydroskopicita je slabá. BPA taje při teplotě 154-155 °C a teplota varu činí 220 °C. Molární hmotnost je 228,29 g/mol. Jeho rozpustnost je dobrá ve vodných alkalických roztocích, v acetonu a ethanolu. Hustota je definována na 1,195 g/cm³ (Pokoj, 2010).

BPA je relativně stará sloučenina. První syntéza proběhla již koncem 19. století, avšak k průmyslové výrobě BPA došlo až v polovině 20. století. K průmyslové výrobě

této látky vedly zejména její fyzikální vlastnosti, které se využívaly při výrobě polykarbonátových plastů, epoxidových pryskyřic, barviv, pesticidů a také zubních výplní (Fleisch et al., 2010). BPA není v uvedených produktech stálá látka, při vystavení těchto produktů vysokým teplotám a dalším fyzikálním vlivům, se z nich BPA uvolňuje (Calafat et al., 2010).

Průmyslová výroba a široké použití BPA vedlo tedy k výrazné kontaminaci životního prostředí (Im a Löffler, 2016). Vzhledem k vysoké kontaminaci prostředí, se začal BPA spojovat se zdravotními poruchami zvířat a lidí (Canesi a Fabbri, 2015). Tuto skutečnost potvrzuje také řada studií (Villeneuve et al., 2012; Naivera et al., 2021). Byly prokázány desítky negativních účinků BPA na hypothalamo-hypofyzo-gonadální osu, tkáně a orgány (Žalmanová et al., 2015). BPA působí jako xenoestrogen a antiandrogen (Shibata et al., 2002; Watson et al., 2005). BPA je dále spojován s neurotoxickými a imunotoxickými účinky (Yin et al., 2015). Patisauel et al. (2006) prokázal snižování maskulinizace mozku během fetálního období vývoje mužů. Na toto navázal Johnson et al. (2015) výzkumem, který přinesl důkazy o změně rodičovského chování u žen a mužů.

U potkanů zjistili Bindhumol et al. (2003), že BPA indukuje tvorbu reaktivních forem kyslíku (ROS) v játrech. BPA také narušuje embryonální a fetální vývoj, prostřednictvím změny signalizace hormonů štítné žlázy plodu (Heimeier a Shi, 2010). U myší Cabaton et al. (2011) prokázali, že dcery matek, vystavené BPA hůře zabřežávají a mají méně početné vrhy. Byly prokázány i vlivy na glukokortikoidní rovnováhu hormonů (Prasanth et al., 2010).

Mechanismy, kterými BPA vyvolává výše uvedené změny nejsou úplně objasněny. Bylo prokázáno, že BPA vede k metylaci DNA (Wolstenholme et al., 2011). Wolstenholme et al. (2011) uvádí, že jsou nejčastěji metylovány cytosinguaninové dinukleotidy (CpG), které svou velikostí metylace regulují transkripci genu. Při zvýšené metylaci na CpG nastává tlumení transkripce genu a naopak (Dolinoy et al., 2007; Wolstenholme et al., 2011). BPA zasahuje do biologických procesů v organismu stimulací aromatáz, které se účastní syntézy steroidních hormonů (Kim et al., 2010; Najmanová, 2013). Mezi další mechanismy působení BPA patří regulace buněk přes jejich estrogenní receptory (ER) (Hulinková, 2009). BPA se však na ER váže asi desettisíckrát slaběji než estradiol (Schug et al., 2012).

Expozice zvířat a lidí BPA probíhá zejména alimentární cestou, další možná cesta vstupu BPA do organismu je inhalace či po kontaktu s kůží (Wang et al., 2015; Ribeiro

et al., 2017). BPA se vstřebává do organismu ze střev. Již volný BPA se nejlépe vstřebává v tlustém střevě. Z dávky 2 μmol se vstřebá v tlustém střevě až 48,6 %, zatímco v jejunu pouze 37,5 %. Jejunum má spíše protektivní funkci, a to díky větší glukuronidaci volného BPA a chrání tak před vstřebáváním volného BPA do krevního řečiště (Inoue et al., 2003). Metabolismus BPA probíhá zejména v játrech (Kapustka et al., 2020).

1.2.2 Bisfenol S

Bisfenol S (BPS) [4,4'-sulfonyldifenol; $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$] je bezbarvá pevná látka, která ve vodě vytváří jehlicovité krystaly. Taje při teplotě 245-250 °C. Molární hmotnost činí 250,27 g/mol. Jeho rozpustnost ve vodě je 1100 mg/l a je dobře rozpustný v ethanolu. Hustota činí 1,3663 g/cm³ (Pivnenko et al., 2015).

BPS byl poprvé syntetizován v roce 1869 jako analog BPA. Tehdy se používal jako součást barviv. Dnes je využit v běžných spotřebních výrobcích (Glausiusz, 2014). Vyskytuje se v plastech, termografických papírech, rychleschnoucích lepidlech, pokrývačských materiálech atd.

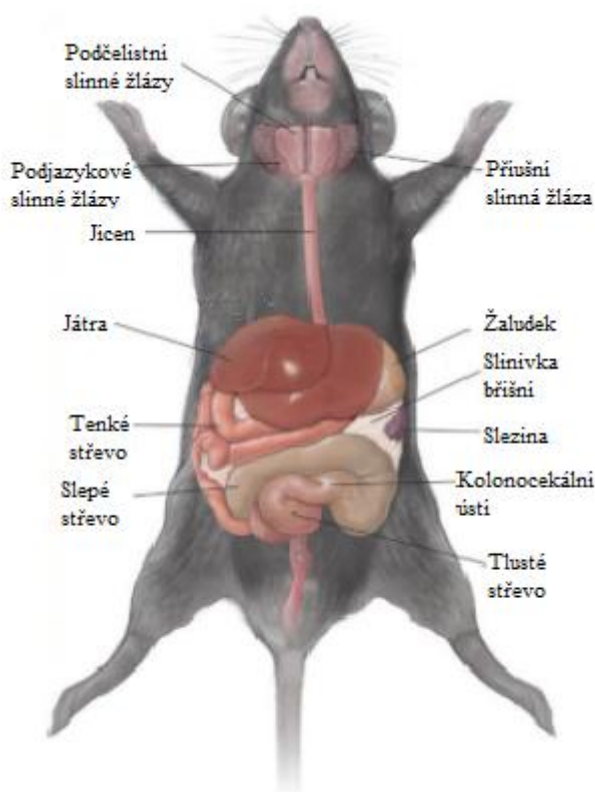
Expozice lidí BPS probíhá podobnou cestou jako u BPA (Rezg et al., 2018). V souvislosti s nahrazováním BPA bisfenolem S se zvýšila i frekvence nálezů BPS v tělesných tekutinách a tkáních lidí. Například v Japonsku byl BPS detekován v moči u 97 % a v USA u 81 % sledovaných lidí (Liao et al., 2012; Lehmler et al., 2018). Rochester a Bolden (2015) uvádí, že vzhledem k chemické podobnosti BPS s BPA lze předpokládat, že metabolismus a účinek BPS je podobný BPA. Na druhou stranu některé studie popisují jisté odlišnosti. Song et al. (2017) uvádí, že pozřený BPS se ve větší míře rozpadá ve střevě na BPS-S a BPS-G, které se následně vstřebávají do krve. Z krve vstupuje do žluče jen malé množství metabolitů BPS a s ní do výkalů. Zbývající většinové množství metabolitů BPS v krvi se odbourává v ledvinách. Vylučování močí je umožněno z důvodu větší rozpustnosti BPS, díky nahrazení centrálního uhlíku u BPA za skupinu oxidu siřičitého (Song et al., 2017). Song et al. (2017) dále popisují, že BPS a jeho metabolity se v játrech a ledvinách ukládají v zanedbatelné míře.

V roce 2012 se začalo uvažovat o možných škodlivých vlivech BPS na organismus (Mathew et al., 2014). Tuto skutečnost potvrdila následně řada studií. Viñas a Watson (2013) prokázali negativní vliv BPS na funkci hypofýzy potkanů. Negativní vliv BPS na spermie a varleční tkáň potkanů popsali Ullah et al. (2018). Narušení re-

produkce BPS byla prokázána rovněž u ryb (Ji et al., 2013). Silva et al. (2019b) srovnali krátkodobé a dlouhodobé účinky expozice BPS během gravidity a kojení na plazmatické lipidy, hormony a chování u potkanů. Výsledky tohoto výzkumu prokázaly negativní vliv BPS na veškeré sledované parametry. Zhang et al. (2020) potvrdili u BPS narušení srdeční činnosti a vznik arytmií myší. BPS také ovlivňuje tělesnou hmotnost a je spojován s obezitou (Thoene et al., 2020). Dlouhodobé vystavení BPS má vliv na správný vývoj kostí, konkrétně se jedná o ovlivnění diferenciacce osteoklastů (Chin et al., 2018).

1.3 Trávicí soustava potkana

Trávicí soustava hlodavců je velice podobná. Trávicí trubice, kterou je tvořena, začíná jako dutina ústní a končí řitním otvorem (Obrázek 1-3). Žlázy ústící do trávicí trubice, vznikly vychlípěním primitivního epitelu dutiny ústní a střeva.

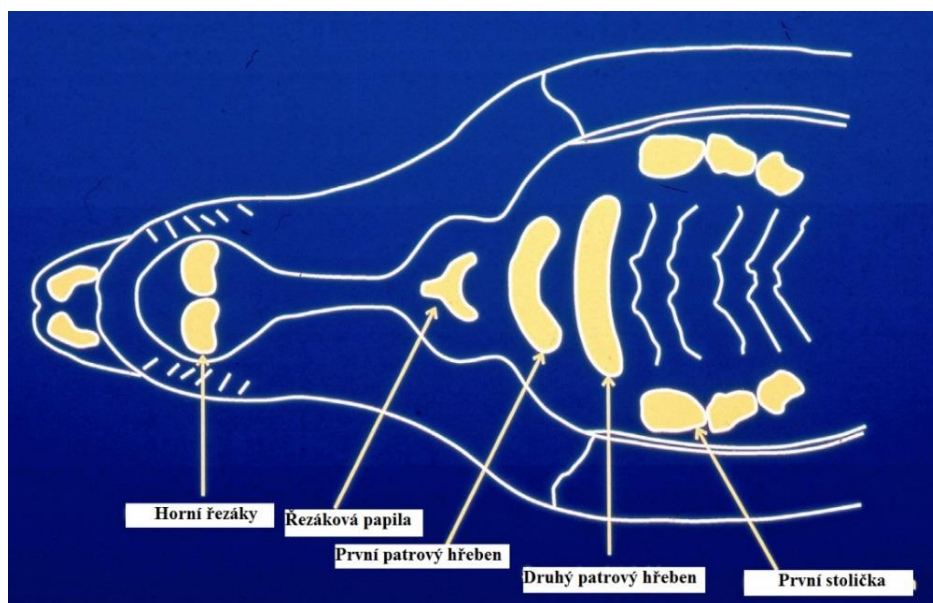


Obrázek 1-3: Uložení orgánů v těle potkan (Treuting et al., 2017)

Dutina ústní (*carum oris*) je počátečním úsekem trávicí trubice. Je zde uložen jazyk, zuby, tonsily a ústí zde vývody velkých slinných žláz. U potkanů je poměrně úzká a dlouhá. Je vystlána rohovatějícím vrstevnatým dlaždicovým epitelem. Silná rohovitá

vrstva je charakteristická pro tvrdé patro a hřbet jazyka. Pod epitelem se nachází řídké kolagenní vazivo s příměsí pružných elastických vláken. Slizniční vazivo vybíhá v různě velké papily, které kopírují epitel. V submukóze se ukládají tukové buňky, jsou v ní uloženy i krevní a mízní cévy, nervová zakončení a malé slinné žlázy. Dutina ústní je laterálně ohraničena horním a dolním zubním obloukem, dorsálně tvrdým a měkkým patrem, ventrálně spodinou. Dutina ústní aborálně pokračuje v hltan (Knotek et al., 1999; Tichý et al., 2004; Maynard a Downes, 2019).

Tvrdé patro (*palatum durum*) odděluje dutinu ústní od nosní. Podklad tvrdého patra tvoří párové kosti lebky srůstající v patrovém švu. Ve středové linii před prvním patrovým hřebenem se nachází malá a masitá řezáková papila, do které ústí řezákový průchod, který spojuje ústní dutinu s dutinou nosní. Papila je pokryta rohovatějícím dlaždicovým epitelem a je vyztužena chrupavkovitou destičkou. Tvrdé patro vytváří osm příčných patrových hřebenů (Obrázek 1-4). První a druhý patrový hřeben se nachází příčně před stoličkami. Zbývajících pět méně výrazných hřebenů má tvar písmene W a jsou uloženy mezi stoličkami (Maynard a Downes, 2019).



Obrázek 1-4: Ventrální pohled na hlavu potkana s odstraněnou dolní čelistí (Maynard a Downes, 2019)

Ústní šterbinu potkana ohraničuje větší rozštěpený horní pysk a menší dolní pysk. Oba pysky jsou pohyblivé. Podklad tvoří kruhový sval ústní (*m. orbicularis oris*). V kůži jsou uloženy hmatové chloupky. Sliznici tvoří vrstevnatý dlaždicový epitel. Vnitřní

strana spodního pysku vybílá ve středové linii v uzdičku, která spojuje pysk s dásní (Knotek et al., 1999; Tichý et al., 2004; Maynard a Downes, 2019).

Potkani mají 16 monophyodontních zubů (*dentes*). Hypselodontní řezáky (hlo-dáky) mají obloukovitý tvar. Jejich kořeny sahají do blízkosti stoliček. Rychlost růstu horních řezáků je asi 2,1 mm a spodních 2,8 mm za týden. Potkani si musejí tedy řezáky neustále obrušovat. Sklovina pokrývající labiální stranu řezáku má žluto-oran-žovou barvu díky pigmentu s příměsí železa. Zkusná plocha řezáků je velice ostrá díky nerovnoměrnému obrusu skloviny a cementu, který pokrývá řezáky z linguální strany. Stoličky jsou semihypselodontní a mají hranolovitý tvar. Na každé straně zub-ního oblouku rostou tři stoličky. Špičáky a premoláry nejsou založeny. Zubní vzorec je 1/1, 0/0, 0/0, 3/3. Řezáky rostou asi 10. den po narození, stoličky rostou postupně od předního po zadní v průběhu 19.-35. dne (Knotek et al., 1999; Maynard a Downes, 2019).

Jazyk (*lingua*) potkana má protáhlý tvar, je silný a špičatý. Na těle jazyka potkanů je zřetelný jazykový val (*torus linguae*). Středem jazyka probíhá hluboký středový žlábek. Je tvořen příčně pruhovanou kosterní svalovinou s charakteristickou mozaikou na řezu. Ve sliznici jazyka jsou uloženy smyslové (hrazená, listovité, houbovitě) a me-chanické (nitkovité) papily. Jazyk je pokryt rohovatějícím dlaždicovým epitelem. Na kořeni jazyka se nachází nepárová hrazená papila, rostrálně jsou houbovitě papily, kaudálně a po stranách kořene rostou papily listovité. Povrch hřbetu jazyka je pokryt drobnými nitkovitými papilami. (Knotek et al., 1999; Maynard a Downes, 2019).

Slinné žlázy (*glandulae oris*) laboratorního potkana jsou poměrově menší než u laboratorní myši (Jebavý, 2011). Příušní slinná žláza (*glandula parotis*) je rozptýlena v příušní krajině a přechází až na krk. Vývod této slinné žlázy (*ductus parotideus*) protíná žvýkací sval (*m. masseter*) a ústí do předsíně dutiny ústní (*vestibulum oris*) v úrovni horních molárů. Podčelistní slinná žláza (*glandula submandibularis*) se na-chází na ventrální straně krku a spolu s podjazykovou slinnou žlázou (*glandula sub-lingualis*), která leží rostrálněji, ústí pod jazykem (Knotek et al., 1999; Tichý et al., 2004).

Na dutinu ústní navazuje hltan (*pharynx*), kde se kříží dýchací a trávicí cesty, který pokračuje jako jícen (Maynard a Downes, 2019).

Jícen (*esophagus*) je tlustostěnná trubice tvořená příčně pruhovanou svalovinou bez přítomnosti žláz. Topograficky se jícen dělí na krční, hrudní a břišní část. U potkanů měří 70-80 mm, z toho je přibližně 15 mm v břišní dutině. Krční část jícnu

prochází těsně pod krčními obratli. Jícen přiléhá na levou stranu průdušnice a společně s ní vstupuje do břišní dutiny hrudním otvorem. Prochází mezihrudím, stáčí se kolem oblouku aorty až k bifurkaci průdušnice, kde se od ní odděluje a vstupuje do žaludku (Baker et al., 1979; Maynard a Downes, 2019).

Žaludek (*ventriculus*) potkana je jednodukomorový, složený a má ledvinovitý tvar. Uložen je spíše v levé polovině dutiny břišní. Zleva na něj přiléhá slezina, zepředu játra a levý žeberní oblouk. Inervaci zajišťuje bloudivý nerv. Tělo žaludku vybíhá ve výrazný slepý vak, do kterého přibližně v polovině vstupuje jícen. Sliznice žaludku lze rozdělit na dva typy. Bezžláznatá pokrývá fundus a okolí kardiie. Žláznatá pokrývá tělo žaludku. Slepý vak je vystlán bezžláznatou sliznicí a jeho objem je větší než objem žláznaté části žaludku (Jelínek, 1992). Slepý vak je oddělen od žláznaté části žaludku výrazným hřebenem (*margo plicatus*). Nasycený žaludek měří na délku až 70 mm (Knotek et al., 1999; Maynard a Downes, 2019).

Tenké střevo (*intestinum tenus*) navazuje na vrátník žaludku a měří 1020–1480 mm. Jako u dalších druhů zvířat se dělí tenké střevo na dvanáctník, lačník a kyčelník. Lačník a kyčelník potkanů od sebe nelze jednoduše rozeznat (Maynard a Downes, 2019). Dvanáctník (*duodenum*) je 95–100 mm dlouhý a 2,5–3 mm široký. Duodenum potkanů se po opuštění žaludku stáčí doprava, poté dorzálně pod páteř a tvoří smyčku se sestupnými, příčnými a vzestupnými kličkami. Do sestupného úseku ústí společný vývod slinivky břišní a žlučovodu. Mezi příčným a vzestupným úsekem je ústí přídatného vývodu slinivky břišní. Dvanáctník je fixován ve své poloze vazy a je relativně nepohyblivý. Lačník (*jejunum*) je dlouhý 900–1350 mm a široký 4–5 mm, je tedy nejdelší částí tenkého střeva (Maynard a Downes, 2019). Rozkládá se mezi játry, žaludkem a slepým střevem ve formě četných kliček (Knotek et al., 1999). Jejunum má zpravidla oranžovo-hnědé zbarvení. Závěs (*mesojejunum*) přichycuje lačník dorzálně ke stěně dutiny břišní a tím umožňuje jeho výraznou pohyblivost (König a Liebich, 2004). Kyčelník (*ileum*) je 25–30 mm dlouhý a 3–5 mm široký (Maynard a Downes, 2019). Je to nejkratší úsek tenkého střeva a vede přímým směrem (König a Liebich, 2004). V rozšířené oblasti vstupu do slepého střeva (*ostium ileale*) se nachází agregovaná lymfatická tkáň (*sacculus rotundus*) (Knotek et al., 1999; König a Liebich, 2004).

Tlusté střevo (*intestinum crassum*) je dlouhé 220–260 mm. Anatomicky se dělí na slepé střevo, tračník a konečník (Maynard a Downes, 2019). Slepé střevo (*intestinum caecum*) potkana má tvar i velikost podobnou žaludku a je dlouhé 50–70 mm a široké

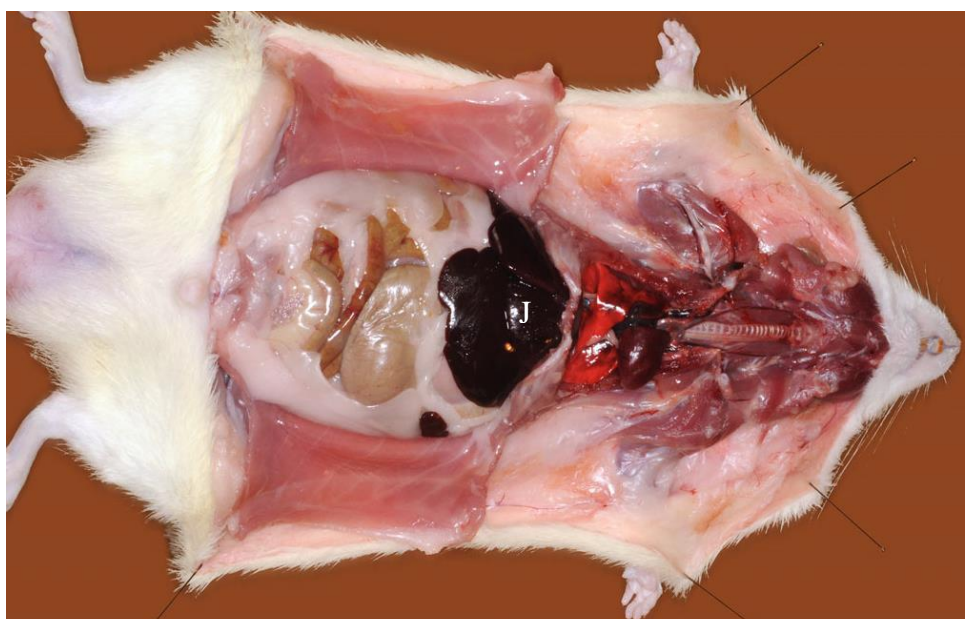
10 mm. Vyplňuje velkou část levé strany dutiny břišní a probíhá v něm fermentace rostlinné potravy. Ve své blízkosti, na malém zakřivení, se nachází ileocekální a kolocekální ústí (Suckow et al., 2005). V blízkosti ileocekální oblasti se nacházení mesenteriální lymfatické uzliny (Treuting et al., 2017). Velké zakřivení je orientováno ventrálně. Tělo slepého střeva je zaoblené, hrot je špičatý a nachází se zde agregovaná lymfatická tkáň (Jelínek, 1992; Knotek et al., 1999; Maynard a Downes, 2019). Dlouhé okruží, na němž je slepé střevo zavěšeno, umožňuje jeho pohyblivost (Maynard a Downes, 2019). Na slepé střevo navazuje tračník (*colon*), který měří 90-110 mm na délku a jeho šířka je ovlivněna množstvím vznikajícího trusu, pohybuje se v rozmezí 3-10 mm. Vzestupný tračník odstupuje od široké báze slepého střeva a směřuje k játrům (Maynard a Downes, 2019). Přejít v příčný a poté v sestupný tračník doprovází postupné zúžení lumen střeva. Tračník má relativně dlouhý závěs. Ve sliznici přítomné pohárkové buňky produkují hlen, který umožňuje pohyb trusu (Suckow et al., 2005). Posledním úsekem tlustého střeva je konečník (*intestinum rectum*), který je již uložen v pánevní dutině, je úzký a rovný. Dlouhý je asi 80 mm. Od sestupného tračníku nelze snadno odlišit. Anální kanál je na svém konci opatřen svěračem z hladkého i příčně pruhovaného svalstva (Treuting et al., 2017). Řitní otvor se nalézá pod kořenem ocasu. Potkan nemá vyvinutou konečnickovou výduť ani anální žlázy (Knotek et al., 1999). Kolem konečníku jsou umístěny modifikované mazové žlázy, které slouží ke vzájemné identifikaci jedinců v kolonii (Suckow et al., 2005).

Slinivka břišní (*pankreas*) je exokrinní i endokrinní žlázou. Je tvořena lalůčky, které jsou difuzně rozptýleny v mesoduodenu a jsou kryty tukovým obalem. Slinivka břišní je u potkanů tvořena tělem a dvěma laloky. Pravý lalok měří u dospělého potkana přibližně 50 mm a vede podél dvanáctníku. Levý lalok je kratší, s délkou asi 30 mm, a vede velkou oponou až k oblasti žaludku a sleziny, se kterou je v kontaktu. Pankreatická šťáva je uvolňována do hlavních exkrecečních vývodů nebo přímo do duodena prostřednictvím přídatného vývodu slinivky. Počet hlavních exkrecečních vývodů je u potkana variabilní s počtem v rozmezí od dvou do osmi (Suckow et al., 2019). Tyto vývody ústí do žlučovodu a společným vývodem ústí na konické papile do dvanáctníku (Knotek et al., 1999).

1.3.1 Játra

Játra (*hepar*) jsou největší žlázou v těle potkanů (Knotek et al., 1999). Průměrná hmotnost jater potkana je 4-5 g, což odpovídá 2-3 (5) % jejich celkové tělesné hmotnosti

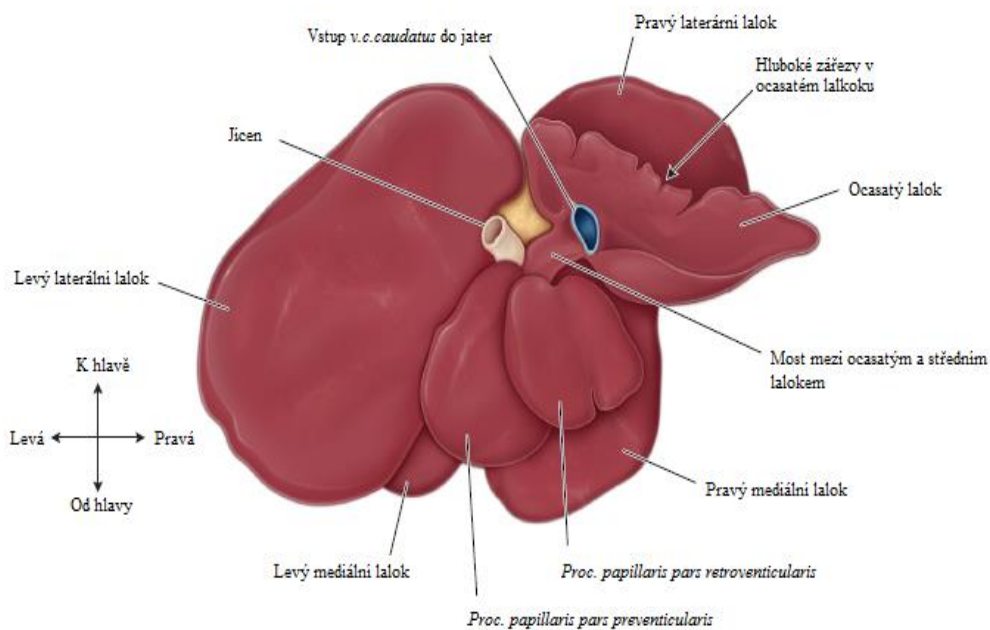
(Treuting et al., 2017; Suckow et al., 2019). Játra v organismu hrají zásadní roli v metabolismu, produkují žluč, degradují toxiny a udržují bílkovinnou homeostázu těla (Tichý et al., 2004; Suckow et al., 2019). Játra (Obrázek 1-5) se nacházejí v subdiafragmatické oblasti dutiny břišní, jsou měkká a mají tmavě červenou barvu (Lów et al., 2016). Dle uložení na nich lze popisovat plochu viscerální s konkávním klenutím a plochu diafragmatickou s konvexním klenutím. Na viscerální ploše se nachází jaterní brána (*porta hepatis*), kde do jater vstupuje jaterní tepna, portální žíla, nervy a vystupují zde žlučovody (Downes a Maynard, 2019).



Obrázek 1-5: Uložení jater v dutině břišní (Lów et al., 2016)

Podobně jako u myši jsou játra potkanů značně členěna (Knotek et al., 1999). Makroskopicky (Obrázek 1-6) se dělí na čtyři základní laloky nazývané jako levý (*lobus sinister*), pravý (*lobus dexter*), ocasatý (*lobus caudatus*) a čtyřhranný (*lobus quadratus*) lalok. Pravý i levý lalok jsou dále rozděleny zářezy na laterální (*lobus laterale*) a mediální lalok (*lobus mediale*). Čtyřhranný lalok je relativně malý. Ocasatý lalok je členěn na ocasatý a bradavkovitý výběžek. Přičemž bradavkovitý výběžek tvoří další dva odlišné segmenty ve tvaru ucha (*proc. papillaris pars retroventricularis* a *proc. papillaris pars preventricularis*) (Knotek et al., 1999; Suckow et al., 2019). Ocasatý výběžek je prostřednictvím vazy (*ligamentum hepatorenale*) připojen k pravé ledvině (Knotek et al., 1999). Zvláštností jater potkanů je to, že nemají vytvořen žlučový měchýř (*vesica fellea*). Interlobulární žlučovody z jednotlivých laloků se spojují v jeden

žlučovod (*ductus choledochus*), který ústí do sestupného duodena na duodenální papile (*papilla duodeni major*) asi 25 mm za pylorickým svěračem (*musculus sphincter pylori*) (Chiasson et al., 1988; Suckow et al., 2019). V konečné části žlučovodu, před vstupem do duodena, protíná žlučovod slinivku břišní, z které do něj vstupuje 2-8 vývodů. Celý žlučovod měří 12-45 mm (Knotek et al., 1999).



Obrázek 1-6: Makroskopická stavba jater (Maynard a Downes, 2019)

Histologická stavba jater

Játra jsou na povrchu kryta viscerálním listem pobřišnice, pod kterým se nachází vazivové pouzdro, ze kterého prostupuje vazivo do nitra parenchymu, kde formuje spolu s retikulárním vazivem vazivové stroma (Eurell a Frappier, 2006; Balko et al., 2017). Ve vazivovém stroma jsou uloženy jaterní buňky (*hepatocyty*), krevní a lymfatické cévy (Samuelson, 2006). Na základě morfologie a funkce se v jaterním parenchymu popisují tři základní jednotky: klasický jaterní lalůček (*lobulus hepaticus classicus*), portální lalůček (*lobulus portalis*) a jaterní acinus (*acinus hepaticus*) (Samuelson, 2006; Balko et al., 2017).

Klasický jaterní lalůček má podobu symetrického šestibokého hranolu se zaoblenými hranami s centrální žilou (*vena centralis*) ve středu (Novotný et al., 1966; Eurell a Frappier, 2006). Soubor těchto lalůčků vzájemně oddělených mezilalůčkovým vazivem připomíná včelí plástev (Downes a Maynard, 2019). Klasický jaterní lalůček je

tvořen trámci hepatocytů, které radiálně odstupují od centrální žíly k periférii. V jaterním lalůčku jsou tyto trámce vzájemně propojeny složitým systémem anastomóz a jsou od sebe odděleny krevními sinými. Na hranici tří až čtyř jaterních lalůček se nachází portobiliární prostor (portální triáda), který je vyplněn vmezeřeným vazivem.

Hepatocyty jsou buňky polygonálního tvaru, měří v průměru 20-30 μm a jejich životnost, která trvá asi 150 dní, je zakončena řízenou apoptózou. Náhradu zaniklých hepatocytů zajišťuje proliferace sousedních hepatocytů (Downes a Maynard, 2019). V cytoplazmě hepatocytů je zpravidla přítomno jedno kulovité, euchromatické jádro s jedním anebo několika jádřičkami (Dooley et al., 2018). Ojedinele se však v hepatocytech nachází i jádra dvě (Balko et al., 2017). Cytoplazma hepatocytů obsahuje glykogen, tukové kapénky, pigmenty (lipofuscin, hemosiderin) a také proteinové hrudky (Novotný et al., 1966; Eurell a Frappier, 2006; Samuelson, 2006; Vaňhara et al., 2018). Na hepatocytech se popisuje krevní a žlučový pól (Jelínek a Jelínek, 2006). Na krevním pólu, orientovaném ke krevním sinusům, vybíhá cytoplazmatická membrána v mikrokilky, které prominují do perisinusoidálního (Disseho) prostoru (Tichý et al., 2004; Balko et al., 2017). Disseho prostor je oblast mezi hepatocyty a jaterními sinými. V tomto prostoru se nachází Itovy buňky, které mají mezenchymální původ a charakter myofibroblastů (Samuelson, 2006; Ji et al., 2012). Itovy buňky obsahují v cytoplazmě velké množství lipidů a vitamínu A, jsou rovněž zodpovědné za produkci různých cytokinů (Ji et al., 2012; Balko et al. 2017).

Jak je výše uvedeno, trámce hepatocytů jsou vzájemně odděleny jaterními sinými, které představují prostory s nepravidelným lumen, které se větví a jejich šířka je 10-15 μm (Eurell a Frappier, 2006). Siny jsou vystlány fenestrovanými endotelovými buňkami (bez diafragmy) nasedající na nesouvislou anebo absentující bazální membránu (Poisson et al., 2017). V jaterních sinech jsou přítomny také hvězdčité fixní makrofágy (Kupfferovy buňky), které tvoří 10 % z celkového počtu buněk jater (Boorman et al., 1990; Thoolen et al., 2010). Kupfferovy buňky fagocytují zánětlivé mediátory a podílejí se na katabolismu lipidů a proteinů (Thoolen et al., 2010).

Žlučové cesty začínají slepě v oblasti centrální žíly jako žlučové kapiláry. Stěna žlučových kapilár je tvořena žlábkami sousedních hepatocytů, které se nachází na jejich žlučovém pólu. Spojením těchto žlábků vznikají žlučové kapiláry (Novotný et al., 1966; Thoolen et al., 2010). Žlučové kapiláry směřují k periférii jaterního lalůčku, kde ústí do Herringových kanálků a dále do mezilalůčkových žlučovodů (Tichý et al., 2004; Downes a Maynard, 2019).

Portální lalůček je definován jako trojúhelníková oblast jaterního parenchymu mezi třemi centrálními žilami, přičemž ve středu portálního lalůčku se nachází portální triáda (Eurell a Frappier, 2006; Samuelson, 2006).

Jaterní (portální) acinus představuje nejmenší funkční jednotku jater (Reece, 2010; Balko et al., 2017). Jedná se o prostor různého tvaru (často však připomíná kosotvorce), který se rozprostírá mezi dvěma centrálními žilami a přilehlými portálními triádami (Samuelson, 2006). Jaterní acinus je oblast parenchymu krvená jednou cirkumlobulární větví. Na základě vzdálenosti od vény a také na zásobení kyslíkem hepatocytů se jaterní acinus dělí na tři zóny (Eurell a Frappier, 2006). Periportální (I.) zóna je nejbližší krevnímu zásobení. Hepatocyty jsou zde bohatě zásobeny kyslíkem a živinami, avšak jsou také nejvíce vystaveny negativním vlivům různých toxických látek. Intermediální zóna (II.) je lokalizována mezi periportální a centrální zónou (III.). Centrální zóna je nejbližší centrálním žilám a je tedy na periferii jaterního acinu. V této oblasti jsou hepatocyty nejméně zásobeny kyslíkem, živinami, ale i toxiny (Edwards et al., 2005; Eurell a Frappier, 2006; Samuelson et al., 2006; Reece, 2010; Balko et al., 2017).

Krevní zásobení jater

V játrech je vytvořen funkční a výživný krevní oběh (Jelínek a Jelínek, 2006; Thoolen et al., 2010). Funkční krevní oběh je zásoben krví z portální žíly (vrátnice) (Tichý et al., 2004; Jelínek a Jelínek, 2006). Thoolen et al. (2010) uvádí, že přibližně 75 % krve, přivedené portální žílou drenuje žaludek, slezinu, střevo a pankreas. Portální žíla (*vena portae*) vstupuje do jater podobně jako jaterní tepna jaterní bránou. Po vstupu do jater se mnohonásobně větví přes lalokové a segmentové větve až na mezilalůčkové žíly probíhající v portobiliárních prostorech (Novotný et al., 1966; Balko et al., 2017). Z portobiliárních prostorů vystupují větve, které obkružují jaterní lalůček (*v. circumlobulares*), vzájemně se propojují a vytváří tak bohatou síť. Z vytvořené sítě vstupují do jaterního lalůčku tenké krátké prekapiláry (*venae praecapilares*), které přivádí krev do výše popsaných krevních sinů. Z jaterních lalůčků je krev svedena prostřednictvím centrální žíly, která opouští jaterní lalůček při jeho bázi. Spojením několika centrálních žil vzniká podlalůčková žíla (*venae sublobularis*). Spojením několika podlalůčkových žil vznikají jaterní žíly (*vena hepatica*), které ústí do zadní duté žíly (*vena cava caudalis*) (Novotný et al., 1966; Reece, 2010). Průběh jaterní tepny (*arteria hepatica propria*) má podobný průběh jako portální žíla (Samuelson, 2006; Balko et al., 2017).

Lymfatický systém jater

Mízní kapiláry začínají slepě na periférii jaterního lalůčku v mezilalůčkovém vazivu a sledují průběh tepen a žil v játrech. V oblasti jaterní brány je přítomna skupina jaterních mízních uzlin (*nodi lymphatici hepatici*), které filtrují lymfu přitékající z jaterních mízních cév. Mízní cévy jsou bohatě rozvětvené a doprovázejí portální žílu (Hanzlová a Hemza, 2006). Z jaterních mízních uzlin odtéká lymfa podél jaterní tepny do uzlin břišního kmene (*noduli coeliaci*) (Novotný et al., 1966; Brodanová a Kordač, 1993).

Inervace jater

Játra jsou inervována vegetativními nervy. Nervová vlákna pocházejí z nervového uzlu břišního kmene (*ganglion coeliacum*) a z bloudivého nervu (*nervus vagus*). Jejich součástí jsou vlákna sympatická a parasympatická. Spolu s autonomními vlákny jdou i vlákna senzitivní (Hanzlová a Hemza, 2006). Sympatická vlákna ganglií Th 7 až 10 se spojují s parasympatickými vlákny bloudivého nervu a s pravým bráničním nervem (*n. phrenicus*). Tak vzniká jaterní nervový plexus (*plexus hepaticus*), který vstupuje do jater v oblasti jaterní branky a kopíruje síť krevních cév a žlučovýchodů. Vlákna bráničního nervu se větví i v jaterních ligamentech a v Glissonově pouzdru (Brodanová a Kordač, 1993).

2 Materiál a metody

2.1 Experimentální zvířata

Do desetitýdenního experimentu bylo zařazeno 24 outbredních potkanů kmene Wistar Han získaných z dodavatelského zařízení AnLab s.r.o. Praha. Po týdenní aklimatizaci byli potkani zváženi a na základě expozice BPS a BPA rozdělení do skupin (Tabulka 2-1). Potkani byli chováni po dvou v chovných nádobách. Zvířata byla krmena standardní krmnou směsí (ST – 1. Velaz s.r.o.) pro daný druh a kategorii zvířat. Přístup k napájecí vodě a krmivu měli potkani adlibitní.

Tabulka 2-1: Rozdělení skupin zvířat

Název skupiny	n	Expoziční dávka
Kontrola	6	0
4 µg BPS	6	4 µg BPS/kg/den
50 µg BPS	6	50 µg BPS/kg/den
100 mg BPS	6	100 mg BPS/kg/den
100 mg BPA	6	100 mg BPA/kg/den

n - počet jedinců; BPS - bisfenol S; BPA - bisfenol A;

Použité chemické látky

- Bisfenol S (4,4'-Sulfonyldiphenol), $O_2S(C_6H_4OH)_2$, Sigma Aldrich (103039-100G)
- Bisfenol A (4,4'-Isopropylidenediphenol), $(CH_3)_2C(C_6H_4OH)_2$, Sigma Aldrich (133027-500G)

Aplikace BPS a BPA

Bisfenoly byly rozpuštěny v nosiči (slunečnicový olej) a denně podávány žaludeční sondou. V týdenních intervalech byli potkani váženi a na základě aktuální průměrné tělesné hmotnosti byla expoziční dávka upravována. Expoziční dávky jsou uvedeny v tabulce 2-1.

2.2 Odběr vzorků

Po uplynutí doby experimentu byli potkani zváženi a dle platné legislativy po aplikaci anestetik usmrčeni. Bezprostředně po usmrčení zvířat byla provedena pitva, vyjmuta játra z dutiny břišní, zvážena a odebrán levý laterální lalok jater pro posouzení histopatologických změn. Odebraná jaterní tkáň byla přikrojena (na velikost pro optimální fixaci) a vložena do odběrové nádoby s 10% neutrálním pufrovaným formalínem (Bamed s.r.o.). Na základě tělesné hmotnosti a hmotnosti jater byla vypočítána relativní hmotnost jater dle uvedeného vzorce:

$$Mx = \frac{\text{hmotnost jater}}{\text{tělesná hmotnost}} \times 100$$

2.3 Histologické zpracování vzorků a analýza histologických řezů

Po dostatečném prefixování byly vzorky přikrojeny a zpracovány pomocí multifunkčního tkáňového procesoru KOS (99% histoalkohol – 35 min, izopropylalkohol – 1,15 h, histowax – 1,5 h), prosycené vzorky byly zality do bloků a následně vytvořeny histologické řezy o síle 5 μm (rotační mikrotom Leica 2235). Získané řezy byly obarveny hematoxylinem a eozinem (HE) (Tabulka 2-2). Rovněž byl proveden průkaz polysacharidů (PAS reakce) (Tabulka 2-3). Obarvené řezy byly posouzeny pomocí optického mikroskopu Leica DM2500.

Tabulka 2-2: Postup barvení hematoxylin-eozin

Pořadí	Chemikálie	Čas (min.)
1	Xylen	5
2	Xylen	5
3	Xylen	5
4	Xylen:100% etanol (1:1)	5
5	100% etanol	5
6	100% etanol	5
7	96% etanol	5
8	96% etanol	5
9	80% etanol	5
10	70% etanol	5
11	50% etanol	5
12	Oplach H ₂ O	5
13	Destilovaná H ₂ O	5
14	Hematoxylin dle Kod'ouska	10
15	Kohoutková H ₂ O-teplá	3
16	Kohoutková H ₂ O-studená	5
17	Destilovaná H ₂ O	5
18	Eozin	5
19	80% etanol	0,5
20	96% etanol	0,5
21	96% etanol	0,5
22	Aceton	1
23	Aceton	1
24	Aceton:xylen (1:1)	1
25	Xylen	1
26	Xylen	1
27	Pertex	

Tabulka 2-3: Postup barvení PAS

Pořadí	Chemikálie	Čas (min.)
1	Xylen	5
2	Xylen	5
3	Xylen	5
4	Xylen:100% etanol (1:1)	5
5	100% etanol	5
6	100% etanol	5
7	96% etanol	5
8	96% etanol	5
9	80% etanol	5
10	70% etanol	5
11	50% etanol	5
12	Kohoutková H ₂ O	5
13	Destilovaná H ₂ O	5
14	Inkubace 60 °C 2% kyselina jodistá	3
15	Destilovaná H ₂ O	1
16	Inkubace 30 °C Schiffovo reagens	3
17	Kohoutková H ₂ O-teplá	10
18	Oplach destilovaná H ₂ O	1
19	Hematoxylin dle Kod'ouska	8
20	Kohoutková H ₂ O-teplá	3
21	Kohoutková H ₂ O-studená	5
22	80% etanol	3
23	96% etanol	3
24	96% etanol	3
25	100% etanol	5
26	Xylen	5
27	Pertex	

2.4 Biochemická analýza

Pro biochemickou analýzu byla krev odebrána na konci experimentu srdeční punkcí. Plná krev byla uchována 1 h při pokojové teplotě a následně zcentrifugována (10 min při otáčkách 3 000 ot./min.). Po centrifugaci byla pomocí automatické pipety odstraněna sraženina. Získané krevní sérum bylo rozaliquotováno a uloženo do mrazáku (-20 °C), kde byly alikvoty uchovány až do vlastního stanovení biochemických parametrů. Po rozmrazení bylo krevní sérum analyzováno prostřednictvím analyzátoru ELLIPSE (Dialab spol. s r.o.). Z biochemických parametrů byla stanovena v krevním séru koncentrace celkové bílkoviny, cholesterolu, triacylglycerolů, močoviny a aktivity alkalické fosfatázy.

3 Výsledky a diskuse

Bisfenol A (BPA) je organická sloučenina, která se jako přísada uplatňuje při výrobě polykarbonátových plastů, epoxidových pryskyřic a fenolové pryskyřice. BPA je (byl) přítomen v různých obalových materiálech, ve vnitřních vrstvách nápojových plechovek, hračkách, tmelech a termopapíru (Žalmanová et al., 2016; Wu et al., 2018). BPA není v uvedených materiálech stabilní sloučenina. Pod vlivem různých faktorů dochází k jeho uvolňování a kontaminaci prostředí. Bylo prokázáno, že BPA je všudypřítomná látka, nacházející se ve vodě, půdě i vzduchu. Přítomnost byla rovněž prokázána v organismu divoce žijících zvířat a člověka (Corrales et al., 2015; Wu et al., 2018). V souvislosti se zvýšenou kontaminací a všudypřítomností BPA v prostředí byla provedena řada vědeckých studií, které prokázaly negativní dopad BPA na lidský organismus (Rochester, 2013; Almeida et al., 2018; Ma et al., 2019). Vzhledem ke skutečnosti, že u BPA bylo zjištěno narušení hormonální činnosti v organismu, byla tato látka přiřazena do skupiny endokrinních disruptorů (Eladak et al., 2015). Na základě uvedeného zjištění došlo k omezení užívání BPA a náhradě BPA bisfenolem S (Žalmanová et al., 2016). K této náhradě došlo zejména z důvodu větší stability a nižší degradovatelnosti BPS (Ike et al., 2006). Postupná změna poměru užití BPA a BPS se odrazila také v přítomnosti BPS v prostředí. Podobně jako BPA je BPS v různých koncentracích přítomen v prostředí a lze předpokládat, že se koncentrace BPS bude zvyšovat. Evropská agentura pro chemické látky (ECHA) uvádí, že do Evropské unie (EU) je dováženo anebo vyráběno každoročně více jak 10 000 tun BPS (ECHA). Podobně jako u BPA byl u BPS prokázán endokrinně disruptivní účinek. Vědecké práce se zabývají zejména působením BPS ve vztahu k reprodukčnímu a nervovému systému (Žalmanová et al., 2016; Gu et al., 2019; Silva et al., 2019a).

Cílem předložené práce bylo vyhodnotit dopad desetidenní orální expozice různých dávek BPS a BPA na hmotnost, morfologickou stavbu jater a na vybrané biochemické parametry laboratorních potkanů. Expoziční dávky byly zvoleny na základě aktuálních (4 µg/kg živé hmotnosti) a dřívějších limitů (50 µg/kg živé hmotnosti) pro BPA uváděné Evropským úřadem pro bezpečnost potravin (EFSA). Dávky 100 mg/kg živé hmotnosti byly zvoleny na základě publikace autorů Kamel et al. (2018).

3.1 Tělesná hmotnost a hmotnost jater

Hmotnostní parametry experimentálních zvířat, absolutní přírůstek, hmotnost jater a relativní hmotnost jater jsou zobrazeny v tabulce 3-1. Na počátku experimentu nebyl mezi jednotlivými skupinami rozdíl v tělesné hmotnosti vyšší než 3,27 %. Nejvyšší tělesná hmotnost byla na začátku experimentu u skupiny 4 µg BPS ($177,87 \pm 10,27$ g) a nejnižší u skupiny 100 mg BPA ($172,23 \pm 7,39$ g). Na konci experimentu byla již u všech experimentálních skupin tělesná hmotnost nižší než u kontrolní skupiny. Nejnižší tělesná hmotnost byla zjištěna u skupin s nejvyšší dávkou BPS (100 mg/kg) $375,05 \pm 40,18$ g a BPA $380,43 \pm 19,63$ g. Oproti kontrolní skupině byla u skupiny 100 mg BPS tělesná hmotnost nižší o 11,74 % a u skupiny 100 mg BPA o 10,48 %. Nižší tělesná hmotnost se u obou skupin odrazila rovněž i v nižším tělesném přírůstku. Vzhledem ke značným variabilitám u jednotlivých skupin, nelze jednoznačně pokles tělesné hmotnosti dát do souvislosti s expozicí BPS a BPA. Dopad různých dávek BPS na tělesnou hmotnost nepotvrdili také Ullah et al. (2016) u potkanů a Zhang et al. (2018) u myší. Yıldız a Barlas (2013) nepozorovali signifikantní rozdíly v absolutní tělesné hmotnosti potkanů různě exponovaných BPA.

Nejvyšší průměrná absolutní a relativní hmotnost jater byla zjištěna, podobně jako v případě tělesné hmotnosti u kontrolní skupiny ($11,42 \pm 1,55$ g). Výrazně nižší absolutní průměrná hmotnost jater byla u skupiny 100 mg BPS ($9,45 \pm 1,51$ g) a 100 mg BPA ($9,40 \pm 0,79$ g). U skupiny 100 mg BPA byla zjištěna i nejnižší relativní hmotnost jater ($2,48 \pm 0,26$ g). Jako v případě tělesné hmotnosti, tak i výsledky hmotnosti jater odpovídají nálezům Zhang et al. (2018), kteří nezaznamenali rozdíly v hmotnostech myší exponovaných různou dávkou BPS.

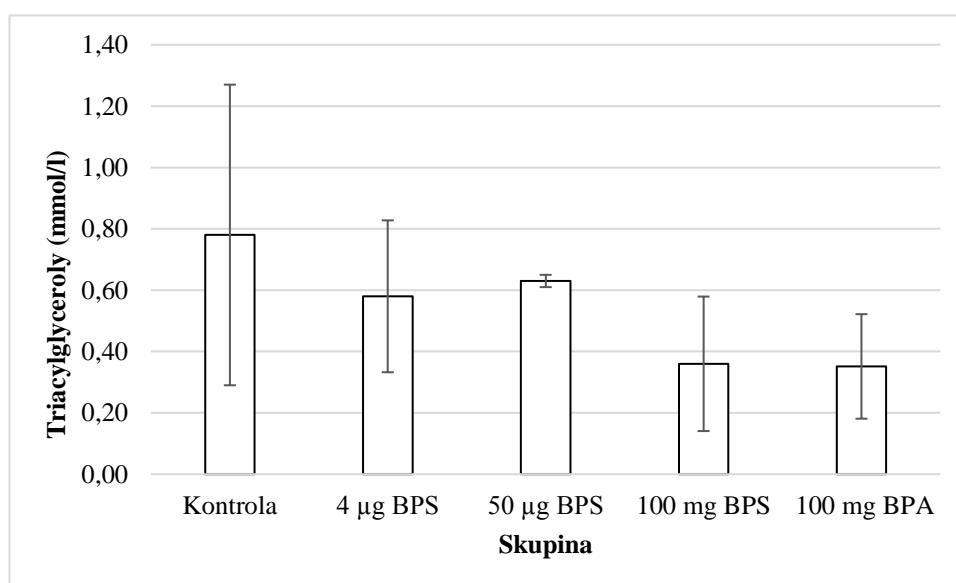
Tabulka 3-1: Hmotnostní parametry experimentálních zvířat

Parametr	Skupina				
	Kontrola	4 µg BPS	50 µg BPS	100 mg BPS	100 mg BPA
Počáteční hmotnost (g)	172,9 ± 12,36	177,87 ± 10,27	174,45 ± 12,89	173,05 ± 6,60	172,23 ± 7,39
Konečná hmotnost (g)	424,95 ± 35,56	423,55 ± 40,23	414,80 ± 33,21	375,05 ± 40,18	380,43 ± 19,63
Absolutní přírůstek hmotnosti (g)	251,98 ± 41,68	245,68 ± 34,45	240,35 ± 22,65	202,00 ± 6,64	208,20 ± 19,72
Absolutní hmotnost jater (g)	11,42 ± 1,55	10,58 ± 1,07	11,02 ± 1,07	9,45 ± 1,51	9,40 ± 0,79
Relativní hmotnost jater	2,69 ± 0,28	2,51 ± 0,23	2,64 ± 0,12	2,51 ± 0,18	2,48 ± 0,26

3.2 Biochemická analýza

3.2.1 Koncentrace triacylglycerolů v krevním séru

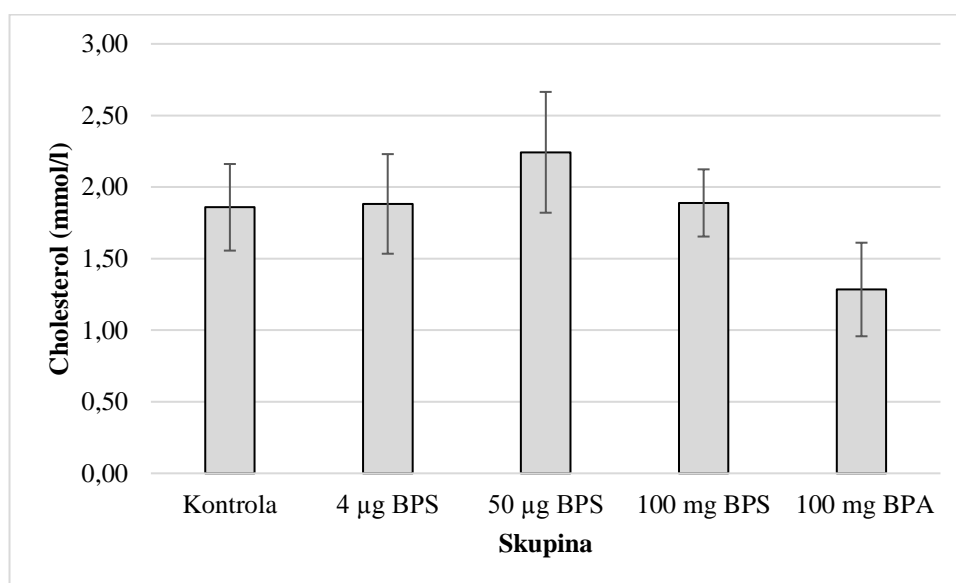
Azevedo et al. (2019) uvádí, že dlouhodobá expozice PBS a BPA vyvolá narušení syntézy a homeostázy lipidů, což vede také ke změně lipidových markerů v krevním séru. Tito autoři pozorovali při dvacetitýdenní expozici 50 μg a 500 μg BPA, BPS/kg živé hmotnosti/den oproti kontrolní skupině vzestup koncentrace triacylglycerolů v krevním séru. Vyšší koncentraci triacylglycerolů zaznamenali u BPS. Vzestup koncentrace triacylglycerolů v krevním séru uvádí rovněž Pal et al. (2017), oproti Azevedo et al. (2019), jejich experiment trval pouze 30 dní, avšak expoziční dávky byly mnohonásobně vyšší (30-120 mg BPS/kg živé hmotnosti/den). Získané výsledky nejsou tedy zcela ve shodě s uvedenými autory. V našem experimentu různé expoziční dávky BPS (BPA) nevedly k vzestupu, ale k poklesu koncentrace triacylglycerolů v krevním séru (Obrázek 3-1). Nejvýraznější pokles byl zaznamenán u skupin 100 mg BPS a BPA ($0,36 \pm 0,22$ respektive $0,35 \pm 0,17$ mmol/l) a naopak nejvyšší u skupiny 50 μg BPS ($0,63 \pm 0,02$ mmol/l). Oproti kontrolní skupině byly koncentrace triacylglycerolů u skupiny 100 mg BPS o 53,8 % a u skupiny 100 mg BPA o 55,13 % nižší. Odlišné výsledky mohou také souviset s použitým nosičem bisfenolů, za který jsme použili slunečnicový olej, Azevedo et al. (2019) vodu a Pal et al. (2017) 20% DMSO. Z tohoto důvodu je i u naší kontrolní skupiny výrazně vyšší hladina triacylglycerolů ($0,78 \pm 0,49$ mmol/l).



Obrázek 3-1: Koncentrace triacylglycerolů v krevním séru

3.2.2 Koncentrace cholesterolu v krevním séru

Pal et al. (2017) uvádí, že expozice BPS může vést ke zvýšení koncentrace cholesterolu v krevním séru indukci biosyntézy periferního cholesterolu, zvyšováním degenerace buněčných membrán v procesu buněčné apoptózy, nebo snížením hladiny HDL lipoproteinů, který přenáší cholesterol z odumřelých buněk do jater k jeho odstranění. Spojitost mezi zvýšenou hladinou cholesterolu v krevním séru a expozicí BPA uvádí také autoři Hong et al. (2016) a Li et al. (2019). V našem experimentu vedla různá expozice BPS ke zvýšení hladiny cholesterolu (Obrázek 3-2). Nejvyšší hladina cholesterolu byla analyzována u skupiny 50 μg BPS ($2,24 \pm 0,23$ mmol/l). U skupin 4 μg BPS ($1,88 \pm 0,42$ mmol/l) a 100 mg BPS ($1,89 \pm 0,33$ mmol/l) zvýšení hladiny nepřevyšovalo 2 % dosažené hodnoty kontrolní skupiny ($1,86 \pm 0,35$ mmol/l). U skupiny exponované BPA i přes značně vysokou koncentraci BPA jsme nezaznamenali vzestup hladiny cholesterolu v krevním séru, ale naopak nejnižší hladinu cholesterolu ze všech skupin ($1,28 \pm 0,15$ mmol/l).

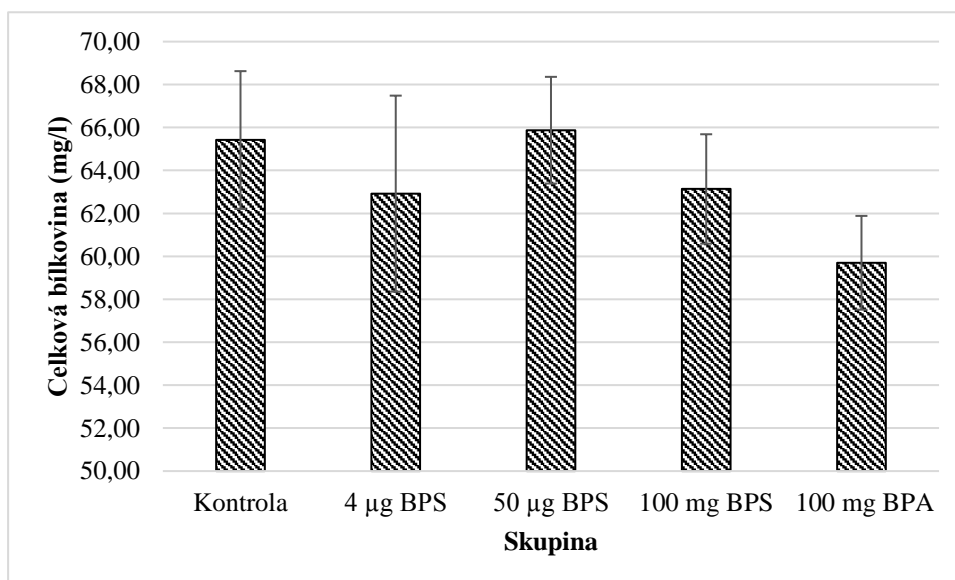


Obrázek 3-2: Koncentrace cholesterolu v krevním séru

3.2.3 Koncentrace celkové bílkoviny v krevním séru

Dopad různých expozičních dávek BPS a BPA na koncentraci bílkoviny a v krevním séru jsou zobrazeny na obrázku 3-3. U kontrolní skupiny byla koncentrace celkové bílkoviny na úrovni $65,42 \pm 4,56$ mg/l. Z grafu je zřejmé, že mimo skupiny 50 μg BPS

(65,88 ± 2,55 mg/l) vedla expozice BPS a BPA k poklesu koncentrace celkové bílkoviny. Oproti kontrolní skupině byl pokles koncentrace u skupiny 4 µg BPS, 100 mg BPS a 100 mg BPA o 3,82 %, 3,42 % respektive 8,74 %. Při porovnání koncentrací skupin 100 mg BPS a BPA je zjevný vyšší negativní účinek BPA než BPS, vzhledem k výrazné variabilitě lze však předpokládat, že mezi těmito skupinami nebude však statisticky významný rozdíl. V případě BPA naše výsledky odpovídají výsledkům Baralić et al. (2020), kteří po čtyřtýdenní expozici 25 mg BPA/kg živé hmotnosti/den pozorovali oproti kontrolní skupině signifikantní pokles koncentrace celkové bílkoviny v krevním séru. Podobně jako u koncentrace triacylglycerolů se naše výsledky neshodují s Pal et al. (2017), kteří zaznamenali se zvyšující se koncentrací (30-120 mg BPS/kg živé hmotnosti/den) vzestup koncentrace celkové bílkoviny v krevním séru.



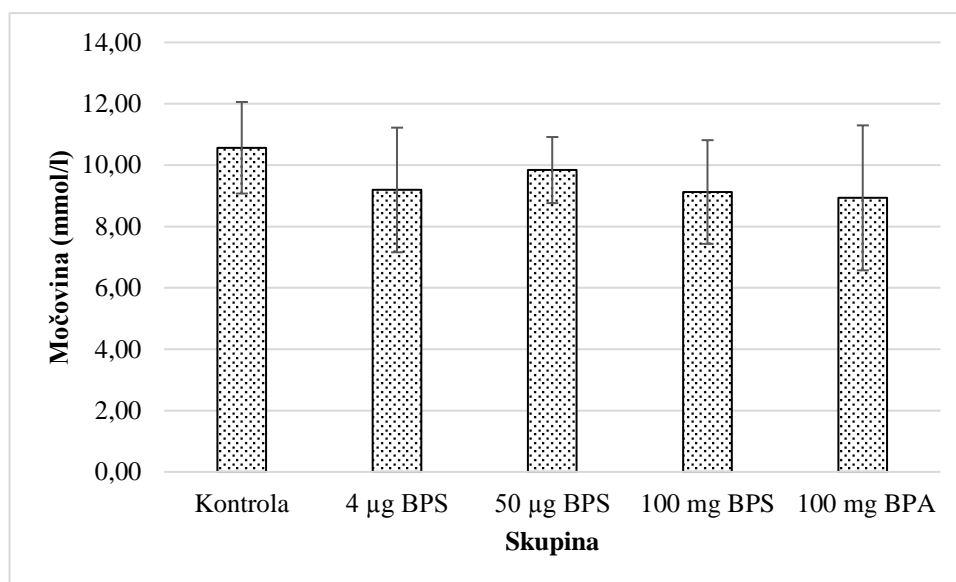
Obrázek 3-3: Koncentrace celkové bílkoviny v krevním séru

3.2.4 Koncentrace močoviny v krevním séru

Močovina představuje konečný produkt metabolismu bílkovin v játrech (Němečková et al., 1991; Murray et al., 2018). Koncentrace močoviny v krvi je závislá na koncentraci proteinů v krmivu, metabolické aktivitě hepatocytů a rovněž na jejím vylučování ledvinami (Němečková et al., 1991). Dle Benson a Paul-Murphy (1999) indikuje nízká hladina močoviny narušení funkce hepatocytů.

Nejvyšší koncentrace močoviny (10,57 ± 2,03 mmol/l) byla analyzována v krevním séru kontrolní skupiny potkanů (Obrázek 3-4). Při porovnání koncentrace celkové bílkoviny a močoviny v krevním séru lze pozorovat podobný dopad BPS

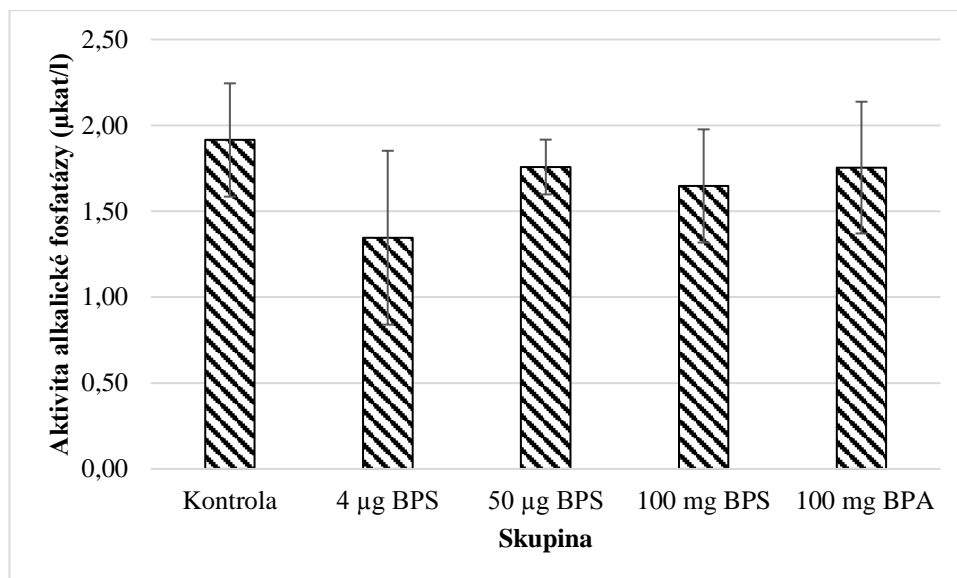
a BPA na tyto dva parametry. Rozdíly koncentrací močoviny v krevním séru však nejsou tak výrazné. Vzhledem k nevýrazným rozdílům v koncentraci močoviny nelze usuzovat negativní dopad námi zvolených expozičních dávek na koncentraci močoviny v krevním séru. Naše výsledky se neshodují s výsledky Pal et al. (2017), kdy tito autoři pozorovali signifikantní vzestup koncentrace močoviny v krevním séru potkanů se vzrůstající koncentrací BPS.



Obrázek 3-4: Koncentrace močoviny v krevním séru

3.2.5 Aktivita alkalické fosfatázy

Enzymatická aktivita alkalické fosfatázy (ALP) spolu s aktivitou s γ -glutamyltransferázy (GMT), alaninaminotrasferázy (ALT) a aspartátaminotrasferázy (AST) slouží k diagnostice poškození jater (Hasan et al., 2018). Dopad bisfenolů na aktivitu ALP je zobrazen na obrázku 3-5. Nejvyšší aktivita ALP byla změřena u kontrolní skupiny ($1,92 \pm 0,51 \mu\text{kat/l}$) a naopak nejnižší u skupiny 4 μg BPS ($1,35 \pm 0,16 \mu\text{kat/l}$). Pal et al. (2017) pozorovali při třicetidenní expoziční dávku 30, 60, a 120 mg PBS/kg živé hmotnosti/den vzestup aktivity ALP se vzrůstající expoziční dávkou. V našem experimentu tento trend nebyl jednoznačně pozorován (Obrázek 3-5). Nejvyšší aktivita ALP byla zjištěna u skupiny 50 μg BPS ($1,76 \pm 0,33 \mu\text{kat/l}$), nikoliv u skupiny 100 mg BPS ($1,65 \pm 0,38 \mu\text{kat/l}$). Naše výsledky se mohou od Pal et al. (2017) lišit z důvodu různých expozičních dávek, ale zejména chronickým působením bisfenolů.



Obrázek 3-5: Aktivita alkalické fosfatázy

3.2.6 Histologické změny jater

Játra jsou zodpovědné za udržení mnoha homeostatických a fyziologických funkcí v organismu. Z podstaty funkce jater, je tento orgán neustále vystaven různým xenobiotikům vstřebaných v intersticiálního traktu (Thoolen et al., 2010). Mnoho xenobiotik je silně lipofilních, proto je jejich exkrece ledvinami velice omezená (Sturgill a Lambert, 1997). Játra dle Sturgill a Lambert (1997) hrají zásadní roli ve zvýšení exkrece xenobiotik a to tím, že transformují xenobiotika (biotransformace) na hydrofilní metabolity. Biotransformace probíhá ve třech fázích (Curtis et al., 2011). Ve fázi I dochází k oxidaci, redukci a hydrolýze. Uvedené procesy vedou ke zvýšené vodorozpustnosti xenobiotik a rovněž ke změně účinku (Sturgill a Lambert, 1997). Na fázi I navazuje fáze II, ve které probíhá sulfatace, metylace a glukuronidace, což vede k dalšímu zvýšení rozpustnosti oxidovaných metabolitů, které jsou následně vylučovány ve fázi III transportéry v membráně hepatocytů (Sturgill a Lambert, 1997; Curtis et al., 2011; Chiang, 2014). Narušení fáze II vede k akumulaci metabolitů z fáze I, v jehož důsledku dochází k poškození hepatocytů, jak na úrovni buněčných membrán, tak i DNA a mitochondrií (Sturgill a Lambert, 1997; Brodanová, 2002; Curtis et al., 2011). Mourad a Khadrawy (2012) se zabývali působení různých dávek BPA na játra. Ze studie uvedených autorů vyplývá, že BPA vyvolává změny zvýšenou produkcí ROS a inhibicí aktivity enzymů eliminující ROS. Snížení aktivity antioxidantních enzymů vyvolané BPA vedoucí k poškození jater uvádí i Bindhumol et al. (2003), Li et al. (2016) a Liu et al. (2016). Výše uvedená produkce ROS a inhibice antioxidantního

systemu hepatocytů byla zjištěna i u strukturálního analogu BPS (Asahi et al., 2010; Korkmaz et al., 2010). Zhang et al. (2018) pozorovali u myši po osmítýdenní expozici BPS (5 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ živé hmotnosti/den) narušení antioxidačního systému hepatocytů a zvýšené peroxidace lipidů. Tito autoři se rovněž zabývali histopatologickými změnami v játrech myši, kde v játrech myši s expoziční dávkou 5 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ živé hmotnosti/den zaznamenali fokální nekrózu hepatocytů a mírnou lymfocytární infiltraci. U dalších skupin s expoziční dávkou 5, 50 a 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ živé hmotnosti/den tyto nálezy nezjistili. Kamel et al. (2018) studovali dopad expozičních dávek 20 a 100 mg BPA/kg živé hmotnosti/den na játra albinotických potkanů. V případě nižší dávky zaznamenali v játrech potkanů mírnou kongesci sinů, vakuolární degeneraci hepatocytů a lymfoidní agregáty. U skupiny s vyšší dávkou pak dilataci sinů, zvýšenou infiltraci zánětlivými buňkami, výrazné Kupfferovy buňky s eozinofilním materiálem. Vakuolární degeneraci hepatocytů, vaskulární kongesci a dilataci sinů popisují i Thoolen et al. (2010) v játrech selat o expoziční dávce 0,5 mg BPA/kg živé hmotnost/den. Kazemi et al. (2017) pozoroval oproti kontrole u myši po třicetipětidenní expozici BPA v dávce 0,5, 0,25 a 0,125 μg BPA/kg živé hmotnosti/den zvýšenou agregaci jader, infiltraci zánětlivých buněk a nekrózu hepatocytů. Autoři také zaznamenali výraznější poškození jater u nejvyšší dávky. V naší studii byla u kontrolní i experimentálních skupin zachována histologická struktura jater. Histologické změny byly s mírnou odlišnou četností pozorovány v játrech jedinců všech skupin, jednalo se zejména o mírnou dilataci sinů, mírnou periportální infiltraci leukocytů a ojedinělý výskyt apoptotických buněk. Výše uvedenou vakuolární degeneraci a nekrózu hepatocytů jsme nepozorovali u žádného z jedinců. V játrech potkanů byla studována rovněž přítomnost glykogenu v cytoplazmě hepatocytů pomocí metody PAS. U kontrolní skupiny a BPS byly PAS pozitivní hepatocyty soustředěny zejména v oblasti centrální arterie. U skupiny 100 mg BPA byla zjištěna výrazně vyšší pozitivita. PAS pozitivní hepatocyty byly patrné jak v oblasti centrální arterie, tak i v periportální oblasti. Naše výsledky se neshodují s autory Khan et al. (2015), kteří u potkanů s expoziční dávkou 150 mg BPA/kg živé hmotnosti/den pozorovali výraznou depleci glykogenu, respektive nízkou PAS pozitivní reakci v cytoplazmě hepatocytů. Depleci glykogenu v hepatocytech jater po expozici BPA uvádí rovněž Thoolen et al. (2010). Studie věnující se dopadu expozice BPS na obsah glykogenu v hepatocytech laboratorních zvířat nejsou četné. Autoři Zhao et al. (2017) a Pal et al. (2017) ve svých studiích prokázali, že BPS vede ke zvýšené glyko-

lýze v játrech zebřiček a potkanů. U výše popsaných patologických změn v játrech uvedení autoři popisují vztah mezi patologickými změnami a biochemickými parametry. Oproti naší studii ve všech biochemických parametrech autoři uvádějí opačnou tendenci. Jedním z možných důvodů by mohl být odlišný nosič BPA a BPS, v našem případě jsme použili slunečnicový olej, další autoři olivový olej, etanol a vodu anebo DMSO. Slunečnicový olej obsahuje přirozené antioxidanty, které by mohly vést k redukci negativních dopadů BPS a BPA.

Závěr

Předložená bakalářská práce se zabývala dopadem desetitýdenní orální expozice BPS (4 µg, 50 µg, 100 mg/kg živé hmotnosti/den) a BPA (100 mg/kg živé hmotnosti/den) na tělesnou hmotnost, hmotnost a morfologickou stavbu jater a na koncentraci triacylglycerolů, cholesterolu, celkové bílkoviny, močoviny a aktivitu alkalické fosfatázy v krevním séru samců potkanů. Získané výsledky neprokázaly jednoznačný negativní dopad BPS a BPA na tělesnou hmotnost potkanů, absolutní přírůstek, absolutní a relativní hmotnost jater. Rovněž nebyly prokázány histopatologické změny v játrech potkanů. V případě biochemických parametrů byl oproti kontrolní skupině zaznamenán pokles koncentrace triacylglycerolů, celkové bílkoviny, močoviny, aktivity alkalické fosfatázy, a naopak vzestup obsahu cholesterolu v krevním séru. Nejvyšší vzestup, respektive nejnižší pokles biochemických parametrů byl zjištěn u skupiny potkanů exponovaných dávkou 50 µg/kg živé hmotnosti/den. Dle předpokládané hypotézy a dostupných literárních údajů nevedly expoziční dávky 100 mg BPS a BPA v našem experimentu k publikovaným histopatologickým změnám jater a biochemickým parametrům, přestože zvířatům byla látka podávána žaludeční sondou. Jisté vysvětlení by mohlo být dáno v nosiči, za který byl použit slunečnicový olej, ve kterém se nacházejí přirozené antioxidanty.

4 Seznam použité literatury

1. Andújar, N. et al. (2019). Bisphenol A Analogues in Food and Their Hormonal and Obesogenic Effects: A Review. *Nutrients*, 11(9):2136.
 2. Almeida, S. et al. (2018). Bisphenol A: Food Exposure and Impact on Human Health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17:1503-1517.
 3. Asahi, J. et al. (2010). Bisphenol A induces endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis in mouse 397 non-parenchymal hepatocytes. *Life Sciences*, 87(13-14):431-438.
 4. Azevedo, L. F. et al. (2019). Global liver proteomic analysis of Wistar rats chronically exposed to low-levels of bisphenol A and S. *Environmentals Research*, 182(109080).
 5. Baker, H. J. et al. (1979). *The Laboratory Rat: Biology and Diseases*. Elsevier, Londýn. ISBN 978-0-12-074901-0.
 6. Baralić, K. et al. (2020). Toxic Effects of the Mixture of Phthalates and Bisphenol A-Subacute Oral Toxicity Study in Wistar Rats. *International journal of environmental research and public health*, 17(3):746.
 7. Balko, J. et al. (2017). *Memorix histologie*. Druhé vydání. Triton, Praha. ISBN 978-80-7553-249-7.
 8. Benson, K. G. a Paul-Murphy, J. R. (1999). Clinical pathology of the domestic rabbit. Acquisition and interpretation of samples. *Medicine and Epidemiology*, 2(3):539-551.
 9. Bindhumol, V. et al. (2003). Bisphenol A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats. *Toxicology*, 188(2-3):117-124.
 10. Bogdanovičová, S. (2016). *Ftaláty v masných výrobcích v závislosti na době skladování a použitém obalu*. Disertační práce, Mendelova univerzita, Agronomická fakulta.
 11. Boorman, G. A. et al. (1990): Liver. In: Eustis, S. L., Boorman, G. A., Harada, T. a Popp, J. A. (Eds.), *Pathology of the Fischer Rat-Reference and Atlas*. První vydání, Academic Press, San Diego, pp. 71-92. ISBN 0-12-115640-0.
 12. Brodanová, M. (2002). Toxické poškození jater – I. díl. *Interní medicína*, 4(12):590-594.
 13. Brodanová, M. a Kordač, V. (1993). *Klinická hepatologie*. První vydání. Grada Avicenum, Praha. ISBN 80-7169-069-4.
 14. Cabaton, N. J. et al. (2011). Perinatal Exposure to Environmentally Relevant Levels of Bisphenol A Decreases Fertility and Fecundity in CD-1 Mice. *Environmental Health Perspectives*, 119(4):547-552.
 15. Calafat, A. M. et al. (2010). Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003–2004. *Environmental Health Perspectives*, 116(1):9–44.
 16. Calsolaro, V. et al. (2017). Thyroid Disrupting Chemicals. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12):1-17.
 17. Canesi, L. a Fabbri, E. (2015). Environmental Effects of BPA: Focus on Aquatic Species. *SAGE journals*, 13(3):1-14.
-

-
18. Corrales, J. et al. (2015). Global Assessment of Bisphenol A in the Environment: Review and Analysis of Its Occurrence and Bioaccumulation. *SAGE journals*, 13(3):1-29.
 19. Curtis, J. O. et al. (2011). Xenobiotic Metabolism, Disposition, and Regulation by Receptors: From Biochemical Phenomenon to Predictors of Major Toxicities. *Toxicological Sciences*, 120(1):S49–S75.
 20. Dolinoy, D. C. et al. (2007). Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *PNAS*, 104(32):13056-13061.
 21. Dooley, J. S. et al. (2018). *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Třinácté vydání. Wiley-Blackwell, Londýn. ISBN: 978-1-119-23754-9.
 22. Edwards, S. et al. (2005). Lymphocyte traffic through sinusoidal endothelial cells is regulated by hepatocytes. *Hepatology*, 41(3):451–459.
 23. EFSA European Food Safety Authority (2015). Bisphenol A [online] [25.3.2021]. Dostupné z: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol>
 24. ECHA European Chemical Agency (2020). Substance Infocard. [online] [24.3.2021]. Dostupné z: <https://echa.europa.eu/cs/substance-information/-/substanceinfo/100.001.137>
 25. Eladak, S. et al. (2015). A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertility and Sterility*, 103(1):11-21.
 26. Eurell, J. A. a Frappier, B. L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. Šesté vydání. Blackwell Publishing, Iowa. ISBN 0-781-7-414-83.
 27. Fic, A. et al. (2013). Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 64:189–200.
 28. Fleisch, A. F. et al. (2010). Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics*, 126(4):760-768.
 29. Gallart-Ayala, H. et al. (2011). Analysis of bisphenols in soft drinks by on-line solid phase extraction fast liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 683(2):227-233.
 30. Glausiusz, J. (2014). Toxicology: The plastics puzzle. *Nature*, 508(7496):306–308.
 31. Gu, J. et al. (2019). Neurobehavioral effects of bisphenol S exposure in early life stages of zebrafish larvae (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 217:629-635.
 32. Hanzlová, J. a Hemza, J. (2006). *Základy anatomie soustavy trávicí, žláz s vnitřní sekrecí a soustavy močopohlavní II*. Druhé vydání. Masarykova univerzita, Brno. ISBN 80-210-3962-0.
 33. Hasan, K. M. M. et al. (2018). Biochemical and histopathological profiling of Wistar rat treated with *Brassica napus* as a supplementary feed. *Food Science and Human Wellness*, 7(21):77-82.
 34. Heimeier, R. A. a Shi, Y. B. (2010). Amphibian metamorphosis as a model for studying endocrine disruption on vertebrate development: Effect of bisphenol A on thyroid hormone action. *General and Comparative Endocrinology*, 168(2):181-189.
-

-
35. Hrubá, D. (2009). Endokrinní disruptory. *Hygiena: časopis pro ochranu a podporu zdraví*, 54(1):23-26.
 36. Hong, S. et al. (2016). Urinary bisphenol A is associated with insulin resistance and obesity in reproductive-aged women. *Clinical Endocrinology*, 86(4):506-512.
 37. Hulinková, P. (2009). *Modulace dioxinového, estrogenního a androgenního receptoru nekoplanárními PCB*. Diplomová práce, Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta.
 38. Chiang, J. Y. L. (2014). Liver Physiology: Metabolism and Detoxification. In: McManus, L. M. a Mitchell R. N. (Eds.), *Pathophysiology of Human Diseases*, Elsevier, San Diego, pp. 1770-1782. ISBN 978-01-238-6457-4.
 39. Chiasson, R. B. (1988). *Laboratory anatomy of the white rat*. Páté vydání. Dubuque, Iowa: W. C. Brown Co. ISBN 0-697-0-464-43.
 40. Chin, K.Y. et al. (2018). A Review on the Effects of Bisphenol A and Its Derivatives on Skeletal Health. *International journal of medical sciences*, 15(10):1043-1050.
 41. Ike, M. et al. (2006). Biodegradation of a variety of bisphenols under aerobic and anaerobic conditions. *Water Science & Technology*, 53(6):153–159.
 42. Inoue, H. et al. (2003). Bisphenol A Glucuronidation and Absorption in Rat Intestine. *Drug metabolism and disposition*, 31(1):140-144.
 43. Jebavý, L. (2011). *Chov laboratorních zvířat*. Česká zemědělská univerzita, Praha. ISBN 978-80-213-2178-6.
 44. Jelínek, F. (1992). *Úvod do patologie laboratorních zvířat*. Stanislav Hojek, Praha.
 45. Jelínek, F. a Jelínek, K. (2006). *Morfologie hospodářských zvířat*. Druhé vydání. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, České Budějovice. ISBN 80-7040-845-6.
 46. Jelínek, P. a Koudela, K. (2003). *Fyziologie hospodářských zvířat*. První vydání. Mendelova univerzita, Brno. ISBN 80-715-7644-1.
 47. Ji, J. et al. (2012). Comparative proteomic analysis of rat hepatic stellate cell activation: a comprehensive view and suppressed immune response. *Hepatology*, 56(1):332-349.
 48. Ji, K. et al. (2013). Effects of Bisphenol S Exposure on Endocrine Functions and Reproduction of Zebrafish. *Environmental Science & Technology*, 47(15):8793-8800.
 49. Johnson, S. et al. (2015). Disruption of Parenting Behaviors in California Mice, a Monogamous Rodent Species, by Endocrine Disrupting Chemicals. *Plos One*, 10(6):1-12.
 50. Kamel, A. H. et al. (2018). The adverse effects of bisphenol A on male albino rats. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 79(6):1-9.
 51. Kapustka, K. et al. (2020). Identification of health risks from harmful chemical agents – review concerning bisphenol A in workplace. *Production Engineering Archives*, 26(2):45-49.
 52. Kazemi, S. et al. (2017). Low dose administration of Bisphenol A induces liver toxicity in adult rats. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 494(1-2):107-112.
-

-
53. Khan, S. et al. (2015). Mitochondrial dysfunction induced by Bisphenol A is a factor of its hepatotoxicity in rats. *Environmental Toxicology*, 31(12):1922-1934.
 54. Kim, J. Y. et al. (2010). Bisphenol A-induced aromatase activation is mediated by cyclooxygenase-2 up-regulation in rat testicular Leydig cells. *Toxicology Letters*, 193(2):200-208.
 55. Knotek, Z. et al. (1999). *Chov a využití pokusných zvířat, II. díl*. První vydání. Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Brno. ISBN 80-85114-69-0.
 56. Korkmaz, A. (2010). Influence of vitamin C on bisphenol A, nonylphenol and octylphenol induced oxidative damages in liver of male rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48(10):2865-2871.
 57. König, H. E. a Liebich, H. G. (2004). *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals*. Schattauer, Stuttgart. ISBN 3-7945-2101-3.
 58. La Merrill, M. A. et al. (2019). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(1):45-57.
 59. Lehmler, H. J. et al. (2018). Exposure to Bisphenol A, Bisphenol F, and Bisphenol S in U.S. Adults and Children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014. *ACS Omega*, 3(6):6523-6532.
 60. Li, Q. et al. (2019). Bisphenol A exposure induces cholesterol synthesis and hepatic steatosis in C57BL/6 mice by down-regulating the DNA methylation levels of SREBP-2. *Food and Chemical Toxicology*, 133(110786).
 61. Li, S. et al. (2016). Insights into the Role and Interdependence of Oxidative Stress and Inflammation in Liver Diseases. *Hindawi Publishing Corporation*, 2016(4234061):1-21.
 62. Liao, Ch. et al. (2012). Bisphenol Analogues in Sediments from Industrialized Areas in the United States, Japan, and Korea: Spatial and Temporal Distributions. *Environmental Science & Technology*, 46(21):11558–11565.
 63. Liu, X. et al. (2016). Toxicological evaluation of advanced glycation end product N ϵ -(carboxymethyl)lysine: Acute and subacute oral toxicity studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 77:65-74.
 64. Löw, P. et al. (2016): Dissection of the Rat (*Rattus norvegicus*). In: Löw, P. et al. (Eds.), *Atlas of Animal Anatomy and Histology*. První vydání, Springer, Cham, pp. 325-399. ISBN 978-3-319-25170-7.
 65. Ma, Y. et al. (2019). The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environmentatl Research*, 176(108575).
 66. Maďa, P. a Fontana, J. (2014). Obecné principy endokrinní regulace. [online] Funkce buněk a lidského těla – multimediální skripta se cvičebnicí [13.3.2021]. Dostupné z: <http://fbt.cz/skripta/xi-regulacni-mechanismy-1-endokrinni-regulace/2-obecne-principy-endokrinni-regulace/>
 67. Martinez-Arguelles, D. B. et al. (2009). In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate decreases mineralocorticoid receptor expression in the adult testis. *Endocrinology*, 150(12):5575-5585.
 68. Mathew, M. S. et al. (2014). Exploring the Interaction of Bisphenol-S with Serum Albumins: A Better or Worse Alternative for Bisphenol A? *The Journal of Physical Chemistry B*, 118(14):3832–3843.
-

-
69. Maynard, R. L. a Downes, N. (2019). *Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research*. Elsevier, Londýn. ISBN 978-0-12-811837-5.
 70. Mourad, I. M. a Khadrawy, Y. A. (2012). The sensitivity of liver, kidney and testis of rats to oxidative stress induced by different doses of Bisphenol A. *International Journal of Life Science & Pharma Research*, 2(2):L19-L28.
 71. Murray, P. A. et al. (2018). *Harper's Illustrated Biochemistry*. Třicáté první vydání. McGraw-Hill Medical, New York. ISBN 978-12-602-8842-1.
 72. Najmanová, I. (2013). *Rizikové látky uvolňující se z plastových lahví*. Diplomová práce, Univerzita Karlova v Praze, Fakulta farmaceutická.
 73. Němečková, A. et al. (1991). *Lékařská chemie a biochemie*. Avicenum, Praha. ISBN 80-201-0114-4.
 74. Novotný, E. et al. (1966). *Veterinární histologie*. První vydání. Státní zemědělské nakladatelství, Praha.
 75. Pal, S. et al. (2017). Bisphenol S impairs blood functions and induces cardiovascular risks in rats. *Toxicology Report*, 4:560-565.
 76. Patisaul, H. B. et al. (2006). Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. *Neurotoxicology and Teratology*, 28(1):111-118.
 77. Petrie, B. et al. (2015). A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Research*, 72:3-27.
 78. Picchiatti, S. et al. (2009). Thyroid disruptor 1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl) ethane (DDT) prevents internalization of TSH receptor. *Cell and Tissue Research*, 336(1):31-40.
 79. Pivnenko, K. et al. (2015). Bisphenol A and its structural analogues in household waste paper. *Waste Management*, 44:39-47.
 80. Poisson, J. et al. (2017). Liver sinusoidal endothelial cells: physiology and role in liver diseases, *Journal of Hepatology*, 66(1):212-227.
 81. Pokoj, P. (2010). *Bisfenol A-jeho vliv na zdraví člověka a životní prostředí*. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická.
 82. Prasanth, G. K. et al. (2010). Bisphenol-A can bind to human glucocorticoid receptor as an agonist: an in silico study. *Journal of Applied Toxicology*, 30: 769-774.
 83. Ribeiro, E. et al. (2017). Occupational Exposure to Bisphenol A (BPA): A Reality That Still Needs to Be Unveiled. *Toxics*, 5(3):22.
 84. Reece, W. O. (2010). *Fyziologie a funkční anatomie domácích zvířat*. Druhé vydání. Grada, Praha. ISBN 978-80-247-3282-4.
 85. Rezg, R. et al. (2018). Effects of Bisphenol S on hypothalamic neuropeptides regulating feeding behavior and apelin/APJ system in mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 161:459-466.
 86. Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 42:132-155.
 87. Rochester, J. R. a Bolden, A. L. (2015). Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitute. *Environmental Health Perspectives*, 123(7):643-650.
-

-
88. Samuelson, D. A. (2006). *Textbook of Veterinary Histology*. První vydání. Saunders, St. Louis. ISBN 978-072-1681-740.
 89. Senjen, R. a Azoulay, D. (2008). Blissfully unaware of Bisphenol A. *Friends of the Earth*, 10:1-29.
 90. Shibata, N. et al. (2002). Male-specific suppression of hepatic microsomal UDP-glucuronosyl transferase activities toward sex hormones in the adult male rat administered bisphenol A. *Biochemical Journal*, 368(3):783–788.
 91. Schug, T. T. et al. (2012): Bisphenol A. In: Schecter, A. (Eds.), *Dioxins and Health: Including Other Persistent Organic Pollutants and Endocrine Disruptors*. Třetí vydání, Wiley, New York, pp. 381-414. ISBN 978-0-470-60529-5.
 92. Silva, B. S. et al. (2019a). Effects of maternal bisphenol A on behavior, sex steroid and thyroid hormones levels in the adult rat offspring. *Life sciences*, 218:253-264.
 93. Silva, B. S. et al. (2019b). Short and long-term effects of bisphenol S (BPS) exposure during pregnancy and lactation on plasma lipids, hormones, and behavior in rats. *Environmental Pollution*, 250:312-322.
 94. Song, Y. et al. (2017). Metabolism of bisphenol S in mice after oral administration. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 32(6):495-502.
 95. Sturgill, M. C. a Lambert, G. H. (1997). Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clinical Chemistry*, 43(8):1512-1526.
 96. Suckow, M. A. et al. (2005). *The Laboratory Rat*. Druhé vydání. Elsevier, Londýn. ISBN 978-0-12-074903-4.
 97. Suckow, M. A. et al. (2019). *The Laboratory Rat*. Třetí vydání. Elsevier, Londýn. ISBN 978-0-12-814338-4.
 98. Thoene, M. et al. (2020). Bisphenol S in Food Causes Hormonal and Obesogenic Effects Comparable to or Worse than Bisphenol A: A Literature Review. *Nutrients*, 12(2):532.
 99. Thoolen, B. et al. (2010). Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Hepatobiliary System. *Toxicologic pathology*, 38(7S):5S-81S.
 100. Tichý, F. et al. (2004). *Histologie – Mikroskopická anatomie*. Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Brno. ISBN 80-730-5495-7.
 101. Treuting, P. M. et al. (2017). *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse, Rat, and Human Atlas*. Druhé vydání. Elsevier, Londýn. ISBN 978-0-12-802900-8.
 102. Ullah, A. et al. (2018). Bisphenol A and its analogs bisphenol B, bisphenol F, and bisphenol S: Comparative in vitro and in vivo studies on the sperms and testicular tissues of rats. *Chemosphere*, 209:508-516.
 103. Ullah, A. et al. (2016). Effect of bisphenol S exposure on male reproductive system of rats: A histological and biochemical study. *Chemosphere*, 158:383-391.
 104. Vaňhara, P. et al. (2018). *Guide to General Histology and Microscopic Anatomy*. Masaryk University Press, Brno. ISBN 978-80-210-8453-7.
 105. Villeneuve, D. L. et al. (2012). Ecotoxicogenomics to support ecological risk assessment: a case study with bisphenol A in fish. *Environmental Science & Technology*, 46:51-59.
-

-
106. Viñas, R. a Watson, Ch. S. (2013). Bisphenol S Disrupts Estradiol-Induced Nongenomic Signaling in a Rat Pituitary Cell Line: Effects on Cell Functions. *Environmental Health Perspectives*, 121(3):82.
 107. Watson, Ch. S. et al. (2005). Steroids Signaling from the membrane via membrane estrogen receptor- α : Estrogens, xenoestrogens, and phytoestrogens. *Steroids*, 70(5-7):364-371.
 108. Wolstenholme, J. T. et al. (2011). The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Hormones and Behavior*, 59(3):296-305.
 109. Wu, L. H. et al. (2018). Occurrence of bisphenol S in the environment and implications for human exposure: A short review. *Science of The Total Environment*, 615:87-98.
 110. Xu, X. B. et al. (2014). Bisphenol A regulates the estrogen receptor alpha signaling in developing hippocampus of male rats through estrogen receptor. *Hippocampus*, 24(12):1570-1580.
 111. Yin, N. et al. (2015). Assessment of Bisphenol A (BPA) neurotoxicity *in vitro* with mouse embryonic stem cells. *Journal of Environmental Sciences*, 36:181-187.
 112. Yıldız, N. a Barlas, N. (2013). Hepatic and renal functions in growing male rats after bisphenol A and octylphenol exposure. *Human & Experimental Toxicology*, 32(7):675-686.
 113. Zamrazil, V. a Čeřovská, J. (2014). *Jod a štítná žláza-Optimální přívod jodu a poruchy z jeho nedostatku*. Mladá fronta a. s., Praha. ISBN 978-80-204-3302-2.
 114. Zhang, Y. F. et al. (2020). Cardiovascular toxicity and mechanism of bisphenol A and emerging risk of bisphenol S. *Science of The Total Environment*, 723(137952):1-17.
 115. Zhang, Z. et al. (2018). Subchronic bisphenol S exposure affects liver function in mice involving oxidative damage. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 92:138-144.
 116. Zhao, Ch. et al. (2017). Bisphenol S exposure modulate macrophage phenotype as defined by cytokines profiling, global metabolomics and lipidomics analysis. *Science of The Total Environment*, 592:357-365.
 117. Žalmanová, T. et al. (2016). Story of Bisphenol S – Steps from Bad to Worse. *Antropologia integra*, 2016(7):7-12.
-

Seznam obrázků

Obrázek 1-1: Hlavní charakteristiky endokrinních disruptorů (La Merrill et al., 2019)	13
Obrázek 1-2: Bisfenoly s prokázanou hormonální disruptční aktivitou (Gallart-Avala et al., 2011)	14
Obrázek 1-3: Uložení orgánů v těle potkan (Treuting et al., 2017)	17
Obrázek 1-4: Ventrální pohled na hlavu potkana s odstraněnou dolní čelistí (Maynard a Downes, 2019)	18
Obrázek 1-5: Uložení jater v dutině břišní (Lów et al., 2016)	22
Obrázek 1-6: Makroskopická stavba jater (Maynard a Downes, 2019)	23
Obrázek 3-1: Koncentrace triacylglycerolů v krevním séru	35
Obrázek 3-2: Koncentrace cholesterolu v krevním séru	36
Obrázek 3-3: Koncentrace celkové bílkoviny v krevním séru	37
Obrázek 3-4: Koncentrace močoviny v krevním séru	38
Obrázek 3-5: Aktivita alkalické fosfatázy	39

Seznam tabulek

Tabulka 2-1: Rozdělení skupin zvířat	27
Tabulka 2-2: Postup barvení hematoxylin-eozin	29
Tabulka 2-3: Postup barvení PAS	30
Tabulka 3-1: Hmotnostní parametry experimentálních zvířat	34

Seznam použitých zkratek

ALP	Alkalická fosfatáza
ALT	Alaninaminotrasferáza
AST	Aspartátaminotransferáza
BP	Bisfenoly
BPA	Bisfenol A
BPS	Bisfenol S
CB	Celková bílkovina
CpG	Cytosinguaninové dinukleotidy
DDE	Dichlorodifenyldichlirorethylen
DDT	Dichlorodifenyiltrichlorethan
DEHP	Di (2-ethylhexyl) ftalát
DES	Diethylstilbestrol
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DSMO	Dimethylsulfoxid
EDC	Endokrinní disruptory
EFSA	Evropský úřad pro bezpečnost potravin
ECHA	Evropská agentura pro chemické látky
ER	Estrogenní receptory
EU	Evropská unie
GMT	γ -glutamyltransferáza
HDL	<i>High density lipoprotein</i> (vysokodenzitní lipoprotein)
HE	Hematoxylin – eozin
MR	Mineralokortikoidní receptor
NIH	<i>National Institutes of Health</i> (Národní institut zdraví)
NIS	Natrium jodidový symportér
NOAEL	<i>No Observable Adverse Effect Level</i> (hodnota bez pozorovaných nepřímých účinků)
PAS	<i>Periodic Acid Schiff</i> (kyselina jodistá Shiffovo reagens)
PBDEs	Polybromované difenylethery
PCBs	Polychlorované bifenyly
RNA	Ribonukleová kyselina
ROS	Reaktivní formy kyslíku

SRC1	Koaktivátor steroidních hormonů
TH	Hormony štítné žlázy
TSH	Thyreotropní hormon
T4	Thyroxin
